الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الشهيد حمة لخضر-الوادي

كلية العلوم الدقيقة

قسم الكيمياء

مذكرة تخرج لنيل شهادة دكتوراه في الكيمياء

تخصص: كيمياء تحليلية

بعنوان

نمذجة جزيئية لدراسة الخصائص الفيزيو- كيميائية لمركبات حلقية غير متجانسة ذات فعالية بيولوجية

إعداد الطالبة: دركي نور الهدى

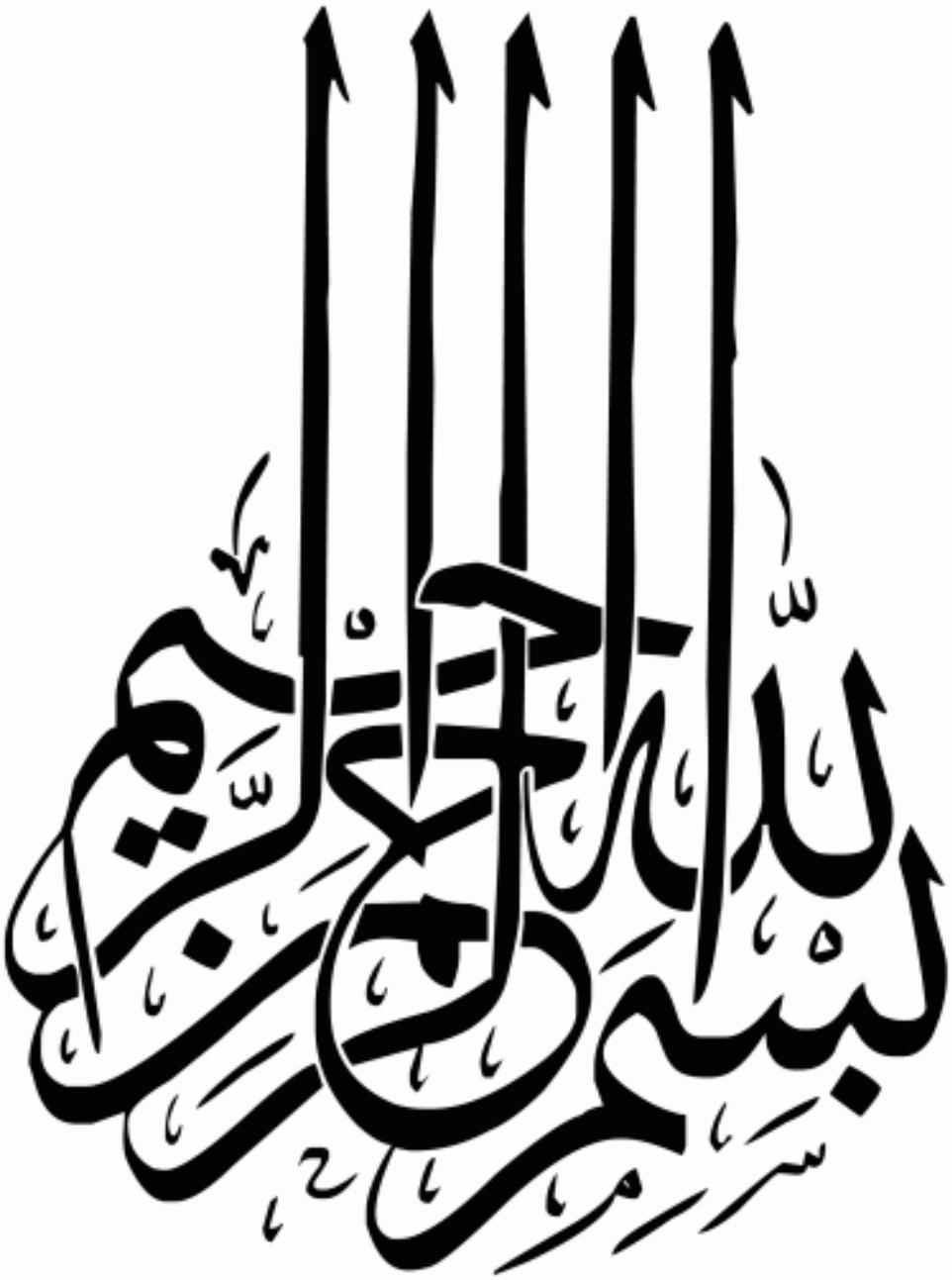
تاريخ المناقشة:

13/02/2025

أعضاء لجنة المناقشة:

العانز التهامي	أستاذ التعليم العالي	جامعة الشهيد حمة لخضر- الوادي	رئيسا
كراسع عائشة	أستاذ محاضر أ	جامعة الشهيد حمة لخضر- الوادي	مشرفا
احمادي رضا	أستاذ التعليم العالي	جامعة الشهيد حمة لخضر- الوادي	مساعد المشرف
زواري أحمد رشيدة	أستاذ محاضر أ	جامعة الشهيد حمة لخضر- الوادي	مناقشا
مازري راضية	أستاذ محاضر أ	جامعة محمد خيضر- بسكرة	مناقشا
وصاف مباركة	أستاذ محاضر أ	جامعة محمد خيضر- بسكرة	مناقشا

السنة الجامعية: 2025/2024


بسم الله الرحمن الرحيم

الإهداء

و آخر دعواهم أن الحمد لله رب العالمين

عظم المراد فهان الطريق

فجاءت لذة الوصول .. لتمحي مشقة السنين

إلى منارة العلم .. إلى سيد الخلق إمام المرسلين ..الأمي الذي علم لمتعلمين

(سيدنا محمد صلى الله عليه و سلم)

إلى النور الذي أنار دربي و السراج الذي لا ينطفئ نوره و الذي بذل جهد السنين من أجل أن أعتلي سلالم النجاح إلى من أحمل اسمه بكل فخر و إلى من حصد الأشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم لطالما عاهدته بهذا النجاح ها أنا أتممت وعدي و أهديته إليك: والدي الغالي

إلى من تملك جنة تحت القدم إلى ملاكي الطاهر و قوتي بعد الله، داعمتي الأولى و الأبديه ...إلى التي أبصرت بها طريق حياتي و إعتزازي بذاتي إلى التي جاورت قلبها قبل أن تراني عيناها إلى أعظم لفظ تلفظت به شفتاي الى من تلمس خطواتي برضاها إلى نور عيني و ضياء حياتي: أمي الحبيبة

أدامكم الله ملوكا في عرش قلبي

وحفظكم ملاذا إليه أنتمي

إلى ضلعي الثابت وأمان أيامي إلى الكتف والسند الذي لا يميل

إلى من شد الله به عضدي فكان لي خير معين: أخي العزيز

إلى روعة الحياة ومن أوجدوا بنفسي الأمنيات

إلى من وهبني الله نعمة وجودهم في الحياة: أخواتي وزوجة أخي

وإلى الروح التي سكنت روحي براعم بيتنا أبناء أخي وأبناء أخواتي

إلى أحسن من عرفني بهم القدر إلى من جعلهن الله أخواتي في الله: صديقاتي

الشكر والعرفان

قال تعالى (ومن يشكر فإنما يشكر لنفسه) (لقمان :12)

وقال رسوله الكريم: من لا يشكر الناس لا يشكره الله

أحمد الله تعالى حمدا كثيرا طيبا مباركا ملئ السموات والأرض على ما أكرمني به من إتمام هذه الأطروحة التي أرجو أن تنال رضاه

أتوجه بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى كل من:

إلى مصدر الدعم و العطاء الدائم، إلى من قال فيهما تعالى (و قل ربي إرحمهما كما ربياني صغيرا)(الإسراء:24) والدي الكريمان

وإلى من كانوا بفكرهم علماء، وبتواضعهم رفعاء، بتدافعهم كبراء أساتذتي الكرام كل باسمه ولقبه

كل الشكر والتقدير إلى أستاذة الدكتورة كراسع عائشة مشرفة على هذه االأطروحة التي مدت لي يد العون، وذللت لي كل عسير، و أخذت بيدي بينما أخطو خطواتي الأولى في هذا الميدان الواسع، أسأل الله أن يجزيها بإحسانها إحسانا و أن ينفع بعلمها البلاد والعباد

كما أتقدم بجزيل الشكر والعرفان إلى مساعد المشرف الأستاذ الدكتور لحمادي رضا على ما قدمه من توجيهات و معلومات قيمة ساهمت في إثر موضوع دراستنا بجوانبها المختلفة

أتقدم بخالص الشكر والتقدير إلى أستاذ الدكتور بلعيدي صلاح على كل ما قدمه لنا ودعمه المستمر، وتوجيهاته القيمة

إلى أساتذتي الأفاضل أعضاء لجنة المناقشة الأستاذ الدكتور لعانز التهامي والدكتورة زواري أحمد رشيدة والدكتورة مازري راضية والدكتورة مباركة وصاف على شرف مناقشتهم لبحثي هذا، فلهم الشكر والعرفان المسبق على مجمل نصائحهم وتوجيهاتهم التي ستنير دربي العلمي

والى كل من علمني حرفا أصبح سنا برقه يضئ الطريق أمامي...

أدعو الله عز و جل أن يجازيهم عنا خير الجزاء

ملخص

Abstract

ملخص

يُعد مرض السكري من النوع الثاني أحد أكثر الأمراض المزمنة انتشارًا على مستوى العالم، وأثبتت العديد من الدراسات فعالية مشتقات Thiazolidine-2,4-dione (TDZ) في تثبيط البروتين PTP1B الذي يعتبر منظم سلبي لمسار إشارات الأنسولين، حيث يقوم بإزالة مجموعة الفوسفات من مستقبلات الأنسولين والركائز المرتبطة بها، مما يقلل من نشاط مسار الإشارة وبالتالي يضعف استجابة الخلايا للأنسولين . وعليه فإن تثبيط PTP1B قد يساعد في تعزيز حساسية الإنسولين عن طريق الحفاظ على نشاط مسار إشارات الإنسولين لفترة أطول.

تهدف هذه الأطروحة إلى تصميم وتطوير مشتقات جديدة من مركبات Thiazolidine-2,4-dione (TDZ) بخصائص دوائية واعدة لعلاج داء السكري من النوع الثاني، وذلك بالاعتماد على تقنيات تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب (CADD).

في البداية، قمنا في هذه الدراسة بتحليل العلاقة الكمية بين البنية والفعالية البيولوجية (QSAR) لـ 27 مشتقًا من 5-(substituted benzylidene) Thiazolidine-2,4-dione، باستخدام التحليل الإحصائي الخطي المتعدد (MLR). للتحقق من دقة النموذج وموثوقيته، تم تطبيق طريقة (LOO)، إلى جانب معاملات إحصائية متقدمة، واختبار Yالعشوائي، وتحديد مجال قابلية التطبيق، مما أكد كفاءة النموذج في التنبؤ بالنشاط البيولوجي للمركبات الجديدة ضمن هذه السلسلة.

في الخطوة التالية، تم تصميم سبعة مشتقات جديدة من مركبات 5-(substituted benzylidene) Thiazolidine-2,4-dione مع التنبؤ بقيم pIC_{50} لها اعتمادًا على نموذج QSAR المطور، وباستخدام المركب 7e(ref)كقالب مرجعي، حيث أظهرت دراسة الالتحام الجزيئي المضاد للبروتين PTP1B ان المركبات المصممة تمتلك طاقات ارتباط حرة أفضل مقارنة بالمركب المرجعي 7e(ref).

و قد تم تقييم المركبات المصممة من خلال دراسات الخصائص الدوائية وADMET، حيث تبين توافقها مع المعايير المعتمدة للاستخدام البشري دون تسجيل آثار جانبية. كما تم توقع النشاط البيولوجي المحتمل لهذه المركبات عبر أداة PASS. علاوة على ذلك، تم إجراء تحليل DFT لتقييم ثباتها البنيوي وفاعليتها الكيميائية، وأكدت محاكاة الديناميكا الجزيئية للمركب 11c استقراره في بيئة مشابهة للظروف البيولوجية.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري من النوع الثاني، Thiazolidine-2,4-dione (substituted benzylidene)-5، بروتين PTP1B، نموذج QSAR، الالتحام الجزيئي، ADMET، PASS، DFT، الديناميكا الجزيئية.

Abstract

Type 2 diabetes is one of the most prevalent chronic diseases worldwide. Many studies have proven the effectiveness of Thiazolidine-2,4-dione (TDZ) derivatives in inhibiting PTP1B protein, which is a negative regulator of the insulin signaling pathway. PTP1B removes phosphate groups from insulin receptors and their associated substrates, reducing the activity of the signaling pathway and thereby impairing the cellular response to insulin. Therefore, PTP1B inhibition may help enhance insulin sensitivity by maintaining insulin signaling activity for a longer period.

This thesis aims to design and develop new derivatives of Thiazolidine-2,4-dione (TDZ) compounds with promising pharmacological properties for the treatment of type 2 diabetes, relying on computer-aided drug design (CADD) techniques.

Initially, this study performed a quantitative structure-activity relationship (QSAR) analysis of 27 derivatives of 5-(substituted benzylidene) Thiazolidine-2,4-dione using multiple linear regression (MLR) statistical analysis. To verify the accuracy and reliability of the model, the leave-one-out (LOO) method was applied, along with advanced statistical metrics, random Y-test, and applicability domain determination, confirming the model's efficiency in predicting the biological activity of new compounds in this series.

In the next step, seven new derivatives of 5-(substituted benzylidene) Thiazolidine-2,4-dione were designed, with predicted pIC_{50} values based on the developed QSAR model, using compound 7e(ref) as a reference template. Molecular docking studies against the PTP1B protein showed that the designed compounds exhibited better free binding energies compared to the reference compound 7e(ref).

The designed compounds were evaluated through pharmacokinetic and ADMET studies, demonstrating their compliance with established criteria for human use without adverse side effects. Potential biological activity was predicted using the PASS tool. Additionally, a DFT analysis was performed to assess their structural stability and chemical efficacy, and molecular dynamics simulations of compound 11c confirmed its stability in a biological-like environment.

Key Word: Type 2 diabetes, 5-(Substituted Benzylidene) Thiazolidine-2,4-dione, PTP1B protein, QSAR Model, Molecular Docking, ADMET, PASS, DFT, Molecular Dynamics.

قائمة الأشكال

الفصل الأول

الشكل (1.I): أنواع مرض السكري.....6
الشكل (2.I): انتشار مرض السكري من النوع الثاني (T2DM) في العالم 7
الشكل (3.I): البنية التوضحية لبروتين PTP1B 9
الشكل (4.I): مسار إشارات الأنسولين ودور لبروتين PTP1B.....11
الشكل (5.I): صيغة الكيميائية لـ Thiazolidine-2,4-dione(TZD).....13
الشكل (6.I): التطور الزمني لمركبات الـ TZD في علاج مرض السكري 14
الشكل (7.I): الصيغ الكيميائية لمركبات الـTZD المستخدمة سريرياً في علاج مرض السكري من النوع الثاني..15
الشكل (8.I): المواقع التفاعلية المختلفة لمركبات الـ TZD.....15
الشكل (9.I): تحضير مركب الـ TZD باستخدام Thiourea و 2-Chloroacetic acid.....16
الشكل (10.I): تحضير مركب الـ TZD باستخدام Thiosemicarbazone مع Ethyl 2-chloroacetate..16
الشكل (11.I): تحضير مركب الـ TZD باستخدام Thiocarbamate و2 -Chloroacetic acid.....17
الشكل (12.I): استبدال NH- بمجموعة Alkylأو Aryl halides 17
الشكل (13.I): تحضير مشتقات TDZ باستخدام Acid bromoacetic أو Bromoacetyl chloride.....18
الشكل (14.I): تفاعل تكاثف Knoevenagel لـ TDZ مع Aldehydes.....18

الفصل الثاني

الشكل (1.II): تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب (CADD).....28
الشكل (2.II): أنواع تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب (CADD).....29
الشكل (3.II): نموذج دراسة العلاقة بين البنية و الفعالية.....31
الشكل (4.II): الالتحام الجزيئي.....38
الشكل (5.II): التفاعلات المرتبطة وغير المرتبطة التي تشكل حقول القوة.....43

الفصل الثالث

الشكل (1.III): الدراسات الحاسوبية التـي أجريت لإختبار مشتقات 5-(substituted benzylidene) thiazolidine-2,4-dione.....58
الشكل (2.III): تمثيل بياني يربط بين القيم المتوقعة للنشاط البيولوجي بدلالة القيم التجريبية.....69
الشكل (3.III): تمثيل بياني يربط بين القيم المتبقية بدلالة القيم التجريبية.....80
الشكل (4.III): مخطط Williams يوضح البقايا المعيارية والرافعات لنموذج QSAR 71
الشكل (5.III): المركبات المصممة وقيم الـ pIC_{50} المتوقعة لها.....73

الشكل (6.III): بنية 3D لوضعية إعادة الإلتحام يمثل الوضع المعاد إلتحامها باللون الأصفر، بينما يتم الإشارة إلى الوضع الأصلي باللون الرمادي 73

الشكل (7.III): التفاعلات الجزيئية 2D للربائط المصممة 11a–g والربيطة المرجعية 7e(ref) تجاه لبروتين PTP1B (PDB:2CNG).....75

الشكل (8.III): رادار التوافر البيولوجي للمركبات المصممة والمركب المرجعي.....77

الشكل (9.III): سطح الكمون الإلكتروستاتيكي الجزيئي للمركبات المصممة 11a–g والمركب المرجعي 7e(ref).....80

الشكل (10.III): المدارات الحدودية HOMO وLUMO والكثافة الحالات الكلية DOS للمركبات المصممة 11b و11f.....82

الشكل (11.III): مخططات الانحراف الجذري التربيعي المتوسط (RMSD) حيث(A) للبروتين 2CNG،(B) الربيطة المتبلور- 2CNG و(C) 2CNG-11c 83

الشكل (12.III): مخططات تذبذب الجذر التربيعي المتوسط (RMSF) للبروتين 2CNG (A)، الربيطة المتبلور- 2CNG (B)و (C) 2CNG-11c.....84

الشكل (13.III): التفاعلات بين البروتين 2CNG والربيطة المتبلور.....85

الشكل (14.III): التفاعلات بين البروتين 2CNG والمركب 11c.....85

قائمة الجداول

الفصل الأول

الجدول (1.I): القيم المرجعية لتشخيصT2DM 8
الجدول (2.I): بعض مشتقات الـ TDZ والفعالية البيولوجية المرتبطة بها..... 19

الفصل الثاني

الجدول (1.II): أنواع البيانات البيولوجية المستخدمة في تحليل QSAR..... 31
الجدول (2.II): المعلمات الإحصائية للتحقق المتقاطع..... 35

الفصل الثالث

الجدول (1.III): البنية الكيميائية والفعالية البيولوجية التجريبية لمشتقات 5-(substituted benzylidene) thiazolidine-2,4-dione..... 59
الجدول (2.III): الواصفات المستخدمة في هذه الدراسة..... 61
الجدول (3.III): قيم الواصفات الجزيئية المستخدمة في تحليل QSAR..... 62
الجدول (4.III): معلومات حول المستقبل 2CNG..... 65
الجدول (5.III): المعلمات الكيميائية الكمومية..... 66
الجدول (6.III): المعلمات التحقق من النموذج QSAR..... 68
الجدول (7.III): قيم الأنشطة البيولوجية التجريبية والمتوقعة والمتبقية لمشتقات 5-(substituted benzylidene) Thiazolidine -2,4-dione باستخدام نموذج QSAR..... 69
الجدول (8.III): نتائج الاختبار التوزيع العشوائي Y..... 70
الجدول (9.III): نتائج الالتحام للربيطات المصممة والربيطة المرجعية مع مستقبل البروتين PTP1B (PDB: 2CNG)..... 74
الجدول (10.III): الخصائص الفيزيائية والكيميائية والتوافر البيولوجي للمركبات المصممة 11a–g والمركب المرجعي 7e(ref)..... 76
الجدول (11.III): نتائج التنبؤ بالسمية للمركبات المصممة..... 78
الجدول (12.III): النتائج من برنامج VEGA QSAR 78
الجدول (13.III): التنبؤ بالنشاط البيولوجي للمركبات المصممة 11a–g باستخدام خادم الويب PASS..... 79
الجدول (14.III): طاقات المدارات الحدودية وقيم المعلمات الكيميائية الكمومية للمركبات المصممة..... 81

قائمة الرموز

AD	مجال قابلية التطبيق.	Applicability domain.
ADME	الامتصاص، التوزيع، الأيض والإفراز.	Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination.
ADMET	الامتصاص، التوزيع، الأيض، الإفراز والسمية .	Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination, And Toxicity.
Akt	بروتين كيناز B.	Protéine Kinase B.
CADD	تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب.	Computer Aided Drug Design.
DFT	نظرية الكثافة الوظيفية.	ىئ Functional Theory.
DMF	ثنائي ميثيل فورماميد.	N,N-Diméthylformamide.
ER	الشبكة الإندوبلازمية.	Endoplasmic Reticulum.
FDA	إدارة الغذاء والدواء الأمريكية.	Food and Drug Administration.
FPG	فحص سكر الدم الصائم.	Fasting plasma glucose.
GGA	تقريبات التدرج المعممة.	Generalized Gradient Approximation.
GLUT4	ناقل الجلوكوز من النوع 4.	Glucose Transporter Type 4.
HbA1c	اختبار الهيموغلوبين الغليكوزيلاي.	Haemoglobin A1c.
HF	هارتري-فوك.	Hartree-Fock.
HOMO	المدار الجزيئي الأعلى مشغول.	Highest Occupied Molecular Orbital.
IC_{50}	التركيز المثبط نصف النصفى.	Half maximal Inhibitory Concentration.
IR	مستقبل الأنسولين.	Insulin receptor.
IRS	ركائز مستقبل الأنسولين.	Insulin receptor substrate.
LBDD	تصميم الأدوية المبني على الربيطة.	Ligand-based drug design.
LDA	تقريبات الكثافة الموضعية .	Local Density Approximations.
LOO	التحقق المتقاطع لإبقاء على واحد.	Leave One Out.
LUMO	المدار الجزيئي الأقل مشغول.	Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
MD	الديناميكا الجزيئية .	Molecular Dynamics.
MLR	الانحدار الخطي المتعدد.	Multiple Linear Regressions.
MM	ميكانيكا الجزيئة.	Molecular Mechanics.
MESP	سطح الكمون الإلكتروستاتيكي الجزيئي.	The molecular electrostatic potential

Nuclear Magnetic Resonance.	الرنين المغناطيسي النووي.	NMR
Number of molecules, volume and temperature are constant.	مجموعة متساوي الضغط -الحرارة.	NPT
Number of particles, Volumeand Energy are constant.	مجموعة الدقيقة.	NVE
Number of molecules, pressure temperature are constant.	المجموعة الأساسية.	NVT
Oral Glucose Tolerance Test.	اختبار تحمل الغلوكوز.	OGTT
Prediction of Activity Spectra For Substances.	التنبؤ بطيف النشاط البيولوجي.	PASS
Protein data bank.	بنك بيانات البروتين.	PDB
Protéine kinase C.	بروتين كينازC.	PKC
Protein Tyrosine Kinase.	بروتين تيروزين كيناز.	PTK
Protein Tyrosine Phosphatases.	بروتين تيروزين فوسفاتيز.	PTP
Protein Tyrosine Phosphatase 1B.	بروتين تيروزين فوسفاتيز 1B.	PTP1B
Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 1.	بروتين التيروزين الفوسفاتيز غير المستقبل من النوع 1.	PTPN1
Quantitative Structure Activity Relationship.	العلاقة الكمية بين البنية والنشاط.	QSAR
Radius of gyration.	نصف قطر الدوران.	Rg
Root-mean-square deviation.	الانحراف الجذري المتوسط.	RMSD
Root-mean-square fluctuation.	انحراف الجذر المتوسط التقلبات.	RMSF
Reactive oxygen species.	أنواع الأكسجين التفاعلية.	ROS
Structure-based drug discovery.	تصميم الأدوية المبني على البنية.	SBDD
Type 1 Diabetes mellitus.	مرض السكري من النوع الأول .	T1DM
Type 2 Diabetes mellitus.	مرض السكري من النوع الثاني.	T2DM
Thiazolidine-2,4-dione.	تيازوليدين-4،2 -ديون.	TZD
X-ray diffraction.	حيود الأشعة السينية.	XRD
Tryptophan–Proline–Aspartate.	التربتوفان – البرولين – الأسبارتات.	WPD

فهرس المحتويات

الإهداء I
الشكر والعرفان I
ملخص IV
Abstract V
قائمة الأشكال VI
قائمة الجداول VIII
قائمة الرموز IX
مقدمة عامة 1
مراجع 4

الفصل الأول

I.1. مقدمة 6
I.2.مرض السكري من النوع الثاني(T2DM) 7
I .1.2. تعريف مرض السكري من النوع الثاني(T2DM) 7
I .2.2. علم الأوبئة لمرض السكري من النوع الثاني (T2DM) 7
I.3.2. تشخيص مرض السكري من النوع الثاني(T2DM) 8
I.3. بروتين التيروزين فوسفاتاز 1B(PTP1B) 8
I.1.3. بنية بروتين التيروزين فوسفاتاز 1B (PTP1B) 8
I.1.1.3. المجال التحفيزي الطرفي N 9
I.2.1.3. المجال التنظيمي 9
I.3.1.3. المجال الغشاء الطرفي الكربوكسيلي 10
I.2.3. دور PTP1B في إشارات الأنسولين لمرض السكري من النوع 2 10
I .3.3. مواقع بروتين PTP1B 11
I .1.3.3. الموقع A 11
I .2.3.3. الموقع B 11
I.3.4.3. الموقع C 12
I.4.3.3. الموقع D 12
I.4.3. الاستراتيجيات الرئيسية لتثبيط PTP1B 12
I.1.4.3. التثبيط التنافسي (المركزي) 12
I.2.4.3. التثبيط غير التنافسي 12
I.3.4.3. التثبيط الثنائي 12

I.4.4.3. إسكات جين PTP1B 13
I.4. Thiazolidine-2,4-dione ومشتقاتها 13
I.4.2. التطور الزمني لمشتقات الـ Thiazolidine-2,4-dione في علاج مرض السكري من النوع الثاني .. 14
I.4.3. تفاعلات نواة الـ Thiazolidine-2,4-dione (TZD) 15
I.4.4. طرق تحضيرالـ Thiazolidine-2,4-dione ومشتقاته 16
I.4.4.1. تحضير الـ Thiazolidine-2,4-dione(TZD) 16
I.4.4.2. تحضير مشتقات الـ Thiazolidine-2,4-dione (TZD) 17
I.4.4.2.1. تحضير مشتقات الـ Thiazolidine-2,4-dioneالمستبدل بـ N 17
I.4.4.2.2. تحضير مشتقات الـ Thiazolidine-2,4-dione (TZD) المستبدلة في الميثيلين(-CH2) 17
I.4.5. الدراسات السابقة لمشتقات TZD كمثبطات لـ PTP1B 18

الفصل الثاني

II.1. مقدمة 28
II.2. تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب (CADD) 28
II.2. 2. تصنيف تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب(CADD) 29
II.2. 1.2. تصميم الأدوية المبني على الربيطة (LBDD) 29
II.2. 2.2. تصميم الأدوية المبني على البنية(SBDD) 29
II.3. العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) 30
II.3.1. تاريخQSAR 30
II.3.2. المبدأQSAR 30
II. 3.3. أدوات QSAR 31
II. 3.3.1. البيانات البيولوجية 31
II. 3.3.2. الواصفات الجزيئية 32
II. 3.3.3. الأساليب الإحصائية 33
II. 3.3. 4. المعلمات الإحصائية 33
II.3.3.5. التحقق من النموذج 35
II.3.3.6. مجال قابلية التطبيق (Applicability Domain) 36
II.4.1. تعريف الالتحام الجزيئي 38
II.4.2. أنواع الالتحام 38
II.4.2.1. الالتحام الصلب 38
II. 4.2.2. الالتحام الشبه مرن 38
II. 4.2.3. الالتحام المرن 39
II.4.3. مبادئ الالتحام الجزيئي 39

II.1.3.4. المبدأ التوافقي 39
II.2.3.4. المبدأ العشوائي 39
II.3.3.4. المبدأ الحتمي 40
II.4.4. التحقق من دقة الالتحام 40
II.5.4. دوال التقييم (Fonctions de score) 40
II. 1.5.4. دوال التقييم المُبنية على حقول القوة 41
II. 2.5.4. دوال التقييم التجريبية 41
II. 3.5.4. دوال المستندة على البيانات knowledge-based scoring functions 41
II. 5.4. 4. دوال التقييم بالجمع 41
II.5.الديناميكا الجزيئية Molecular dynamics 42
II.1.5. المبدأ العام 42
II.2.5.حقول القوة لديناميكا الجزيئية 43
II.3.5.مجموعات الديناميكا الحرارية 43
II.4.5. تحليل النتائج الديناميكا الجزيئية 44
II.6. التشابه الدوائي والحركية الدوائية 44
II.1.6. التشابه الدوائي (drug-likeness) 45
II.2.6.خصائص الـ ADMET 45
II.1.2.6.الامتصاص (Absorption) 45
II.2.2.6. التوزيع (Distribution) 46
II.3.2.6. الأيض أوالاستقلاب (Metabolism) 46
II.4.2.6. الإفراز (Excretion) 46
II.5.2.6. السمية (Toxicity) 46
II.7. نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) 47

الفصل الثالث

III.1. مقدمة 58
III.2. الطرق والوسائل المستخدمة 59
III.1.2. دراسة QSAR 59
III.1.1.2. البيانات التجريبية 59
III.2.1.2. التحسين الهندسي وحساب الواصفات 60
III.4.1.2. التحليل الإحصائي والتحقق من النموذج 64
III.5.1.2. مجال القابلية التطبيق للنموذج 64
III.2.2. الالتحام الجزيئي 64

III.1.2.2. تحضير البنية الثلاثية للربيطة 64
III.2.2.2. تحضير البروتين والاجراء الالتحام 64
III.3.2.2. التحقق من الالتحام 65
III.3.2. دراسة التشبه بالأدوية (Drug-Likeness) وخصائص ADMET 65
III.4.2. التنبؤ بطيف النشاط البيولوجي للمركبات (PASS) 66
III.5.2. حسابات DFT 66
III.2.6. محاكاة الديناميكا الجزيئية (MD) 67
III.3. النتائج والمناقشة 67
III.1.3. نتائج نموذج العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) 67
III.1.1.3. التحقق من النموذج 68
III.2.3. تصميم مركبات جديدة 72
III.3.3. الإلتحام الجزيئ 73
III.1.3.3. التحقق من الإلتحام الجزيئي 73
III.2.3.3. تحليل التفاعلات بين الربيطات المصممة حديثًا والموقع النشط للبروتين 73
III.4.3. توقعات التوافر البيولوجي وخصائصADMET 76
III.5.3. توقع الأنشطة البيولوجية باستخدامPASS 79
III.6.3. دراسة DFT 80
III.7.3. الديناميكا الجزيئية (MD) 83
III.1.7.3. تحليل الانحراف الجذري التربيعي المتوسط(RMSD) 83
III.2.7.3. تحليل تذبذب الجذر التربيعي المتوسط(RMSF) 84
III.3.7.3. تحليل تفاعل البروتين مع الربيطة 84
الخاتمة 91
الملاحق 94

مقدمة عامة

مقدمة عامة

يشهد العالم ارتفاعًا مستمرًا في معدل الإصابة بمرض السكري من النوع الثاني، مما يشكل تحديًا كبيرًا للأنظمة الصحية العالمية[1, 2]. تعود هذه الزيادة إلى مجموعة متنوعة من العوامل، بما في ذلك تغييرات نمط الحياة مثل النظام الغذائي غير المتوازن وقلة النشاط البدني، بالإضافة إلى العوامل البيئية والوراثية. تشير الإحصائيات إلى أن معدل الإصابة بمرض السكري خلال عام 2013 لدى الأشخاص البالغين حوالى 382 مليون شخص، ومن المتوقع أن يرتفع هذا العدد إلى 592 مليون بحلول عام 2035، وهو ما يشكل عبئًا كبيرًا على الصحة والاقتصاد العالمي. بالإضافة إلى ذلك، يُعتبر هذا المرض من العوامل الرئيسية التي تزيد من مخاطر الإصابة بمضاعفات خطيرة مثل أمراض القلب والشرايين، أمراض الكلى وفقدان البصر[3, 4].

يعرف مرض السكري من النوع الثاني (T2DM) بارتفاع مستويات سكر في الدم، الخصائص الرئيسية لـ T2DM هي عدم قدرة الأنسجة الحساسة للأنسولين على الاستجابة له بشكل صحيح (مقاومة الأنسولين) أوخلل في إفراز الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس[5]، تعرّف مقاومة الأنسولين بأنها استجابة بيولوجية غير طبيعية لمستوى الأنسولين الطبيعي، والتي يمكن أن تكون ناتجة في الغالب عن ضعف مسار إشارات مستقبلات الأنسولين. مستقبل الأنسولين هو نوع من مستقبلات التيروزين كيناز (RTK)، حيث يؤدي ارتباط الأنسولين به إلى حدوث فسفرة ذاتية لبقايا التيروزين. ثم يؤدي هذا إلى فسفرة في العديد من الأهداف اللاحقة. وبالتالي، فإن فسفرة البروتين في مسار إشارات الأنسولين هي خطوة رئيسية تتحكم في تأثيرات الأنسولين في الخلايا المستهدفة. يتم عكس هذه الفسفرة بواسطة الفوسفاتازات مثل فوسفاتاز التيروزين البروتين (PTP). نظرًا لأهمية PTP في تنظيم إشارات الأنسولين، فليس من المستغرب أن تلعب PTP دورًا رئيسيًا في حدوث مقاومة الأنسولين أي مرض السكري من النوع الثاني.حيث يتم التعبير عن بروتين تيروزين فوسفاتاز (PTP1B) باعتباره بروتين من عائلة PTP المعبر عنه في كل مكان على نطاق واسع في الأنسجة الحساسة للأنسولين المنظم السلبي الرئيسي لـ إشارات الأنسولين بالنظر إلى الدور المهم لـ PTP1B في التحكم في مسار إشارات الأنسولين جعله هدفا علاجيا واعد لعلاج مرض السكري من النوع الثاني[6, 7].

تحتوي أكثر من 90% من الأدوية الحالية على مركبات حلقية غير متجانسة، وذلك بفضل خصائصها الفيزيائية والكيميائية الفريدة وقدرتها العالية على التكيف مع البيئات البيولوجية المتنوعة. كما أن التشابه الكبير لهذه المركبات مع الجزيئات الحيوية في الجسم مثل الأحماض النووية ،الناقلات عصبية، الهرمونات والفيتامينات، مما يعزز من فعاليتها ويجعلها محط اهتمام الباحثين في مجال اكتشاف الأدوية[8, 9].

من بين الحلقات غير المتجانسة المتنوعة والمدمجة، تعتبر Thiazolidine-2,4-dione ومشتقاتها من أبرز المركبات التي تتواجد في المنتجات الصيدلانية، بسبب تركيبها الكيميائية الفريدة ونشاطها البيولوجي المتنوع الذي يساهم في تفاعلها مع الأنظمة البيولوجية المختلفة، كالنشاط المضاد للملاريا، العدوى البكتيرية والفطرية، الفيروسات، السرطان، ومثبط لبروتين PTP1B...الخ[10, 11].

أصبحت تقنيات تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب (CADD) من الأدوات مهمة في تحسين وتصميم الأدوية، حيث يعتمد على تطبيقات الحاسوبية وقواعد بيانات المعلوماتية الحيوية لتسريع عملية اكتشاف وتصميم مركبات علاجية جديدة بفعالية وكفاءة. تساهم هذه التقنية في تقليل التكاليف وزيادة فرص النجاح من خلال تحديد دقيق للأهداف البيولوجية

وتصميم جزيئات ذات خصائص مرغوبة. كما أن التقدم المتسارع في فهم الهياكل البيولوجية والجزيئات الصغير وسع نطاق استخدام CADD ليشمل جميع مراحل تطوير الدواء، بدءًا من تحديد الهدف والتحقق من صحته، إلى اكتشاف المركب الأمثل وتحسينه، وصولًا الى الاختبارات قبل السريرية [12, 13].

نسعى في هذه الدراسة إلى استخدام تقنيات تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب لتصميم مركبات جديدة من مشتقات 5-(Substituted benzylidene)Thiazolidine-2,4-dione ذات نشاط بيولوجي مضاد للبروتين PTP1B لعلاج مرض السكري من النوع الثاني.

لتحقيق هذا الهدف ارتئينا إلى تقسيم الأطروحة إلى ثلاثة فصول:

الفصل الأول: يتناول البحث البيبليوغرافي حول مرض السكري من النوع الثاني والبروتين PTP1B الذي يعتبر مثبطًا سلبيًا لإشارات الأنسولين، بالإضافة إلى لمحة عن مركبات Thiazolidine-2,4-dione كهدف دوائي لعلاج مرض السكري من النوع الثاني.

الفصل الثاني: يصف الأساليب الحاسوبية المختلفة المستخدمة في اكتشاف الأدوية بمساعدة الحاسوب (CADD) المتمثل في العلاقة الكمية بين البنية والنشاط QSAR، الالتحام الجزيئي، دراسةADMET، نظرية الكثافة الوظيفية (DFT)، والديناميكا الجزيئية.

الفصل الثالث: يشمل منهجية العمل المنجز والمتمثل في تصميم مركبات جديدة تستند إلى بنية 5-(Substituted benzylidene)Thiazolidine-2,4-dione كمثبطات محتملة لبروتين PTP1B باستخدام تقنيات تصميم الادوية بمساعدة الحاسوب(CADD)، بما في ذلك العلاقة الكمية بين البنية والنشاط QSAR، الالتحام الجزيئي، الديناميكا الجزيئية، دراسةADMET، توقعات PSSA، ودراسة DFT.

أخيرًا، عرض خلاصة عامة للنتائج التي تم التوصل إليها في هذه الأطروحة مع تسليط الضوء على الآفاق المستقبلية.

مراجع

[1] S. Rocha, M. Lucas, V. L. Silva, P. M. Gomes, A. M. Silva, A. N. Araújo, N. Aniceto, R. C. Guedes, M. L. Corvo, and E. Fernandes, "Pyrazoles as novel protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors: An in vitro and in silico study," *International Journal of Biological Macromolecules,* vol. 181, pp. 1171-1182, 2021.

[2] S. Tian, Y. Li, D. Li, X. Xu, J. Wang, Q. Zhang, and T. Hou, "Modeling Compound–Target Interaction Network of Traditional Chinese Medicines for Type II Diabetes Mellitus: Insight for Polypharmacology and Drug Design," *Journal of Chemical Information and Modeling,* vol. 53, no. 7, pp. 1787-1803, 2013.

[3] X. Zhang, H. Jiang, W. Li, J. Wang, and M. Cheng, "Computational insight into protein tyrosine phosphatase 1B inhibition: a case study of the combined ligand-and structure-based approach," *Computational and mathematical methods in medicine,* vol. 2017, no. 1, pp. 4245613, 2017.

[4] R. A. DeFronzo, E. Ferrannini, L. Groop, R. R. Henry, W. H. Herman, J. J. Holst, F. B. Hu, C. R. Kahn, I .Raz, and G. I. Shulman, "Type 2 diabetes mellitus," *Nature reviews Disease primers,* vol. 1, no. 1, pp. 1-22, 2015.

[5] S. Tangvarasittichai, "Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus," *World journal of diabetes,* vol ,6 .no. 3, pp. 456, 2015.

[6] M. Teimouri, H. Hosseini, Z. ArabSadeghabadi, R. Babaei-Khorzoughi, S. Gorgani-Firuzjaee, and R. Meshkani, "The role of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and its complications," *Journal of physiology and biochemistry*, pp. 1-16, 2022.

[7] E. Xu, M. Schwab, and A. Marette, "Role of protein tyrosine phosphatases in the modulation of insulin signaling and their implication in the pathogenesis of obesity-linked insulin resistance," *Reviews in endocrine and metabolic disorders,* vol. 15, pp. 79-97, 2014.

[8] R. O. Bora, B. Dar, V. Pradhan and M. Farooqui, Mini. Rev. Med. Chem. 13, 7 ,2013.

[9] Z. Hosseinzadeh, A. Ramazani, and N. Razzaghi-Asl, "Anti-cancer nitrogen-containing heterocyclic compounds," *Current Organic Chemistry,* vol. 22, no. 23, pp. 2256-2279, 2018.

[10] N. Chadha, M. S. Bahia, M. Kaur, and O. Silakari, "Thiazolidine-2, 4-dione derivatives: programmed chemical weapons for key protein targets of various pathological conditions," *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* vol. 23, no. 13, pp. 2953-2974, 2015.

[11] Sucheta, S. Tahlan, and P. K. Verma, "Biological potential of thiazolidinedione derivatives of synthetic origin," *Chemistry Central Journal,* vol. 11, pp. 1-29, 2017.

[12] V. S. Rao, and K. Srinivas, "Modern drug discovery process: An in silico approach," *Journal of bioinformatics and sequence analysis,* vol. 2, no. 5, pp. 89-94, 2011.

[13] S. Khamouli, "Study of the structure, QSAR properties and molecular docking of some amino-pyrimidine derivatives as Novel Mycobacterium tuberculosis inhibitors for drug design," UNIVERSITE MOHAMED KHIDER BISKRA, 2019.

الفصل الأول

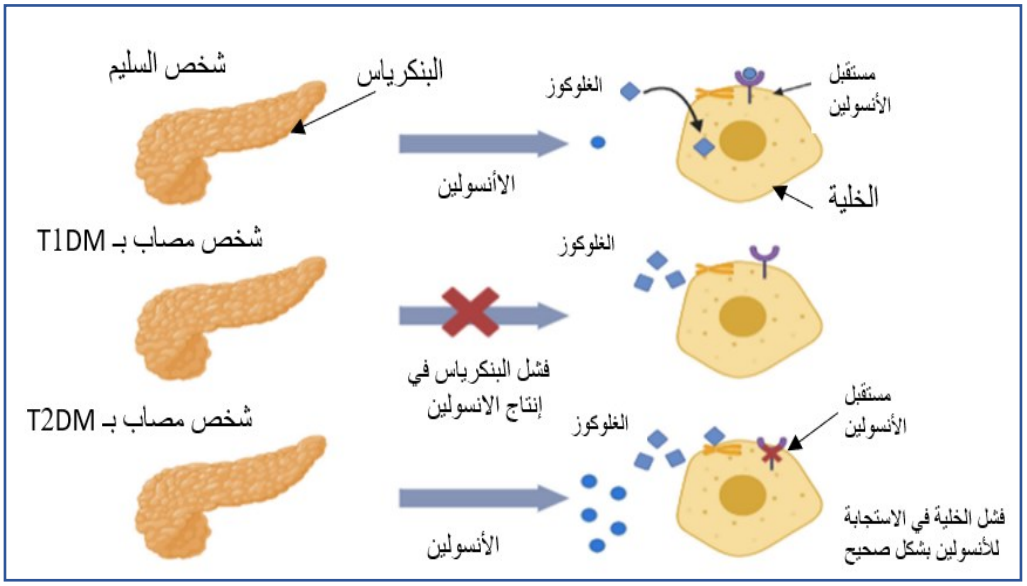
البحث البيبليوغرافي

1.I. مقدمة

يشتق مصطلح داء السُّكَّري من الكلمة اليونانية "Diabetes"، تعني "سيفون" والتي تصف تمرير الكثير من البول، وكلمة لاتينية "mellitus" وتعني "حلو"[1]. يعد مرض السكري اضطرابًا أيضيا مزمنًا مدى الحياة متعدد الأسباب، يتميز بارتفاع مستويات الجلوكوز في الدم مع اضطرابات في استقلاب الكربوهيدرات والدهون والبروتين. يحدث ذلك عندما لا يفرز البنكرياس ما يكفي من الإنسولين نتيجة تدمير خلايا بيتا في البنكرياس أو عدم استجابة خلايا الجسم بفعالية الإنسولين، أومن خلال مزيج كلا الآليتين[2, 3]. ينقسم المرض بشكل رئيسي إلى نوعين: السكري من النوع الأول (T1DM) والسكري من النوع الثاني(T2DM). ينتج السكري من النوع الأول عن التدمير المناعي الذاتي لخلايا بيتا المنتجة للأنسولين في البنكرياس، مما يؤدي إلى نقص الأنسولين في مجرى الدم وارتفاع نسبة السكر فيه. أما السكري من النوع الثاني، فهو الأكثر شيوعًا ويعد السبب الرئيسي للوفاة والعجز المرتبط بنمط الحياة في جميع أنحاء العالم، حيث تتمثل العوامل الرئيسية فيه في مقاومة الأنسولين والنقص النسبي له[4-6].

تعتمد العلاجات الحالية لمرض السكري من النوع الثاني بشكل كبير على الأدوية الخافضة لمستويات السكر في الدم، إلا أن قدرتها محدودة وغير مرضية كما لوحظ العديد من الآثار الجانبية لها. علاوة على ذلك، لا تستهدف أي من الأدوية المتاحة في السوق تعزيز عمل الجزء داخل الخلية من مستقبل الإنسولين أو استعادة آلية نقل الجلوكوز في الخلايا المعتمدة على GLUT4. لذلك، يعمل الباحثون على تطوير أدوية وعلاجات أكثر أمانًا وفعالية[7].

إن عملية الفسفرة وإزالة الفسفرة تعد الآلية الأساسية لنمو الخلية وتمايزها، وللحفاظ على توازن هذه العملية، يتم تنظيمها بواسطة بروتين التيروزين فوسفاتاز (PTP) وبروتين التيروزين كيناز(PTK)[8]. تُعد PTP عائلة فائقة من البروتينات الشبيهة بالمستقبلات غير الغشائية، حيث تتميز أعضاؤها بالتحديد العالي والتنظيم الدقيق، وهي مُعدلة ومهمة لبدء وإنهاء إشارات الخلية. يُعتبر بروتين التيروزين فوسفاتاز B1 (PTP1B) عضوًا رئيسيًا في هذه العائلة، ويعمل كمنظم سلبي في إشارات الأنسولين [9] وهدف علاجي محتمل لمرض السكري من النوع الثاني[10]. لذلك، تمتلك مثبطات PTP1B الجزيئات الصغيرة آفاقًا تطبيقية واسعة في علاج هذا المرض.



الشكل (1.I): أنواع مرض السكري[11].

I.2. مرض السكري من النوع الثاني(T2DM)

I .1.2. تعريف مرض السكري من النوع الثاني(T2DM)

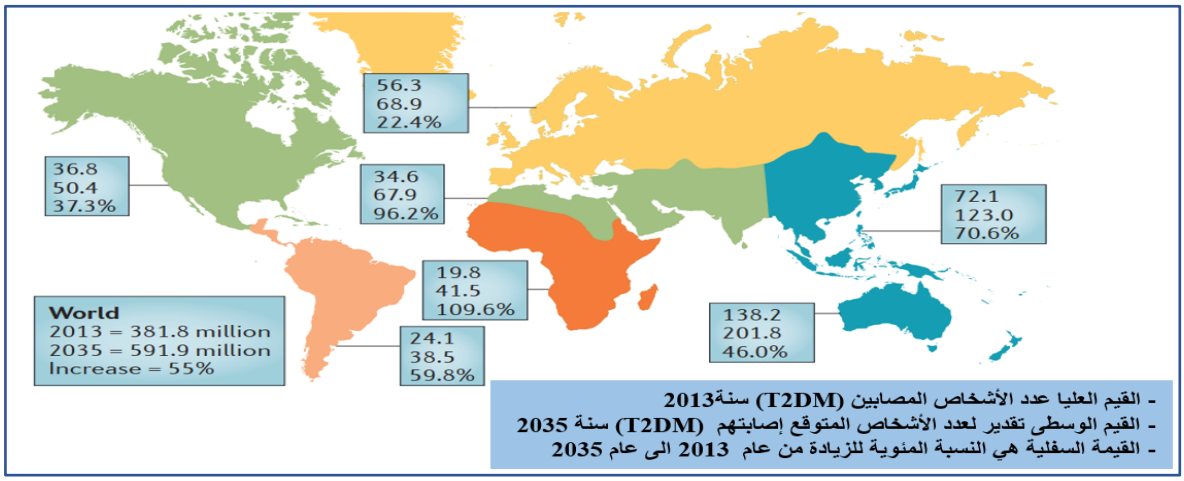
مرض السكري من النوع الثاني، الذي كان يُطلق عليه سابقًا مرض السكري غير المعتمد على الأنسولين، يعد الشكل الأكثر شيوعًا بين أنواع السكري ويمثل حوالي 90-95% من المرضى [12, 13]. يتسم هذا النوع بارتفاع مستويات السكر في الدم نتيجة لمقاومة خلايا الجسم لهرمون الأنسولين، مع نقص نسبي في إفرازه في الكبد والأنسجة الطرفية، مما يحفز زيادة إفراز الأنسولين كاستجابة للحفاظ على مستويات السكر في الدم ضمن الحدود الطبيعية. ومع مرور الوقت، يؤدي هذا التعويض إلى استنفاد قدرة الجسم، ما يتسبب في ارتفاع مستويات السكر في الدم [14, 15].

I .2.2. علم الأوبئة لمرض السكري من النوع الثاني (T2DM)

شهدت العقود الثلاثة الماضية ارتفاعاً حاداً في أعداد المصابين بمرض السكري من النوع الثاني (T2DM) على مستوى العالم، ليصبح أحد أكبر التحديات الصحية العالمية. ففي عام 2013 بلغ عدد المصابين بين 20 و70 عاماً حوالي 382 مليون شخص، ومن المتوقع أن يرتفع هذا العدد إلى 592 مليون بحلول عام 2035، كما هو موضح في الشكل (I.2) ويعيش 80٪ من المصابين في البلدان ذات الدخل المنخفض والمتوسط ، وتعد الصين والهند من المناطق المتضررة بشكل كبير من هذا المرض [16-18].

يُعد هذا الارتفاع الهائل في أعداد المصابين عبئا اقتصاديا كبيرا على أنظمة الرعاية الصحية والمجتمعات [19]، كما أنه يمثل تهديداً خطيراً لصحة الأفراد، يرتبط هذا المرض بمجموعة معقدة من الأسباب، بما في ذلك الوراثية والبيئية ونمط الحياة [20]. وتشمل العوامل الرئيسية التي تزيد من خطر الإصابة به السمنة، سوء التغذية، وقلة النشاط البدني. كما تساهم بعض العادات السيئة مثل التدخين وقلة النوم من رفع الاحتمالية الإصابة.

ينجم عن هذا المرض مضاعفات وأضرار مدمرة طويلة الأمد تؤثر على العديد من أعضاء الجسم، مثل اعتلال الشبكية الذي قد يؤدي إلى العمى، ومشكلات في الكلى قد تصل إلى الفشل الكلوي، بالإضافة إلى تلف الأعصاب الذي يهدد بتقرحات القدم والبتر. قد يظهر بأعراض رئيسية مثل العطش، وكثرة التبول، وغموض الرؤية، وفقدان الوزن، يمكن الوقاية من مرض السكري من النوع الثاني من خلال اتباع نمط حياة صحي يشمل التغذية المتوازنة وممارسة الرياضة بانتظام وتجنب التدخين والكحول [16, 21, 22].



الشكل (I.2): انتشار مرض السكري من النوع الثاني(T2DM) في العالم [16].

I.3.2. تشخيص مرض السكري من النوع الثاني (T2DM)

يتم تشخيص مرض السكري من النوع الثاني عادة من خلال عدة فحوصات أهمها:

- **فحص سكر الدم الصائم (FPG):** يقيس هذا الفحص مستوى السكر في الدم بعد صيام لمدة 8 ساعات على الأقل.
- **اختبار تحمل الجلوكوز الفموي (OGTT):** يتم في هذا الاختبار قياس مستوى السكر في الدم قبل وبعد تناول محلول سكري يحتوي على 75 غرامًا من الجلوكوز اللامائي المذاب في الماء.
- **الهيموجلوبين الغليكوزيلي (HbA1c):** هذا الاختبار يعطي صورة عن متوسط مستوى السكر في الدم خلال الـ 2-3 أشهر الماضية لا ينصح به في بعض الحالات مثل مرض الخلايا المنجلية، الحمل وغسيل الكلى.

تلخص النتائج الفحوصات في الجدول(I.1) [23, 24]

الجدول(I.1): القيم المرجعية لتشخيص T2DM [16] .

نوع الفحص	الطبيعي	مقدمات السكري	المصاب بـ T2DM
فحص سكر الدم الصائم (FPG)	$< 5.7\%^{+}$ $< 6.0\%^{*}$	$5.7 – 6.4\%^{+}$ $6.0 – 6.4\%^{*}$	$\geq 6.5\%$
اختبار تحمل الجلوكوز الفموي (OGTT)	< 100 mg per dl^{+} < 110 mg per dl*	$100 – 125$ mg per dl^{+} $110 – 125$ mg per dl*	≥ 126 mg per dl
الهيموجلوبين الغليكوزيلي (HbA1c)	< 140 mg per dl	$140 – 199$ mg per dl	≥ 200 mg per dl
+: حسب منظمة الصحة العالمي *: حسب الجمعية الامريكية للسكري			

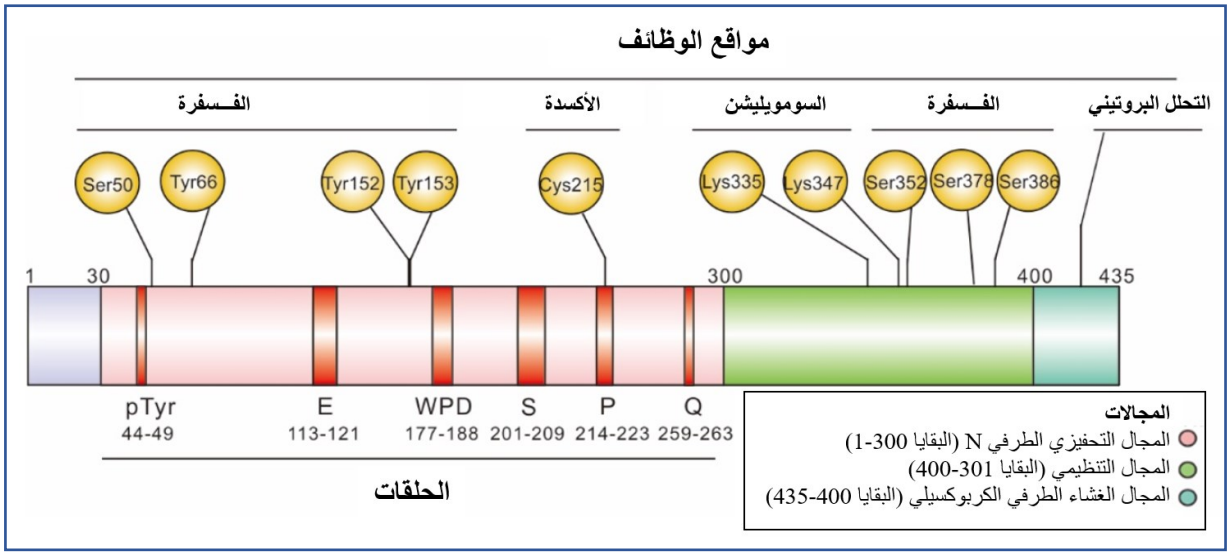
I.3. بروتين التيروزين فوسفاتاز 1B (PTP1B)

يُعد بروتين التيروزين فوسفاتاز 1 B (PTP1B) إنزيمًا واسع الانتشار في الجسم، وخاصة في الأنسجة الحساسة للأنسولين. يلعب هذا البروتين دورًا حيويًا في تنظيم استجابة الخلايا للأنسولين، حيث يعمل كمنظم سلبي رئيسي لإشارات الأنسولين[25]. يقوم PTP1B بإزالة مجموعات الفوسفات من مستقبلات الأنسولين(IR) وبروتينات أخرى ضرورية لنقل الإشارة داخل الخلية، مما يقلل من حساسية الخلايا للأنسولين. ونتيجة لذلك، فإن تثبيط نشاط PTP1B يُعتبر هدفًا علاجيًا واعدًا لعلاج مرض السكري من النوع الثاني[26].

I.3.1. بنية بروتين التيروزين فوسفاتاز1B (PTP1B)

بروتين التيروزين فوسفاتاز 1B (PTP1B) هو إنزيم داخلي خلوي غير مستقبلي سيتوبلازمي قابل للذوبان [27]. ينظيم العديد من العمليات الخلوية الحيوية، يتم تشفيره بواسطة الجين PTPN1 . تم اكتشافه في عام 1988على يد Tonks من مستخلصات المشيمة البشرية، ويعتبر اول انزيم PTP تم تنقيته وعزله، وتم تحديد بنيته البلورية بدقة في عام1994، يبلغ وزنه الجزيئي حوالي 50 kDa [4, 28, 29]، يتكون من 435 حمضًا أمينيًا مقسمة إلى ثلاثة مجالات: المجال الحفازي الطرفي الأميني أو مجال PTP (البقايا 1-300)، والمجال التنظيمي (البقايا 301-400) ومجال تحديد موقع الغشاء الطرفي الكربوكسيلي (البقايا 400 إلى 435) المسؤول عن استهداف الإنزيم إلى غشاء الشبكة الإندوبلازمية (ER) موضحة في الشكل (I.3). حتى الآن، لم يتم حل بنية PTP1B بشكل كامل (من البقايا 1 إلى 435)، ومع ذلك تم

تبلور أجزاء من PTP1B البشري (من البقايا 1 إلى 298 أو 1 إلى 321) بنجاح [30, 31]. تحتوي هذه الهياكل البلورية على أول 298 حمضًا أمينيًا المقابلة للموقع التحفازي، الذي يحتوي على ثمانية لوالب ألفا (α-helix) واثني عشر صفيحة بيتا(β-strands)، ويتشابه بشكل كبير مع البروتينات PTP غير المستقبلية الأخرى[32]. وعلى العكس من ذلك فإن المجال التنظيمي والطرفي الكربوكسيلي، بسبب طبيعتهما غير المنظمة داخليًا، يفتقران إلى تكوين ثلاثي الأبعاد (3D) محدد، وبالتالي لا يظهران بنية مستقرة في المحلول. لذلك، تُجرى الدراسات البلورية والإنزيمية والحسابية غالبًا على المجال الحفاز لـPTP1B، الذي يمثل الإصدار الأقصر من هذا الإنزيم[33, 34].



الشكل (3.I): البنية التوضحية للبروتين PTP1B [34].

1.1.3.I. المجال التحفيزي الطرفي N

يُعد المجال التحفيزي الطرفي N لإنزيم PTP1B من المناطق الرئيسية التي يتم تنظيمها من خلال تعديلات ما بعد الترجمة، مثل الفسفرة على الأحماض الأمينية سيرين (Ser) وتيروزين (Tyr) الأساسية، وكذلك أكسدة السيستين 215(Cys) التحفيزي استجابةً لأنواع الأكسجين التفاعلية (ROS). تلعب هذه التعديلات دورًا حاسمًا في تنظيم نشاط الإنزيم واستجابته للإشارات الخلوية. على سبيل المثال، تؤدي فسفرة Ser50 بواسطة إنزيم Akt ، وهو كيناز تأثيري على Ser و Thr يشارك في إشارات الأنسولين، مما يؤدي إلى تقليل نشاط PTP1B ومنع قدرته على إزالة الفسفرة من مستقبل الأنسولين[35]. كما أن فسفرة بقايا Tyr66، تعد من المواقع الحرجة التي تستجيب لتحفيز الأنسولين في الكائن الحي، مما يؤدي إلى التنظيم السلبي لمسار الأنسولين [34, 36]. بالإضافة إلى ذلك، تُعد أكسدة Cys الحفازة لـ PTP1B تعد تعديلًا رئيسيًا لتنظيم مدى ومدة الاستجابة الإشارة المعتمدة على الفوسفوتيروزين، في الواقع يؤدي أكسدة Cys215 إلى إلغاء نشاط PTP1B، بسبب البيئة الفريدة المحيطة بالموقع النشط، فإن بقايا Cys215 الحفازة هذه تتميز قيمة pKa منخفضة بشكل غير عادي (بين 5.4 و 5.5)، مقارنة بقيمته النموذجية حوالي 8.5 [32].

2.1.3.I. المجال التنظيمي

يُعتقد أن المجال التنظيمي لإنزيم PTP1B، المعروف أيضًا بالمجال الغني بالبرولين (Pro)، يلعب دورًا أساسيًا في منح الإنزيم خصوصية تجاه الركيزة. يحتوي هذا المجال على محفزين غنيين بـ Pro ، يمتدان من Pro301 إلى Arg315

ومن Ser386 إلىLys397، تُعرف هذه المناطق بأنها مواقع تفاعل مع البروتينات التي تحتوي على نطاق Src التجانسي3 (SH3)، مما يشير إلى أن البروتينات التي تحتوي على نطاق SH3 قد تكون أهدافا فيزيولوجية محتملة لـ PTP1B [34, 37, 38]. بالإضافة إلى ذلك، يحتوي المجال التنظيمي أيضًا على تعديلات ما بعد الترجمة مثل الفسفرة، حيث تم تحديد مواقع مثل Ser378 الذي يستهدفه بروتين كيناز C (PKC)، وSer386 وSer352 التي تُعدل بواسطة كيناز غير معروف بشكل يعتمد على دورة الخلية. تشير الدراسات إلى أن هذه المواقع قد تُعدَّل استجابةً للإجهاد الأسموزي، دون أن تؤثر بشكل كبير على نشاط الـ PTP1B [39, 40]. علاوة على ذلك، تم الإبلاغ عن تعديل بالـ SUMO عند البقايا Lys335، Lys347 ، Lys378 وLys389. على الرغم من أن الهياكل البلورية لـ PTP1B لا تشمل البقايا بعد الموضع 321، فإن مواقع تعديل بالـ SUMO تقع بالقرب من الموقع التحفيزي، مما يشير إلى أن هذه التعديلات قد تؤثر على تكوين PTP1B من خلال عوائق مجسمة. هذا التأثير يؤدي إلى تقليل التفاعلات مع الركائز، وبالتالي خفض النشاط الإنزيمي[37, 41].

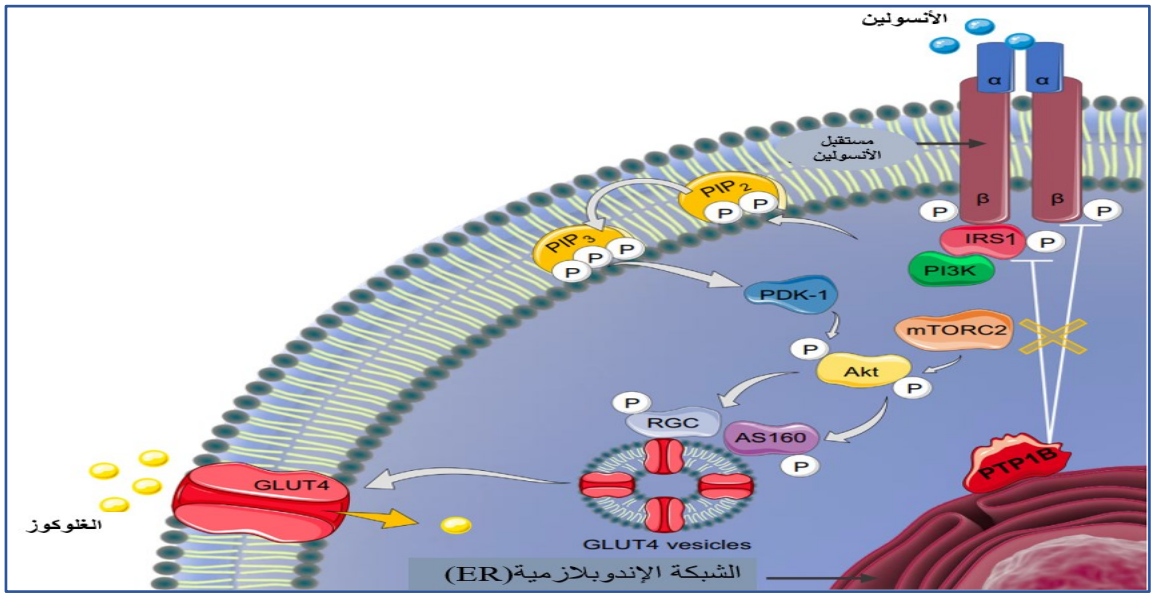
I.3.1.3. المجال الغشاء الطرفي الكربوكسيلي

يرتبط نشاط إنزيم PTP1B بالشبكة الإندوبلازمية (ER) في الخلايا عبر الطرف الكربوكسيلي (C-terminus) المتصل بغشاء الشبكة. في الصفائح الدموية البشرية، يقوم إنزيم الكالبين(Calpain) بشطر هذا الطرف، مما يُنتج شكلا نشطا وقابلا للذوبان يُعيد تشكيل نمط فسفرة التيروزين في البروتينات[42]. ومن المثير للاهتمام أن تعطيل Calpain-1 يؤدي إلى انخفاض شامل في فسفرة البروتين التيروزين، إلى جانب تأثيرات واضحة على تجمع الصفائح الدموية وانكماش الجلطات، مما يبرز إمكانات تعديل PTP1B دوائيًا كنهج علاجي[34, 42, 43].

I.2.3. دور PTP1B في إشارات الأنسولين لمرض السكري من النوع 2

على المستوى الجزيئي وفي الظروف الفسيولوجية يحفز الجلوكوز البنكرياس على إفراز الأنسولين، وفي داء السكري من النوع 2، يتفاقم هذا التحفيز المزمن للجلوكوز نتيجة نقص امتصاصه وإزالته من الأنسجة استجابةً للأنسولين. يبدأ مسار إشارات الأنسولين بارتباط الأنسولين بالوحدات الفرعية α خارج الخلية لمستقبل الأنسولين (IR) مما يؤدي الى الفسفرة الذاتية لبقايا التيروزين في الوحدات الفرعية β والفسفرة في ركائز مستقبل الأنسولين (IRS)، بما في ذلكIRS-1. يعمل IRS-1 المفسفركجزيء وسيط في إشارات الأنسولين، حيث ينشط جزيئات أخرى، منها phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) [44-46]. يقوم PI3K بتحفيز الفسفرة في الغشاء phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) لتكوين phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate(PIP3). يعمل PIP3 كرسول ثان، مما يسمح بتجنيد بروتينات 3-phosphoinositide dependent protein kinase-1(PDK-1)، ويؤدي ذلك إلى فسفرة بروتين كيناز B (PKB) (المعروف أيضًا باسم Akt) من أجل التنشيط الكامل لـ Akt، تتطلب العملية فسفرة إضافية بواسطة rapamycin complex2 (mTORC2)، بمجرد تنشيط Akt، ينقل ناقل الجلوكوز 4 (GLUT4) من الحويصلات التخزينية إلى غشاء البلازما، مما يؤدي إلى امتصاص الجلوكوز داخل الخلية، كما هو موضح في الشكل(I.4).

باعتبار PTP1B منظمًا سلبيًا لمسار إشارات الأنسولين، حيث يتسبب في إزالة الفسفرة من مستقبل الأنسولين (IR) وركائزه(IRS) ، وبالتالي فإن تثبيط PTP1B يزيد من حساسية الأنسولين [33, 45, 47].



الشكل (4.I): مسار إشارات الأنسولين ودور البروتين PTP1B [45].

I .3.3. مواقع بروتين PTP1B

يحتوى البروتين PTP1B على الموقع التحفيزي المعروف بالموقع A وهو الأكثر وصولاً داخل البروتين. بالإضافة إلى ذلك تم تحديد مواقع ربط ثانوية أخرى لـ PTP1B وهي المواقع B وC وD. تشكل هذه المواقع معًا تجاويف هيكلية هامة و جذابة لتطوير مثبطات.

I .1.3.3. الموقع A

هو الموقع الأكثر قطبية بين المواقع أخرى، يبلغ عمقه 9Å يمتد من البقايا Phe182 إلى Cys215 وعرضه 10Å من البقايا Tyr46 إلىGln262[48]. يحتوي هذا الموقع على النموذج التحفيزي الرئيسي المحفوظ بدرجة عالية (PXXVHCSAGXGRTG) والذي يتضمن Cys215 [49, 50]. يعتمد التحفيز بشكل رئيسي على Cys215 وحلقة المرنة (WPD) WPDXGXP، التي تلعب دورًا كبيرًا في التعرف وتحديد خصوصية الركيزة [49, 50]، نظرًا للدور الرئيسي لهذا الموقع في وظيفة PTP1B فإنه يحظى باهتمام كبير في تطوير المثبطات. ومع ذلك فإن هذه المثبطات التي ترتبط بالموقعA فقط تعاني من قلة الانتقائية، خاصة بسبب التشابه العالي لهذا الموقع بين PTP الأخرى [34].

I .2.3.3. الموقع B

تم اكتشاف الموقع B بواسطة Puius Y.A وآخرين، وهو موقع ربط محدد للفوسفات الأريلي(aryl-phosphate)، يتمتع بخصائص كارهة للماء وغير تحفيزي[51]. يقع بجانب الموقع A بعمق 13×20 Å وعرض حوالي 4 Å ، ويشمل بشكل رئيسي البقايا Tyr20 وArg24 وAla27 وPhe52 وArg254 وMet258 وGly259، يساهم هذا الموقع في ربط الركيزة وتحديد خصوصيتها[48, 51, 52]. في الواقع، من بين جهات الاتصال الرئيسية بين بقايا pTyr والموقع B، يمكن أن يلاحظ التفاعلات المباشرة لمجموعة الفوسفات مع مجموعة الجوانيدينيوم (guanidinium) من البقايا Arg24 وArg254. تسمح هذه التفاعلات لبعض المثبطات بالاقتراب من بقايا Phe52 وAla27، وهما بقايا خاصة بـ PTP1B، مما يساهم بشكل كبير في انتقائيته [51, 53].

I.3.4.3. الموقع C

الموقع C هو منطقة مشحونة تتكون بشكل رئيسي من البقايا Tyr46 وArg47 وAsp48، وهو موقع واسع ومسطح مكشوف بالكامل على سطح البروتين وبالتالي للمذيب. هذا الموقع قريب جدًا من الموقع A، وغالبًا ما يستهدف بواسطة المثبطات ترتبط بالموقعA. والأهم من ذلك أن موقع C منتشر بشكل خاص في انتقائية مثبطات الـ PTP1B، حيث تستفيد هذه المثبطات من تفاعلات مثل الجسر الملحي والروابط الهيدروجينية مع البقايا Asp48 الخاصة بـ PTP1B وكذلك مع بقايا Tyr46وArg47 [52, 54].

I.4.3.3. الموقع D

الموقع D هو جيب صغير وضيق، يقع بالقرب من الموقعين A وC، ومحصور جزئيًا عن المذيب. يتكون بشكل رئيسي من بقايا قطبية ومشحونة مثل Tyr46 وGlu115 وLys120 وAsp181 وSer216 التفاعلات مع الموقع D تظهر تفوقًا كبيرًا في قوة وانتقائية مثبطات PTP1B مقارنةً بـ PTP الأخرى. بسبب ضيق وصغر هذا الموقع وقطبيته يتطلب تطوير مثبطات ذات أوزان جزيئية ونفاذية خلوية منخفضة [34, 53, 55].

I.4.3. الاستراتيجيات الرئيسية لتثبيط PTP1B

يعتبر تثبيط PTP1B مجالا بحثيًا نشطا وواعدا لعلاج العديد من الأمراض بما في ذلك مرض السكري من النوع الثاني. تهدف استراتيجيات تثبيط PTP1B إلى تطوير مثبطات قوية وانتقائية قادرة على اختراق الخلية، ومتاحة حيويًا. بناءً على موقع ارتباط البروتين بالربيطة يمكن تصنيف استراتيجيات تثبيط PTP1B إلى أربعة أنواع رئيسية:

I.1.4.3. التثبيط التنافسي (المركزي)

يستهدف هذا النوع من التثبيط الموقع النشط للإنزيم (الموقع A)، يُعتبر طريقة التقليدية الأساسية لتحديد مثبطات PTP1B، ولكنه يواجه تحديات بسبب الطبيعة المحفوظة للموقع النشط والشحنة الموجبة العالية التي يتمتع بها. [33, 56, 57]

I.2.4.3. التثبيط غير التنافسي

يُعرف أيضًا بالتثبيط الآلي ويستهدف الوظيفة الحفازة لـ PTP1B من خلال توجيه الربيطة إلى منطقة تبعد 20Å عن الموقع النشط، مما يمنع إغلاق حلقة WPD ويحافظ على التركيب المفتوح وغير النشط للإنزيم. هذه االطريقة توفر انتقائية أعلى وتوافرًا حيويًا أفضل [33].

I.3.4.3. التثبيط الثنائي

يجمع هذا النوع من التثبيط بين خصائص التثبيط التنافسي والآلي، حيث يستهدف الموقع النشط (A) بالإضافة إلى مواقع ارتباط ثانوية أخرى (B، C، D وE)، مما يزيد من قوة وانتقائية التثبيط. حتى الآن تم تصنيف أربعة أنواع من التثبيط الثنائي وفقًا لمواقع ارتباط الربيطة المتبلورة مع PTP1B والموجودة في بنك بيانات البروتين وهي: AB ، AC، ABC وADC [53, 58].

I.4.4.3. إسكات جين PTP1B

أظهر إسكات جين (Gene Silencing) لـ PTP1B الذي يؤدي إلى تقليل أو حذف التعبير الجيني، فعالية عالية في تحسين تحسس الأنسولين والسيطرة على نسبة السكر في الدم. يمكن تحقيق إسكات جين PTP1B باستخدام تقنيات مثل مضادات الحقيقية النواة(ASOs) والحمض النووي الريبي الصغير المتداخل(RNAi) [59, 60].

I.4. Thiazolidine-2,4-dione ومشتقاتها

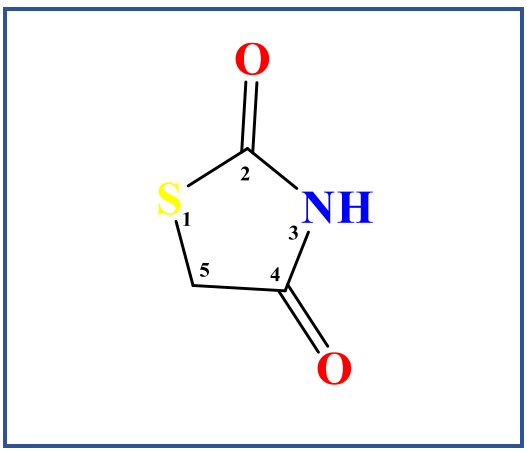
جذبت Thiazolidine-2,4-dione(TZD) ومشتقاتها اهتمام الباحثين نظرًا لتنوع خصائصها لبيولوجية، مما جعلها محور اهتمام العديد من الدراسات. فقد أظهرت هذه المركبات قدرتها على مكافحة مجموعة واسعة من الأمراض، بما في ذلك السكري من النوع الثاني، الملاريا، العدوى البكتيرية والفطرية، الفيروسات، السرطان، والالتهابات. ومن بين هذه المركبات، أظهرت مشتقات Benzylidene-2,4-thiazolidinedione كمرشح واعد لعلاج داء السكري من النوع الثاني، وذلك بفضل قدرتها الفعالة على تثبيط إنزيم PTP1B [22, 61, 62].

I.4.1. تعريف Thiazolidine-2,4-dione(TZD)

TZD هو مركب حلقي غير متجانس يحتوي على ذرة كبريت في الموقع 1 من الحلقة الخماسية، وذرة نيتروجين في الموقع 3، ومجموعتي كربونيل في الموقعين 2 و4 كما هو موضح في الشكل (I.5) [63]، وجود المجموعتين الكربونيل في الموضعين 2 و4 هو ما يميز هذا المركب ويمنحه خصائصه البيولوجية الفريدة لا سيما نشاطه المضاد للسكري[64].

بفضل وجود أربع ذرات غير متجانسة يمتلك TZD القدرة على تكوين عدة تفاعلات غير تساهمية مثل روابط هيدروجينية (DLH) عبر ذرة النيتروجين، وروابط هيدروجينية أخرى عبر ذرتي الأكسجين والكبريت. وعلى الرغم من أن الروابط الهيدروجينية التي يشكلها الكبريت أضعف من تلك التي يشكلها الأكسجين، إلا أن الكبريت يمكنه تكوين ما يصل إلى أربع روابط بفضل حجمه وهندسته المميزة [65, 66].

إن حموضة مجموعة NH في TZD (pKa ≈ 6.38) [67] تجعل هذه الوظيفة الحمضية في حالة توازن مع قاعدتها المترافقة عند درجة الحموضة الفسيولوجية. وبالتالي يمكنها التفاعل بطريقة غير تساهمية عبر روابط كهروستاتيكية. بالإضافة إلى ذلك وبفضل تأثير الرنين(الفعل الميزومري)، فإن مجموعتي الكربونيل تصبحا أقل إلكتروفيل[66].



الشكل (I.5): صيغة الكيميائية لـ Thiazolidine-2,4-dione(TZD).

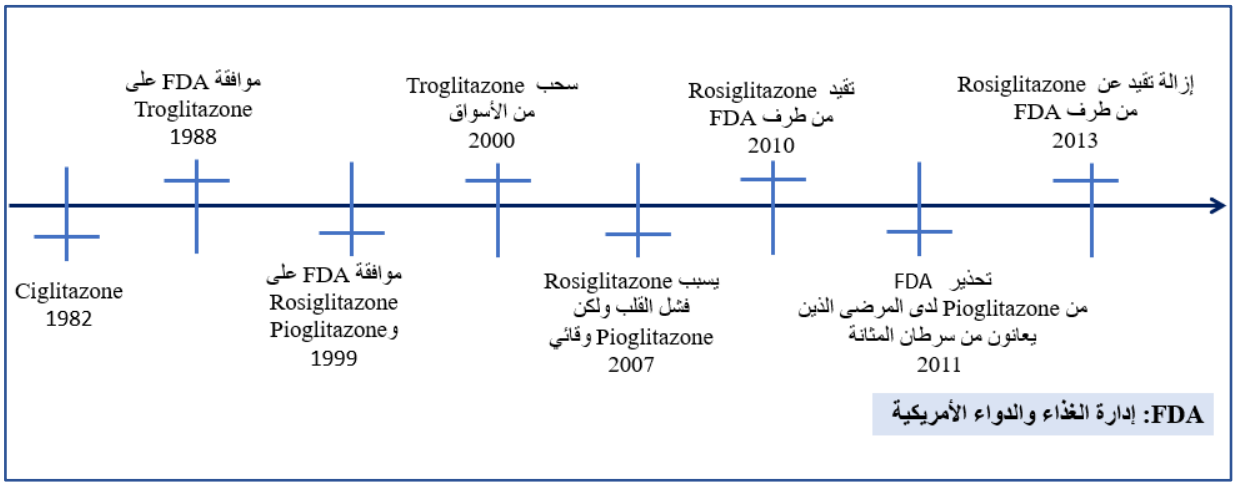
I.2.4. التطور الزمني لمشتقات الـ Thiazolidine-2,4-dione في علاج مرض السكري من النوع الثاني

يعود تاريخ البحث عن علاجات جديدة للسكري إلى السبعينيات، حين لاحظ الباحثون أن بعض نظائر Clofibrate، التي كانت تُستخدم لعلاج ارتفاع الكوليسترول، تمتلك تأثيراً غير متوقع في خفض سكر الدم [68]. أدى هذا الاكتشاف إلى تطوير أدوية جديدة تستهدف مرض السكري من نوع الثاني. في عام 1982، تم اكتشاف Ciglitazone وهو أول مركب مشتق من Clofibrate ضمن فئة Thiazolidine-2,4-dione، والذي أظهر فعالية في خفض مستويات سكر والكوليسترول، ولكن تم سحبه بسبب السمية الكبدية التي أظهرها [69].

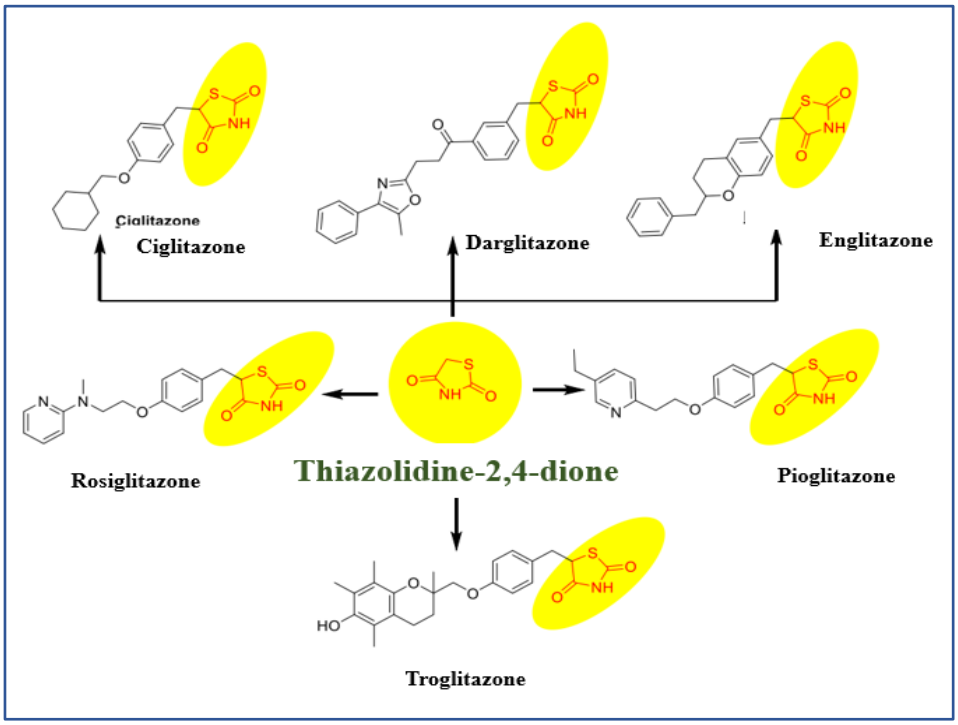
شكل اكتشاف دواء Troglitazone في أواخر الثمانينات نقطة تحول في معالجة مرض السكري من النوع الثاني، حيث مهد الطريق لتطوير فئة جديدة من الأدوية تعمل على تعزيز حساسية الجسم للإنسولين. وعلى الرغم من حصول هذا الدواء على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) في عام 1997 لعلاج هذا المرض، إلا أنه سُحب من الأسواق بعد ثلاث سنوات فقط بسبب مخاوف تتعلق بسميته الكبدية[70]. ومع ذلك، استمرت الأبحاث في هذا المجال، حيث طورت شركات أدوية كبرى تاكيدا (Takeda)، وفايزر(Pfizer) وسميث كلاين (GSK) أدوية مشابهة، وهم Pioglitazone، Englitazone، Rosiglitazone، وDarglitazone [71, 72].

في عام 1999 تم إيقاف Englitazone و Darglitazone بسبب آثاره الضارة على الكبد. وأظهرت الدراسات أن Rosiglitazone وPioglitazone آمنان على الكبد و تمت الموافقة عليهما من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج السكري من النوع 2، وسرعان ما أصبح Rosiglitazone واحدًا من الأدوية الأكثر مبيعًا في الولايات المتحدة، لكن ظهرت مخاوف بشأن تأثيراته القلبية الوعائية، وفي 2007 أكدت ميتا-تحليل المخاطر القلبية الوعائية المرتبطة به. حيث أوصت وكالة الأدوية الأوروبية بوقف تسويق Rosiglitazone، وفرضت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية قيودًا على استخدامه[72, 73]. وفي عام 2013، أظهرت دراسات لاحقة عدم وجود علاقة واضحة بين Rosiglitazone والأزمات القلبية، مما أدى إلى رفع هذه القيود[72].

على الرغم من الجدل الذي أحاط Rosiglitazone لم تظهر Pioglitazone نفس المخاوف، بل أشارت بعض الدراسات إلى أنه قد يكون له تأثير وقائي معتدل على القلب[74].ومع ذلك، أثيرت مؤخرًا مخاوف بشأن ارتباطه المحتمل بسرطان المثانة، مما دفع إدارة الغذاء والدواء الأمريكية(FDA) إلى تحديث ملصق التحذير الخاص به لدى المرضى الذين يعانون من سرطان المثانة [75].



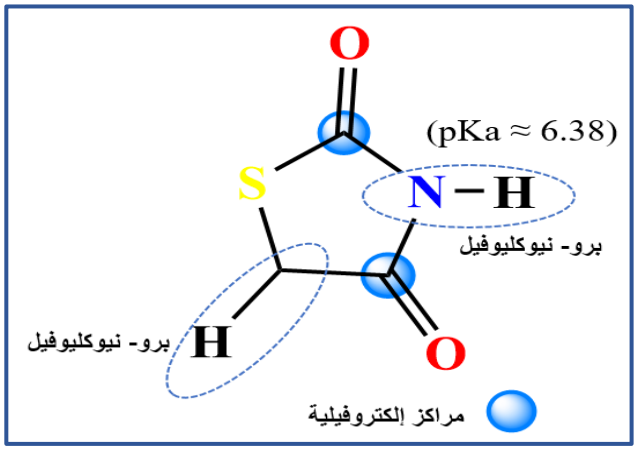
الشكل (I.6): التطور الزمني لمركبات TZD في علاج مرض السكري[72, 76].



الشكل (7.I): الصيغ الكيميائية لمركبات الـ TZD المستخدمة سريريا لعلاج مرض السكري من النوع الثاني [72].

I.3.4. تفاعلات نواة الـ Thiazolidine-2,4-dione(TZD)

تُعتبر مركبات الـ TZD محوراهتمام بفضل وجود العديد من الذرات غير المتجانسة، تحتوى هذه المركبات مراكز نيوكليوفيلية وإلكتروفيلية على حد سواء. وعلى وجه الخصوص، فإن وظيفة الإيميد في هذه المركبات حساسة للهجوم النوكليوفيلي. بالإضافة إلى ذلك، يمكن تنشيط ذرة النيتروجين في هذه المركبات لتكون بمثابة مركز نوكليوفيلي، مما يسمح بإجراء تفاعلات ألكلة عليها. هذا التنوع في التفاعلات يسمح بإدخال مجموعة واسعة من المجموعات الوظيفية في الموقع الثالث من الحلقة . كما يتميز مركب TZD بامتلاكه مجموعة ميثيلين قابلة للتأيّن بسهولة، مما يجعله ملائمًا للتفاعلات مع الإلكتروفيل مثل تفاعل Condensation de Knoevenagel و C-alkylation وغيرها. هذه التفاعلات المتعددة تتيح إمكانية تحضير مجموعة واسعة من مشتقات TZD ذات الوظيفة المحددة في الموضع الخامس[66, 77].



الشكل (8.I): المواقع التفاعلية المختلفة لمركب TZD [66].

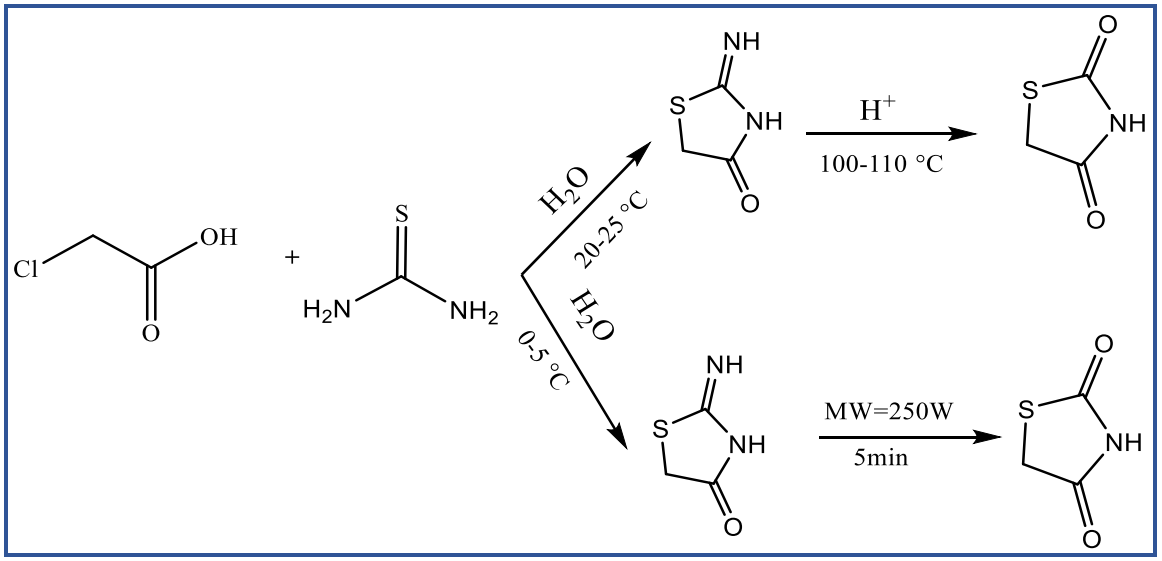
I.4.4. طرق تحضيرالـ Thiazolidine-2,4-dione ومشتقاته

I.4.4.1. تحضير الـ Thiazolidine-2,4-dione(TZD)

نظرًا لسهولة تحضير المركب TZD وتكلفة المواد الأولية المنخفضة، تم تطوير العديد من الطرق لصنعها أهمها[78, 79]:

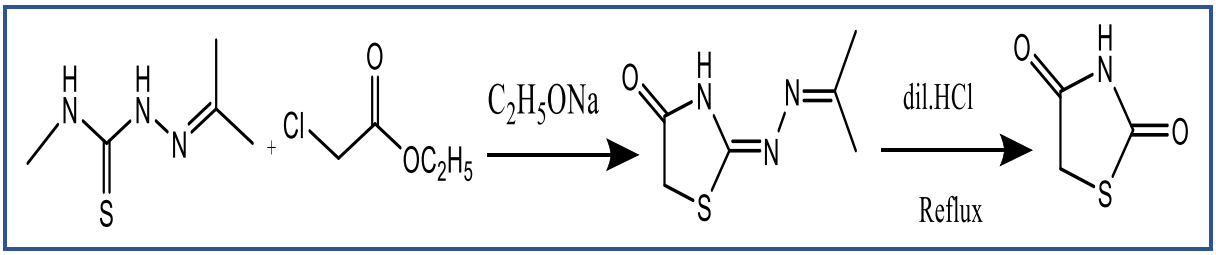
- البروتوكول الأكثر شيوعًا لتحضير TZD ينطوي على تسخين 2-chloroacetic acid مع Thiourea لمدة 12h، مما يؤدي إلى تكوين نواة TZD عبر الوسيط 2-iminothiazolidine-4 -one [77].

يمكن تسريع هذه العملية باستخدام تقنية الميكروويف (Microwave)، يتم أولاً تفاعل 2-chloroacetic acid مع Thiourea في ظروف باردة لإنتاج 2-iminothiazolidine-4 -one، ثم يتعرض المزيج للميكروويف بقدرة 250W لمدة 5min للحصول على بلورات بيضاء من TZD (الشكل(I.9)) [79, 80]:



الشكل (I.9): تحضير مركب الـ TZD باستخدام Thiourea و 2-Chloroacetic acid.

- يمكن تحضير TZD أيضًا من تفاعل Thiosemicarbazoneمع Ethyl 2-chloroacetate، لينتج مركب 2-hydrazinothiazolidine-4-one في وجود Sodium ethanolate. ثم يُحول هذا المركب إلى TZD في وجود Hydrochloric acid المخفف (الشكل(I.10))[77].



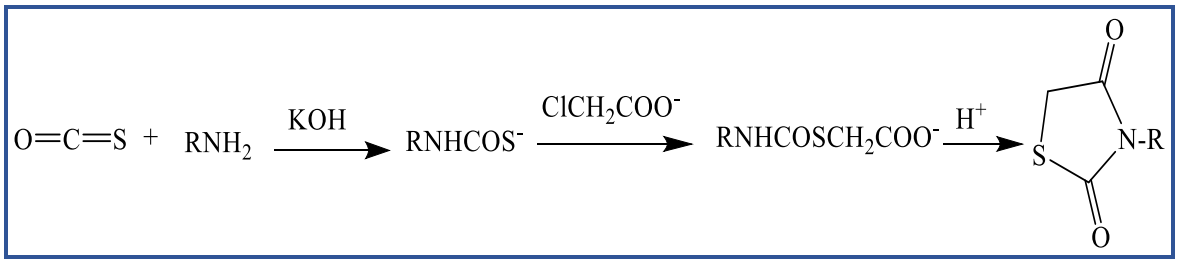
الشكل (I.10): تحضير مركب الـ TZD باستخدام Thiosemicarbazone مع Ethyl 2-chloroacetate.

I.2.4.4. تحضير مشتقات الـ Thiazolidine-2,4-dione (TZD)

I.2.4.4.1. تحضير مشتقات الـ Thiazolidine-2,4-dione المستبدل بـ N

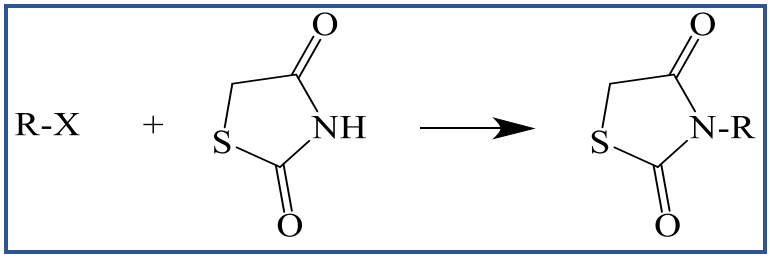
يمكن تحضير العديد من مشتقات TZD المستبدلة في N انطلاقا من عدة طرق:

- معالجة Carbon Oxysulfide مع Primary Amine في وجود Potassium Hydroxide، ينتج عن هذه العملية Alkyl Thiocarbamates، والتي تُعالج لاحقًا بـ 2-chloroacetic acid لتكوين مركب TZD المستبدل في N (الشكل(I.11)) [81].



الشكل (I.11): تحضير مركب الـ TZD باستخدام Thiocarbamate وChloroacetic acid -2.

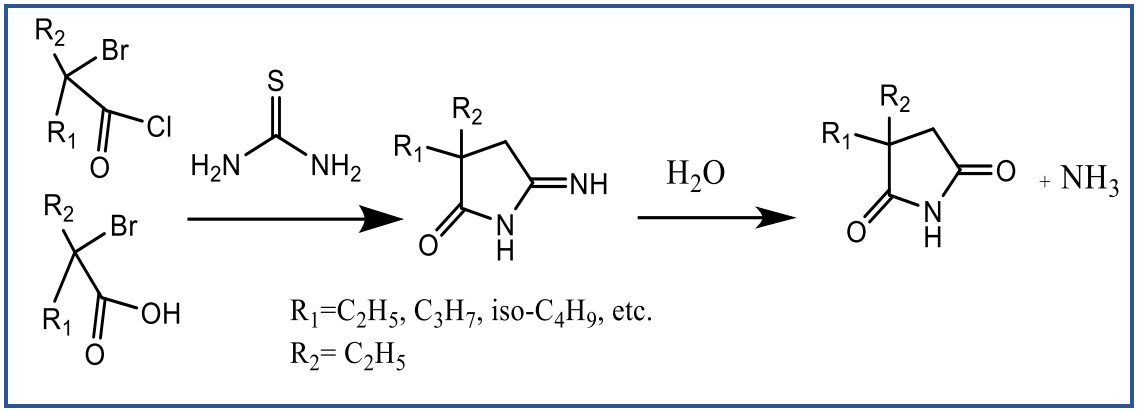
- يمكن ألكلة مجموعة الأمين الحرة (-NH) باستخدام Alkyl أو Aryl Halide . تُجرى هذه التفاعلات عادة في وجود قاعدة مثل Potassium Carbonateأو Tetrabutylammonium Iodide، أو Sodium Hydride، وفي مذيب قطبي مثل Acetone أو الـDMF (الشكل (I.12)) [77, 82].



الشكل (I.12): استبدال NH- بمجموعة Alkyl أو Aryl halides .

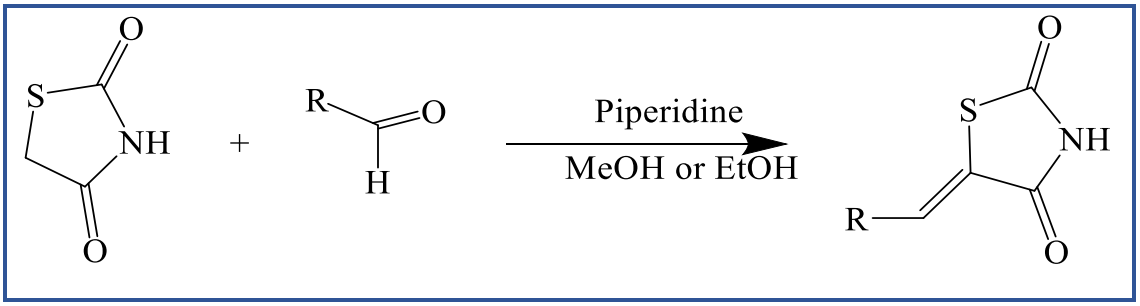
I.2.4.4.2. تحضير مشتقات الـ Thiazolidine-2,4-dione (TZD) المستبدلة في الميثيلين (-CH2)

- يتم تحضير مشتقات TDZ المستبدل في موضع الميثيلين (-CH2) انطلاقا من Bromoacetic acid أو Bromoacetyl chloride المستبدل بمجموعتي Alkyl ، يتفاعل هذا Acid أو Chloride مع Thiourea في وجود Sodium acetate بالوسط Ethanol، مما يؤدي إلى تكون وسيط تفاعلي، يخضع الوسيط لهدرجة للحصول على TDZ المستبدل في المثيل (الشكل (I.13)) [83].



الشكل(13.I): تحضير مشتقات الـ TZD باستخدام Bromoacetic acid أو Bromoacetyl chloride.

- يتم استبدال مجموعة الميثيلين ($-CH_2$) في مركبات الـ TZD من خلال تفاعل تكاثف Knoevenagel باستخدام Aldehydes أو Ketones، مما يؤدي الى تكوين مشتقات Arylidene .
- حيث يحدث تفاعل التكاثف بين Aldehydes وTZD تحت ظروف مختلفة، بما في ذلك استخدام بضع قطرات من Piperidine مع مذيبEthanol أو Methanol لفترة تتراوح بين 7 إلى 42 ساعة (الشكل (14.I)) [84]. أما تفاعل التكاثف بين TZD وKetones ، فقد يتم في وجود Ammonium acetate أو Piperidinium acetate في Toluene أو ethyl acetate [85].

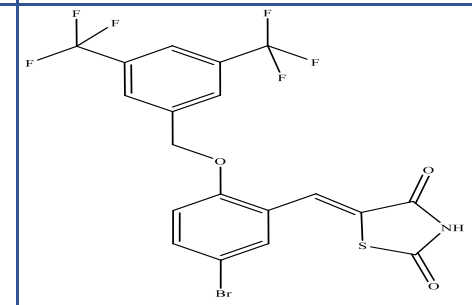
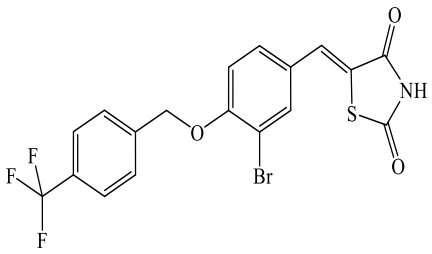
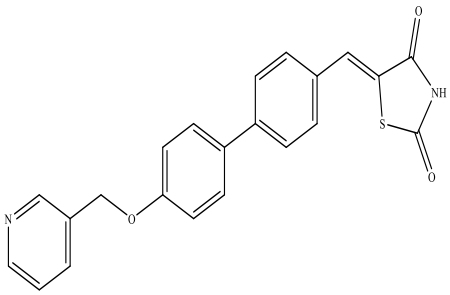
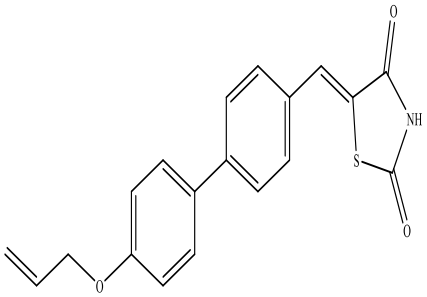
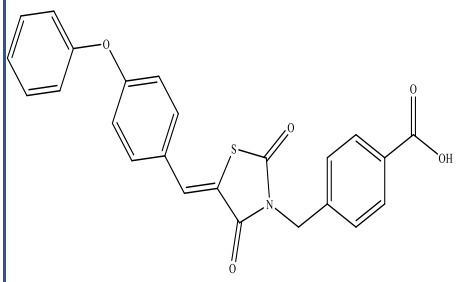
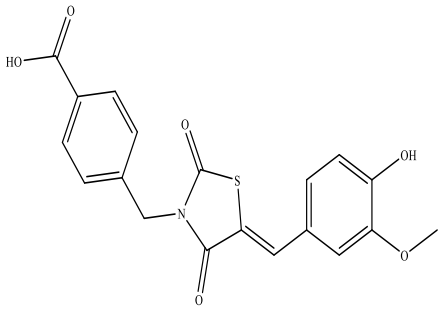


الشكل (14.I): تفاعل تكاثف Knoevenagel لـ TDZ مع Aldehydes.

5.4.I. الدراسات السابقة لمشتقات TZD كمثبطات لـ PTP1B

استنادًا إلى الدراسات السابقة، أظهرت مشتقات TZD، وخاصة تلك التي تحتوي مجموعة أريلِدين (Arylidene) في الموضع الخامس من حلقتها، فعالية البيولوجية في تثبيط البروتين PTP1B. وقد ركزت هذه الأبحاث على تصنيع وتقييم التعديلات البنيوية بهدف تعزيز قدرة المركبات على تثبيط هذا البروتين وزيادة انتقائيتها للتفاعل مع موقعه النشط. يوضح الجدول(2.II) بعض المشتقات TZD و قيم الفعالية البيولوجية لها.

الجدول (2.II): بعض مشتقات الـ TZD والفعالية البيولوجية المرتبطة بها.

مرجع	IC_{50} (uM)	مركب	IC_{50} (uM)	مركب
[86]	5		5	
[87]	3.66		2.28	
[88]	1.1		2.6	

قائمة مراجع الفصل الأول

[1] A. Sapra, and P. Bhandari, "Diabetes Mellitus. StatPearls," *Treasure Island (FL)*, 2022.

[2] L. Guariguata, D. R. Whiting, I. Hambleton, J. Beagley, U. Linnenkamp, and J. E. Shaw, "Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 20 ",35 *Diabetes research and clinical practice,* vol. 103, no. 2, pp. 137-149, 2014.

[3] W. Consultation, "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications," Part, 1999.

[4] J. Sun, C. Qu, Y. Wang, H. Huang, M. Zhang, and W .Zou, "Type 2 diabetes mellitus and protein-tyrosine phosphatase 1b," *J. Diabetes Metab. Disord. Control,* vol. 3, pp. 180-183, 2016.

[5] J. E. Shaw, R. A. Sicree, and P. Z. Zimmet, "Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030," *Diabetes research and clinical practice,* vol. 87, no. 1, pp. 4-14, 2010.

[6] T. A. Deshpande, M. Isshak, and R. Priefer, "PTP1B inhibitors as potential target for type II diabetes," *Curr. Res. Diabetes Obes. J,* vol. 14, pp. 555876, 2020.

[7] P. Eleftheriou, A .Geronikaki, and A. Petrou, "PTP1b inhibition, a promising approach for the treatment of diabetes type II," *Current topics in medicinal chemistry,* vol. 19, no. 4, pp. 246-263, 2019.

[8] M. Soulsby, and A. M. Bennett, "Physiological signaling specificity by protein tyrosine phosphatases," *Physiology,* vol. 24, no. 5, pp. 281-289, 2009.

[9] E. Panzhinskiy, J. Ren, and S. Nair, "Pharmacological inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B: a promising strategy for the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus," *Current Medicinal Chemistry,* vol. 20, no. 21, pp. 2609-2625, 2013.

[10] Z. Qin, N. R. Pandey, X. Zhou, C. A. Stewart, A. Hari, H. Huang, A. F. Stewart, J. M. Brunel, and H.-H. Chen, "Functional properties of Claramine: A novel PTP1B inhibitor and insulin-mimetic compound," *Biochemical and biophysical research communications,* vol. 458, no. 1, pp. 21-27, 2015.

[11] D. E. Mulyani, and I. P. Maksum, "Detection of biomarker using aptasensors to determine the type of diabetes," *Diagnostics,* vol. 13 ,no. 12, pp. 2035, 2023.

[12] I. H. Nasr, and M. Seppälä, "Scully's medical problems in dentistry," Oxford University Press UK, 2015.

[13] H. Yaribeygi, M. Maleki, T. Sathyapalan, and A. Sahebkar, "The effect of C-peptide on diabetic nephropathy: A review of molecular mechanisms," *Life sciences,* vol. 237, pp. 116950, 2019.

[14] S. Bait, and B. Semaoune, "Schizophrénie et diabète, caractéristiques épidémiologiques et clinique," Université Constantine 3 Salah Boubnider, Faculté de médecine, 2023.

[15] E. Ginter, and V. Simko, "Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century," *Diabetes: an old disease, a new insight*, pp. 42-50, 2013.

[16] R. A. DeFronzo, E. Ferrannini, L. Groop, R. R. Henry, W. H. Herman, J. J. Holst, F. B. Hu, C. R. Kahn, I. Raz, and G .I. Shulman, "Type 2 diabetes mellitus," *Nature reviews Disease primers,* vol. 1, no. 1, pp. 1-22, 2015.

[17] I. D. Federation, and I. Atlas, "International diabetes federation," *IDF diabetes atlas, 6th edn Brussels, Belgium: International Diabetes Federation*, 2013.

[18] H. Fb, "Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes," *Diabetes care,* vol. 34, no. 6, pp. 1249-1257, 2011.

[19] M. S. Arshad, F. Alqahtani, and M. F. Rasool, "A Systematic Review of the Economic Burden of Diabetes in Eastern Mediterranean Region Countries," *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, pp. 479-487, 2024.

[20] Z. Li, C.-y. Ye, T.-Y. Zhao, and L. Yang, "Model of genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes mellitus in a Chinese Han population," *BMC public health,* vol. 20, pp. 1-12, 2020.

[21] F.-P. Lu, K.-P. Lin, and H.-K. Kuo, "Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis," *PloS one,* vol. 4, no. 1, pp. e4144, 2009.

[22] P. Sharma, S. Singh ,V. Thakur, N. Sharma, and A. S. Grewal, "Novel and emerging therapeutic drug targets for management of type 2 diabetes mellitus," *Obesity Medicine,* vol. 23, pp. 100329, 2021.

[23] W. Definition, "diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation," *Geneva: World Health Organization,* vol. 3, 2006.

[24] F. M. Z. K. Mahmoud, "Drug utilisation patterns and factors influencing prescribing choice of antidiabetic drugs among patients with type 2 diabetes mellitus in Scotland, 2010-2020: a population-based, multi-study project," 2023.

[25] M. Teimouri, H. Hosseini, Z. ArabSadeghabadi, R. Babaei-Khorzoughi, S. Gorgani-Firuzjaee, and R. Meshkani, "The role of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and its complications," *Journal of physiology and biochemistry*, pp. 1-16, 2022.

[26] A. Paul, A. Sarkar, T. Banerjee, A. Maji, S. Sarkar, S. Paul, S. Karmakar, N. Ghosh, and T. K. Maity, "Structural and molecular insights of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) and its inhibitors as anti-diabetic agents," *Journal of Molecular Structure*, pp. 136258, 2023.

[27] R. N. Shinde, G. S. Kumar, S. Eqbal, and M. E. Sobhia, "Screening and identification of potential PTP1B allosteric inhibitors using in silico and in vitro approaches," *PloS one,* vol. 13, no. 6, pp. e0199020, 2018.

[28] N. K. Tonks, C. D. Diltz, and E. H. Fischer, "Purification of the major protein-tyrosine-phosphatases of human placenta," *Journal of Biological Chemistry* ,vol. 263, no. 14, pp. 6722-6730, 1988.

[29] D. Barford, A. J. Flint, and N. K. Tonks, "Crystal structure of human protein tyrosine phosphatase 1B," *Science,* vol. 263, no. 5152, pp. 1397-1404, 1994.

[30] O. Villamar-Cruz, M. A. Loza-Mejía, L. E. Arias-Romero, and I. Camacho-Arroyo, "Recent advances in PTP1B signaling in metabolism and cancer," *Bioscience Reports,* vol. 41, no. 11, pp. BSR20211994, 2021.

[31] P. D. Simoncic, C. J. McGlade, and M. L. Tremblay, "PTP1B and TC-PTP: novel roles in immune-cell signaling," *Canadian journal of physiology and pharmacology,* vol. 84, no. 7, pp. 667-675, 2006.

[32] L. Tautz, D. A. Critton, and S. Grotegut, "Protein tyrosine phosphatases: structure, function, and implication in human disease," *Phosphatase Modulators*, pp. 179-221, 2013.

[33] A. Coronell-Tovar, J. P. Pardo, A. Rodríguez-Romero, A. Sosa-Peinado, L. Vásquez-Bochm, P. Cano-Sánchez, L. I. Álvarez-Añorve, and M. González-Andrade, "Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) function, structure, and inhibition strategies to develop antidiabetic drugs," *FEBS letters*, 2024.

[34] R. Liu, C. Mathieu, J. Berthelet, W. Zhang, J.-M. Dupret, and F. Rodrigues Lima, "Human protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B): from structure to clinical inhibitor perspectives," *International Journal of Molecular Sciences,* vol. 23, no. 13, pp. 7027, 2022.

[35] L. V. Ravichandran, H. Chen, Y. Li, and M. J. Quon, "Phosphorylation of PTP1B at Ser50 by Akt impairs its ability to dephosphorylate the insulin receptor," *Molecular endocrinology* ,vol. 15, no. 10, pp. 1768-1780, 2001.

[36] D. Bandyopadhyay, A. Kusari, K. A. Kenner, F. Liu, J. Chernoff, T. A. Gustafson, and J. Kusari, "Protein-tyrosine phosphatase 1B complexes with the insulin receptor in vivo and is tyrosine-phosphorylated in the presence of insulin," *Journal of Biological Chemistry,* vol. 272, no. 3, pp. 1639-1645, 1997.

[37] S.-C. Yip, S. Saha, and J. Chernoff, "PTP1B: a double agent in metabolism and oncogenesis," *Trends in biochemical sciences,* vol. 35, no. 8, pp. 442-449, 2010.

[38] F. Liu, D. E. Hill, and J. Chernoff, "Direct binding of the proline-rich region of protein tyrosine phosphatase 1B to the Src homology 3 domain of p130Cas," *Journal of Biological Chemistry,* vol. 271, no. 49, pp. 31290-31295, 1996.

[39] A. Flint, M .Gebbink, B. Franza Jr, D. Hill, and N. Tonks, "Multi-site phosphorylation of the protein tyrosine phosphatase, PTP1B: identification of cell cycle regulated and phorbol ester stimulated sites of phosphorylation," *The EMBO journal,* vol. 12, no. 5, pp. 1937.1993 ,1946-

[40] V. I. Shifrin, R. J. Davis, and B. G. Neel, "Phosphorylation of protein-tyrosine phosphatase PTP-1B on identical sites suggests activation of a common signaling pathway during mitosis and stress response in mammalian cells," *Journal of Biological Chemistry,* vol. 272, no. 5, pp. 2957-2962, 1997.

[41] S. Dadke, S. Cotteret, S.-C. Yip, Z. M. Jaffer, F. Haj, A. Ivanov, F. Rauscher III, K. Shuai, T. Ng, and B. G. Neel, "Regulation of protein tyrosine phosphatase 1B by sumoylation," *Nature cell biology,* vol. 9, no. 1, pp. 80-85, 2007.

[42] J. V. Frangioni, A. Oda, M. Smith, E. W. Salzman, and B. G. Neel, "Calpain-catalyzed cleavage and subcellular relocation of protein phosphotyrosine phosphatase 1B (PTP-1B) in human platelets," *The EMBO journal,* vol. 12, no. 12, pp. 4843-4856, 1993.

[43] M. Azam, S. S. Andrabi, K. E. Sahr, L. Kamath, A. Kuliopulos, and A. H. Chishti, "Disruption of the mouse μ-calpain gene reveals an essential role in platelet function," *Molecular and cellular biology*, 2001.

[44] A. R. Saltiel, and C. R. Kahn, "Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism," *Nature,* vol. 414, no. 6865, pp. 799-806, 2001.

[45] S. Rocha, M. Lucas, V. L. Silva, P. M. Gomes, A. M. Silva, A. N. Araújo, N. Aniceto, R. C. Guedes, M. L. Corvo, and E. Fernandes, "Pyrazoles as novel protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors: An in vitro and in silico study," *International Journal of Biological Macromolecules,* vol. 181, pp. 1171-1182, 2021.

[46] J. Su, Y. Luo, S. Hu, L .Tang, and S. Ouyang, "Advances in research on type 2 diabetes mellitus targets and therapeutic agents," *International Journal of Molecular Sciences,* vol. 24, no. 17, pp. 13381, 2023.

[47] J. Bakke, and F. G. Haj, "Protein-tyrosine phosphatase 1B substrates and metabolic regulation." pp. 58-65.

[48] P. J. Ala, L. Gonneville, M. Hillman, M. Becker-Pasha, E. W. Yue, B. Douty, B. Wayland, P. Polam, M. L. Crawley, and E. McLaughlin, "Structural insights into the design of nonpeptidic isothiazolidinone-containing inhibitors of protein-tyrosine phosphatase 1B," *Journal of Biological Chemistry,* vol. 281, no. 49, pp. 38013-38021, 2006.

[49] Z. Jia, D. Barford, A. J. Flint, and N. K. Tonks, "Structural basis for phosphotyrosine peptide recognition by protein tyrosine phosphatase 1B," *Science,* vol. 268, no. 5218, pp. 1754-1758, 1995.

[50] J. N. Andersen, O. H. Mortensen, G. n. H. Peters, P. G. Drake, L. F. Iversen, O. H. Olsen, P. G. Jansen, H. S. Andersen, N. K. Tonks, and N. P. H. Møller, "Structural and evolutionary relationships among protein tyrosine phosphatase domains," *Molecular and cellular biology,* vol. 21, no. 21, pp. 7117-7136, 2001.

[51] Y. A. Puius, Y. Zhao, M. Sullivan, D. S. Lawrence, S. C. Almo, and Z.-Y. Zhang, "Identification of a second aryl phosphate-binding site in protein-tyrosine phosphatase 1B: a paradigm for inhibitor design," *Proceedings of the National Academy of Sciences,* vol. 94, no. 25, pp. 13420-13425, 1997.

[52] A. Salmeen, J. N. Andersen, M. P. Myers, N. K. Tonks, and D. Barford, "Molecular basis for the dephosphorylation of the activation segment of the insulin receptor by protein tyrosine phosphatase 1B," *Molecular cell,* vol. 6, no. 6, pp. 1401-1412, 2000.

[53] Y. Zhang, and Y. Du, "The development of protein tyrosine phosphatase1B inhibitors defined by binding sites in crystalline complexes," *Future Medicinal Chemistry,* vol. 10, no. 19, pp. 2345-2367, 2018.

[54] E. Asante-Appiah, K. Ball, K. Bateman, K. Skorey, R. Friesen, C. Desponts, P. Payette, C. Bayly, R. Zamboni, and G. Scapin, "The YRD motif is a major determinant of substrate and inhibitor specificity in T-cell protein-tyrosine phosphatase," *Journal of Biological Chemistry,* vol. 276, no. 28, pp. 26036-26043, 2001.

[55] X. Li, L. Wang, and D. Shi, "The design strategy of selective PTP1B inhibitors over TCPTP," *Bioorganic & medicinal chemistry,* vol. 24, no. 16, pp. 3343-3352, 2016.

[56] C. Wiesmann, K. J. Barr, J. Kung, J. Zhu, D. A. Erlanson, W. Shen, B. J. Fahr, M. Zhong, L. Taylor, and M. Randal, "Allosteric inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B," *Nature structural & molecular biology,* vol. 11, no. 8, pp. 730-737, 2004.

[57] S. Singh, A. S. Grewal, R. Grover, N. Sharma, B. Chopra, A. K. Dhingra, S. Arora, S. Redhu, and V. Lather, "Recent updates on development of protein-tyrosine phosphatase 1B inhibitors for treatment of diabetes, obesity and related disorders," *Bioorganic Chemistry,* vol. 121, pp. 105626, 2022.

[58] J.-L. Low, C. L. Chai, and S. Q. Yao, "Bidentate inhibitors of protein tyrosine phosphatases," *Antioxidants & redox signaling,* vol. 20, no. 14, pp. 2225-2250, 2014.

[59] A. Digenio, N. C. Pham, L. M. Watts, E. S. Morgan, S. W. Jung, B. F. Baker, R. S. Geary, and S. Bhanot, "Antisense inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B with IONIS-PTP-1BRx improves insulin sensitivity and reduces weight in overweight patients with type 2 diabetes," *Diabetes Care,* vol. 41, no. 4, pp. 807-814, 2018.

[60] J. Montalibet, and B. P. Kennedy, "Therapeutic strategies for targeting PTP1B in diabetes," *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies,* vol. 2, no. 2, pp. 129-135, 2005.

[61] Sucheta, S. Tahlan, and P. K. Verma, "Biological potential of thiazolidinedione derivatives of synthetic origin," *Chemistry Central Journal,* vol. 11, pp. 1-29, 2017.

[62] Sucheta, S. Tahlan, and P. K. Verma, "Synthesis, SAR and in vitro therapeutic potentials of thiazolidine-2, 4-diones," *Chemistry Central Journal,* vol. 12, pp. 1-11, 2018.

[63] H. Kumar, N. Aggarwal, M. G. Marwaha, A. Deep, H. Chopra, M. M. Matin, A. Roy, T. B. Emran, Y .K. Mohanta, and R. Ahmed, "Thiazolidin-2, 4-dione scaffold: an insight into recent advances as antimicrobial, antioxidant, and hypoglycemic agents," *Molecules,* vol. 27, no. 19, pp. 6763, 2022.

[64] S. K. Verma, and S. Thareja, "Molecular docking assisted 3D-QSAR study of benzylidene-2, 4-thiazolidinedione derivatives as PTP-1B inhibitors for the management of Type-2 diabetes mellitus," *RSC advances,* vol. 6, no. 40, pp. 33857-33867, 2016.

[65] M. J. Naim, M. J. Alam, S. Ahmad, F. Nawaz, N. Shrivastava, M .Sahu, and O. Alam, "Therapeutic journey of 2, 4-thiazolidinediones as a versatile scaffold: An insight into structure activity relationship," *European journal of medicinal chemistry,* vol. 129, pp. 218-250, 2017.

[66] D. Dupommier, "5-benzylidenethiazolidine-2, 4-diones derivatives: functionalization study and application to the synthesis of new antiproliferative compounds," Université de Lorraine, 2020.

[67] S. P. Tanis, J. R. Colca, T. T. Parker, G. D. Artman III, S. D. Larsen, R. C. Gadwood, and J. R .Zeller, "The development of improved syntheses of PPARγ-sparing, insulin sensitizing thiazolidinedione-ketones," *Tetrahedron Letters,* vol. 60, no. 33, pp. 150931, 2019.

[68] M. Nanjan, M. Mohammed, B. P. Kumar, and M. Chandrasekar, "Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review," *Bioorganic chemistry,* vol. 77, pp. 548-567, 2018.

[69] R. Scatena, P. Bottoni, G. E. Martorana, F. Vincenzoni, G. Botta, P. Pastore, and B. Giardina, "Mitochondria, ciglitazone and liver: a neglected interaction in biochemical pharmacology," *European journal of pharmacology,* vol. 567, no. 1-2, pp. 50-58, 2007.

[70] J. E. Henney, "Withdrawal of troglitazone and cisapride," *Jama,* vol. 283, no. 17, pp. 2228-2228, 2000.

[71] C. I. Starner, J. A. Schafer, A. H. Heaton ,and P. P. Gleason, "Rosiglitazone and pioglitazone utilization from January 2007 through May 2008 associated with five risk-warning events," *Journal of Managed Care Pharmacy,* vol. 14, no. 6, pp. 523-531, 2008.

[72] G. Bansal, P. V. Thanikachalam, R. K. Maurya, P. Chawla, and S. Ramamurthy, "An overview on medicinal perspective of thiazolidine-2, 4-dione: A remarkable scaffold in the treatment of type 2 diabetes," *Journal of advanced research,* vol. 23, pp. 163-205, 2020.

[73] E. Blind, K. Dunder, P. De Graeff, and E. Abadie, "Rosiglitazone: a European regulatory perspective," *Diabetologia,* vol. 54, pp. 213-218, 2011.

[74] R. A. DeFronzo, S. Inzucchi, M. Abdul-Ghani, and S. E. Nissen, "Pioglitazone: the forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes," *Diabetes and Vascular Disease Research,* vol. 16, no. 2, pp. 133-143, 2019.

[75] M. Ferwana, B. Firwana, R. Hasan, M. Al-Mallah, S. Kim, V. Montori, and M. Murad, "Pioglitazone and risk of bladder cancer: a meta-analysis of controlled studies," *Diabetic Medicine,* vol. 30, no. 9, pp. 1026-1032, 2013.

[76] R. E. Soccio, E. R. Chen, and M. A. Lazar, "Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes," *Cell metabolism,* vol. 20, no. 4, pp. 573-591, 2014.

[77] N. Chadha, M. S. Bahia, M. Kaur, and O. Silakari, "Thiazolidine-2, 4-dione derivatives: programmed chemical weapons for key protein targets of various pathological conditions," *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* vol. 23, no. 13, pp. 2953-2974, 2015.

[78] S. Kallenberg, "Stereochemische Untersuchungen der Diketo-thiazolidine (I.)," *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series),* vol. 56, no. 1, pp. 316-331, 1923.

[79] S. Fettach, "Evaluation pharmacologique et toxicologique des dérivés de la thiazolidine-2; 4-dione: impact sur le métabolisme des glucides et lipides," 2022.

[80] F. Z. Thari, H. Tachallait, N.-E. El Alaoui, A. Talha, S. Arshad, E. Álvarez, K. Karrouchi, and K. Bougrin, "Ultrasound-assisted one-pot green synthesis of new N-substituted-5-arylidene-thiazolidine-2, 4-dione-isoxazoline derivatives using NaCl/Oxone/Na3PO4 in aqueous media," *Ultrasonics sonochemistry,* vol. 68, pp. 105222, 2020.

[81] S. K. Manjal, R. Kaur, R. Bhatia, K. Kumar, V. Singh, R. Shankar, R. Kaur, and R. K. Rawal“ ,Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review,” *Bioorganic Chemistry,* vol. 75, pp. 406-423, 2017.

[82] B. Božić, J. Rogan, D. Poleti, M. Rančić, N. Trišović, B. Božić, and G. Uščumlić, “Synthesis, characterization and biological activity of 2-(5-arylidene-2, 4-dioxotetrahydrothiazole-3-yl) propanoic acid derivatives,” *Arabian Journal of Chemistry,* vol. 10, pp. S2637-S2643, 2017.

[83] G. Mendoza, H. Hernández, L. Quintero, M. Sosa-Rivadeneyra, S. Bernes, E. Sansinenea, and A. Ortiz“ ,Synthesis of N-substituted 2, 4-thiazolidinediones from oxazolidinethiones,” *Tetrahedron letters,* vol. 46, no. 46, pp. 7867-7870, 2005.

[84] Y. M. Ha, Y. J. Park, J.-A. Kim, D. Park, J. Y. Park, H. J. Lee, J. Y. Lee, H. R. Moon, and H. Y. Chung, “Design and synthesis of 5-(substituted benzylidene) thiazolidine-2, 4-dione derivatives as novel tyrosinase inhibitors,” *European journal of medicinal chemistry,* vol. 49, pp. 245-252, 2012.

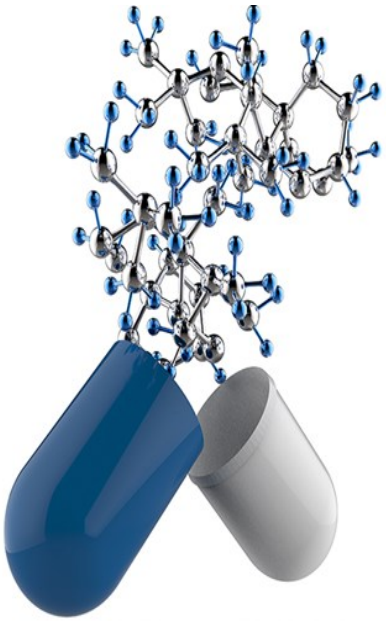
[85] A. J. Russell, I. M. Westwood, M. H. Crawford, J. Robinson, A. Kawamura, C. Redfield, N. Laurieri, E. D. Lowe, S. G. Davies, and E. Sim, “Selective small molecule inhibitors of the potential breast cancer marker, human arylamine N-acetyltransferase 1, and its murine homologue, mouse arylamine N-acetyltransferase 2,” *Bioorganic & medicinal chemistry,* vol. 17, no. 2, pp. 905-918, 2009.

[86] B. R. Bhattarai, B. Kafle, J.-S. Hwang, D. Khadka, S.-M. Lee, J.-S. Kang, S. W. Ham, I.-O. Han, H. Park, and H. Cho, “Thiazolidinedione derivatives as PTP1B inhibitors with antihyperglycemic and antiobesity effects,” *Bioorganic & medicinal chemistry letters,* vol. 19, no. 21, pp. 6161-6165, 2009.

[87] Z. Liu, Q. Chai, Y.-y. Li, Q. Shen, L.-p. Ma, L.-n. Zhang, X. Wang, L. Sheng, J.-y. Li, and J. Li, “Discovery of novel PTP1B inhibitors with antihyperglycemic activity,” *Acta Pharmacologica Sinica,* vol. 31, no. 8, pp. 1005-1012, 2010.

[88] R. Maccari, P. Paoli, R. Ottanà, M. Jacomelli, R. Ciurleo, G. Manao, T. Steindl, T. Langer, M. G. Vigorita, and G. Camici, “5-Arylidene-2, 4-thiazolidinediones as inhibitors of protein tyrosine phosphatases,” *Bioorganic & medicinal chemistry,* vol. 15, no. 15, pp. 5137-5149, 2007.

الفصل الثاني
الطرق الحسابية في
اكتشاف الأدوية



1.II. مقدمة

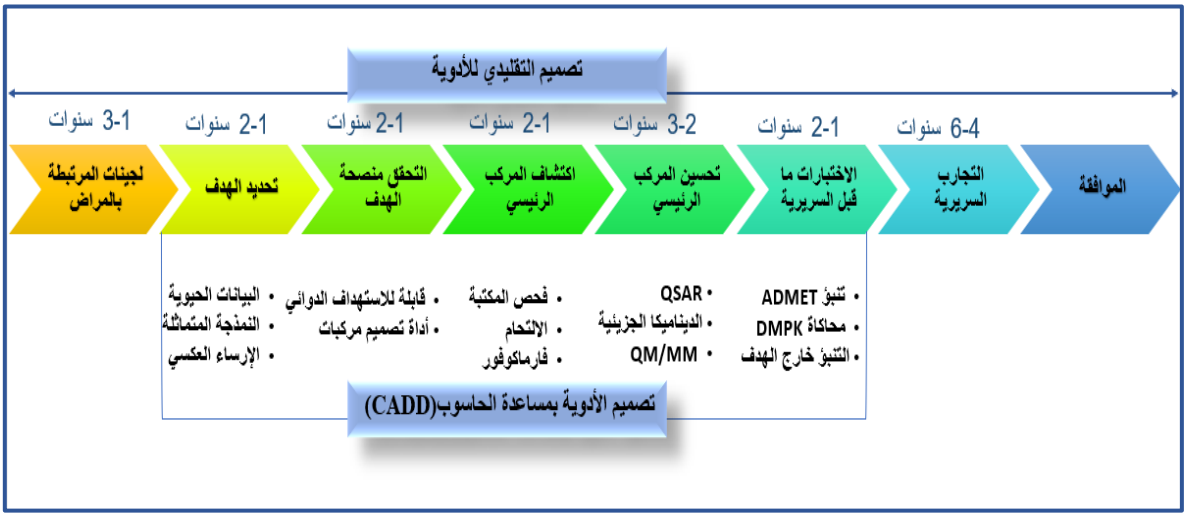
يلعب اكتشاف الأدوية دورًا محوريًا في صحة المجتمع وازدهاره، إذ يساهم في تطوير علاجات جديدة أكثر فعالية وأمانًا لمجموعة واسعة من الأمراض[1]. يعود تاريخ البحث عن مواد علاجية إلى عصور قديمة، ولكن تحول هذا البحث إلى علم دقيق ارتبط ارتباطًا وثيقًا بتطور علوم الكيمياء والأحياء. فمع تطور الكيمياء في القرنين الثامن عشر والتاسع عشر، أصبح من الممكن تحليل المواد الطبيعية وعزل المركبات الفعالة فيها، مما مهد الطريق لتطوير أدوية اصطناعية.

وفي القرن العشرين، شهد مجال اكتشاف الأدوية تطوراً هائلاً بفضل التقدم في علم الكيمياء الحيوية. فقد أتاح هذا العلم فهمًا أعمق للعمليات البيولوجية المرضية، مما سمح بتصميم أدوية تستهدف جزيئات محددة مثل الإنزيمات والبروتينات[2-4]. ومع ذلك، فإن عملية اكتشاف الأدوية لا تزال عملية معقدة وطويلة تتطلب سنوات عديدة من البحث والتطوير، واستثمارات مالية ضخمة، وتجارب سريرية قبل أن يتم الاعتراف بجزيء معين كدواء.

على الرغم من التقدم الكبير في مجال اكتشاف الأدوية وتبني الشركات الصيدلانية أساليب بحث وتطوير مختلفة، إلا أن معدلات الفشل لا تزال مرتفعة. أحد الأسباب الرئيسية لذلك هو ظهور تأثيرات جانبية غير مقبولة للمركبات النشطة، والتي قد تتعلق بخصائصها فيما يتعلق بالامتصاص، التوزيع، الأيض، الإفراز، والسمية (ADMET). هذه المشكلة وحدها تمثل نحو 50% من جميع الإخفاقات المكلفة في تطوير الأدوية[5]. لذا، أصبح من الضروري دراسة خصائص ADMET بدقة في المراحل المبكرة من عملية اكتشاف الأدوية لتجنب الفشل في المراحل المتأخرة [6, 7].

2.II. تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب (CADD)

يُعد تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب (CADD) مجالًا متعدد التخصصات يستقطب الباحثين من مختلف مجالات التقنية والطب والصيدلة وغيرها[8, 9]. لقد شهد هذا المجال تطورا هائلا خلال السنوات الماضية، ليصبح أداة فعالة ولا غنى عنها في التطوير العلاجي تعتمد تقنية CADD بشكل كبير على الاستفادة من الحسابات الكيميائية لدراسة التفاعلات المعقدة بين الجزيئات الدوائية وأهدافها البيولوجية على المستوى الذري. كما تلعب أدوات علوم المعلومات والإحصاء دورًا حيويًا في تحليل وتنظيم كميات هائلة من البيانات المتعلقة بخصائص المركبات الكيميائية ونشاطها البيولوجي. كما تغطي هذه التقنية عدة مراحل من مسار اكتشاف الأدوية، بما في ذلك التنبؤ بالفعالية والآثار الجانبية المتوقعة، كما تساهم في تحسين التوافر البيولوجي لجزيئات الدواء المحتملة[8, 10, 11].



الشكل (1.II): تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب (CADD) [11].

II.2. 2. تصنيف تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب(CADD)

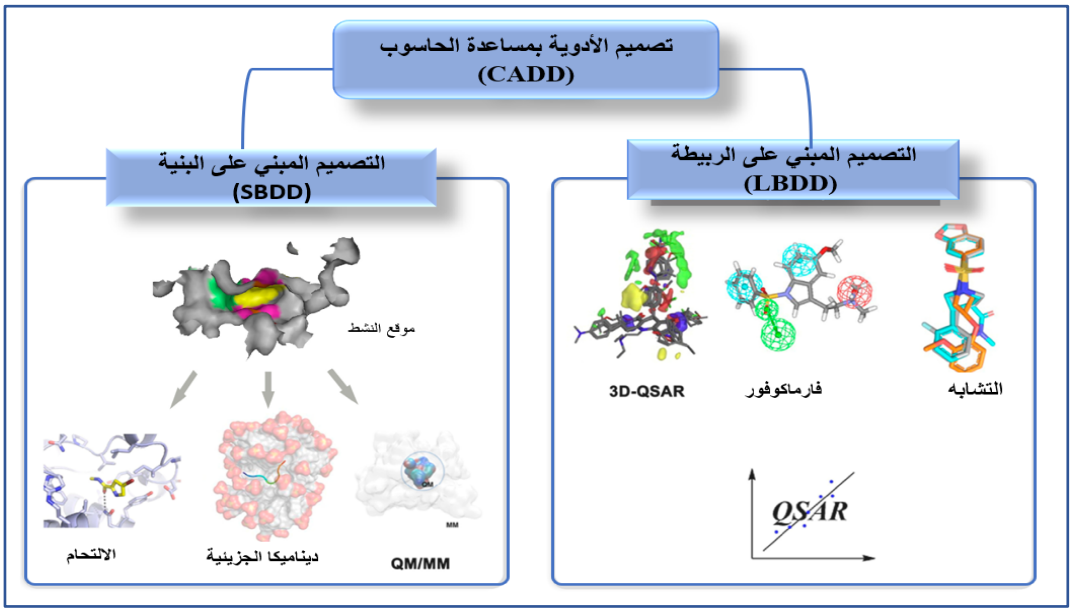
يمكن تصنيف تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب (CADD) على نطاق واسع إلى نوعين:

II.2. 1.2. تصميم الأدوية المبني على الربيطة (LBDD)

تصميم الدواء المعتمد على الربيطة هو أسلوب يستخدم في غياب معلومات المستقبل ثلاثي الأبعاد (3D) والتنبؤ بهذا الهيكل باستخدام طرق مثل نمذجة المتماثلة(Homology Modeling) أو التنبؤ بالبنية الأولية يمثل تحديًا كبيرا، تعتمد هذه الطريقة على معرفة الجزيئات الصغيرة المرتبطة بالهدف البيولوجي. من أهم الأدوات وأكثرها استخدامًا في هذا النوع من التصميم نمذجة المستحضرات الصيدلانية (Pharmacophore)، أساليب التشابه الجزيئي (Molecular Similarity) ونمذجة العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR)، تسمح لنا هذه الأدوات ببناء نماذج تنبؤية لتحديد جزيئات جديدة مرشحة للأدوية وتحسينها[10, 12, 13].

II.2. 2.2. تصميم الأدوية المبني على البنية (SBDD)

تعتمد استراتيجية تصميم الأدوية المعتمدة على البنية (SBDD) على توافر بنية ثلاثية الأبعاد (3D) للهدف البيولوجي (بنية المستقبل) شرطًا أساسيًا، في العادة يتم تحديد بنية المستقبل باستخدام تقنيات تجريبية مثل علم البلورات بالأشعة السينية (XRD) أو الرنين المغناطيسي النووي(NMR)[14, 15]. وإذا لم تكن بنية المستقبل متاحة، يمكن استخدام طرق الحسابية مثل النمذجة المتماثلة لتقدير بنية البروتين بشكل تقريبي. الهدف من هذه الطريقة هو تصميم جزيئات دوائية تتمتع بصفات كهروستاتيكية وكيميائية محددة تعزز قابليتها للتفاعل مع المستقبلات بشكل فعّال. يتيح وجود الهياكل الجزيئية ثلاثية الأبعاد إجراء تحليل دقيق لطوبولوجيا موقع الارتباط، بما في ذلك الكشف عن الشقوق والتجاويف والجيوب الفرعية. كما يمكن استكشاف الخصائص الكهروستاتيكية، مثل توزيع الشحنة بعناية. تسمح طرق SBDD الحالية بتصميم روابط تحتوي على الميزات الضرورية للتفاعل بشكل فعال مع المستقبل المستهدف[11, 16, 17].



الشكل (2.II): أنواع تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب (CADD)[11].

3.II. العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR)

يُعتبر تحليل العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) أداةً مهمة في فهم الروابط بين خصائص بنية المركبات الكيميائية ونشاطها البيولوجي. يستند تحليل QSAR إلى المبدأ العام في الكيمياء الطبية الذي ينص على أن النشاط البيولوجي للمركبات يرتبط بشكل وثيق ببنيتها الجزيئية أو خصائصها. كما أن الجزيئات المتشابهة بنيوياً قد تظهر أنشطة بيولوجية متشابه[18]. يتم ترميز المعلومات البنيوية للجزيء إلى وصفات جزيئية، ثم يحدد نموذج العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) بعلاقة الرياضية التي تربط بين هذه الواصفات والأنشطة البيولوجية للمركبات المعروفة. يُستخدم مفهوم QSAR على نطاق واسع في اكتشاف وتطوير الأدوية، بالإضافة إلى تطبيقات أخرى في مجالات مثل الكيمياء، والبيولوجيا، وعلم السموم [19].

1.3.II. تاريخ QSAR

يعود تاريخ QSAR إلى القرن التاسع عشر حيث اشارCros في أطروحته بعنوان " Action de l'alcohol amylique sur ORGANIS" عام 1863، بجامعة ستراسبورغ إلى وجود علاقة بين سمية الكحوليات الأليفاتية الأولية وذوبانها في الماء، أظهرت هذه العلاقة البديهية المركزية للهيكل - نمذجة سمية - أي خضوع سمية المواد لخصائصها، والتي بدورها تتحدد من خلال تركيبها الكيميائي. لذلك هناك علاقات متبادلة بين البنية والخصائص والسمية[18, 19].

في عام 1868، افترض Crum-Brown و Fraser أن النشاط البيولوجي لجزيء ما يرتبط بشكل مباشر ببنيته الكيميائية[20]. بعد عدة سنوات، أظهر Richet أن السمية الخلوية لبعض المركبات العضوية تتناسب عكسياً مع قابليتها للذوبان في الماء .وفي نهاية القرن التاسع عشر، لاحظ كل من Meyer وOverton علاقة خطية بين نشاط المخدر(المثبط) ومعامل الفصل بين الزيت والماء [21-23].

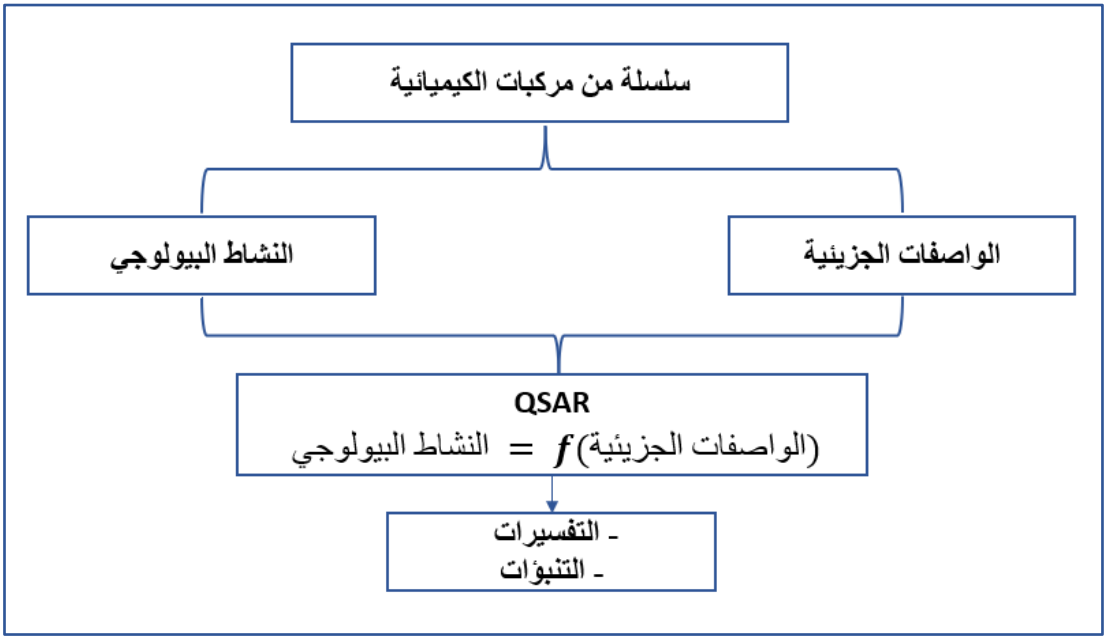
تعتبر هذه الملاحظات المبكرة حجر الأساس لتطوير مفهوم العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR). في عام 1962، أظهرHansch وجود علاقة ارتباط بين سمية أحماض البنزويك المستبدلة والثوابت الإلكترونية "σ" للبدائل[24]. ومع ذلك، يعتبر عام 1964 بداية حقبة جديدة في مجالQSAR، حيث أنشأ Hansch و Fujita الارتباطات الأولى بين الخصائص الفيزيائية والكيميائية (مثل pKa وlogP ...) والنشاط البيولوجي [25, 26].

2.3.II. المبدأ QSAR

يعتمد مبدأ دراسةQSAR على إيجاد علاقة رياضية تربط بشكل كمي بين النشاط بيولوجي لمجموعة من المركبات المتشابهة في نفس الظروف التجريبية، مع خصائص جزيئية محددة تُسمى "الواصوفات" وذلك باستخدام أساليب إحصائية مُناسبة.

يهدف هذا النوع من الدراسات إلى تحليل البيانات الهيكلية للمركبات المُستخدمة، وذلك للكشف عن العوامل التي تُحدد النشاط البيولوجي. يمكن الاستفادة من التعبير الرياضي الناتج عن دراسة QSAR كأداة تنبؤية لخصائص أو أنشطة لجزيئات جديدة لم يتم اختبارها تجريبيًا. تمثيل العلاقة بين النشاط البيولوجي والموصوفات الجزيئية من خلال المعادلة (01) [27, 28]:

$$\text{النشاط البيولوجي} = f(\text{الواصفات الجزيئية}) \qquad \textbf{(01)}$$



الشكل (3.II): نموذج دراسة العلاقة بين البنية و الفعالية [28].

II. 3.3. أدوات QSAR

II. 1.3.3. البيانات البيولوجية

في تحليل QSAR، من الضروري أن تكون البيانات البيولوجية دقيقة لتطوير نموذج ذي معنى. يجب أن ندرك أن أي نموذج QSAR ناتج يتم تطويره يكون صالحًا إحصائيًا فقط مثل البيانات التي أدت إلى تطويره. ترتبط ثوابت التوازن وثوابت معدل التفاعل المستخدمة على نطاق واسع في الكيمياء العضوية الفيزيائية والكيمياء الطبية بقيم الطاقة الحرة (ΔG). لذلك يجب استخدام ثوابت التوازن البيولوجية القياسية في دراساتQSAR، مثل Ki أو Km. لا تُعدّ نسب الفعالية مثل، نسبة تثبيط النمو عند تركيزات معينة نقاط بيولوجية مناسبة بسبب الخصائص غير الخطية للعلاقة بين الجرعة والاستجابة، ويمكن تحويل هذه الأنواع من نقاط إلى جرعات مولارية فعالة متساوية، تعتبر ثوابت التوازن وثوابت معدل التفاعل فقط مناسبة لدراسات QSAR وذلك بسبب علاقتها بالطاقة الحرة وتأثيرها عليها.

عادة ما يتم التعبير عن البيانات البيولوجية على مقياس لوغاريتم. بالإضافة إلى ذلك يُستخدم أيضًا اللوغاريتم العكسي للنشاط (Log 1/C) للحصول على قيم رياضية أعلى للمركبات ذات الكفاءة البيولوجية العالية. تم توضيح بعض أنواع مختلفة من البيانات البيولوجية المستخدمة في تحليل QSAR في الجدول (1.II)[29]

الجدول(1.II): أنواع البيانات البيولوجية المستخدمة في تحليل QSAR

مصدر النشاط	المعلمات البيولوجية
مستقبلات معزولة	
ثوابت معدل التفاعل	Log k
ثوابت Michaelis-Menten	Log 1/Km
ثوابت التثبيط	Log 1/Ki

أنظمة خلوية ثوابت التثبيط مقاومة متقاطعة (المقاومة المتصالبة) بيانات بيولوجية في المختبر حالات الطفرات	Log 1/IC50 Log CR Log 1/C Log TA98
أنظمة في الجسم الحي عامل التركيز الحيوي معدلات التفاعل في الجسم الحي معدلات الديناميكا الدوائية	Log BCF Log I (Induction) Log T (total clearance)

II. 2.3.3. الواصفات الجزيئية

تحليل العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) يعتمد بشكل أساسي على وصف دقيق للهياكل الجزيئية. تستخدم الواصفات الجزيئية لتمثيل الجزيئات بأرقام تعبر عن خصائصها الكيميائية والفيزيائية. هذه الواصفات تساعد في بناء نماذج رياضية تربط بين تركيب الجزيء وسلوكه، مما يتيح التنبؤ بخصائص جزيئات جديدة دون الحاجة إلى تجربتها[30].

- **واصفات التركيب الجزيئي**

هي نوع من الخصائص الوصفية الجزيئية تستخلص المعلومات بكل بساطة من التركيب الكيميائي للمركبات. تعتبر هذه الخصائص واصفات أحادية البعد (1D)، ومن الأمثلة النموذجية لهذه الواصفات الوزن الجزيئي، العدد الكلي للذرات، عدد الروابط وعدد الحلقات في الجزيء. لسوء الحظ، لا يمكن للعلاقة الخطية بين الواصفات الدستورية والخصائص الفيزيائية والكيميائية أن تثبت بشكل كافٍ أن هناك آلية فيزيائية تعكس التفاعلات الجزيئية [30].

- **الواصفات الطوبولوجية**

الواصفات الطوبولوجية هي واصفات ثنائية الأبعاد (2D) يتم الحصول عليها من معلومات الطوبولوجيا الجزيئية، حيث تعبّر عن الترابط الذري داخل الجزيء ويمكن تحديدها من التمثيل البياني ثنائي الأبعاد للجزيئات[31].

- **الواصفات الهندسية**

يتم اشتقاق الواصفات الهندسية من هياكل ثلاثية الأبعاد (3D) للجزيئات تعتمد على الترتيب الفراغي للذرات المكونة للجزيء وتُعرف بإحداثيات نوى الذرية وحجم الجزيء المُمَثل، تشمل هذه الواصفات معلومات أكثر دقة وتمييز أكبر للهياكل الكيميائية المتشابهة [32]. وعلى الرغم من احتوائها على كمية كبيرة من المعلومات، إلا أن هذه الواصفات غالبًا ما تعاني من سلبيات حيث لا يتم الحصول عليها إلا بعد تحسين هندسته، وبالتالي تزداد تكلفة حسابها[33].

- **الواصفات الإلكترونية**

تعكس الواصفات الإلكترونية البنية الإلكترونية للجزيء، وذلك بناءً على بنيته ثلاثية الأبعاد (3D) وتوزيع الشحنات داخل الجزيء، يمكن الحصول على هذه الواصفات من خلال الحسابات باستخدام طرق ab initio أو شبه تجريبية [34].

- **الواصفات الفيزيو- كيميائية**

تعكس بعضها التركيب الجزيئي للمركب (عدد ونوع الذرات والروابط الموجودة في الجزيء، عدد الحلقات، خصائص الرابطة الهيدروجين مانحة ومستقبلة...إلخ)[35]، يمثل البعض الآخر الخاصية المائية أو الكارهة للماء للجزيء، والتي تقدر بشكل عام من خلال معامل توزيع الأوكتانول/الماء المُمثل بـ log P [36].

II. 3.3.3. الأساليب الإحصائية

تعد الأساليب الإحصائية ركيزة أساسية في مجال تحليل العلاقات الكمية بين البنية والنشاط (QSAR)، فهي تساعد على بناء النماذج، وتقدير القدرة التنبؤية للنموذج، وإيجاد العلاقة التي تربط بين المتغيرات (الواصفات) والأنشطة البيولوجية لها. تسمح الطريقة الإحصائية المناسبة المقترنة بطريقة اختيار المتغيرات بتحليل هذه البيانات من أجل إنشاء نموذج QSAR مع مجموعة فرعية من الواصفات الأكثر أهمية إحصائيًا في تحديد النشاط البيولوجي. يمكن تصنيف الطرق الإحصائية بشكل عام إلى قسمين: طرق خطية وطرق غير خطية.

في الإحصاء، يتم تحديد علاقة ارتباط بين المتغيرات التابعة (النشاط البيولوجي) والمتغيرات المستقلة (الواصفات الجزيئية). تعتمد الطريقة الخطية على رسم خط مستقيم يربط بين الواصف المختار والنشاط، في حين تعتمد الطريقة غير الخطية على رسم منحنى يصف العلاقة بين الواصف المختار والنشاط. من الطرق الإحصائية شائعة المستخدمة في دراسة 2D-QSAR:

تحليل المكون الرئيسي (PCA)، التحليل العنقودي (CA)، الانحدار الخطي البسيط (SLR)، الانحدار الخطي المتعدد (MLR). المربعات الصغرى الجزئية (PLS) والشبكات العصبية الاصطناعية(ANN) ...الخ[37].

- **الانحدار الخطي المتعدد (MLR)**

ظل الانحدار الخطي المتعدد (MLR) على مدى العقود القليلة الماضية واحدا من أكثر الأساليب استخداما في تحليل العلاقات الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) [38]، فهو امتداد لأسلوب الانحدار الكلاسيكي لأكثر من بعد واحد، يستخدم سلسلة من المتغيرات للتنبؤ بنتيجة متغير معين، يهدف تحليل الانحدار المتعدد (MLR) إلى تحديد كيفية ارتباط المتغير التابع واحد (y) بالمتغيرات المستقلة متعددة (x) من خلال تطبيق معادلة الانحدار الخطي :

$$y = ax_1 + bx_2 \ldots. + k \qquad (02)$$

حيث a، b هي معاملات الانحدار، وk ثابت [39].

II. 3.3 .4. المعلمات الإحصائية

تهدف دراسات تحليل العلاقات الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) إلى تطوير نموذج فعال يمكنه توفير تقديرات موثوقة لنشاط مركبات جديدة أو غير مجربة تشبه تلك الموجودة في مجموعة البيانات المستخدمة لبناء النموذج [40]. بعد الحصول على نتائج معادلة الانحدار يجب علينا أن نبين هل أن هذه المعلمات مقبولة من الناحية الاحصائية أي معنوية احصائيا مع التنويه بأن المعنوية تكون لكل معامل على حدى، توجد العديد من الأساليب والطرق التي يتم من خلالها إختيار أفضل نموذج للتعبير عن العلاقة بين المتغيرات المستقلة والمتغير التابع نذكر منها:

- **معامل الارتباط الخطي (R)**

مقياس إحصائي بسيط لقياس معامل الارتباط بين متغير واحد تابع وواحد أو أكثر من المتغيرات المستقلة ويستخدم كمقياس للملاءمة الإحصائية للنموذج القائم على الانحدار في QSAR. تقع قيمة معامل الارتباط (R) ضمن المجال $-1 < R < +1$ تشير العلامتان (+ و−) إلى ارتباط خطي موجب وارتباط خطي سالب على التوالي.

- إذا كانت القيم المتوقعة والملاحظة لها ارتباط خطي قوي، فإن قيمة R تكون قريبة من 1.
- أما إذا لم يكن هناك ارتباط خطي أو كان الارتباط ضعيفا، فإن قيمة R تكون قريبة من 0.

تجدر الإشارة إلى أن قيمة معامل الارتباط يمكن أن تتأثر بشدة بنقطة شاذة واحدة[34, 41].

- **معامل التحديد (R^2)**

يُعرف معامل التحديد بأنه مربع معامل الارتباط(R)، ويستخدم كطريقة أكثر دقة لتفسير معامل الارتباط. حيث يعبر عن نسبة التباين في متغير واحد التي يتم تفسيرها بواسطة المتغير الآخر. كما يمثل معامل التحديد النسبة المئوية للبيانات الأقرب إلى خط أفضل تقريب[34].

يمكن تحديد معامل التحديد باستخدام المعادلة الرياضية التالية:

$$\boldsymbol{R^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n}(y_{i,obs} - y_{i,cal})^2}{\sum_{i=1}^{n}(y_{i,obs} - \bar{y})^2} = \frac{ESS}{TSS}} \qquad (03)$$

ينحصر معامل التحديد بين $0 < R^2 < 1$، حيث كلما كان الارتباط أقوى كانت قيمة R أقرب إلى 1.

- **إحصائية Fischer (F):**

هي النسبة بين متوسطين مربعين تُستخدم بشكل أساسي في تحليل التباين (ANOVA) لمقارنة تباينات مجموعتين أو أكثر. يمكن رفض الفرضية الصفرية عندما تكون قيمة F كبيرة ومستوى الدلالة صغيرًا. بمعنى آخر، F هي معلمة إحصائية تستخدم لتقييم الفرضية الصفرية القائلة بأن إدراج متغير مستقل إضافي لا يؤدي إلى زيادة كبيرة فيR^2. وتكتب بالعلاقة التالية:

$$\boldsymbol{F = \frac{ESS}{P}\,\frac{n-p-1}{RSS}} \qquad (04)$$

حيث يمثل n: عدد نقاط البيانات.

P: عدد المتغيرات المستقلة.

كما يمكن تعريف بعض المعايير المستخدمة في الانحدار:

- مجموع المربعات الاجمالية (TSS): $\boldsymbol{TSS = \sum(y_{i,obs} - \bar{y})^2}$

- مجموع مربعات الانحدار(RSS) : $\boldsymbol{RSS = \sum(y_{i,obs} - y_{i,cal})^2}$

- مجموع مربعات الخطأ (ESS) : $\boldsymbol{ESS = \sum(\ y_{i,obs} - y_{i,cal})^2}$

- **TSS = ESS + RSS** [34, 42]

- **الانحراف المعياري (S)**

هو معلمة إحصائية يتم الإبلاغ عنها عادة وتشير إلى مدى توقع دالة الانحدار للبيانات المرصودة وتحسب بالعلاقة التالية:

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(y_{i,cal} - \overline{y})^2}{n-p-1}} = \sqrt{\frac{RSS}{n-p-1}} \qquad (05)$$

حيث $y_{i\,cal}$: هو كل نقطة بيانات فردية، و$\overline{y}$: هو متوسط مجموعة البيانات.

إذا تم تجميع العديد من نقاط البيانات حول المتوسط، يكون الانحراف المعياري صغيرًا. ومع ذلك، إذا كانت نقاط البيانات متناثرة على نطاق واسع حول المتوسط، يكون الانحراف المعياري كبيرًا.[34]

- **عامل الجودة (Q)**

يوحي بقوة التنبؤ للنموذج، وتشير القيمة الإيجابية لنموذج QSAR إلى قدرته التنبؤية العالية عدم وجود ملاءمة الزائد. حيث يتم حساب عامل الجودة بالمعادلة التالية[43]:

$$Q = \frac{R}{S} \qquad (06)$$

II.3.3.5. التحقق من النموذج

- **التحقق المتقاطع لإبقاء على واحد(Leave One Out)**

طريقة التحقق المتقاطع لإبقاء على واحد (LOO) هي واحد من أكثر الطرق الاحصائية استخداما للتحقق من النموذج، حيث تعتبر طريقة عملية وموثوقة لاختبار دلالة النموذج، بشكل عام، يتم استخراج مركب واحد من المجموعة في كل مرة، ثم تتم إعادة حساب النموذج باستخدام مجموعة التدريب التي تتكون من n-1 (حيث n: هو عدد المركبات) من المركبات المتبقية، بحيث يتم التنبؤ بقيمة النشاط البيولوجي للمركب المستخرج. تتكرر هذه العملية n مرة لجميع مركبات، وبالتالي نحصل على تنبؤ لكل عنصر[40, 42]. يتم قياس القدرة التنبؤية للنموذج من خلال المعلمات المقابلة التي تم التحقق من صحتها وهي: مجموع مربعات البواقي المتنبأة PRESS، مجموع مربعات الاجمالية SSY، معامل ارتباط التحقق المتبادل R^2_{CV} ومعامل تحديد المعدلR^2_{adj}، التحقق القياسي من أخطاء التنبؤS_{PRESS} و خطأ التنبؤ PE ويتم تعريف المعلمات الإحصائية في الجدول (II.2.).

الجدول (II.2.): المعلمات الإحصائية للتحقق المتقاطع

المعامل الإحصائي	المعادلة
معامل ارتباط التحقق المتبادلR^2_{CV}	$R^2_{CV} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{n}(y_{i,obs} - y_{i,pred})^2}{\sum_{i=1}^{n}(y_{i,obs} - \overline{y})^2} = 1 - \frac{PRESS}{SSY}$

معامل التحديد المعدل R^2_{adj}	$R^2_{adj} = (1 - r^2)\left(\frac{n-1}{n-p-1}\right)$
مجموع مربعات البواقي المتنبأة PRESS	$PRESS = \sum_{i=1}^{n} (y_{i,obs} - y_{i,pred})^2$
مجموع مربعات الاجمالية SSY	$SSY = TSS = \sum (y_{i,obs} - \overline{y})^2$
التحقق القياسي من أخطاء التنبؤ S_{PRESS}	$S_{PRESS} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(y_{i,obs} - y_{i,pred})^2}{n-p-1}} = \sqrt{\frac{PRESS}{n-p-1}}$
خطأ التنبؤ PE	$PE = 0.6745(1 - r^2)/\sqrt{n}$

- **اختبار التوزيع العشوائي Y (y-randomization)**

يستخدم اختبار التوزيع العشوائي Y لإيجاد وتحديد كمية الارتباطات العشوائية بين المتغير التابع (y) ومتغيرات المستقلة. في هذه الحالة، تشير عبارة "الارتباطات العشوائية" على أن النموذج الفعلي قد يتضمن متغيرات وصف مرتبطة إحصائيًا بقوة بالمتغير التابع y، إلا أنه في الواقع لا يوجد ارتباط سببي مدمج في الارتباطات المقابلة مع المتغير y لأنها غير مرتبطة بآلية العمل. يهدف هذا الاختبار إلى ضمان عدم اعتماد النموذج الذي تم الحصول عليه عن طريق صدفة.

يهدف تطوير النماذج العشوائية إلى التحقق من صحة نموذج QSAR الأصلي وتأكيد كفاءة متغيرات الوصف المستخدمة فيه. يتم بناء هذه النماذج باستخدام نفس متغيرات الوصف دون تغيير، مع خلط المتغير التابع (y) بشكل عشوائي. بعد تكرار هذا الاختبار عدة مرات، يجب أن يكون متوسط القيمة المربعة للنموذج العشوائي (R_r^2) منخفضًا، مما يؤكد أن نموذج QSAR الذي تم إنشاؤه قوي وليس بسبب ارتباط الصدفة.

إذا تم الحصول على درجة عالية، فإن النموذج الأصلي غير مقبول لأنه يرجع إلى ارتباط الصدفة أو التكرار الهيكلي في مجموعة التدريب. وينعكس الانحراف بين قيم مربع معامل الارتباط المتوسط للنموذج العشوائي (R_r^2) ومربع معامل الارتباط للنموذج غير العشوائي (R^2) في قيمة المعلمة cRp^2 والتي يتم حسابها باستخدام المعادلة التالية:

$$\mathbf{cRp^2} = \boldsymbol{R} \times ((\boldsymbol{R^2}) - (\boldsymbol{Average\ R_r})^2)^{1/2} \qquad \textbf{(07)}$$

حيث R_r: هي القيمة المتوسطة لـ "R" لنماذج العشوائية. يجب أن تكون قيمة cRp^2 أكبر من 0.5 لاجتياز هذا الاختبار[44-46].

II.6.3.3. مجال قابلية التطبيق (Applicability Domain)

لتقييم موثوقية أي نموذج QSAR وقدرته على التنبؤ بالمركبات الجديدة، يلزم تحديد مجال قابلية تطبيقه بشكل أساسي. يلعب مجال قابلية التطبيق (AD) دورًا مهمًا في تقدير عدم اليقين في توقع مركب معين بناءً على مدى تشابهه مع المركبات المستخدمة لبناء نموذج QSAR. ببساطة، يُعرف مجال قابلية التطبيق بأنه المنطقة النظرية في الفضاء

الكيميائي الذي يتم إنشاؤه بواسطة كل من مميزات النموذج والاستجابة النموذج. لذلك، لا ينطبق التنبؤ باستجابة نموذج باستخدام QSAR إلا إذا كان المركب الذي يتم التنبؤ به يقع ضمن مجال قابلية تطبيق النموذج. من غير المجدي التنبؤ بالكون بأكمله من المركبات باستخدام نموذج QSAR واحد [47, 48].

في العقود الماضية، فإن الطريقة الأكثر شيوعا لتقييم مجال قابلية تطبيق نماذج QSAR مخطط Williams حيث يتم رسم البقايا المعيارية مقابل الرافعة (h_i) لكل مركب، حيث تحسب الرافعة (h_i) حسب علاقة التالية:

$$h_i = x_i(X^T X)^{-1} x_i^T \qquad (08)$$

حيث أن x_i : هي المتجه الصفري الذي يضم واصفات المركب i. وX: هي مصفوفة المتغيرات التي تم استنتاجها من قيم المتغيرات في مجموعة التدريب. وتشير T: إلى عملية نقل (ترجمة) المصفوفة/المتجه.

القيمة الحرجة للرافعة(h*) يتم تحديدها بالعلاقة التالية:

$$h^* = 3(K + 1)/n \qquad (09)$$

حيث n: هو عدد المركبات في مجموعة التدريب و k: هو عدد معاملات النموذج. إذا كانت قيمة الرافعة h للمركب أعلى من القيمة الحرجة (h*) أي h*>h، فإن توقع المركب يعتبر غير موثوق به [49, 50].

II.4. الالتحام الجزيئي Molecular Docking

تعتمد معظم الآليات البيولوجية على التفاعلات بين الجزيئات، وتُعدّ دراسة هذه التفاعلات على المستوى الجزيئي ذات أهمية علمية كبيرة، ويمكن فحصها باستخدام تقنيات مثل حيود الأشعة السينية(XRD) أو الرنين المغناطيسي النووي(NMR). وبسبب العدد الهائل من الجزيئات المختلفة الموجودة داخل خلية واحدة، فإن استخدام منهجيات تجريبية مكلفة وصعبة المنال لا يسمح بإيضاح كامل لهذه التفاعلات المعقدة [51, 52].

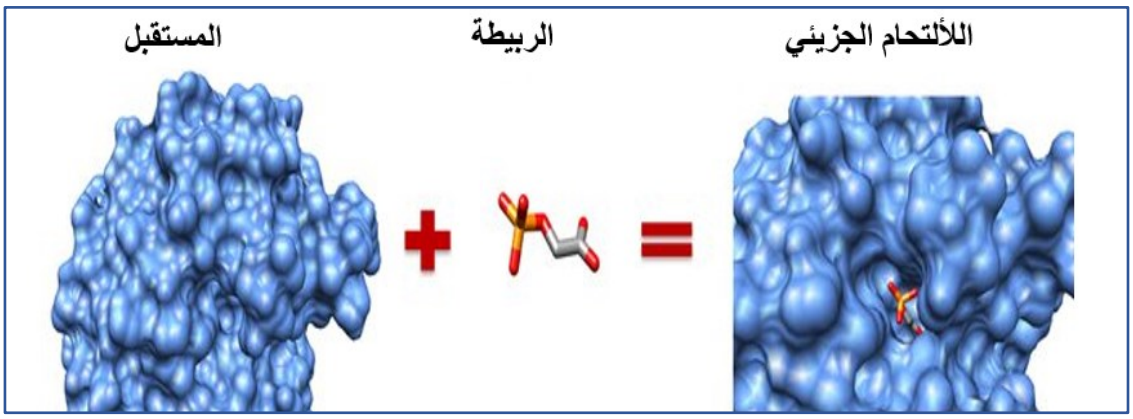
ظهر الإلتحام الجزيئي منذ أكثر من ثلاثين عامًا لتقديم حلول أسرع وأسهل وأقل تكلفة لدراسة هذه التفاعلات المعقدة، مما يسهل عملية تصميم جزيئات جديدة نشطة. يتيح الإلتحام الجزيئي محاكاة سلوك الجزيئات على أجهزة الكمبيوتر، والتنبؤ بكيفية ارتباط جزيئين ببعضهما البعض، وتحديد الشكل ثلاثي الأبعاد لهذه التفاعلات. تستخدم هذه التقنية نفس المبادئ التي تعتمدها الطرق الأخرى للنمذجة، إلا أنها تتميز بدمج جزيئين أو أكثر في نفس الوقت، مما يجعلها واحدة من أهم طرق النمذجة الجزيئية. لهذا السبب، تم تطوير طرق وخوارزميات مختلفة لتنفيذ هذه التقنية.

الدور الرئيسي لهذه التقنية هو دراسة ثم التنبؤ بالتفاعلات المحتملة بين الربيطة (المادة الأساسية، المنشط أو المثبط) والأحماض الأمينية التي تتكون منها بنية المستقبل (البروتين)، يتم تنفيذ الإلتحام الجزيئي على مرحلتين متميزتين:

- المرحلة الأولى تتضمن وضع الربيطة في الموقع المختار على البروتين.
- المرحلة الثانية تتيح تقييم التفاعلات الطاقوية المحتملة بين الربيطة والبروتين. تختلف هاتان المرحلتان باختلاف برنامج وخوارزميات الإلتحام المستخدم [53, 54].

1.4.II. تعريف الالتحام الجزيئي

يستخدم دراسات الالتحام الجزيئي لتحديد تفاعل جزيئين ولإيجاد أفضل توجيه للربيطة التي ستشكل معقدًا بأقل طاقة إجمالية ممكنة. الجزيء الصغير، المعروف بالربيطة، عادةً ما يتماشى مع التجويف في البروتين الذي يتم تنبؤه بواسطة خوارزمية البحث. يصبح هذا التجويف البروتيني نشطًا عند ملامسته مع مركبات خارجية، ويُعرف بالمواقع النشطة. يتم تحليل النتائج باستخدام دالة تقييم إحصائية تحول الطاقة التفاعلية إلى قيم عددية تُعرف باسم درجة الالتحام، كما يُحسب أيضًا الطاقة التفاعلية. يمكن تصوّر الوضع الثلاثي الأبعاد للربيطة المرتبطة باستخدام أدوات تصوير مختلفة مثل Pymol وRasmol وغيرها، مما يُساعد في استنتاج أفضل ملاءمة للربيطة. يُمكن أن يساهم التنبؤ بطريقة تفاعل البروتين-الربيطة في تحديد الموقع النشط للبروتين وتقديم وصف لوظيفته [55, 56].



الشكل (4.II): الالتحام الجزيئي[56].

2.4.II. أنواع الالتحام

1.2.4.II. الالتحام الصلب

حتى منتصف القرن العشرين، كان مفهوم آلية ربط الربيطة بالبروتين على أنها عملية ثابتة تشتمل على شكلين فراغيين متكاملين كمفهوم "القفل والمفتاح"[57]، حيث يمثل الجزيء (الربيطة) المفتاح وهو مكمل هندسيًا للموقع النشط لبروتين الذي يمثل القفل. وباعتبار الربيطة والبروتين كيانين صلبين الثابتين، يقتصر البحث عن الوضع الأمثل على تحديد جميع الترجمة والدوران الممكنة للربيطة داخل الموقع النشط الصلب، ثم يتم التخلص من جميع الأوضاع غير المتوافقة. تُمنح الأوضاع المختارة درجات ويتم تحسين أفضلها تتميز هذه الطريقة بسرعتها في التنفيذ، مما يسمح بتصفية أولية لمكتبات كيميائية واسعة بإزالة الجزيئات غير المناسبة قبل تنفيذ طرق الالتحام المرنة [58].

II .2.2.4. الالتحام الشبه مرن

على الرغم من أن الالتحام الصلب يسمح بالحصول السريع على نتائج أولية، إلا أنه يعتمد على أدوات استدلالية غير ممثلة للآلية البيولوجية لتفاعل الربيطة مع البروتين. في معظم الحالات، يتم ارتباط الربيطة بموقع الربط عبر عملية اختيار تكوينية تنتهي بتكيف الربيطة والبروتين مع بعضهما البعض[59]. تم تحسين هذه الطريقة البسيطة بإدخال مرونة الربيطة من أجل استكشاف جميع التشكلات الممكنة، بينما يتم الحفاظ على الهدف صلبًا أثناء التجميع. على الرغم من أن

هذا النوع من الربط يتميز بميزة أنه يتطلب وقت حسابي قصير نسبيًا، إلا أنه لا يأخذ بعين الاعتبار التغيرات الشكلية التي يتطلبها الهدف. وقد أدت العديد من الدراسات التي استخدمت هذه الاستراتيجية شبه المرنة إلى نتائج حاسمة [60]. ومع ذلك، تبقى البروتينات في حركة دائمة والتحدي الأكبر اليوم هو إدخال مرونة البروتين.

II. 3.2.4. الالتحام المرن

يأخذ الالتحام المرن بالكامل الاعتبار مرونة كل من الربيطة والبروتين. تسمح هذه التقنية للربيطة بالالتحام بحرية في البروتين، مع الأخذ بالاعتبار أن الحركة الجوهرية للبروتين تتأثر بشدة باتجاه الربيطة في موقع الارتباط. يمثل تنفيذ مرونة البروتين في الالتحام الجزيئي تقدما ملحوظا في هذا المجال، حيث يسمح بمحاكاة جميع درجات الحرية في معقد الربيطة - البروتين. ومع ذلك فإن هذه الطريقة لا تخلو من قيود تعد أحد تحديتها الرئيسية مشكلة أخذ عينات غير كافية، مما قد يؤدي إلى نتائج غير دقيقة، كما أن هناك عقبة أخرى وهي التكلفة الحسابية العالية وتستغرق وقتًا طويل، مما يمنع استخدام هذه الطريقة في فحص قواعد البيانات الكيميائية الكبيرة[63-61].

II.3.4. مبادئ الالتحام الجزيئي

تصنف خورزميات البحث الى ثلاثة مبادئ بناء على مرونة الربيطة وهي:

II.1.3.4. المبدأ التوافقي

يعتمد هذا المبدأ على تقسيم الربيطة إلى أجزاء صلبة ومرنة. أولاً، يتم وضع قطعة واحدة أو أكثر من الأجزاء التي يجب أن تكون صلبة داخل الموقع النشط وبالتالي يتم تفاعلها مع الهدف (البروتين)، ثم يتم إعادة بناء الترابط عن طريق وضع الأجزاء المرنة على التوالي مع تحديد زوايا الالتواء[64]. الشيء الأكثر أهمية هو اختيار الأجزاء الأساسية لتحتل المرتبة الأولى في الموقع لأنه من الصعب جدًا على الخوارزميات التعويض عن الوضع السيئ الأولي[65]. تهدف خوارزميات المبدأ التوافقي إلى استكشاف جميع درجات الحرية في الروابط من خلال تدوير جميع الروابط القابلة للتدوير من 0° إلى 360° باستخدام خطوة تدريجية مختارة. ونتيجة لذلك، يمكن أن يكون عدد المطابقات الناتجة كبيرة جدًا[66].

II.2.3.4. المبدأ العشوائي

تقوم الخوارزميات العشوائية باستكشاف مختلف التشكيلات المكانية للرابط داخل الموقع النشط للبروتين من خلال إجراء تعديلات عشوائية على هيكله (تغييرات في الترجمة والتدوير والالتواء). عادةً ما تعدل درجة حرية مرة ، في كل مرة يتم قبول التغييرات أو رفضها باستخدام دالة الاحتمال. أحد نقاط الضعف في هذه الطريقة هو عدم التأكد من التقارب. لتجنب ذلك، يجب تكرار الحسابات بشكل متعدد ومستقل بعضها عن بعض. إحدى الخوارزميات العشوائية الرئيسية هي طريقة Monte-Carlo[66-68].

في طريقة Monte-Carlo، يتم النظر إلى الربيطة ككل، وتحدث تغييرات عشوائية في الترجمة، التدوير، والالتواء، في كل حركة، يتم حساب طاقة كل تشكيل جديد.كما يتم اختبار التشكل الذي تم الحصول عليه عن طريق معياراختيار يعتمد على الطاقة. إذا تم التحقق من صحة هذا المعيار، فسيتم حفظه وسيقوم البرنامج بعد ذلك بإنشاء التشكل التالي. تستمر التكرارات حتى يتم جمع العدد المحدد مسبقًا من المطابقات. الميزة الرئيسية للطريقة هي أن التغيير يمكن أن يكون

كبيرًا بما يكفي للسماح للربيطة بعبور حواجز الطاقة على سطح الطاقة المحتملة. هذه نقطة لا يمكن الوصول إليها بسهولة عن طريق طرق المحاكاة القائمة على الديناميكا الجزيئية [62].

II.3.3.4. المبدأ الحتمي

يعتمد مبدأ الحتمية على حل معادلات نيوتن للحركة، ويشمل تقنيات الديناميكا الجزيئية وخوارزميات التصغير[69]. ففي المبدأ الحتمي تحدد الحالة الأولية الحركات التي يجب القيام بها لتوليد الحالة التالية، يجب أن يكون لهذه الحالة طاقة مساوية أو أقل من طاقة الحالة الأولية. مشكلة الأنظمة الحتمية هي أنها يمكن أن تقع بسهولة في فخ الحد الأدنى لأن قدرتها على التغلب على حواجز الطاقة ضعيفة[53].

II.4.4.4. التحقق من دقة الالتحام

لتقييم دقة خوارزمية الإلتحام يتم استخدام معيار الانحراف الجذر التربيعي المتوسط (RMSD)، تختبر الخوارزمية بإعادة الالتحام المركبات المعروفة من قواعد البيانات ومعرفة مدى دقة التوقعات مقارنة بالتراكيب الأصلية. يمكن أن يتم هذا باستخدام برامج مختلفة للتحقق من التوافق بين النتائج. من الضروري أن يكون خوارزمية البحث قادرة على استغلال مساحة التوافق الممكنة بكفاءة شاملة. يحدد عادةً الانحراف الجذري المتوسط (RMSD) بين النموذج المُصمم بواسطة البرنامج المعرف بالإحداثيات الكارتيزية (X_{pose}, Y_{pose}, Z_{pose}) مقارنة بالإحداثيات الكارتيزية لبنية البلورية ($X_{cristal}$, $Y_{cristal}$, $Z_{cristal}$) يُعطى الفرق RMSD بالمعادلة التالية:

$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(X_{cristal\ i} - X_{pose\ i})^2 + (Y_{cristal\ i} - Y_{pose\ i})^2 + (Z_{cristal\ i} - Z_{pose\ i})^2} \qquad (10)$$

القيمة المقبولة هي فرق بحد أقصى يبلغ 2 Å، وفوق هذا الحد تعتبر التنبؤات غير ملاءمة[70 ,69].

II.5.4.4. دوال التقييم (Fonctions de score)

تُستخدم دالة التقييم، لتقييم مدى قوة ارتباط الربيطة بموقع معين في البروتين. وهي عبارة عن قيمة رقمية تقريبية للطاقة الحرة الناتجة عن انتقال الربيطة والبروتين من الحالة الحرة إلى الحالة المعقدة (المرتبطة). يُعبر المبدأ الديناميكي الحراري عن هذه العلاقة بالمعادلة التالية [60]:

$$\Delta G = \Delta G_{complexe} - \Delta G_{ligand} - \Delta G_{proteine} \qquad (11)$$

يُعدّ تصميم دالة تقييم جديدة مشكلة أساسية في عملية الالتحام الجزيئي، لكنه يمثل تحديًا كبيرًا ففي بعض الأحيان، يُمكن أن يُشير تحليل النتائج إلى أن الحل الأكثر احتمالاً لارتباط الربيطة ليس هو الشكل الطبيعي الفعلي للارتباط. يرجع ذلك إلى أن المعقد الطبيعي (الشكل الطبيعي لإرتباط الربيطة) قد لا يكون هو الذي يتمتع بأكبر مساحة اتصال أو أكبر عدد من روابط الهيدروجين المتاحة بين الربيطة والبروتين. لهذا السبب، توجد أنواع مختلفة من دوال التقييم، اعتمادًا على المعايير التي تستند إليها[71].

II. 1.5.4. دوال التقييم المُبنية على حقول القوة

تعتمد دوال التقييم المبنية على حقول القوة إلى ميكانيكا الجزيئية لحساب طاقة تفاعل المعقد (بروتين- ربيطة) والطاقة الداخلية للربيطة، وكمثال على ذلك دالة G-Score [64]. في ميكانيكا الجزيئة، يمثل حقل القوة مجموعة من المعلمات والوظائف المستخدمة لتحديد النظام ووصف طاقته الكامنة، تشمل هذه المعلمات التقليدية: الكتلة الذرية، الشحنة، نصف قطر فان دير فالس، والقيم المرجعية المختلفة المتعلقة بطول الروابط بين الذرات والزوايا المستوية والزوجية، تُستمد هذه المعلمات غالبا من التجارب أو المحاكاة الكمية التي تُجرى عادة على الجزيئات العضوية الصغيرة. تتوافق وظائف حقول القوة مع الأساليب الرياضية التي تدمج هذه المعلمات وتستخدم لحساب أنواع مختلفة من الطاقة الكامنة [72].

تنبع القيود الرئيسية لدوال التقييم المبنية على مجال القوة من كونها مصممة لنماذج الطور الغازي، وبالتالي فهي لا تأخذ في الاعتبار تأثير المذيب أو قيمة الإنتروبيا. تمت مؤخرًا إضافة امتدادات جديدة تشمل قيمة إنتروبيا للربيطة في (G-Score) وكذلك روابط الهيدروجين بين الربيطة والبروتين في Gold وAutodock [73].

II. 2.5.4. دوال التقييم التجريبية

تُستخدم دوال التقييم التجريبية لتفسير طاقة تفاعل المعقد (بروتين - ربيطة) انطلاقًا من معادلة تجمع التفاعلات الكيميائية الموضعية. يعتمد هذا النوع من الدوال على الانحدار المتعدد لضبط معاملات الدوال وفقًا للنظام الفيزياء. يتم الضبط باستخدام مجموعة بيانات من معقد (بروتين - ربيطة) ومحددة تجريبيا. . تحتوي دوال التقيم التجريبية عادةً على مصطلحات تصف التفاعلات الأيونية، التفاعلات الكارهة للماء، الجسور أو الروابط الهيدروجينية، والتفاعلات الناتجة عن تغيير الإنتروبيا. ومع ذلك، فإن هذه الدوال تجمع هذه المصطلحات المختلفة، وترجحها بمصطلحات تصف أنواع التفاعلات الجزيئية المختلفة[64, 74, 75]. يستخدم معظم برامج الإلتحام هذا النوع من الدوال نظرًا لكفاءتها من حيث السرعة والدقة. ومع ذلك، فإن العيب الرئيسي لها هو اعتمادها الكبير على بيانات المعايرة.

II. 3.5.4. دوال المستندة على البيانات knowledge-based scoring functions

تستند إلى التحليل الإحصائي المستمد من بنى بروتين-ربيطة المحددة تجريبيا. حيث يتم تحليل الهياكل ثلاثية الأبعاد (3D) للمعقد (بروتين- ربيطة) المحددة تجريبياً عن طريق إنشاء قواعد تسمح بتحديد هندسة الروابط اعتمادا على الوسائل الإحصائية ، هذا النوع من الدوال الإحصائية يمكنه فقط نمذجة الروابط المعرفة في قواعد بياناتها التجريبية، و هي تتميز بقدرة التنبأ الأفضل لأنماط الارتباط بين المستقبل والربيطة مقارنة بالدوال الأخرى، وكان لها نسبة نجاح في الكثير من دراسات الالتحام لمستقبلات بروتينية .تتيح هذه الدوال الإحصائية بناء علاقة بين الحالة الديناميكيا الحرارية للمعقد (استقراره) واحتمالية وجوده في حالة مجهرية معينة. يتم تحويل الترددات إلى طاقة حرة (إنتالبي) باستخدام توزيع Boltzmann، لذلك تسمى هذه القيم بـ "إمكانات متوسط القوة (PMF)" [76, 77].

II. 4.5.4. دوال التقييم بالجمع

تطورت العديد من دوال التقييم، ولكن لا يوجد أي منها صالح للتطبيق على كافة الحالات. فقد تحقق دالة معينة أداءً جيدًا على مجموعة بروتينات مشابهة لتلك المستخدمة في معايرتها، لكنها قد تكون أقل فائدة لبروتينات ذات خصائص فيزيائية وكيميائية مختلفة. بالإضافة إلى ذلك، لكل دالة تقييم ميزاتها وعيوبها الخاصة بناءً على النموذج المستخدم لوصف

عملية ارتباط الربيطة باللبروتين. ومع ذلك، فإن هذه الخصائص تشير إلى أن دمج عدة دوال تقييم يمكن أن يوفر معلومات أكثر اكتمالاً. واستنادًا إلى هذه الفكرة، تم تطوير مفهوم "التقييم الجماعي" الذي يجمع تنبؤات من دوال تقييم متعددة.

أظهرت استراتيجيات مختلفة لدمج نتائج هذه الدوال تحسنًا في توقع وضع الارتباط، وقوة الترابط، وحتى تحديد الربيطة التي يمكنها الارتباط بالبروتين المستهدف في عمليات الفحص الافتراضي. مثال على الدوال التجميع نجد X-CSCORE4 التي تجمع بين دالتي PMF و Chem Score [54, 78, 79].

II.5. الديناميكا الجزيئية Molecular dynamics

في علم اكتشاف الأدوية الحديث تلعب الديناميكا الجزيئية دورًا محوريًا في دراسة الجزيئات البيولوجية ذات الأهمية الطبية الحيوية [80, 81]. لقد تطورت من مجرد أداة فيزيائية لدراسة حركة الذرات إلى تقنية حاسوبية قوية تُستخدم لفهم التفاعلات المعقدة بين الجزيئات الحيوية، بما في ذلك تفاعلات الربيطة – البروتين [83 ,82 ,80] .

أصبح من الشائع على نطاق واسع الاعتراف بأن نماذج ارتباط الدواء الرئيسي، مثل "الملاءمة المستحثة" و"الاختيار التكويني"، قد حلت محل نموذج "المفتاح والقفل" الجامد لـ Emil Fischer's. يعد كل من مرونة البروتين والربيطة أمرًا ضروريًا للتنبؤ الصحيح بالارتباط الدواء وتوقع الخصائص الديناميكا الحرارية والحركية. ونتيجة لذلك، لم تعد تعتبر الديناميكا الجزيئية الكلاسيكية عقبة أمام تصميم الأدوية الفعالة، بدلاً من ذلك إلا أنها تدفع حدود اكتشاف الأدوية المعتمد على الحسابات في كل من الأوساط الأكاديمية والصناعية[82, 84]. حيث تكمن الأغراض الرئيسية لمحاكاة ديناميكا جزيئية (MD) في:

- توليد مسارات الجزيئات في فترة زمنية محدودة.
- جسر يربط بين النظرية والتجارب.
- التمكين الكيميائي من إجراء محاكاة لا يمكن إجراؤها في المختبر [85, 86].

II.5.1. المبدأ العام

تعتبر الديناميكا الجزيئية طريقة فيزيائية تتيح لنا دراسة حركة وتفاعل الذرات والجزيئات، لوصف حركة الجزيء كدالة للزمن، مما توفر نظرة ثاقبة حول سلوك الأنظمة البيولوجية المعقدة. من خلال تطبيق قوانين نيوتن للحركة:

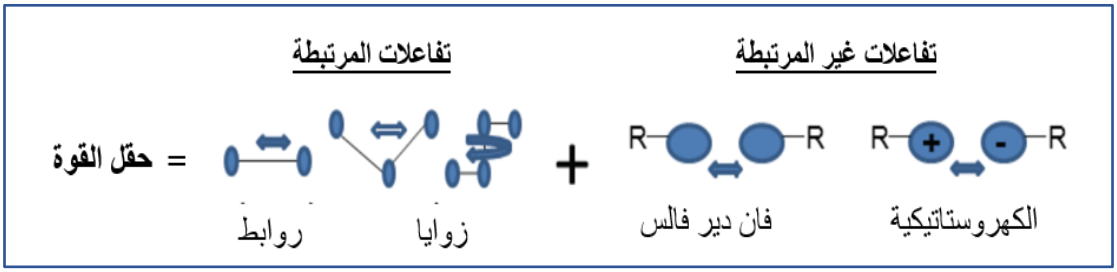
$$\overrightarrow{F_i} = m_i \overrightarrow{a_i} = m_i \frac{d^2 \overrightarrow{r_{i(t)}}}{dt^2} \qquad (12)$$

حيث تمثل F_i: القوة المؤثرة على الجسيم i بسبب تفاعله مع الذرات، m_i: كتلته وa_i: تسارعه [82, 87].

تتبع محاكاة الديناميكا الجزيئية حركة الجزيئات بدقة عالية على نطاق زمني، بدءًا من الفمتوثانية وحتى الميكروثانية. هذه الطريقة تمكّن من استكشاف التغيرات والتقلبات في بنية البروتينات والأحماض الأمينية، وفهم كيف تؤثر هذه التغيرات على وظائفها البيولوجية. كما يمكن لهذه المحاكاة تحديد الحالات التي تساهم في تكوين النظام عند درجة حرارة معينة، وكيفية الانتقال بين هذه الحالات عبر التغلب على حواجز الطاقة الموجودة. وقد شهد هذا المجال تطورًا ملحوظًا منذ أول محاكاة لنظام بروتيني في عام 1977، حيث أصبحت المحاكاة أطول وأكثر دقة بفضل التقدم التكنولوجي في مجال الحوسبة [80, 88, 89].

II.2.5. حقول القوة لديناميكا الجزيئية

ظهرت حقول القوة في السبعينيات ولا تزال قيد التطوير، حيث يتم تحسين المعايير للحصول على محاكاة رقمية أكثر واقعية[90]. وهي عبارة عن نماذج رياضية تستخدم في محاكاة الأنظمة الجزيئية لوصف التفاعلات بين الذرات والجزيئات. تعتمد حقول القوة على مجموعة من المعادلات والمعايير التي تحاكي الطاقة الكامنة للنظام، هذه المعادلات تصف التفاعلات بين الذرات المرتبطة مثل (طاقات الروابط، وزوايا التكافؤ، وزوايا ثنائية السطح) والتفاعلات غير المرتبطة (مثل تفاعلات فان دير فالس، والتفاعلات الكهروستاتيكية)[91, 92].



الشكل (II.5): التفاعلات المرتبطة وغير المرتبطة التي تشكل حقول القوة[91].

تستخدم حقول القوة الأكثر شيوعًا نموذجًا للشحنة الثابتة حيث يتم تخصيص شحنة كهروستاتيكية لكل ذرة لا تتأثر بالبيئة المحلية (أي حقول القوة غير القطبية)، بما في ذلك AMBER وCHARMM وOPLS وGROMOS، تتنوع جميعها بشكل أساسي في الطريقة التي تحدد بها المعاملات ولكنها تعطي نتائج مماثلة بشكل عام [87, 90].

II.3.5. مجموعات الديناميكا الحرارية

تعتمد الديناميكا الجزيئية بشكل أساسي على ثلاث مجموعات حرارية هي: NVE، NVT، وNPT ، كل مجموعة من هذه المجموعات تتحكم في خصائص النظام الفيزيائي من خلال تثبيت مجموعة محددة من المتغيرات. وبالتالي، تسمح هذه المجموعات بإنشاء ظروف فيزيائية متباينة لدراسة سلوك الأنظمة الجزيئية. حيث يمثل**N:** عدد الجسيمات الذي يبقى ثابتًا في جميع الحالات.

- **المجموعة الدقيقة NVE**

المجموعة الدقيقة NVE (N:عدد الجسيمات،V: الحجم، وE: الطاقة الكلية) هي المجموعة الطبيعية للديناميكا الجزيئية لنظام المحافظ، حيث يتم ثبات الطاقة والحجم بمرور الوقت. ومع ذلك، فإن هذه المجموعة تبتعد نسبيًا عن الظروف التجريبية لنظام حقيقي، حيث لا يخضع النظام لأي قيود أخرى ويمكن أن يتطور دون حدود.

- **مجموعة متساوي الضغط - الحرارةNPT**

النظام الفيزيائي لمجموعةNPT محاط بحمام من الضغط ودرجة الحرارة، هذه هي المجموعة الأقرب إلى الظروف التجريبية التي تحدث غالبًا تحت قيم ثابتة لدرجة الحرارة والضغط.

- **المجموعة الاساسية NVT**

تحاكي الظروف التجريبية المتكررة عن طريق الحفاظ على ثبات الحجم ودرجة الحرارة، يتم ضبط درجة الحرارة عادةً عند 300K كلفن لتمثيل الظروف القياسية. تُستخدم هذه المجموعة بشكل شائع في مرحلة ما قبل الإنتاج، لموازنة النظام، بما في ذلك إعادة توجيه المذيب وإرخائه[90, 92].

II.4.5. تحليل النتائج الديناميكا الجزيئية

يتضمن مسار نتائج المحاكاة الديناميكا الجزيئية (MD) العديد من الخصائص أهمها:

- **انحراف الجذرالتربيعي المتوسط (RMSD)**

انحراف الجذرالتربيعي المتوسط هو متوسط إزاحة الذرات بالنسبة إلى البنية المرجعية يستخدم لدراسة حركات البنية، كما يستخدم أيضًا لتحديد ما إذا كان النظام مستقرًا أو ينحرف عن الإحداثيات الأولية في نطاق الزمني الخاص بالمحاكاة [87].

- **تذبذب الجذر التربعي المتوسط (RMSF)**

يُعد مؤشر التذبذب الجذري التربيعي المتوسط (RMSF) أحد أكثر المقاييس شيوعًا لتقييم مرونة البنية الجزيئية. يُعبرRMSF عن متوسط الانحراف التربيعي لمواقع الذرات الفردية عن مواضعها المتوسطة خلال مسار المحاكاة، مما يعكس مدى تذبذبها حول مواضع التوازن. عادةً ما ترتبط المناطق ذات قيم RMSF مرتفعة بمرونة هيكلية أكبر، بينما تشير المناطق ذات قيم RMSF منخفضة إلى مناطق أكثر صلابة في البنية [87, 93, 94].

- **نصف قطر الدوران (RG)**

يُعد نصف قطر الدوران (RG) مقياس لضغط بنية البروتين، يحسب RG كجذر متوسط المربع للمسافة بين كل ذرة في البروتين ومركز كتلته. وبالتالي، فإن RG يوفر قياسًا كميًا لحجم البروتين وشكلة العام. عادةً ما تكون البروتينات ذات قيم RG أصغر أكثر إحكامًا وكروية الشكل، بينما ترتبط القيم الأعلى من RG ببروتينات أكثر اتساعًا ومرونة [94].

II.6. التشابه الدوائي والحركية الدوائية

على الرغم من أن الفاعلية العالية تُعد عاملًا مهمًا في التصميم الدوائي، إلا أنه من الضروري أيضًا إدراك الفجوة الكبيرة بين المركب المثبط المرتبط بإحكام والدواء المتوفر حيويًا[95]. غالبًا ما يتم التخلي عن المركبات المرشحة الواعدة أثناء التجارب السريرية، أو الأسوأ من ذلك، يتم سحبها من السوق في مراحل لاحقة لأسباب متنوعة، تشمل انخفاض التوفر الحيوي، السمية العالية، ضعف الحرائك الدوائية، أو التفاعلات الدوائية غير المرغوب فيها.

علاوة على ذلك، أدى ظهور أساليب التصنيع المتوازي وتقنيات الفرز عالية الإنتاجية إلى زيادة الضغط على التكنولوجيا التقليدية المستخدمة لتقييم المركبات المرشحة العلاجية المحتملة خلال مراحل التطوير غير السريري. نظرًا للوقت والموارد المحدودة المتاحة لإجراء دراسات رسمية على الجسم الحي، يتم عادةً فحص عدد محدود فقط من المركبات المرشحة. لذلك، فإن تحديد الأولويات باستخدام الوسائل الحسابية قبل الشروع في التجارب يعد أمرًا بالغ الأهمية لضمان توجيه الموارد القيمة نحو المركبات الأكثر وعدًا [96].

II.1.6. التشابه الدوائي (drug-likeness)

يُعد التشابه الدوائي مفهومًا أساسيًا في تصميم الأدوية الجديدة، حيث يقيس مدى تقارب خصائص جزيء ما مع أدوية معروفة الفعالية. يستند هذا المفهوم إلى فكرة الجزيء الشبيه بالدواء مشابهًا للأدوية النشطة عن طريق الفم فيما يتعلق بخصائصها الفيزيائية والكيميائية. يتم حساب التشابه الدوائي عادةً في المراحل المبكرة من عملية اكتشاف الأدوية، مما يساعد الباحثين على تحديد المركبات المرشحة ليتم دراستها بشكل أكبر[97-99]. أحد الأمثلة البارزة على أدوات تقييم التشابه الدوائي هي "قاعدة الخمسة" التي وضعها Lipinski، حيث تحدد معايير أساسية لتصميم المركبات القابلة للامتصاص عن طريق الفم، تتنبأ بأن سوء الامتصاص أو النفاذية يكون أكثر احتمالاً عندما تكون:

- الوزن الجزيئي (MW) أكبر من 500g/mol.
- معامل التوزيع (log P) أكبر من 5 (حيث يمثل (log P) المعامل الذي يعكس نسبة ذوبان الدواء في الأوكتانول/الماء).
- عدد الذرات المانحة لذرة الهيدروجين أكبر من 5 ذرات (يتم التعبير عن عدد االذرات المانحة لذرة الهيدروجين كمجموع مجموعات OH وNH).
- عدد المستقبلات الرابطة الهيدروجينية أكبرمن 10ذرات (ويتم التعبير عن عدد مستقبلات رابطة الهيدروجين كمجموع ذرات النيتروجين (N) والأكسجين (O))[97, 100].

II.2.6.خصائص الـ ADMET

تعتبر الحركية الدوائية مجالاً حيويًا يدرس مصير الأدوية داخل الجسم، بدءًا من امتصاصها حتى إفرازها. يُختصر هذا المجال بأربعة حروف هي ADME: الامتصاص (Absorption)، والتوزيع (Distribution)، الأيض (Metabolism)، والإفراز (Excretion)، ومع إضافة مفهوم السمية (Toxicity)، يصبح الاختصار ADMET. تهدف هذه المعايير إلى وصف كيفية تعامل الجسم مع الجزيئات النشطة بيولوجيًا، وتستخدم كمركبات مرشحة حيوية لتحديد المركبات الأنسب لتطويرها كأدوية[101, 102]. وقد حدد الباحثون أن ضعف السلامة والسمية هما العاملان المساهمان في فشل أكثر من نصف حالات تطوير الأدوية. وبالتالي، فقد أصبح من المسلم به على نطاق واسع أهمية ترشيح وتحسين ميزات ADMET للأدوية في مرحلة مبكرة، واستخدامها من أجل تقليل معدل الاستنزاف في مجال البحث والتطوير الأدوية. في السنوات الأخيرة اكتسبت أساليب التنبؤ بـ ADMET في المختبر وفي الجسم الحي شعبية كبيرة. ومع ذلك، فإن إجراء اختبارات ADMET على عدد كبير من الأدوية يعد أمرًا معقدًا. لذلك، هناك اهتمام متزايد بأسلوب الحاسوب (In Silico) للتنبؤ بخصائص ADMET كبديل فعال من حيث التكلفة العالية للإختبارات التجريبية [103].

II.1.2.6.الامتصاص (Absorption)

الامتصاص هو عملية نقل جزيئات الدواء من موقع الامتصاص، الذي غالبًا ولكن ليس دائمًا يتزامن مع موقع إعطاء الدواء، إلى مجرى الدم. يشير الامتصاص إلى العملية التي يمر من خلالها الدواء عبر أعضاء الجسم وصولًا إلى الدورة الدموية. يعتمد الامتصاص بشكل أساسي على الخواص الفيزيائية والكيميائية للدواء، بالإضافة إلى شكل الجرعة الدوائية وطريقة إعطاء الدواء[104-107].

II.2.6.2. التوزيع (Distribution)

بعد امتصاص الدواء يتم توزيعه في الجسم للوصول إلى هدفه، يُعرف التوزيع بأنه نقل الدواء من نسيج عضو إلى نسيج عضو آخر[108, 109] من بين جميع الأنسجة، ينقل الدم الدواء بشكل رئيسي إلى الأنسجة الأخرى بناءً على الألفة. الأعضاء التي تتمتع بتدفق دم مرتفع (مثل الدماغ والقلب والكبد) هي أول من يتراكم فيها الأدوية، النسيج الضام والأعضاء الأقل الأوعية الدموية هي الأخيرة. كلما كان الدواء أكثر قابلية للذوبان في الدهون، زادت قدرته على المرور عبر أغشية الخلية، قد تستغرق مستويات الدواء في العظام والدهون والعضلات والجلد بعض الوقت. وقد يؤثر أيضًا مستوى نشاط الشخص ودرجة حرارة الأنسجة المحلية على توزيع الدواء على الجلد والعضلات[105, 110].

II.2.6.3. الأيض أوالاستقلاب (Metabolism)

الأيض هو عملية التحول الحيوي أو التعديل الكيميائي التي تخضع له المادة الدوائية داخل الجسم، مما يقلل غالبا من نشاطها البيولوجي ويسهل إزالتها من الجسم [111]. ومع ذلك، لا يتم تعطيل جميع المواد الدوائية بواسطة الأيض، بعض الأدوية التي تُسمى البادئات لا تصبح نشطة إلا بعد تحوّلها الحيوي [105].

يعتبر الكبد المصنع الرئيسي للجسم في معالجة الأدوية. تحدث معظم التفاعلات الكيميائية التي تغير طبيعة الدواء داخل الكبد، و تسمى هذه التفاعلات بالأيض الدوائي. يمكن تقسيم هذه التفاعلات إلى مرحلتين رئيسيتين: تفاعلات المرحلة الأولى (التفاعلات الوظيفية) تشمل تفاعلات الهيدروكسيلية، نزع الألكيل، تفاعلات الأكسدة أخرى، الاختزال والتحلل المائي بواسطة إنزيمات Cytochrome P450. تتضمن تفاعلات المرحلة الثانية (تفاعلات الاقتران) ترتبط جزيئات الدواء بمجموعات ملحقة مختلفة (مثل Glucuronic acid, Sulfuric acid وAcetic acid) [111-114].

II.2.6.4. الإفراز (Excretion)

إفراز الدواء هو الخطوة الأخيرة بعد عملية الامتصاص والتوزيع والأيض، يتكون من سلسلة مسارات تعمل على إزالة الدواء المُعطى ومستقلباته من الجسم. تفرز الأدوية إما بشكلها الأصلي الغير المستقلب، أو يمكن إخراجها بعد التحول البيولوجي الاستقلابي[115, 116]. تعتبر عملية الإفراز معقدة تتضمن العديد من طرق الإطراح. أهمها الكلى (البول) و الكبد (صفراء) ، عادةً ما يكون عدد الأدوية التي يتم إخراجها عن طريق الأمعاء واللعاب والعرق وحليب الثدي والرئتين ضئيلاً [117, 118].

II.2.6.5. السمية (Toxicity)

بالإضافة إلى تقييم خصائصADME ، يعد تقييم السلامة من أهم الخطوات في تطوير الأدوية. يتم ذلك من خلال إجراء دراسات سمية لتحديد الآثار الضارة المحتملة للمركبات الكيميائية على الكائنات الحية. أي مركب يظهر آثارًا جانبية خطيرة يتم استبعاده من عملية التطوير.

تحدث السمية نتيجة تعرض الجسم لجرعات زائدة من الدواء أو التعرض طويل الأمد له. هذه الآثار الضارة يمكن أن تؤثر على أعضاء مختلفة في الجسم، مثل الكبد والكلى والقلب، ويمكن أن تتسبب في أضرار على مستوى الخلية والجينوم.

نظراً لأهمية اكتشاف السمية في المراحل المبكرة من تطوير الدواء، تم تطوير العديد من الأساليب الحاسوبية للتنبؤ بالآثار الجانبية المحتملة للمركبات بناءً على تركيبها الكيميائي. هذه الأساليب تساهم في تقليل الوقت والتكاليف اللازمة لتطوير أدوية آمنة وفعالة [105, 119].

II.7. نظرية الكثافة الوظيفية (DFT)

نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) هي إحدى أنجح الطرق في نمذجة ميكانيكا الكم المستخدمة في الفيزياء والكيمياء لحساب البنية الإلكترونية للحالة الأساسية للأنظمة متعددة الجسم، مثل الذرات والجزيئات والحالات المكثفة. في الكيمياء، تُستخدم DFT للتنبؤ بمجموعة واسعة من الخصائص الجزيئات مثل البنية الجزيئية، الترددات التذبذبية، الخصائص الكهربائية والمغناطيسية ومسارات التفاعل وغيرها[120]. تختلف DFT عن الطرق الإلكترونية الأولية(ab initio) المعتمدة على معادلات Hartree-Fock (HF)، حيث تستند DFT على مفهوم كثافة الإلكترون ρ (r) بدلاً من دالة الموجة لكل الإلكترون، تعتمد هذه الطريقة على النظرتين لـ Hohenberg وKohn [121].

- النظرية الأولى تنص على أن الطاقة الكلية للنظام في حالته الأساسية تعتمد بشكل كامل على كثافة الإلكترون في هذا النظام، والتي تُرمز لها بـ ρ(r)

$$\boldsymbol{F[p(\vec{r})] = E} \qquad \textbf{(13)}$$

- تنص النظرية الثانية على أن الحد الأدنى للطاقة الكلية للنظام يتوافق مع الكثافة الإلكترونية للحالة الأساسية.

- تندرج حسابات نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) ضمن ثلاث فئات رئيسية وهي: تقريبات الكثافة الموضعية (LDA)، تقريبات التدرج المعممة(GGA) واخير المجموعات المهجنة لنظرية الكثافة الوظيفية (DFT) ومصطلحات Hartree-Fock.

- **تقريبات الكثافة الموضعية (LDA)**

تقريبات الكثافة الموضعية (المحلية) تعتمد فقط على الكثافة الإلكترونية عند كل نقطة من النظام وتتجاهل أي تأثير من عدم تجانس النظام، هذا التقريب صحيح عندما تتغير الكثافة بشكل تدريجي. [122, 123].

- **تقريبات التدرج المعممة (GGA)**

تقريبات التدرج المعممة (GGA) هي وظائف تشتمل على تدرج الكثافة في تعبيرها، مما يسمح بمعالجة عدم تجانس التوزيع الإلكتروني. من أشهر هذه الوظائف هي:Becke88[124] و PW91 [125] و P86[126] و LYP[127] .

- **الوظائف الهجينة HF-DFT**

ظهرت هذه الوظائف مؤخرًا، وتستخدم خليطًا من Hartree-Fock ونظرية الكثافة الوظيفية (DFT) لحساب طاقة التبادل، بينما تبقى طاقة الارتباط تعتمد كليًا على نظرية الكثافة الوظيفية. تبدو هذه الطريقة الأكثر موثوقية حاليًا. وتعتبر Becke3-Lee-Yang-Parr (B3LYP)، اكثر الطرق استخدام بشكل عام حيث يشير B3 إلى دالة هجينة ثلاثية المعلمات لـ Becke بينما "LYP" دالة ارتباط لـ YangوParr [124, 128-130].

قائمة مراجع الفصل الثاني

[1] E. Ratti, and D. Trist, "Continuing evolution of the drug discovery process in the pharmaceutical industry," *Pure and applied chemistry,* vol. 73, no. 1, pp. 67-75, 2001.

[2] J. Drews, "Drug discovery: a historical perspective," *science,* vol. 287, no. 5460, pp. 1960-1964, 2000.

[3] *J. Drews. "In Quest of Tomorrow's Medicines," New York: Springer-Verlag, 1999.*

[4] N. U. Meldrum, and F. J. Roughton, "Carbonic anhydrase. Its preparation and properties," *The Journal of physiology,* vol. 80, no. 2, pp. 113, 1933.

[5] E. Bharath, S. Manjula, and A. Vijaychand, "In silico drug design tool for overcoming the innovation deficit in the drug discovery process," *Int J Pharm Pharm Sci,* vol. 3, no. 2, pp. 8-12, 2011.

[6] M. J. Alomar, "Factors affecting the development of adverse drug reactions," *Saudi pharmaceutical journal,* vol. 22, no. 2, pp. 83-94, 2014.

[7] C. Jochum, and J. Gasteiger, "Canonical numbering and constitutional symmetry," *Journal of Chemical Information and Computer Sciences,* vol. 17, no. 2, pp. 113-117, 1977.

[8] J. J. Irwin, B. K. Shoichet, M. M. Mysinger, N. Huang, F. Colizzi, P. Wassam, and Y. Cao, "Automated docking screens: a feasibility study," *Journal of medicinal chemistry,* vol. 52, no. 18, pp. 5712-5720, 2009.

[9] P. S. Das, P. Saha, and A. Abdul, "A review on computer aided drug design in drug discovery," *World J. Pharm. Pharm. Sci,* vol. 6, no. 7, pp. 279-291, 2017.

[10] S. P. Leelananda, and S. Lindert, "Computational methods in drug discovery," *Beilstein journal of organic chemistry,* vol. 12, no. 1, pp. 2694-2718, 2016.

[11] L. Li, S. Liu, B. Wang, F. Liu, S. Xu, P. Li, and Y. Chen, "An updated review on developing small molecule kinase inhibitors using computer-aided drug design approaches," *International Journal of Molecular Sciences,* vol. 24, no. 18, pp. 13953, 2023.

[12] G. H. Loew, H. O. Villar, and I. Alkorta, "Strategies for indirect computer-aided drug design," *Pharmaceutical research,* vol. 10, pp. 475-486, 1993.

[13] P. Aparoy, K. Kumar Reddy, and P. Reddanna, "Structure and ligand based drug design strategies in the development of novel 5-LOX inhibitors," *Current medicinal chemistry,* vol. 19, no. 22, pp. 3763-3778, 2012.

[14] R. T. Kroemer, "Structure-based drug design: docking and scoring," *Current protein and peptide science,* vol. 8, no. 4, pp. 312-328, 2007.

[15] E. M. Bruch, S. Petrella, and M. Bellinzoni, "Structure-based drug design for tuberculosis: challenges still ahead," *Applied Sciences,* vol. 10, no. 12, pp. 4248, 2020.

[16] L. G. Ferreira, R. N. Dos Santos, G. Oliva, and A. D. Andricopulo, "Molecular docking and structure-based drug design strategies," *Molecules,* vol. 20, no. 7, pp. 13384-13421, 2015.

[17] J. Blaney, "A very short history of structure-based design: how did we get here and where do we need to go?," *Journal of computer-aided molecular design,* vol. 26, pp. 13-14, 2012.

[18] S. Borman, “New QSAR techniques eyed for environmental assessments,” *Chem. Eng. News,* vol. 68, no. 8, pp. 20-23, 1990.

[19] A. Begbeg, R. Kerbachi, A. Deghmoum, M. Khodja, and M. A. Nazef, “Environmental fate of chemicals under reliability tests,” *Algerian Journal of Environmental Science and Technology,* vol. 7, no. 1, 2021.

[20] A. C. Brown, and T. R. Fraser, “V.—On the connection between chemical constitution and physiological action. part. i.—on the physiological action of the salts of the ammonium bases, derived from Strychnia, Brucia, Thebaia, Codeia, Morphia, and Nicotia,” *Earth and Environmental Science Transactions of The Royal Society of Edinburgh,* vol. 25, no. 1, pp. 151-203, 1868.

[21] H. Meyer, “Zur Theorie der Alkoholnarkose: Erste Mittheilung. Welche Eigenschaft der Anästhetica bedingt ihre narkotische Wirkung?,” *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie,* vol. 42, pp. 109-118, 1899.

[22] C. E. Overton, *Studien über die Narkose: zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie*: G. Fischer, 1901.

[23] R. L. Lipnick, "Charles Ernest Overton: Narcosis studies and a contribution to general pharmacology," *Studies of Narcosis: Charles Ernest Overton*, pp. 14-22: Springer, 1986.

[24] O. R. Hansen, B. Hallberg, G. Ronquist, T. Briggs, G. Haslewood, and H. Flood, “Hammett series with biological activity,” *Acta Chem. Scand,* vol. 16, no. 7, 1962.

[25] C. Hansch, and T. Fujita, “p-σ-π Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure,” *Journal of the American Chemical Society,* vol. 86, no. 8, pp. 1616-1626, 1964.

[26] S. M. Free, and J. W. Wilson, “A mathematical contribution to structure-activity studies,” *Journal of medicinal chemistry,* vol. 7, no. 4, pp. 395-399, 1964.

[27] P.-A. Cornillon, and É. Matzner-Løber, *Régression: théorie et applications*: Springer, 2007.

[28] S. Chtita, “Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments,” Université Moulay Ismaïl, Meknès, 2017.

[29] N. S. Sethi, “A review on computational methods in developing quantitative structure-activity relationship (QSAR),” *International Journal of Drug Research and Technology,* vol. 2, no. 2, pp. 189-197, 2012.

[30] M. Karelson, "Molecular Descriptors in QSAR/QSPR," Wiley-Interscience, 2000.

[31] M. Randić, “The connectivity index 25 years after,” *Journal of Molecular Graphics and Modelling,* vol. 20, no. 1, pp. 19-35, 2001.

[32] A. U. Khan, “Descriptors and their selection methods in QSAR analysis: paradigm for drug design,” *Drug discovery today,* vol. 21, no. 8, pp. 1291-1302, 2016.

[33] S. Youcef, “Etude de la relation quantitative structure-activité inhibitrice des enzymes hydrolytiques: cas des alpha-glucosidases,” Université Badji Mokhtar, 2015.

[34] A. KERASSA, “Etude par la modélisation moléculaire des relations structures-propriétés de quelques séries hétérocycliques bioactives,” Université Mohamed Khider-Biskra, 2015.

[35] R. Bosque, J. Sales, E. Bosch, M. Rosés, M. C. García-Alvarez-Coque, and J. Torres-Lapasió, "A QSPR study of the p solute polarity parameter to estimate retention in HPLC," *Journal of chemical information and computer sciences,* vol. 43, no. 4, pp. 1240-1247, 2003.

[36] V. N. Viswanadhan, A. K. Ghose, G. R. Revankar, and R. K. Robins, "Atomic physicochemical parameters for three dimensional structure directed quantitative structure-activity relationships. 4. Additional parameters for hydrophobic and dispersive interactions and their application for an automated superposition of certain naturally occurring nucleoside antibiotics," *Journal of chemical information and computer sciences,* vol. 29, no. 3, pp. 163-172, 1989.

[37] N. K. Mahobia, R. D. Patel, N. W. Sheikh, S. K. Singh, A. Mishra, and R. Dhardubey, "Validation method used in quantitative structure activity relationship," *Der Pharma Chemica,* vol. 2, no. 5, pp. 260-271, 2010.

[38] A. Z. Dudek, T. Arodz, and J. Gálvez, "Computational methods in developing quantitative structure-activity relationships (QSAR): a review," *Combinatorial chemistry & high throughput screening,* vol. 9, no. 3, pp. 213-228, 2006.

[39] R. H. Myers, and R. H. Myers, *Classical and modern regression with applications*: Duxbury press Belmont, CA, 1990.

[40] J. Shao, "Linear model selection by cross-validation," *Journal of the American statistical Association,* vol. 88, no. 422, pp. 486-494, 1993.

[41] B. A. Rosner, *Fundamentals of Biostatistics*: Duxbury Press, 1995.

[42] S. O. Podunavac-Kuzmanović, D. D. Cvetković, and D. J. Barna, "QSAR analysis of 2-amino or 2-methyl-1-substituted benzimidazoles against Pseudomonas aeruginosa," *International journal of molecular sciences,* vol. 10, no. 4, pp. 1670-1682, 2009.

[43] R. P. Verma, and C. Hansch, "QSAR modeling of taxane analogues against colon cancer," *European journal of medicinal chemistry,* vol. 45, no. 4, pp. 1470-1477, 2010.

[44] N.-E. H. Derki, A. Kerassa, S. Belaidi, M. Derki, I. Yamari, A. Samadi, and S. Chtita, "Computer-Aided Strategy on 5-(Substituted Benzylidene) Thiazolidine-2, 4-Diones to Develop New and Potent PTP1B Inhibitors: QSAR Modeling, Molecular Docking, Molecular Dynamics, PASS Predictions, and DFT Investigations," *Molecules,* vol. 29, no. 4, pp. 822, 2024.

[45] R. Kiralj, and M. Ferreira, "Basic validation procedures for regression models in QSAR and QSPR studies: theory and application," *Journal of the Brazilian Chemical Society,* vol. 20, pp. 770-787, 2009.

[46] S. Elıjah, S. Uba, and A. Uzaıru, "Multivariant QSAR model for some potent compounds as potential anti-tumor inhibitors: a computational approach," *Turkish Computational and Theoretical Chemistry,* vol. 3, no. 1, pp. 38-46, 2019.

[47] I. V. Tetko, I. Sushko, A. K. Pandey, H. Zhu, A. Tropsha, E. Papa, T. Oberg, R. Todeschini, D. Fourches, and A. Varnek, "Critical assessment of QSAR models of environmental toxicity against Tetrahymena pyriformis: focusing on applicability domain and overfitting by variable selection," *Journal of chemical information and modeling,* vol. 48, no. 9, pp. 1733-1746, 2008.

[48] P. Gramatica, "Principles of QSAR models validation: internal and external," *QSAR & combinatorial science,* vol. 26, no. 5, pp. 694-701, 2007.

[49] D. Gadaleta, G. F. Mangiatordi, M. Catto, A. Carotti, and O. Nicolotti, "Applicability domain for QSAR models: where theory meets reality," *International journal of quantitative structure-property relationships (IJQSPR),* vol. 1, no. 1, pp. 45-63, 2016.

[50] M. Ghamali, S. Chtita, A. Ousaa, B. Elidrissi, M. Bouachrine, and T. Lakhlifi, "QSAR analysis of the toxicity of phenols and thiophenols using MLR and ANN," *Journal of Taibah University for Science,* vol. 11, no. 1, pp. 1-10, 2017.

[51] A. Grosdidier, "Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives," PhD thesis, Université Joseph Fourier Grenoble 1, France, 2007.

[52] X. Gao, "Recent advances in computational methods for nuclear magnetic resonance data processing," *Genomics, proteomics & bioinformatics,* vol. 11, no. 1, pp. 29-33, 2013.

[53] I. D. Kuntz, J. M. Blaney, S. J. Oatley, R. Langridge, and T. E. Ferrin, "A geometric approach to macromolecule-ligand interactions," *Journal of molecular biology,* vol. 161, no. 2, pp. 269-288, 1982.

[54] S. Bouchagra, "Modélisation des interactions protéine-petites molécules: étude de la relation structure–fonction dans le cas des lipases," Thèse de doctorat en chimie organique et bioorganique. Université Badji …, 2018.

[55] A. Rangaraju, and A. V. Rao, "A review on molecular docking: Novel tool in drug design and analysis," *J Harmon Res Pharm,* vol. 2, pp. 215-21, 2013.

[56] A. Hernández-Santoyo, A. Y. Tenorio-Barajas, V. Altuzar, H. Vivanco-Cid, and C. Mendoza-Barrera, "Protein-protein and protein-ligand docking," *Protein engineering-technology and application*, pp. 63-81, 2013.

[57] E. Fischer, "Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme," *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft,* vol. 27, no. 3, pp. 2985-2993, 1894.

[58] N. Asano, M. Takeuchi, Y. Kameda, K. Matsui, and Y. KONO, "Trehalase inhibitors, validoxylamine A and related compounds as insecticides," *The Journal of Antibiotics,* vol. 43, no. 6, pp. 722-726, 1990.

[59] A. D. Vogt, and E. Di Cera, "Conformational selection is a dominant mechanism of ligand binding," *Biochemistry,* vol. 52, no. 34, pp. 5723-5729, 2013.

[60] P. A. Kollman, I. Massova, C. Reyes, B. Kuhn, S. Huo, L. Chong, M. Lee, T. Lee, Y. Duan, and W. Wang, "Calculating structures and free energies of complex molecules: combining molecular mechanics and continuum models," *Accounts of chemical research,* vol. 33, no. 12, pp. 889-897, 2000.

[61] H. Alonso, A. A. Bliznyuk, and J. E. Gready, "Combining docking and molecular dynamic simulations in drug design," *Medicinal research reviews,* vol. 26, no. 5, pp. 531-568, 2006.

[62] X.-Y. Meng, H.-X. Zhang, M. Mezei, and M. Cui, "Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery," *Current computer-aided drug design,* vol. 7, no. 2, pp. 146-157, 2011.

[63] C. F. Wong, "Flexible ligand–flexible protein docking in protein kinase systems," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics,* vol. 1784, no. 1, pp. 244-251, 2008.

[64] N. Khelfa, "Virtual screening applied in several series of bioactive heterocyclic molecules," Université Mohamed Khider (Biskra-Algérie), 2024.

[65] I. D. Kuntz, "Structure-based strategies for drug design and discovery," *Science,* vol. 257, no. 5073, pp. 1078-1082, 1992.

[66] D. B. Kitchen, H. Decornez, J. R. Furr, and J. Bajorath, "Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications," *Nature reviews Drug discovery,* vol. 3, no. 11, pp. 935-949, 2004.

[67] S.-Y. Huang, and X. Zou, "Advances and challenges in protein-ligand docking," *International journal of molecular sciences,* vol. 11, no. 8, pp. 3016-3034, 2010.

[68] A. Chikhi, "Calculs et modélisations des interactions peptide déformylase–Substances antibactériennes a l'aide de techniques de ''docking''(arrimage) moléculaire," Thèse de doctorat d'université: Biochimie appliquée. Constantine: Université …, 2007.

[69] M. Vieth, J. D. Hirst, A. Kolinski, and C. L. Brooks III, "Assessing energy functions for flexible docking," *Journal of Computational Chemistry,* vol. 19, no. 14, pp. 1612-1622, 1998.

[70] H. A. Gabb, R. M. Jackson, and M. J. Sternberg, "Modelling protein docking using shape complementarity, electrostatics and biochemical information," *Journal of molecular biology,* vol. 272, no. 1, pp. 106-120, 1997.

[71] M. Brut, "Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre molecules biologiques: les Modes Statiques," Université Paul Sabatier-Toulouse III, 2009.

[72] N. Chevrollier, "Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin," Université Paris-Saclay, 2019.

[73] M. L. Verdonk, J. C. Cole, M. J. Hartshorn, C. W. Murray, and R. D. Taylor, "Improved protein–ligand docking using GOLD," *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics,* vol. 52, no. 4, pp. 609-623, 2003.

[74] R. Meli, G. M. Morris, and P. C. Biggin, "Scoring functions for protein-ligand binding affinity prediction using structure-based deep learning: a review," *Frontiers in bioinformatics,* vol. 2, pp. 885983, 2022.

[75] M. K. Holloway, J. M. Wai, T. A. Halgren, P. M. Fitzgerald, J. P. Vacca, B. D. Dorsey, R. B. Levin, W. J. Thompson, and L. J. Chen, "A priori prediction of activity for HIV-1 protease inhibitors employing energy minimization in the active site," *Journal of medicinal chemistry,* vol. 38, no. 2, pp. 305-317, 1995.

[76] A. Arrault, "Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma," Université d'Orléans, 2007.

[77] G. Schneider, and H.-J. Böhm, "Virtual screening and fast automated docking methods," *Drug discovery today,* vol. 7, pp. 64-70, 2002.

[78] P. S. Charifson, J. J. Corkery, M. A. Murcko, and W. P. Walters, "Consensus scoring: A method for obtaining improved hit rates from docking databases of three-dimensional structures into proteins," *Journal of medicinal chemistry,* vol. 42, no. 25, pp. 5100-5109, 1999.

[79] C. Bissantz, G. Folkers, and D. Rognan, "Protein-based virtual screening of chemical databases. 1. Evaluation of different docking/scoring combinations," *Journal of medicinal chemistry,* vol. 43, no. 25, pp. 4759-4767, 2000.

[80] J. D. Durrant, and J. A. McCammon, "Molecular dynamics simulations and drug discovery," *BMC biology,* vol. 9, pp. 1-9, 2011.

[81] M. J. Harvey, and G. De Fabritiis, "High-throughput molecular dynamics: the powerful new tool for drug discovery," *Drug discovery today,* vol. 17, no. 19-20, pp. 1059-1062, 2012.

[82] M. De Vivo, M. Masetti, G. Bottegoni, and A. Cavalli, "Role of molecular dynamics and related methods in drug discovery," *Journal of medicinal chemistry,* vol. 59, no. 9, pp. 4035-4061, 2016.

[83] S. A. Adcock, and J. A. McCammon, "Molecular dynamics: survey of methods for simulating the activity of proteins," *Chemical reviews,* vol. 106, no. 5, pp. 1589-1615, 2006.

[84] M. Fischer, R. G. Coleman, J. S. Fraser, and B. K. Shoichet, "Incorporation of protein flexibility and conformational energy penalties in docking screens to improve ligand discovery," *Nature chemistry,* vol. 6, no. 7, pp. 575-583, 2014.

[85] D. W. Borhani, and D. E. Shaw, "The future of molecular dynamics simulations in drug discovery," *Journal of computer-aided molecular design,* vol. 26, pp. 15-26, 2012.

[86] A. Astuti, and A. Mutiara, "Performance analysis on molecular dynamics simulation of protein using GROMACS," *arXiv preprint arXiv:0912.0893*, 2009.

[87] D. B. Singh, and T. Tripathi, *Frontiers in protein structure, function, and dynamics*: Springer, 2020.

[88] K. A. Henzler-Wildman, M. Lei, V. Thai, S. J. Kerns, M. Karplus, and D. Kern, "A hierarchy of timescales in protein dynamics is linked to enzyme catalysis," *Nature,* vol. 450, no. 7171, pp. 913-916, 2007.

[89] J. A. McCammon, B. R. Gelin, and M. Karplus, "Dynamics of folded proteins," *nature,* vol. 267, no. 5612, pp. 585-590, 1977.

[90] D. El Ahdab, "Analyse de systèmes complexes par dynamique moléculaire polarisable, vers une conception rationnelle de médicaments: des quadruplexes de Guanine au SARS-CoV-2," Sorbonne Université; Université Saint-Joseph (Beyrouth), 2021.

[91] M. Hernández-Rodríguez, M. C Rosales-Hernández, J. E Mendieta-Wejebe, M. Martínez-Archundia, and J. Correa Basurto, "Current tools and methods in molecular dynamics (MD) simulations for drug design," *Current medicinal chemistry,* vol. 23, no. 34, pp. 3909-3924, 2016.

[92] S. Barbhuiya, and B. B. Das, "Molecular dynamics simulation in concrete research: A systematic review of techniques, models and future directions," *Journal of Building Engineering*, pp. 107267, 2023.

[93] A. Hospital, J. R. Goñi, M. Orozco, and J. L. Gelpí, “Molecular dynamics simulations: advances and applications,” *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*, pp. 37-47, 2015.

[94] Z. K. Bagewadi, T. Y. Khan, B. Gangadharappa, A. Kamalapurkar, S. M. Shamsudeen, and D. A. Yaraguppi, “Molecular dynamics and simulation analysis against superoxide dismutase (SOD) target of Micrococcus luteus with secondary metabolites from Bacillus licheniformis recognized by genome mining approach,” *Saudi Journal of Biological Sciences,* vol. 30, no. 9, pp. 103753, 2023.

[95] C. L. Verlinde, and W. G. Hol, “Structure-based drug design: progress, results and challenges,” *Structure,* vol. 2, no. 7, pp. 577-587, 1994.

[96] G. Schneider, "Prediction of drug-like properties," *Madame curie bioscience database [Internet]*: Landes Bioscience, 2013.

[97] Í. F. Protti, D. R. Rodrigues, S. K. Fonseca, R. J. Alves, R. B. de Oliveira, and V. G. Maltarollo, “Do drug-likeness rules apply to oral prodrugs?,” *ChemMedChem,* vol. 16, no. 9, pp. 1446-1456, 2021.

[98] K. Jayasundara, A. Hollis, M. Krahn, M. Mamdani, J. S. Hoch, and P. Grootendorst, “Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs,” *Orphanet journal of rare diseases,* vol. 14, pp. 1-10, 2019.

[99] E. Ahire, V. Sonawane, K. Surana, and G. Talele, "Drug discovery, drug-likeness screening, and bioavailability: Development of drug-likeness rule for natural products," *Applied pharmaceutical practice and nutraceuticals*, pp. 191-208: Apple Academic Press, 2021.

[100] R. Roskoski Jr, “The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer,” *Pharmacological research,* vol. 79, pp. 34-74, 2014.

[101] C. Empereur-Mot, “Development of statistical tools for the evaluation of virtual screening methods: predictiveness curves & Screening Explorer,” 2017.

[102] C. Beaumont, G. C. Young, T. Cavalier, and M. A. Young, “Human absorption, distribution, metabolism and excretion properties of drug molecules: a plethora of approaches,” *British journal of clinical pharmacology,* vol. 78, no. 6, pp. 1185-1200, 2014.

[103] G. Moroy, V. Y. Martiny, P. Vayer, B. O. Villoutreix, and M. A. Miteva, “Toward in silico structure-based ADMET prediction in drug discovery,” *Drug discovery today,* vol. 17, no. 1-2, pp. 44-55, 2012.

[104] A. Talevi, and A. Quiroga, “ADME processes in pharmaceutical sciences,” *Quiroga, Alan Talevi and Pablo AM}(Springer, 2018)*, 2018.

[105] A. El Aissouq, “Études in silico sur la recherche et développement (R&D) de nouveaux médicaments destinés aux maladies neurodégénératives,” Faculté des sciences et techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, 2023.

[106] B. Griffin, and C. O’Driscoll, “Models of the small intestine,” *Drug Absorption Studies: In Situ, In Vitro and In Silico Models*, pp. 34-76, 2008.

[107] J. P. O'Shea, P. Augustijns, M. Brandl, D. J. Brayden, J. Brouwers, B. T. Griffin, R. Holm, A.-C. Jacobsen, H. Lennernäs, and Z. Vinarov, “Best practices in current models mimicking drug permeability in the gastrointestinal tract-An UNGAP review,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences,* vol. 170, pp. 106098, 2022.

[108] A. A. Guccione, D. Avers, and R. Wong, *Geriatric physical therapy-ebook*: Elsevier Health Sciences, 2011.

[109] A. J. Atkinson Jr, "Compartmental analysis of drug distribution," *Atkinson's Principles of Clinical Pharmacology*, pp. 27-42: Elsevier, 2022.

[110] S. Fritz, L. Chaitow, and G. Hymel, *Clinical Massage in the Healthcare Setting-E-Book: Clinical Massage in the Healthcare Setting-E-Book*: Elsevier Health Sciences, 2007.

[111] D. H. Ross, and L. Xu, "Determination of drugs and drug metabolites by ion mobility-mass spectrometry: A review," *Analytica Chimica Acta,* vol. 1154, pp. 338270, 2021.

[112] G. Kaur, J. Grewal, K. Jyoti, U. K. Jain, R. Chandra, and J. Madan, "Oral controlled and sustained drug delivery systems: Concepts, advances, preclinical, and clinical status," *Drug targeting and stimuli sensitive drug delivery systems*, pp. 567-626: Elsevier, 2018.

[113] U. M. Zanger, and M. Schwab, "Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation," *Pharmacology & therapeutics,* vol. 138, no. 1, pp. 103-141, 2013.

[114] A. Fura, Y.-Z. Shu, M. Zhu, R. L. Hanson, V. Roongta, and W. G. Humphreys, "Discovering drugs through biological transformation: role of pharmacologically active metabolites in drug discovery," *Journal of medicinal chemistry,* vol. 47, no. 18, pp. 4339-4351, 2004.

[115] E. Barreto, T. Larson, and E. Koubek, "Drug excretion. Reference module in biomedical sciences," Oxford: Elsevier, 2021.

[116] T. T. V. Tran, H. Tayara, and K. T. Chong, "Artificial intelligence in drug metabolism and excretion prediction: recent advances, challenges, and future perspectives," *Pharmaceutics,* vol. 15, no. 4, pp. 1260, 2023.

[117] F. Y. Bois, M. Jamei, and H. J. Clewell, "PBPK modelling of inter-individual variability in the pharmacokinetics of environmental chemicals," *Toxicology,* vol. 278, no. 3, pp. 256-267, 2010.

[118] K. M Honorio, T. L Moda, and A. D Andricopulo, "Pharmacokinetic properties and in silico ADME modeling in drug discovery," *Medicinal Chemistry,* vol. 9, no. 2, pp. 163-176, 2013.

[119] B. Canault, "Développement d'une plateforme de prédiction in silico des propriétés ADME-Tox," Université d'Orléans, 2018.

[120] G. L. Flynn, "Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology. By Corwin Hansch and Albert Leo. Wiley, 605 Third Ave., New York, NY 10016. 1979. 339 pp. 21× 28 cm. Price $24.95," Wiley Online Library, 1980.

[121] P. Hohenberg, and W. Kohn, "Inhomogeneous electron gas," *Physical review,* vol. 136, no. 3B, pp. B864, 1964.

[122] S. Khalil, "Contribution à l'étude des complexes moléculaires du diclofénac: Etudes expérimentales et par modélisation moléculaire," 2015.

[123] L. J. Sham, and W. Kohn, "One-particle properties of an inhomogeneous interacting electron gas," *Physical Review,* vol. 145, no. 2, pp. 561, 1966.

[124] A. D. Becke, "Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior," *Physical review A,* vol. 38, no. 6, pp. 3098, 1988.

[125] J. P. Perdew, and Y. Wang, "Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy," *Physical review B,* vol. 45, no. 23, pp. 13244, 1992.

[126] J. P. Perdew, and W. Yue, "Accurate and simple density functional for the electronic exchange energy: Generalized gradient approximation," *Physical review B,* vol. 33, no. 12, pp. 8800, 1986.

[127] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density," *Physical review B,* vol. 37, no. 2, pp. 785, 1988.

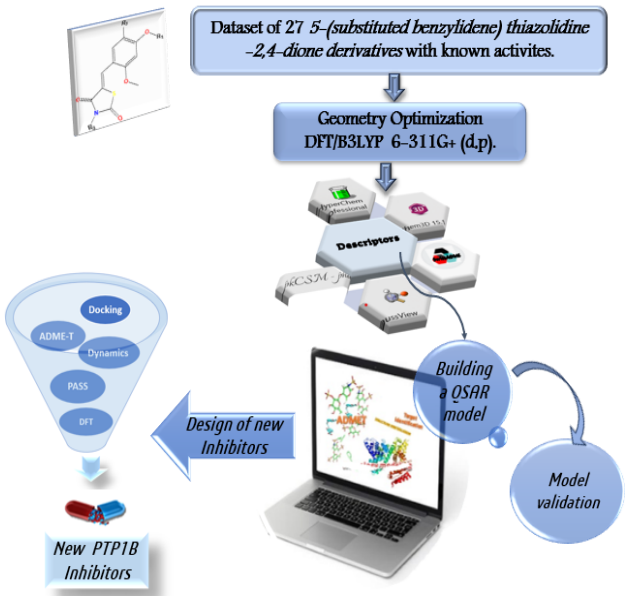
[128] A. D. Becke, "Densityfunctional thermochemistry. III. the role of exact exchange. 98 (7): 5648–5652," *The Journal of Chemical Physics.* , 1993.

[129] J. P. Perdew, K. Burke, and Y. Wang, "Generalized gradient approximation for the exchange-correlation hole of a many-electron system," *Physical review B,* vol. 54, no. 23, pp. 16533, 1996.

[130] W. Koch, M. C. Holthausen, and M. Kaupp, "BUCHER-A Chemist's Guide to Density Functional Theory," *Angewandte Chemie-German Edition,* vol. 113, no. 5, pp. 989-989, 2001.

الفصل الثالث

الطرق والوسائل – النتائج والمناقشة



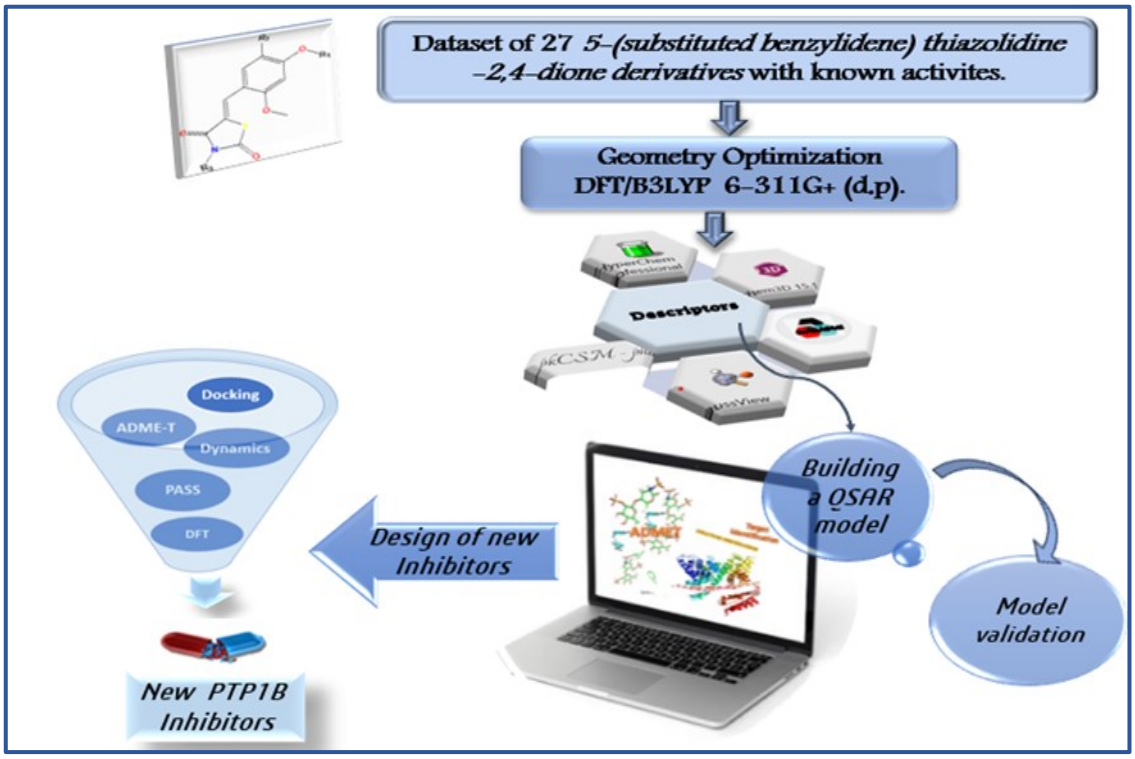
1.III. مقدمة

تعد أساليب تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب (CADD) ثروة في مجال اكتشاف وتطويرها، حيث تساهم في تسريع عملية تطوير أدوية جديدة أكثر فعالية وأمانًا. هذا التوجه يأتي في ظل التحديات التي واجهتها الطرق التقليدية المتعلقة بطول الوقت والتكلفة العالية.

من أبرز الأساليب المستخدمة لتسريع تصميم الأدوية تشمل: النمذجة الجزيئية، الديناميكا الجزيئية، الالتحام الجزيئي، نمذجة المستحضرات الصيدلانية، تحليل التشابه الجزيئي، منهجية العلاقات الكمية بين البنية والنشاط(QSAR)، وخصائص (ADMET).

كان محور هذه الدراسة هو تطوير نموذج QSAR باستخدام للانحدار الخطي المتعدد (MLR) على مجموعة من الواصفات الجزيئية المختلفة لمشتقات 5-(substituted benzylidene) thiazolidine-2,4-dione، كعوامل مثبطة للبروتين PTP1B. يُساعد هذا التحليل التنبؤي في توفير فهم أعمق لتصميم مثبطات جديدة فعالة ضمن هذه الفئة من المشتقات .

بإعتماد على نموذج QSAR مطور تم تصميم مركبات جديدة وتنبؤ بقيم pIC_{50} لها، كما تم دراسة الالتحام الجزيئي لتقييم التفاعلات هذه المركبات المصممة والبروتين PTP1B (PDB :2CNG). بالإضافة إلى ذلك، تم تقييم خصائص التشابه الدوائي (Drug-Likeness) وميزات ADMET للتنبؤ بالحركية الدوائية للمركبات المصممة، وكذالك استخدام موقع PASS للتعرف على الأنشطة البيولوجية المتوقعة لهذه المركبات. كما تم دراسة نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) ومحاكاة الديناميكا الجزيئية لهذه المركبات.



الشكل (1.III): الدراسات الحاسوبية التي أجريت على مشتقات

5-(substituted benzylidene) thiazolidine-2,4-dione

2.III. الطرق والوسائل المستخدمة

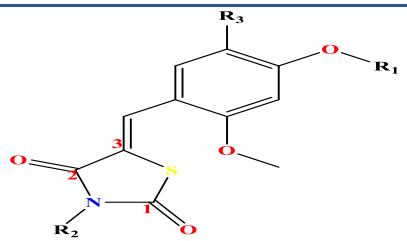
1.2.III. دراسة QSAR

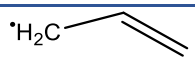
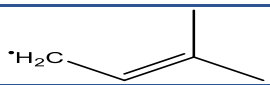
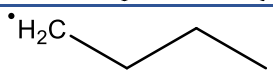
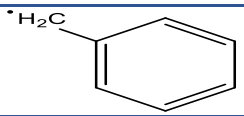
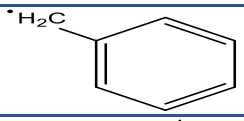
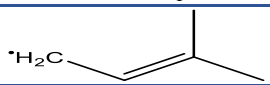
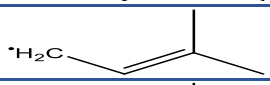
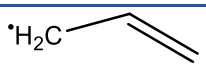
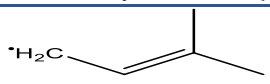
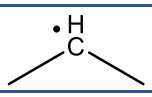
1.1.2.III. البيانات التجريبية

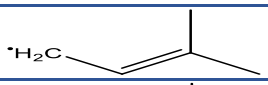
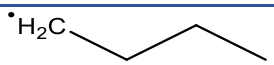
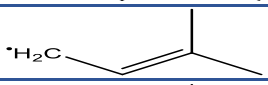
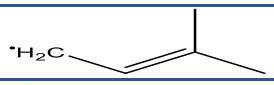
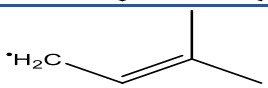
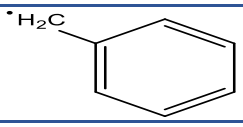
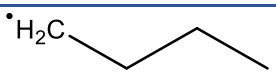
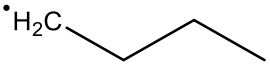
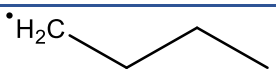
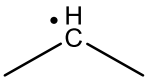
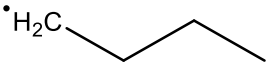
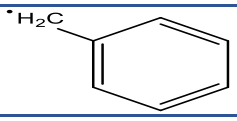
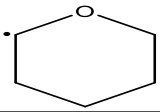
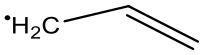
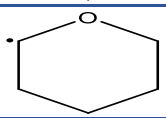
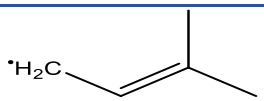
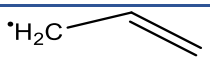
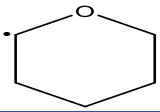
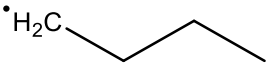
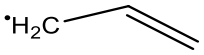
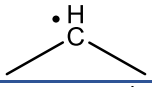
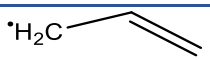
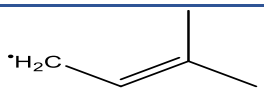
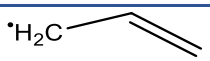
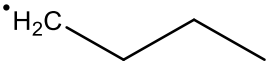
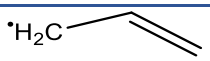
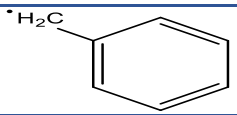
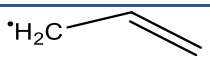
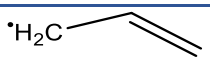
من خلال الدراسة التجريبية التي أجراها Zengtao Wang وزملاؤه، تم الحصول على معلومات حول 27 مشتقًا من مركبات 5-(substituted benzylidene) thiazolidine-2,4-dione، التي تم تصنيعها وتقييم نشاطها البيولوجي المثبط (IC_{50}) ضد بروتين التيروزين فوسفاتاز 1B (PTP1B) [1]، تشيرقيم IC_{50} إلى التركيز المولي للمركب المطلوب لتحقيق 50% من تثبيط النشاط المثبط، تم تحويل هذه القيم إلى مقياس لوغاريتمي عشري ($pIC_{50} = -\log IC_{50}$) [2, 3]، المركبات وقيم النشاط البيولوجي المقابلة لها (pIC_{50}) موضحة في الجدول (1.III).

الجدول (1.III): البنية الكيميائية والفعالية البيولوجية التجريبية لمشتقات

5-(substituted benzylidene) thiazolidine-2,4-dione



Comp	R_1	R_2	R_3	pIC_{50}
6a	H	H	H	4.526
6b	H	H	Br	4.947
6c	CH_3	H	Br	4.848
6d		H	Br	5.092
6e		H	Br	5.276
6f		H	Br	5.310
6g		H	Br	5.119
7a	CH_3	CH_3	Br	4.652
7b		CH_3	Br	5.092
7c		CH_3	Br	5.086
7d			Br	4.770
7e			Br	5.337

7f			•Br	4.910
7g			•Br	5.000
7h			•Br	4.987
7i		•CH_3	•Br	4.917
7j			•Br	5.102
7k			•Br	5.013
7m			•Br	5.180
12		•H		4.914
13d				4.644
13e				4.686
14b	•H			5.194
14d	•H			4.921
14e	•H			5.018
14f	•H			5.143
14g	•H	•H		4.533

III.2.1.2. التحسين الهندسي وحساب الواصفات

تمت عملية تحسين البنية الأولية لـ 27 جزيئًا من مشتقات الـ 5-(substituted benzylidene) thiazolidine-2,4-dione باستخدام طريقة حقل القوة لميكانيكا الجزيئية (MM+)، كما تم تحسين الهياكل الناتجة بشكل إضافي باستخدام طريقة شبه التجريبية (PM_3) بواسطة برنامج HyperChem[4]، تم اختيار الحد المعياري للتدرج 0.01kcal/Å لتحسين الهندسة.

بعد ذالك تم إعادة تحسين سلسلة مشتقات 5-(substituted benzylidene) thiazolidine-2,4-dione باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) وتحديدًا باستخدام طريقة B3LYP عند مستوى أساس 6-311G+ (d, p) بواسة برنامج Gaussian 09 [5, 6] تم التأكد من أن جميع المركبات المحسنة تمثل الحد الأدنى للطاقة بعدم وجود أي ترددات تخيلية مما يشير إلى استقرار البنى.

بعد الحصول على البنى الأكثر استقرارا للمركبات، تم استخراج مجموعة متنوعة من الواصفات الجزيئية التي تتوافق مع فئات مختلفة (D1، D2، D3) لمشتقات 5-(substituted benzylidene) thiazolidine-2,4-dione، باستخدام مجموعة من البرامج Gaussian09، Chem3D V15.1 [7]، HyperChem (8.0.8)[4] والقواعد البيانية SwissADME [8]وpkCSM [9]. تلخص الواصفات الجزيئية في الجدولين (II.2) و(III.3).

تم تنفيذ جميع الحسابات باستخدام نظام تشغيل 64-bit على معالج Intel® Dual Core Processor AMD Ryzen 9 5900HSمع Radeon Graphics بسرعة 3.30 GHz ، وذاكرة 16 GB ومساحة تخزين 250 GB.

الجدول (2.III): الواصفات المستخدمة في هذه الدراسة.

الواصفات	الرمز	الفئة
الوزن الجزيئي	MW	التركيب الجزيئي
معامل تقسيم أوكتانول/ماء	LogP	الفيزيائية - الكيميائية
الذوبانية	LogS	
الاستقطابية	Pol	
مستقبل الرابطة الهيدروجينية	HBA	الهندسية
مانح الرابطة الهيدروجينية	HBD	
الانكسار المولي	MR	
الحجم المولي	MV	
الطاقة الكلية	ET	الإلكترونية
طاقةHOMO	EHOMO	
طاقةLUMO	ELUMO	
شحنة N	qN	شحنات Mulliken
شحنة S	Qs	
شحنة C1	qC1	
شحنة C2	qC2	
شحنة C3	qC3	
مؤشرBalaban	BIndx	الطوبولوجية
عدد العناقيد (Cluster Count)	ClsC	
مؤشر طوبولوجي جزيئي	TIndx	

الجدول (3.III): قيم الواصفات الجزيئية المستخدمة في تحليل QSAR.

Comp	pIC_{50}	LogP	MW	LogS	MR	MV	POL	E_{HOMO}	E_{LUMO}	E_T
6a	4.526	1.725	251.257	-3.55	68.34	679.733	24.44	-2.406	-6.114	-32074.5
6b	4.947	2.487	330.153	-4.26	75.874	735.382	27.066	-2.585	-6.254	-102106
6c	4.848	2.790	344.18	-4.38	80.643	782.485	28.901	-2.521	-6.137	-103175
6d	5.092	3.346	370.218	-5.04	89.806	877.383	32.379	-2.653	-6.337	-105282
6e	5.276	4.127	398.271	-5.93	99.761	962.68	36.049	-2.604	-6.276	-107422
6f	5.310	3.961	386.26	-5.67	94.516	947.696	34.406	-2.673	-6.319	-106385
6g	5.119	4.361	420.277	-5.92	109.394	978.128	38.561	-2.607	-6.272	-109464
7a	4.652	3.132	358.207	-4.38	85.54	819.806	30.736	-2.428	-6.060	-104245
7b	5.092	4.703	434.304	-5.94	114.291	1024.088	40.396	-2.512	-6.199	-110534
7c	5.086	4.469	412.298	-5.94	104.658	1030.626	37.884	-2.509	-6.201	-108492
7d	4.770	5.025	438.336	-5.94	113.821	1083.626	41.362	-2.486	-6.167	-110599
7e	5.337	5.247	440.352	-6.77	113.824	1107.71	41.554	-2.465	-6.149	-110632
7f	4.910	5.639	454.379	-7.23	118.531	1151.608	43.389	-2.476	-6.166	-111703
7g	5.000	5.805	466.39	-7.49	123.776	1190.101	45.032	-2.443	-6.144	-112739
7h	4.987	6.039	47.544	-7.49	133.409	1195.143	47.544	-2.504	-6.185	-114781
7i	4.917	4.303	400.287	-5.68	99.413	999.466	36.241	-2.525	-6.227	-107456
7j	5.102	4.859	426.325	-6.35	108.576	1054.01	39.719	-2.515	-6.191	-109562
7k	5.013	5.081	428.341	-6.51	108.579	1077.561	39.911	-2.481	-6.174	-109596
7m	5.180	5.873	476.385	-7.23	128.164	1165.816	45.901	-2.517	-6.033	-113744
12	4.914	3.653	375.439	-5.86	104.67	1029.891	38.791	-2.272	-5.889	-42615.8
13d	4.644	5.332	443.558	-7.42	128.685	1274.358	47.774	-2.127	-5.772	-47932.8
13e	4.686	5.166	431.547	-7.16	123.44	1242.555	46.131	-2.154	-5.791	-46896.2
14b	5.194	3.574	333.402	-5.49	95.931	938.266	35.258	-2.229	-5.880	-38451.7
14d	4.921	4.132	359.44	-6.22	105.883	1015.594	38.736	-2.212	-5.880	-40568.2
14e	5.018	3.966	347.429	-5.97	100.638	982.053	37.093	-2.237	-5.901	-39531.6
14f	5.143	4.366	381.446	-6.22	115.516	1025.745	41.248	-2.269	-5.927	-42610.1
14g	4.533	2.453	291.321	-4.66	81.868	797.075	29.753	-2.363	-6.008	-35251.2

الجدول (3.III): تابع.

Comp	HBA	HBD	qS	Qn	qC1	qC2	qC3	Clsc	Tindx	Bindx
6a	4	2	-0.371	-0.267	0.044	-0.116	0.643	17	3549	106143
6b	4	2	-0.373	-0.26	0.046	-0.223	0.799	18	3884	136497
6c	4	1	0.412	-0.262	0.083	-0.079	0.596	19	4627	177387
6d	4	1	-0.03	-0.207	0.015	-0.228	0.62	21	6539	295568
6e	4	1	-0.011	-0.207	0.008	-0.231	0.624	23	8921	472150
6f	4	1	-0.17	-0.238	0.01	-0.18	0.589	22	7722	377714
6g	4	1	-0.191	0.239	-0.016	-0.274	0.628	25	11391	546426
7a	4	0	0.166	0.032	0.082	-0.18	0.529	20	5375	224427
7b	4	0	-0.07	0.056	-0.047	-0.338	0.675	26	12739	653163
7c	4	0	-0.07	0.056	-0.015	-0.295	0.542	24	10061	573023
7d	4	0	-0.07	0.34	-0.034	-0.07	0.315	26	12885	843380
7e	4	0	-0.231	0.412	-0.031	0.104	0.162	26	12715	833233
7f	4	0	-0.073	0.391	-0.038	0.157	-0.092	27	14584	1020188
7g	4	0	-0.129	0.378	-0.021	0.032	0.149	28	16299	1217684
7h	4	0	-0.17	0.418	0.019	0.178	-0.107	30	19801	1300406
7i	4	0	-0.067	0.057	0.002	-0.289	0.554	23	8758	462362
7j	4	0	-0.107	0.322	-0.012	-0.01	0.279	25	11350	692217
7k	4	0	-0.235	0.411	-0.013	0.106	0.18	25	11188	683230
7m	4	0	-0.201	0.383	0.029	0.281	-0.302	29	17754	1097466
12	5	1	-0.324	-0.253	0.036	-0.366	0.871	26	12024	614951
13d	5	0	-0.167	0.364	-0.041	-0.069	0.435	31	20797	1445876
13e	5	0	-0.118	0.368	-0.046	0.104	0.183	30	18773	1230606
14b	4	1	-0.348	0.369	0.027	0.227	0.096	23	8545	435114
14d	4	1	-0.209	0.338	-0.02	0.157	0.033	25	11390	672700
14e	4	1	-0.157	0.356	-0.041	0.293	-0.25	24	10034	55093
14f	4	1	-0.22	0.399	0.019	0.301	-0.202	27	14174	750061
14g	4	2	-0.312	0.268	0.043	-0.166	0.521	20	5681	226445

III.2.1.3. بناء نموذج QSAR

لتحديد الدور الذي تلعبه الخصائص الهيكلية للمركبات في التأثير على نشاط بروتين PTP1B، يتطلب بناء نموذج QSAR بإستخدم طريقة الانحدار الخطي المتعدد (MLR) للتنبؤ بالنشاط البيولوجي(pIC_{50}) لمجموعة البيانات كدالة للواصفات الجزيئية [10-12]. تم إجراء التحليل باستخدام برنامج SPSS لنظام Windows[13].

III.2.1.4. التحليل الإحصائي والتحقق من النموذج

تم اختيار أفضل نموذج في هذه الدراسة باستخدام العديد من المعلمات الإحصائية المتمثلة في معامل التحديد (R^2) ومعاملات التحديد المعدلة (R^2_{adj})، قيمة فيشر (F-value)، ومعامل الجودة (Q).

كما تم تقييم القدرة التنبؤية لنموذج QSAR المتحصل عليه بإستخدام طريقة التحقق المتقاطع (LOO) ومن معلمات التحقق المتقاطع المستخدمة هي معامل ارتباط التحقق المتبادل (R^2_{CV}) ومجموع المربعات المتبقية المتوقعة (PRESS)، مجموع مربعات الاجمالية (SSY)، التحقق القياسي من أخطاء التنبؤ (S_{PRESS})، خطأ التنبؤ(PE) وكذلك بإضافة الى معلمات لإختبار التوزيع عشوائية Y ($R^2_{(Rand)}$، $Q^2_{(Rand)}$ و$(cRp^2$) [10, 14, 15].

III.2.1.5. مجال القابلية التطبيق للنموذج

لتعين مجال قابلية التطبيق (AD) النموذج QSAR تم استخدام الطريقة الأكثر شيوعا وهي مخطط Williams حيث يتم رسم البقايا المعيارية (Standardized Residual) مقابل الرافعة (Leverage (h_i)) لكل مركب في نموذج. وذلك بتطبيق المعادلتين (08) و(09) الموضحة سابقا في الفصل الثاني بإستخدام برنامج SPSS [16, 17].

III.2.2. الالتحام الجزيئي

يُعتبر الالتحام الجزيئي أداة أساسية في مجال اكتشاف وتطوير الأدوية،إذ يتيح التنبؤ بآلية تفاعل الجزيئات الصغيرة (الربيطات) مع المواقع النشطة للبروتينات المستهدفة (المستقبلات)[18-21]، وهو ما يمثل خطوة جوهرية في عملية تطوير الأدوية.

III.2.2.1. تحضير البنية الثلاثية للربيطة

تم تحسين بنية المركبات المصممة 11a–g بالإضافة إلى المركب7e(ref) الأكثر نشاطًا في سلسلة البيانات، الذي يُفترض أنه مركب مرجعي، باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT)، تحديدًا بـ B3LYP/6-311+G(d, p) بواسطة برنامج Gaussian 09[6]. تم حفظ الهياكل كملف "pdbqt" باستخدام برنامج AutoDock 1.5.7 [22]، يُعتبر تحضير الروابط خطوة أساسية لإجراء الإلتحام الجزيئي.

III.2.2.2. تحضير البروتين والاجراء الالتحام

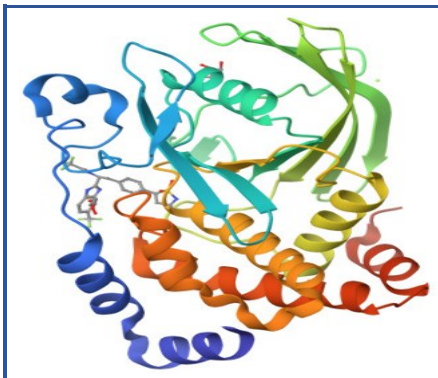
بدأت عملية تحضير البروتين بتحميل هيكل بروتين PTP1B من قاعدة بيانات البروتينات (PDB) (رمز PDB: 2CNG) [https://www.rcsb.org/structure/2CNG]. يوضح الجدول (4.III) معلومات حول البروتين 2CNG. تم تنظيف الهيكل باستخدام برنامج AutoDock 1.5.7 من خلال إزالة الربيطة والعوامل المساعدة وجزيئات

الماء للحصول على هيكل البروتين الخام، بعد ذلك تم إضافة ذرات الهيدروجين القطبية مع دمج الهيدروجين غير القطبي وتعديل الشحنة باستخدام طريقة Gasteige [14, 23].

تم استخدام تقنية AutoGrid لبناء شبكة ثلاثية الأبعاد حول موقع التفاعل المتوقع بين الربيطة والبروتين. حددت الشبكة بحجم افتراضي قدره 0.375Å، وتمتد في كل من المحاور الإحداثية الثلاثة (X, Y, Z) لمسافة 40Å وحدة شبكية. تم تحديد مركز هذه الشبكة عند الإحداثيات (2.124, 9.760, 46.315) بناء على موقع الربيطة المتبلورة داخل البروتين . لتحديد أفضل أوضاع الارتباط، تم إجراء عملية الالتحام الجزيئي باستخدام خوارزمية لامارك الجينية(LGA)، والتي تُعرف بأنها واحدة من أفضل الخوارزميات المتاحة في Autodock [23-25]. وللتصور والتحليل لأوضاع الارتباط والتفاعلات الجزيئية، تم استخدام برنامج Biovia Discovery Studio 2021 [26].

الجدول (4.III): معلومات حول المستقبل 2CNG.

PDB	2CNG
الدقة (Resolution)	1.90 Å
قيمة R الحرة (R-Value Free)	0.239
قيمة R للعمل(R-Value Work)	0.208
المجموعة الفضائية	P 21 21 21
سلسلة	A
الكائن	انسان عاقل



3.2.2.III. التحقق من الالتحام

يُعتبر الانحراف الجذري التربيعي (RMSD) مقياسًا شائعًا لتقييم دقة نتائج عمليات الالتحام الجزيئي، يحسب RMSDالانحراف بين موقعين: الأول هو الوضع الأصلي للربطية المتبلور، والثاني هو إعادة الإلتحام الربيطة المتبلورة في موقع الارتباط البروتين . يعتبر الالتحام موثوقًا إذا كان قيمة RMSD أقل من 2 Å [27-29].

3.2.III. دراسة التشبه بالأدوية (Drug-Likeness) وخصائص ADMET

لتحقيق نجاح الدواء لا يقتصر على التنبؤ بفعاليته فقط، بل يتطلب الأمر أيضًا فهم سلوك الدواء داخل الجسم من خلال تقييم خصائص الحركية الدوائية (ADMET) ومدى توافقه مع معايير تشابه الادوية. تلعب النمذجة الحاسوبية (In silico) دورًا حيويًا في تسريع هذه العملية وتقليل التكاليف المرتبطة بها.

تم حساب خصائص تشابه الأدوية والحركية الدوائية للمركبات المصممة حديثاً من خلال أدوات الويب المتاحة المجانية. المتمثلة في SwissADME [30]، بالإضافة إلى منصة ProTox-II [31] لتقييم سمية المركبات المصممة، مما يساهم في الكشف المبكر عن أي تأثيرات سامة محتملة قد تعيق تقدم المركب إلى مراحل التجارب السريرية. كما تمت مراجعة خصائص أخرى مهمة باستخدام VEGA QSAR [32]، بما في ذلك اختبار قدرة المركبات على احداث الطفرات جينية بواسطة اختبار Ames، تهيج الجلد (Irritation Skin)، ارتباط البروتينات البلازمية (Plasma ProteinBinding)، نشاط بروتين P-Glycoprotein، ونصف عمر للإزالة من الجسم بالكامل (Total Body Elimination Half-Life).

4.2.III. التنبؤ بطيف النشاط البيولوجي للمركبات (PASS)

التنبؤ بطيف النشاط البيولوجي للمركبات (PASS) هي تقنية حاسوبية تستخدم لتنبؤ بالأنشطة البيولوجية المتعددة لمجموعة متنوعة من المركبات الكيميائية بناءً على بنيتها الجزيئية. تسمح هذه التقنية بتوفير تنبؤات أولية حول فعالية المركبات قبل تصنيعها واختبارها تجريبياً [33, 34].

يتم التنبؤ بالطيف النشاط البيولوجي (PASS) للمركبات المصممة باستخدام الإصدار عبر الإنترنت من PASS [http://www.way2drug.com/passonline]. تقدم نتائج PASS كقيم Pa (الاحتمالية للمركب النشط) وPi (الاحتمالية للمركب غير النشط). تُعتبر قيمة Pa أكبر من Pi مؤشراً على النشاط البيولوجي المحتمل للمركب، حيث يتم تصنيف Pa وPi على مقياس من 0.000 إلى 1.000 وبشكل عام $Pa + Pi \neq 1$ [35].

5.2.III. حسابات DFT

تم إجراء الحسابات الكيميائية باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية(DFT)، وهي إحدى أكثر الطرق فعالية لتحليل استقرار وتفاعل الكيميائي للمركبات. اعتمدنا في هذه الدراسة على برنامج Gaussian 09 لتنفيذ الحسابات، بإستخدام DFT/B3LYP/ 6-311G++(d, p)[5, 6]، شملت الحسابات تحسينات على الهندسة الثلاثية الأبعاد (3D) للمركبات المصممة لتحديد البنية الأكثر استقرارًا لكل لمركب. كما تم تحديد الخرائط الإلكتروستاتيكية (MESP) التي تتيح تصور توزيع الشحنة في الجزيء. بالإضافة إلى ذلك، تم حساب طاقة المدار الجزيئي الأعلى مشغول (HOMO) والمدار الجزيئي الأقل غير مشغول (LUMO).

تُعتبر طاقات المدرات الحدودية HOMO وLUMO من المعايير الأساسية لفهم قدرة الجزيء على نقل الإلكترونات وتفاعله مع الأنواع الكيميائية الأخرى. يمثل الفرق بين هذه الطاقات، والمعروفة بفجوة الطاقة (Energy Gap)، مقياسًا هامًا للتفاعل الكيميائي. كما تم اشتقاق العديد من المعلمات العامة الكمومية المرتبطة بهذه الطاقات مثل الجهد الكيميائي (Chemical Potential)، الصلابة الكيميائية (Hardness)، الليونة (Softness) ومؤشر الالكتروفلية (Electrophilicity)، يتم التعبير عن هذه المعلمات في الجدول (5.III) [36-38]

الجدول (5.III): المعلمات الكيميائية الكمومية

المعلمات	المعادلة
فجوة الطاقة(E_g)	$E_g = E_{LUMO} - E_{HOMO}$
الصلابة الكيميائية (η)	$\eta = \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2}$
الليونة (δ)	$\delta = \frac{1}{2\eta}$
الجهد الكيميائي (μ)	$\mu = \frac{E_{LUMO} + E_{HOMO}}{2}$
مؤشر الالكتروفلية(ω)	$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$

كما تم تحديد كثافة الحالات الكلية (DOS)، وهي مؤشر على توزيع مستويات الطاقة الإلكترونية في النظام، للمركبات المصممة باستخدام برنامج GaussSum 3.0 تم حساب هذه الكثافة باستخدام عرض كامل بنصف الحد الأقصى (FWHM) بمقدار 0.3 eV، وذلك ضمن نطاق الطاقة الذي يتراوح بين 20eV- إلى0eV [39].

2.6.III. محاكاة الديناميكا الجزيئية (MD)

استخدمنا في هذه الدراسة محاكاة الديناميكا الجزيئية (MD) لتقييم الاستقرار البيولوجي للمركبات على مدى 100نانوثانية [40] باستخدام برنامج Maestro-Desmond (Version 12.5.139) الذي يعتمد على مجال القوة OPLS3e [41, 42]. للمركب المصمم 11c بناءً على نتائج الدراسة الالتحام الجزيئي التي أظهرت توافقه الجيد مع بروتين PTP1B، وكذلك تم اخذ الربيطة المتبلورة في جيب بروتين PTP1B (معرف بـ PDB: 2cng).

لإجراء المحاكاة، قمنا بنمذجة النظام في صندوق مكعب دوري مع نظام ترطيب بالماء TIP3P عند درجة حرارة 300K [43]. لضمان حيادية النظام، تمت إضافة أيونات الملح (Na^+ و Cl^-) بتراكيز دقيقة. تم تحقيق التوازن في درجة الحرارة والضغط باستخدام منظم الحرارة سلسلة Nose-Hoover، مع الحفاظ على ضغط قدره 1.01 bar [44]. بدأت المحاكاة الديناميكا الجزيئية بمدة 1 نانوثانية تحت مجموعة NVT عند 300K، تلتها 100 نانوثانية تحت مجموعةNPT . تم تحليل نتائج المسار الديناميكا الجزيئي لتحديد الانحراف الجذري التربيعي المتوسط (RMSD)، تذبذب الجذر المتوسط المتوسط (RMSF)، وتفاعلات البروتين-الربيطة.

3.III. النتائج والمناشقة

1.3.III. نتائج نموذج العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR)

تم اختيار أفضل نموذج QSAR لتقدير قيمة pIC_{50} من بين العديد من المعادلات بواسطة معايير إحصائية متنوعة، مثل معامل الارتباط $(R) > 0.8$ [45]، ومعامل الارتباط المربع $(R^2) > 0.6$، الذي يعتبر مؤشرًا نسبيًا لجودة الملاءمة. يُعتبر خطأ التقدير القياسي $(SEE) < 0.3$ مقياسًا مطلقًا لجودة الملاءمة[10]. قيمة Fischer، المعروفة أيضًا بنسبة Fischer، تمثل نسبة التباين الذي يفسره النموذج إلى التباين الناتج عن خطأ الانحدار، يكون النموذج ذات دلالة إحصائيًا إذا كانت نتائج اختبار Fischer مرتفعة وتفوق العتبة [47 ,46].

استنادًا إلى التحليلات الإحصائية، تم تقدير قيمة $pIC50$ باستخدام معادلة الانحدار الخطي المتعدد (MLR) التالية:

$$pIC_{50} = -1.169044 - 0.683275 \times LogP + 5.1 \times 10^{-3} \times V + 0.156685 \times MR - 0.717532 \times qN - 0.520817 \times qS + 1.037891\ qC3 + 2.114669\ qC2 - 1.4110^{-4} \times Tindx - 5.4459 \times 10^{-7} \times Bindx - 0.440676\ Clsc \quad \textbf{(14)}$$

n = 27; R = 0.942; R^2 = 0.887; F = 12.584; P=10; S= 0.223; Q = 4.224; SEE=0.1

يظهر النموذج معامل ارتباط قوي (R) قدره 0.942 ومعامل ارتباط مربع (R^2) يبلغ 0.887، مما يؤكد وجود علاقة قوية بين الواصفات الجزيئية ونشاط البيولوجي المثبط لـ PTP1B. كما أن قيمة Fischer للنموذج التي تبلغ F=12.584 تتجاوز بشكل كبير القيمة المرجعية المدرجة في الملحق (3)، مما يشير إلى تحقيق درجة انحدار ذو الدلالة الاحصائية،

تحدد قيمة Fischer المحسوبة أيضًا حد ثقة يتجاوز 95% لهذا النموذج. بالإضافة إلى ذلك، فإن القيمة الإيجابية لعامل الجودة (Q = 4.224) تدل على أن نموذج QSAR يتمتع بقدرة تنبؤية عالية وعدم الإفراط في الملاءمة. تم تعزيز دقة التحليلات من خلال خطأ التقدير القياسي المنخفض الذي بلغ 0.1.

كشف نموذج QSAR عن علاقة بين النشاط البيولوجي pIC_{50} وعشرة واصفات جزيئية ذات أهمية كبيرة. تمثل هذه الواصفات الجزيئية سمات هيكلية وخصائص بنيوية أساسية التي تؤثر بشكل مباشر على فعالية البيولولجية. من خلال تحليل هذه الواصفات، تشير المعادلة إلى أن زيادة القيم المرتبطة بالمعاملات الإيجابية، مثل الحجم الجزيئي (MV) والانكسار الجزيئي (MR) بإضافة الى الشحنات Mulliken على الذرات (qC2 وqC3)، تُترجم إلى زيادة ملحوظة في النشاط البيولوجي. على العكس من ذلك، تكشف المعاملات السلبية في نموذج QSAR، مثل LogP (معامل التقسيم بين الأوكتانول/الماء)، الشحنات Mullikenعلى الذرات (qN وqS)، مؤشر الطوبولوجيا الجزيئية(Tindx)، مؤشر Balaban (Bindx) وعدد العناقيد (Clsc)، أن زيادة هذه الواصفات تؤدي إلى انخفاض في النشاط البيولوجي المثبط للبروتين PTP1B. تساعد هذه الرؤية في فهم الميزات الهيكلية التي تؤثر على نشاط البيولوجي، وبالتالي يمكن استخدامها لتوجيه تصميم المركبات الجديدة.

III.1.1.3. التحقق من النموذج

- **التحقق المتقاطع لإبقاء على واحد(Leave One Out)**

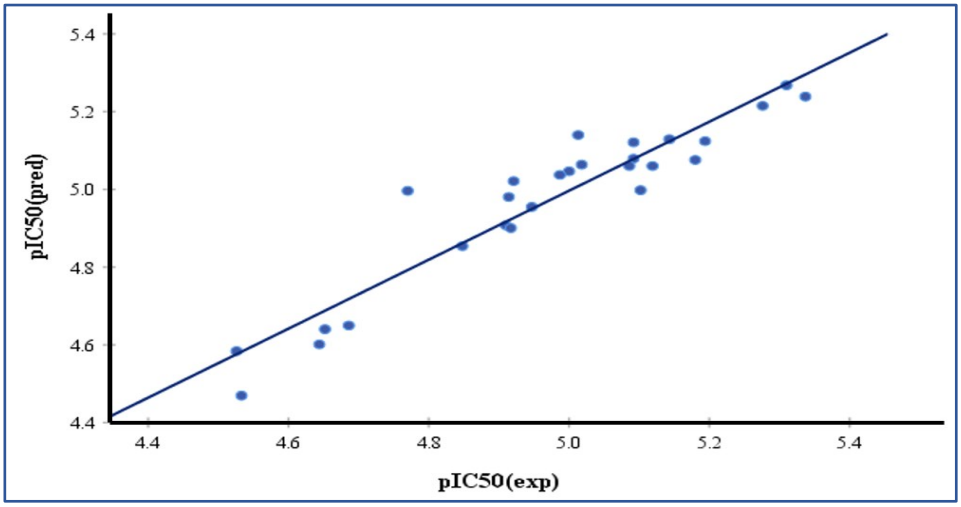
تمت التحقق من قدرت التنبؤية للنموذج QSAR باستخدام طريقة التحقق المتقاطع لإبقاء على واحد (Out)، تلخص النتائج في الجدول (III.6):

الجدول (III.6): المعلمات التحقق من النموذج QSAR.

R^2_{adj}	R^{2cv}	S_{PRESS}	SSY	PRESS	PRESS/SSY	PE	6PE
0.817	0.89	0.096	1.30	0.147	0.11	0.015	0.09

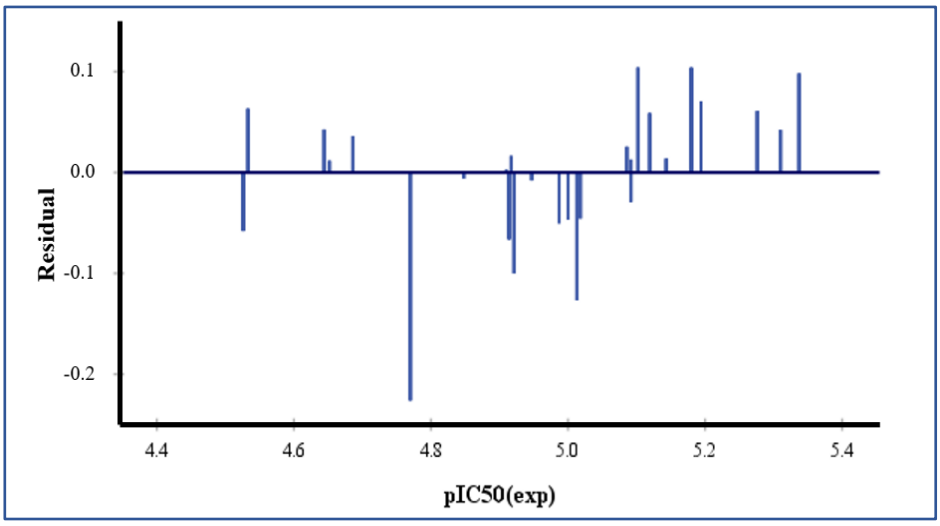
- قيمة PRESS أقل من SSY يشير إلى أن النموذج يتنبأ بشكل أفضل من الصدفة ويمكن اعتباره ذو دلالة إحصائية، كما ان نسبة PRESS/SSY تساوي 0.11، وهي أقل من العتبة المحددة 0.4 [48].
- تشير القيم العالية لكل من R^2cv و R^2adj (تساوي 0.89 و 0.817 على التوالي) لكفاءة وموثوقية نموذج QSAR.
- يظهر نموذج QSAR المطورة قيمة منخفضة لـــ S_{PRESS} الذي يفسر فرق الخطأ في التنبؤات البالغة 0.09 مما يشير إلى أن النموذج له قيم متبقية صغيرة بين الأنشطة البيولوجية التجريبية والمتوقعة.
- خطأ التنبؤ بمعامل الإرتباط (PE) هو معامل آخر يستخدم لتحديد القوة التنبؤية للنموذج المقترح، تم إستيفاء الشرط R 6PE < (0.09 < 0.942) في النموذج المطور مما يشير إلى أن هذه الأخيرة تمتاز بقدرة تنبؤية جيدة [49].

- يبين الشكل (III.2) مخطط الانحدار الخطي للقيم المتوقعة ($pIC_{50(pred)}$) مقابل القيم التجريبية ($pIC_{50(exp)}$) للنشاط البيولوجي، حيث يظهر المخطط ان النموذج الذي تم الحصول عليه متوافقا مع البيانات التجريبية حيث بلغت قيمة معدل الارتباط مربع$R^2 = 0.887$ مما يعكس دقة النموذج.



الشكل (2.III): تمثيل بياني يربط بين القيم المتوقعة للنشاط البيولوجي بدلالة القيم التجريبية.

▪ تشير قيمة المتبقيات (Residual) مقابل القيم التجريبية($pIC_{50(exp)}$)، موضحة في الشكل (3.III) والجدول (7.III) الى توزيع المتبقيات حول الصفر بشكل عشوائي إلى عدم وجود خطأ منهجي، كما اقترحه Jalali-Heravi و Kyani [50]. تشير ذلك الى أن النموذج يمكن تطبيقه في التنبؤ بنشاط البيولوجي لمركبات جديدة ضمن هذه الفئة من مشتقات 5-(Substituted benzylidene) thiazolidine-2,4-Dione.



الشكل (3.III): تمثيل بياني يربط بين القيم المتبقية بدلالة القيم التجريبية.

الجدول (7.III): قيم الأنشطة البيولوجية التجريبية والمتوقعة والمتبقية لمشتقات 5-(substituted benzylidene) Thiazolidine-2,4-dione باستخدام نموذج QSAR.

Comp	$pIC_{50(Exp)}$	$pIC_{50(Pred)}$	Residual
6a	4.526	4.584	-0.058
6b	4.947	4.955	-0.008
6c	4.848	4.854	-0.006
6d	5.092	5.079	0.013
6e	5.276	5.215	0.061

6f	5.310	5.268	0.042
6g	5.119	5.06	0.059
7a	4.652	4.64	0.012
7b	5.092	5.121	-0.029
7c	5.086	5.06	0.026
7d	4.770	4.996	-0.226
7e	5.337	5.239	0.098
7f	4.910	4.908	0.002
7g	5.000	5.047	-0.047
7h	4.987	5.037	-0.05
7i	4.917	4.901	0.016
7j	5.102	4.998	0.104
7k	5.013	5.14	-0.127
7m	5.180	5.076	0.104
12	4.914	4.98	-0.066
13d	4.644	4.601	0.043
13e	4.686	4.65	0.036
14b	5.194	5.124	0.07
14d	4.921	5.021	-0.1
14e	5.018	5.064	-0.046
14f	5.143	5.129	0.014
14g	4.533	4.47	0.063

- **الاختبار توزيع العشوائي Y**

تُظهر نتائج اختبار التوزيع العشوائي Y بعد 50 تجربة عشوائية مختلفة أن قيم R^2 و Q^2 لتجارب العشوائية منخفضة مقارنةً بالقيم الخاصة بالنموذج الأصلي، كما هو موضح في الجدول (8.III)، مما يشير إلى قوة النموذج. بالإضافة إلى ذلك، تظهر قيمة $cRp^2 > 0.5$ ضمان الجودة العالية للنموذج، مما يؤكد أن قوته ليست مجرد نتيجة للصدفة.

الجدول (8.III): نتائج الاختبار التوزيع العشوائي Y.

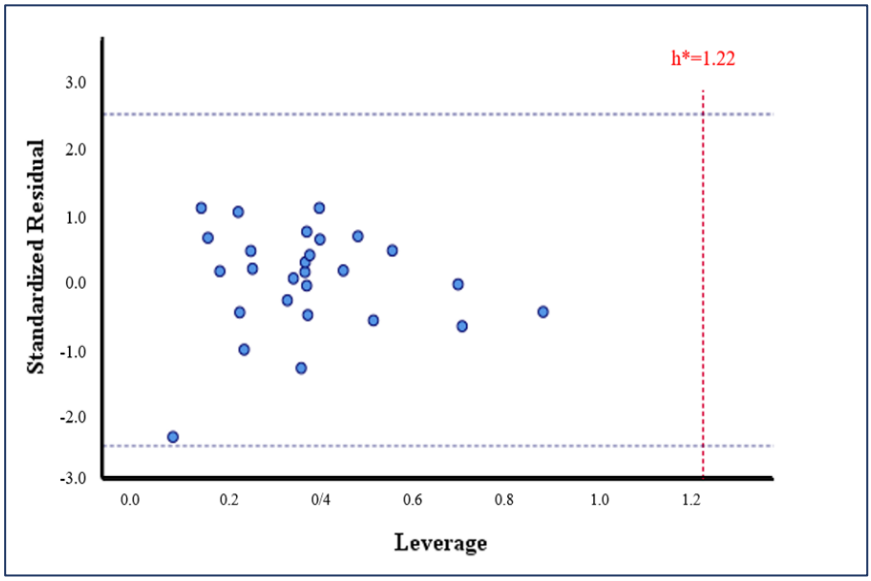
Model	R	R^2	Q^2	Model	R	R^2	Q^2
Original	0.942	0.887	0.631	Original	0.942	0.887	0.631
Random 1	0.480	0.230	−1.662	Random 26	0.614	0.376	−2.392
Random 2	0.425	0.181	−3.135	Random 27	0.654	0.428	−0.496
Random 3	0.671	0.451	−0.396	Random 28	0.602	0.362	−0.660
Random 4	0.635	0.403	−0.183	Random 29	0.687	0.472	−0.434
Random 5	0.595	0.354	−1.660	Random 30	0.546	0.299	−1.066
Random 6	0.771	0.594	−0.557	Random 31	0.705	0.497	−0.220
Random 7	0.629	0.396	−0.771	Random 32	0.453	0.205	−1.060
Random 8	0.565	0.320	−0.734	Random 33	0.598	0.358	−1.243
Random 9	0.431	0.186	−0.583	Random 34	0.565	0.320	−1.367
Random 10	0.651	0.424	−0.874	Random 35	0.657	0.431	−0.602
Random 11	0.719	0.517	−0.429	Random 36	0.563	0.317	−1.031

Random 12	0.534	0.285	−1.298	Random 37	0.703	0.495	−0.175
Random 13	0.554	0.307	−0.693	Random 38	0.555	0.308	−0.931
Random 14	0.764	0.584	−0.294	Random 39	0.604	0.365	−1.955
Random 15	0.545	0.297	−1.552	Random 40	0.453	0.205	−2.432
Random 16	0.761	0.579	−0.193	Random 41	0.574	0.329	−1.018
Random 17	0.454	0.206	−1.148	Random 42	0.497	0.247	−1.088
Random 18	0.597	0.357	−0.916	Random 43	0.642	0.413	−0.917
Random 19	0.682	0.465	−0.683	Random 44	0.692	0.479	−0.399
Random 20	0.676	0.457	−0.448	Random 45	0.405	0.164	−1.100
Random 21	0.450	0.203	−1.006	Random 46	0.398	0.158	−1.967
Random 22	0.558	0.311	−0.927	Random 47	0.627	0.394	−0.661
Random 23	0.678	0.460	−1.264	Random 48	0.642	0.412	−0.715
Random 24	0.587	0.344	−0.671	Random 49	0.401	0.161	−0.953
Random 25	0.754	0.569	−0.064	Random 50	0.721	0.519	−0.024
معلمات النماذج العشوائية							
Average R	0.594						
Average R^2	0.364						
Average Q^2	−0.941						
cRp^2	0.681						

- **مجال القابلية للتطبيق**

يهدف نموذج QSAR المُنشأ إلى التنبؤ بفعالية بالخصائص الكيميائية للمركبات التي تقع ضمن مجال تطبيقه.

يوضح الشكل (4.III) مجال قابلية التطبيق لنموذج QSAR داخل مدى يتراوح بين 2.5 ± لبقايا معيارية (Standardized Residual) مما يضمن استبعاد المركبات المتطرفة، حيث تقع جميع المركبات ضمن نطاق تطبيق نموذج الانحدار الخطي المقترح. كما تم حساب عتبة النموذج (h*=1.22) ولم يتم العثور على أي مركب يتجاوز هذه العتبة. مما يظهر النموذج قدرة تنبؤية عالية، للمركبات ضمن مجال التطبيق المحدد.

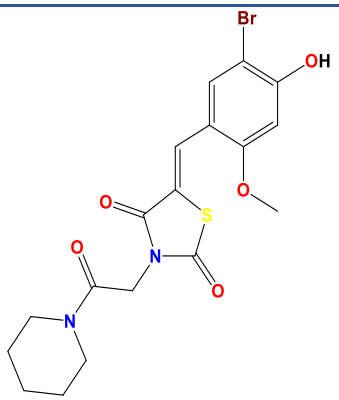
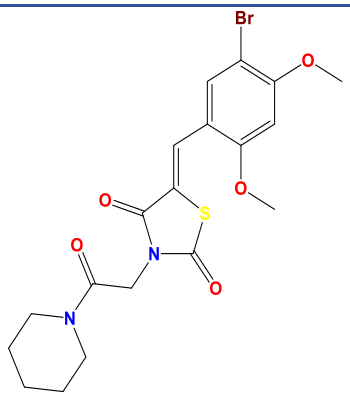
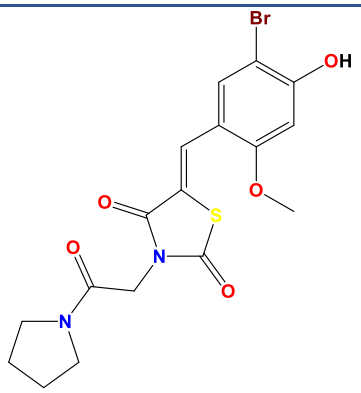
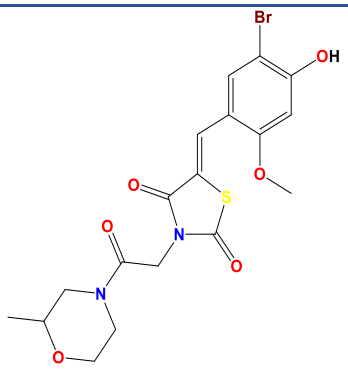
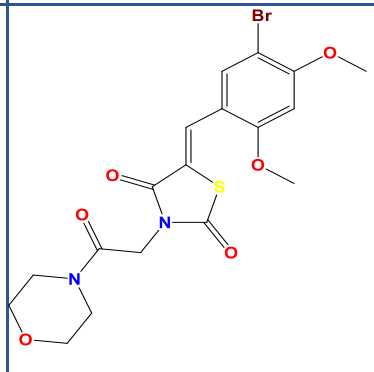
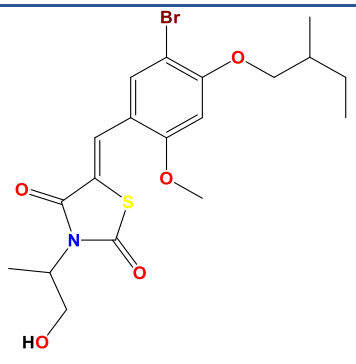


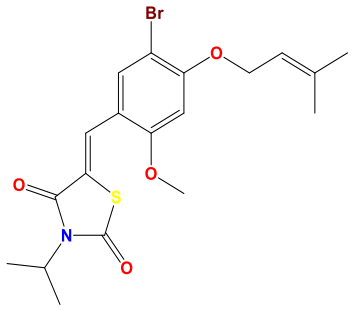
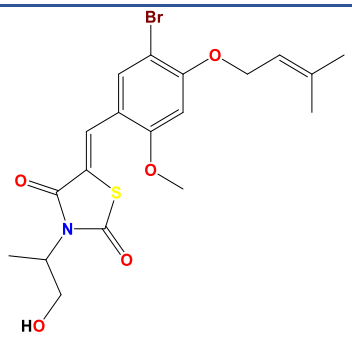
الشكل (4.III): مخطط Williams يوضح البقايا المعيارية والرافعات لنموذج QSAR.

2.3.III. تصميم مركبات جديدة

كان الهدف من هذا العمل هو تصميم مركبات ذات نشاط بيولوجي افضل، بناءً على الخصائص الهيكلية والكيميائية للمركب 7e(ref)، الذي تم استخدامه كقالب مرجعي (كونه الجزيء الأكثر نشاطًا في سلسلة المركبات المدروسة)، كما هو موضح في الجدول (1.III). لاحظنا أن نموذج QSAR أظهر علاقة عكسية بين قيمة pIC_{50} وLogP، أي أن انخفاض الكارهية للماء يرتبط بزيادة النشاط البيولوجي. من ناحية أخرى، هناك تأثير تناسبي بين الانكسار الجزيئي (MR) والحجم(V) على النشاط البيولوجي بناءً على ذلك، اقترحنا وصممنا سبعة مشتقات من خلال تعديل البنية الكيميائية للمركب 7e(ref)، تضمن ذلك تقليل المجموعات الهيدروكربونية وإدخال مجموعات قطبية(مثل OH– وOCH_3–) في الموقع R_1، بالإضافة إلى مجموعات قطبية كبيرة (مثل Pyrrolidinyl و Piperidinyl وHydroxypropyl) في الموقع R_2، لزيادة الألفة للماء وحجم المركبات. حيث كانت قيمة LogP لجميع المركبات المصممة أقل من قيمة LogP للمركب 7e(ref) التي بلغت (5.247).

أظهرت هذه المركبات السبعة المصممة (11a–g) قيمة pIC_{50} أعلى مقارنةً بمركبات السلسلة، خصوصًا المركب المرجعي 7e(ref)، الذي كان الأكثر نشاطا في السلسة (pIC_{50} = 5.337). تُظهر الهياكل الكيميائية للمركبات المصممة وقيم pIC_{50} المتوقعة لها في الشكل (5.III).

		
11a pIC_{50} = 5.45	**11b** pIC_{50} = 5.46	**11c** pIC_{50} = 5.58
		
11d pIC_{50} = 6.19	**11e** pIC_{50} = 6.12	**11f** pIC_{50} = 5.50

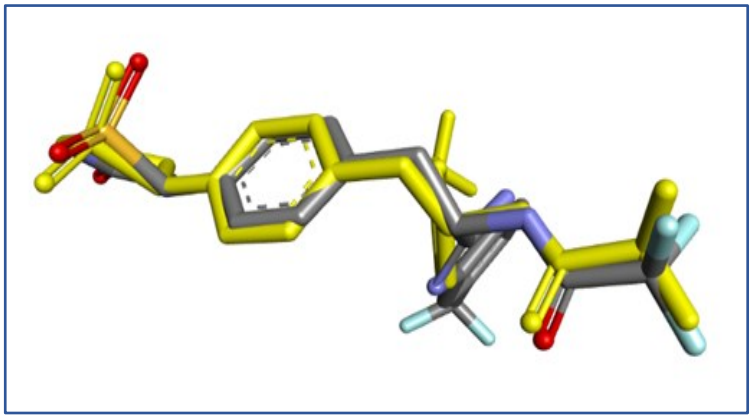
	
7e(ref) $pIC_{50} = 5.23$	**11g** $pIC_{50} = 5.83$

الشكل (5.III): المركبات المصممة وقيم الـ pIC_{50} المتوقعة لها

III.3.3. الإلتحام الجزيئ

III.3.3.1. التحقق من الإلتحام الجزيئي

تم تقييم كفاءة عملية الالتحام عن طريق إعادة ربط الربيطة المبتلورة (IZE) ببروتين (PDB: 2CNG). حيث أظهرت نتائج الإلتحام الربيطة المتبلورة توافقًا عاليًا، حيث بلغت قيمة الانحراف الجذري التربيعي (RMSD)1.78Å، وهي قيمة ضمن الحد المقبول (أقل من 2 Å). هذا ما يؤكد دقة النتائج الالتحام التي تم الحصول عليها.



الشكل (6.III): بنية 3D لوضعية إعادة الإلتحام يمثل الوضع المعاد إلتحامه باللون الأصفر، بينما يتم الإشارة إلى الوضع الأصلي باللون الرمادي.

III.3.3.2. تحليل التفاعلات بين الربيطات المصممة حديثًا والموقع النشط للبروتين

تُشير نتائج الالتحام الجزيئي الموضحة في الجدول (9.III) إلى أن الربائط السبعة المصممة لديها القدرة الارتباط جيدة مع البروتين المستهدف PTP1B وتشكل مجمعات مستقرة، استنادًا إلى قيم طاقة الارتباط السلبية التي تم الحصول عليها، حيث أظهرت الربيطة 11c أفضل طاقة ربط قدرت بـ -8.30 kcal/mol بينما كان الربيطة 11g اقل طاقة ربط من بين الربائط المصممة (-7.30 kcal/mol).

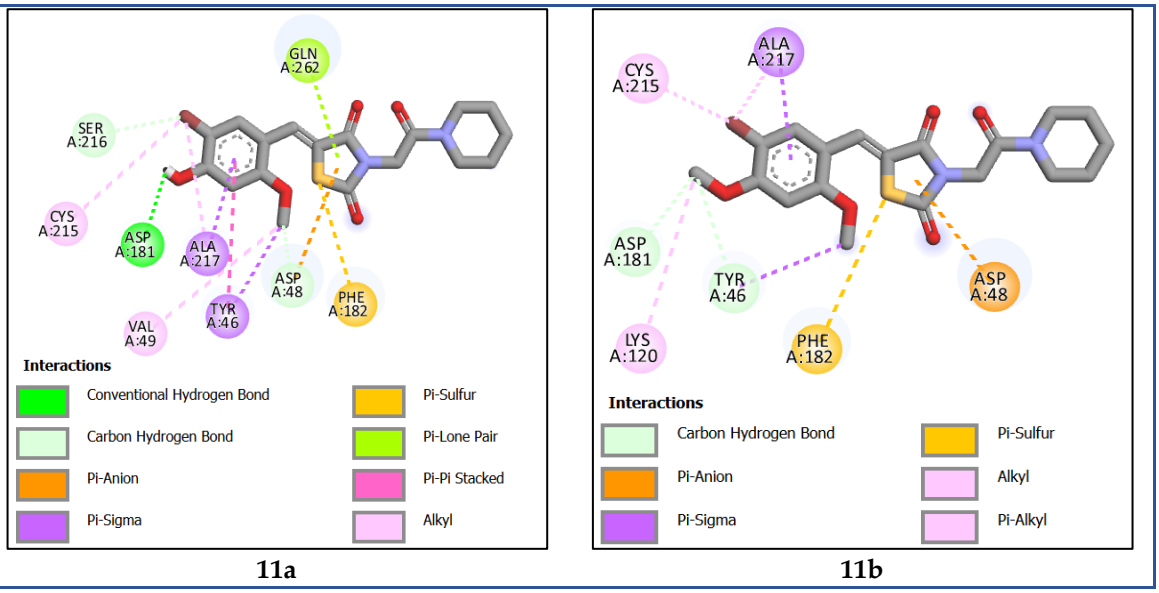
أما بالنسبة للربيطة المرجعية 7e(ref) فقد كان لديها اقل طاقة الارتباط قدرت بـ -7.19kcal/mol، مما يدل على أن الربائط المصممة قد تتمتع بفاعلية ارتباط أعلى مقارنة بالربيطة المرجعية 7e(ref).

الجدول (9.III): نتائج الالتحام لربائط المصممة والربيطة المرجعية مع مستقبل البروتين PTP1B (PDB: 2CNG).

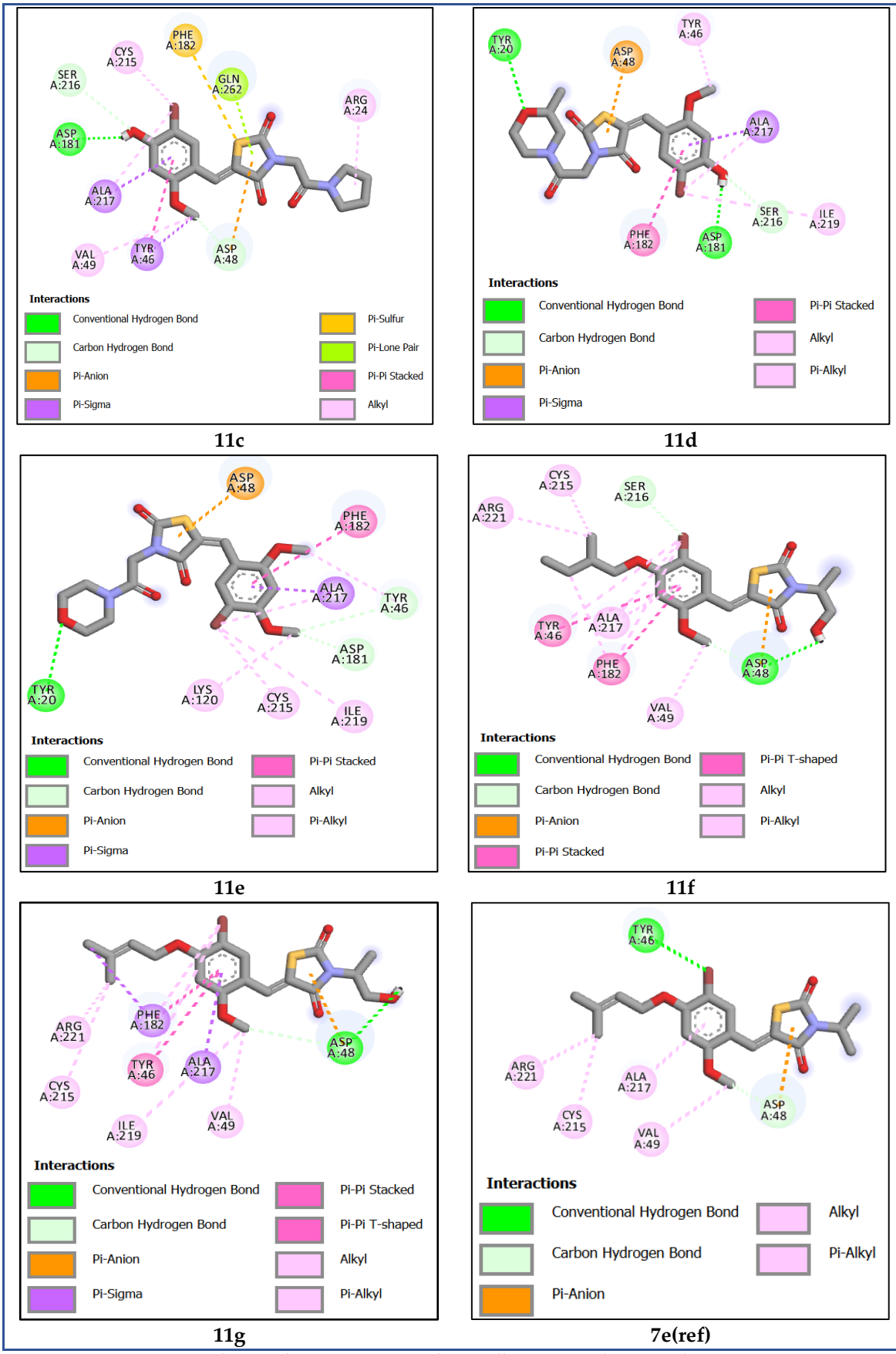
المركبات	طاقة الربط الحرة (kcal/mol)	تفاعلات الروابط الهيدروجينية Hydrogen-Binding	التفاعلات الكاره للماء Hydrophobic	التفاعلات الكهروستاتيكي Electrostatic
11a	−8.18	ASP48. ASP181. SER216 [1.80_3.59]	ALA217. TYR46. CYS215. VAL49. [3.61_5.06]	ASP48 [3.89]
11b	−8.09	ASP181. TYR46. [2.88_2.98]	ALA217. TYR46. CYS215. LYS120. [3.12_4.88]	ASP48 [3.59]
11c	−8.30	ASP48, ASP181, SER216 [1.81_3.59]	ALA217. TYR46. CYS215. VAL49. ARG24.[3.49_5.25]	ASP48 [3.87]
11d	−7.97	ASP181. TYR20. SER216 [1.81_3.70]	ALA217. TYR46. PHE182. ILE219. [3.19_5.28]	ASP48 [3.48]
11e	−7.41	ASP181. TYR46. TYR20. [2.87_3.29]	ALA217. TYR46. CYS215. LYS120. PHE182. ILE219. [3.15_5.34]	ASP48 [3.47]
11f	−7.61	ASP48. SER216 [1.93_3.69]	ALA217. TYR46. CYS215. VAL49. PHE182. ARG221. [3.32_5.29]	ASP48 [3.85]
11g	−7.30	ASP48 [2.20_3.46]	ALA217. TYR46. CYS215. VAL49. PHE182. ILE219. ARG221. [3.64_5.39]	ASP48 [3.02]
7e	−7.19	ASP48. TYR46 [3.16_3.17]	ALA217. ARG221. CYS215. VAL49.	ASP48 [3.03]

توضح نتائج الالتحام الجزيئي في الشكل (7.III) أن الربائط المدروسة كانت محاطة بالأحماض الأمينية ASP48 وASP181 وSER216 وALA217 وTYR46 وCYS215 وVAL49 وARG24 وTYR20 وPHE182 وGLN262 وLYS120 وARG221 وILE219 وARG47 ضمن موقع ارتباط لـ PTP1B، مما يغطي مساحة أكبر من التفاعلات.

تتوافق نتائجنا بشأن تفاعلات الربائط السبعة المصممة مع الموقع النشط لـ PTP1B مع النتائج التي أبلغت عنها Sónia Rocha وآخرين[51]. يوضح الشكل (7.III) التفاعلات بين الربائط السبعة المصممة وكذالك الربيطة المرجعية 7e(ref) مع البروتين PTP1B .



11a **11b**



الشكل (7.III): التفاعلات الجزيئية 2D للربائط المصممة 11a–g والربيطة المرجعية 7e(ref) تجاه لبروتين PTP1B (PDB: 2CNG).

كما أظهرت هذه النتائج أن تفاعلات الروابط الهيدروجينية تلعب دوراً رئيسياً في تثبيط الوظيفة البيولوجية لـ PTP1B. الأحماض الأمينية في البروتين PTP1B التي تفاعلت مع الربائط المصممة (المركبات المصممة) من خلال الروابط الهيدروجينية تشمل الأحماض الأمينية ASP48 وASP181 وSER216 وTYR46 وTYR20، حيث كانت المسافة بين الروابط تتراوح بين 1.80Å و3.96. بالإضافة إلى ذلك، تتفاعلت الربيطة المرجعي 7e(ref) مع الأحماض الأمينية ASP48 وTYR46 بمسافات تتراوح بين 3.16Å و3.17. بالنسبة لتفاعلات الكارهية للماء، تتفاعل الربائط المصممة مع الأحماض الأمينية ALA217 وTYR46 وCYS215 وVAL49 وLYS120 وARG24 وPHE182 وILE219 لـ PTP1B على مسافات تتراوح بين Å 3.12 و4.88، بينما تتفاعل الربيطة المرجعي 7e(ref) مع الأحماض الأمينية ALA217وARG221و CYS215 وVAL49على مسافات أبعد.

أخيرًا تتفاعل جميع الربائط المصممة بما في ذلك الربيطة المرجعي 7e(ref) مع الحمض الأميني ASP48 بنفس الطريقة من خلال التفاعل الكهروستاتيكي وعلى نفس المسافة تقريبا.

كما يُعرف حمض الاميني Cys215 في الموقع النشط بسلوكه الكيميائي المميز بسبب مجموعة الثيول (SH-) في سلسلته الجانبية [52] الذي تفاعل مع كل الربائط ماعد االربيطة 11d.

4.3.III. توقعات التوافر البيولوجي وخصائص ADMET

تُعد دراسة الحركية الدوائية من العناصر الأساسية في عملية تصميم الأدوية، حيث تلعب قابلية الذوبان والنفاذية عبر الأغشية البيولوجية من بين أهم المعايير التي تحدد فعالية الدواء.

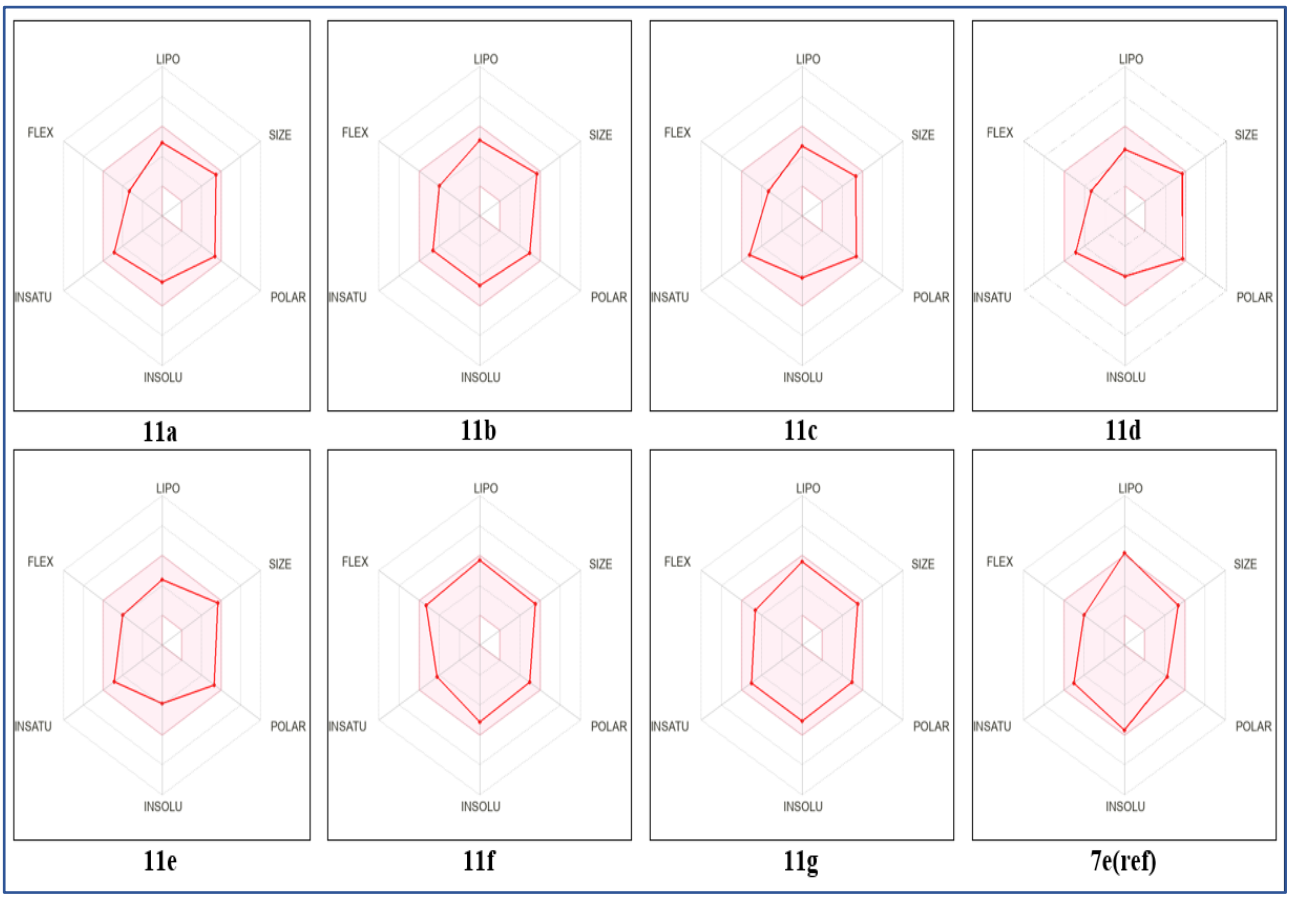
- قمنا بحساب قيمة LogP لجميع المركبات المصممة، وكانت القيم تتراوح بين 1.97 و 3.63، مما يشير إلى أن جميع مركبات تمتاز بنفاذية عالية عبر الأغشية البيولوجية.
- بالنسبة لذوبان في الوسط المائي، أظهرت جميع المركبات القيم LogS بين 5.12− و 3.89−، مما يضمن ذوبانها في الوسط المائي، على عكس الجزيء المرجعي الذي يعاني من ذوبان مائي منخفض.
- كما سجل معدل التوافر البيولوجي (Bioavailability) لجميع الجزيئات المقترحة 0.55، مما يدل على امتصاصها العالي في الجهاز الهضمي. من ناحية أخرى، جميع الجزيئات المصممة سهلة التحضير في المختبر الكيميائي، مما يسهل تقييمها في التجارب المخبرية وعلى الكائنات الحية، حيث أن إمكانية الوصول الاصطناعي (Synthetic Accessibility) لها تساوي أو أقل من 4.61.
- جميع هذه المركبات تتوافق مع معايير Lipinski مما يؤكد لنا أن من الناحية النظرية لن تواجه هذه المركبات مشاكل في التوافر البيولوجي عن طريق الفم، كما ان المركبات لا تعطي نتائج إيجابية زائفة في اختبارات الفحص البيولوجي، من خلال نتائج PAINS. يعكس الجدول (10.III) جميع المعلومات التي تم جمعها من قاعدة بيانات SwissADME.

الجدول (10.III): الخصائص الفيزيائية والكيميائية والتوافر البيولوجي للمركبات المصممة 11a–g والمركب المرجعي7e(ref).

comp	MW (g/mol)	Log P (Consensus)	Log S (ESOL)	GI Absorption	Bioavailability Score	Synthetic Accessibility	Lipinski	PAINS
11a	455.32	2.60	−4.43	High	0.55	3.64	Yes	0
11b	469.35	2.94	−4.65	High	0.55	3.75	Yes	0
11c	441.30	2.27	−4.12	High	0.55	3.56	Yes	0

11d	471.32	1.97	−4.02	High	0.55	4.19	Yes	0
11e	471.32	2.11	−3.89	High	0.55	3.78	Yes	0
11f	458.37	3.63	−5.12	High	0.55	4.61	Yes	0
11g	456.35	3.55	−5.06	High	0.55	4.28	Yes	0
7e(ref)	440.35	5.247	−5.69	High	0.55	3.81	Yes	0

- يوفر رادار التوافر البيولوجي (Bioavailability radar) لإختبار توافق المركبات مع خصائص الأدوية، حيث يأخذ في اعتباره ستة خصائص فيزيائية وكيميائية: الحجم، محبة الدهون، القطبية، الذوبان، التشبع، والمرونة. إذا كان الرسم البياني يقع في المنطقة الوردية، فإن المركب يُعتبر شبيهاً بالأدوية. وهذا ما حققته جميع المركبات المصممة الموضحة في الشكل (8.III).



الشكل (8.III): رادار التوافر البيولوجي للمركبات المصممة والمركب المرجعي.
((FLEX) المرونة لا تزيد عدد الروابط الدوارة عن 9، (LIPO) محبة الدهون تتراوح بين 0.7+ و 5.0+، (SIZE)الحجم الكتلة الجزيئية للمركب تتراوح بين 150 g/mol و 500، (POLAR)القطبية المساحة القطبية للمركب تتراوح بين 20Å² و 130،(INSOLU) عدم الذوبان يجب أن لا يتجاوز log S للمركب قيمة قابلية الذوبان 6، (INSATU) التشبع نسبة ذرات الكربون المهجنة sp^3 يجب أن لا تقل عن 0.25).

- لتقليل التكلفة والموارد المستخدمة في الدراسات قبل السريرية والسريرية للدواء، تعتبر السمية أمرًا حاسمًا، فهي تشير إلى مدى تأثير مادة كيميائية على كائن حي أو جزء فرعي من الكائن الحي [26]. التنبؤات المتعلقة بالسُمية الكبدية

(Hepatotoxicity)، السرطانية (Carcinogenicity)، المناعية (Immunotoxicity)، والسُمية الخلوية (Cytotoxicity) المطفرة (Mutagenicity)، غير نشطة، و الجرعة اللازمة لقتل 50% من الكائنات الحية المختبرة (LD_{50}) تتراوح بين 1000mg/kg و1400 للمركبات المصممة (الجدول (11.III))، مما يشير إلى أن هذه المركبات قد تكون أقل سمية نسبيًا.

الجدول (11.III): نتائج التنبؤ بالسمية للمركبات المصممة 11a–g.

Comp	Hepatotoxicity	Carcinogenicity	Immunotoxicity	Mutagenicity	Cytotoxicity	Predicted $LD_{50(mg/kg)}$	Class
11a	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	1180	4
11b	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	1180	4
11c	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	1000	4
11d	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	1190	4
11e	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	1190	4
11f	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	1400	4
11g	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	1000	4

- باستخدام برنامج VEGA QSAR، قمنا بتقييم الطفرات (اختبار Ames)، وتهيج الجلد (Irritation Skin) وارتباط بروتينات البلازما (Binding Plasma Protein)، ونشاط البروتين P-Glycoprotein، ونصف العمر للتخلص الكلي من الجسم (Half-Life). تبين النتائج الموضحة في الجدول (12.III) إلى أن جميع المركبات المصممة لا تشكل خطرًا على الأعضاء البيولوجية، مما يدل على فعاليتها وسلامتها، كما كان للمركبات نصف عمر (Half-Life) متوسط يتراوح بين 5.192h - 8.289 مما يشير إلى أن المركبات المصممة تُزال بسهولة من جسم الإنسان مقارنة بالمركب المرجعي7e الذي بلغت قيمته 12.73h.

الجدول (12.III): النتائج من برنامجVEGA QSAR

Comp	Mutagenicity (Ames test)	Skin Irritation	Plasma Protein Binding	P-Glycoprotein activity	Total body elimination half-life (hour)
11a	No	No	0.806	Inactive	5.192
11b	No	No	0.939	Inactive	8.289
11c	No	No	0.596	Inactive	5.522
11d	No	No	0.557	Inactive	5.335
11e	No	No	0.503	Inactive	7.975
11f	No	No	1.125	Inactive	8.051
11g	No	No	1.070	Inactive	7.202
7e(ref)	No	No	1.427	Inactive	12.73

III.5.3. توقع الأنشطة البيولوجية باستخدام PASS

تصنف النتائج المتوقعة الأنشطة البيولوجية باستخدام PASS وفق لنظام التقييم إلى ثلاثة فئات: النشاط الذي يحمل احتمالية حدوث عالية (Pa > 0.7)، احتمالية حدوث محتملة (0.5 < Pa < 0.7)، واحتمالية حدوث غير مرجحة (Pa < 0.5)، بناءً على هذا التصنيف، تم التنبؤ بالأنشطة البيولوجية للمركبات المصممة وكانت كالتالي.

تُظهر المركبات المصممة 11a–g طيفًا واسعًا من الأنشطة البيولوجية المحتملة، بما في ذلك تأثيرات قوية كمضاد لمستقبل Anaphylatoxin (Pa > 0.7)، ومثبط لبروتياز الثيول(0.5<Pa<0.7)، إلى جانب أنشطة أخرى أقل من0.5 مثل مضاد للبكتيريا، مثبط لقناة الكالسيوم N-type، مثبط HCV NS3- helicase ، مضاد للبروتين amyloid beta ومضاد لمرض السكري...

يبين الجدول (13.III) تنبؤات البيولوجية المرتبطة بمرض السكري للمركبات بإستخدام PASS. ومن الملاحظ أن التأثيرات تشمل تثبيط بروتين PTP1B، وكذلك عائلة البروتينات PTP بشكل عام. بالإضافة إلى ذلك، تشمل الأنشطة المضادة لمرض السكري(Antidiabetic)، والمضادة لأعراض السكري(Antidiabetic Symptomatic)، والأنشطة المضادة لمرض السكري من النوع الثاني(Antidiabetic Type 2).

ووفقًا لنتائج الجدول (13.III)، يتراوح تثبيط بروتين PTP بين 0.344 و0.420، مما يدل على قيم Pa مرتفعة مقارنة بالأنشطة الأخرى. كما أن مثبطات بروتين PTP Beta تُظهر أقل احتمالية، كما تُظهر معظم المركبات احتمالية Pa منخفضة جدًا للنشاط المضاد لمرض السكري من النوع الثاني(Antidiabetic Type 2)، باستثناء مركبين 11e و11d.

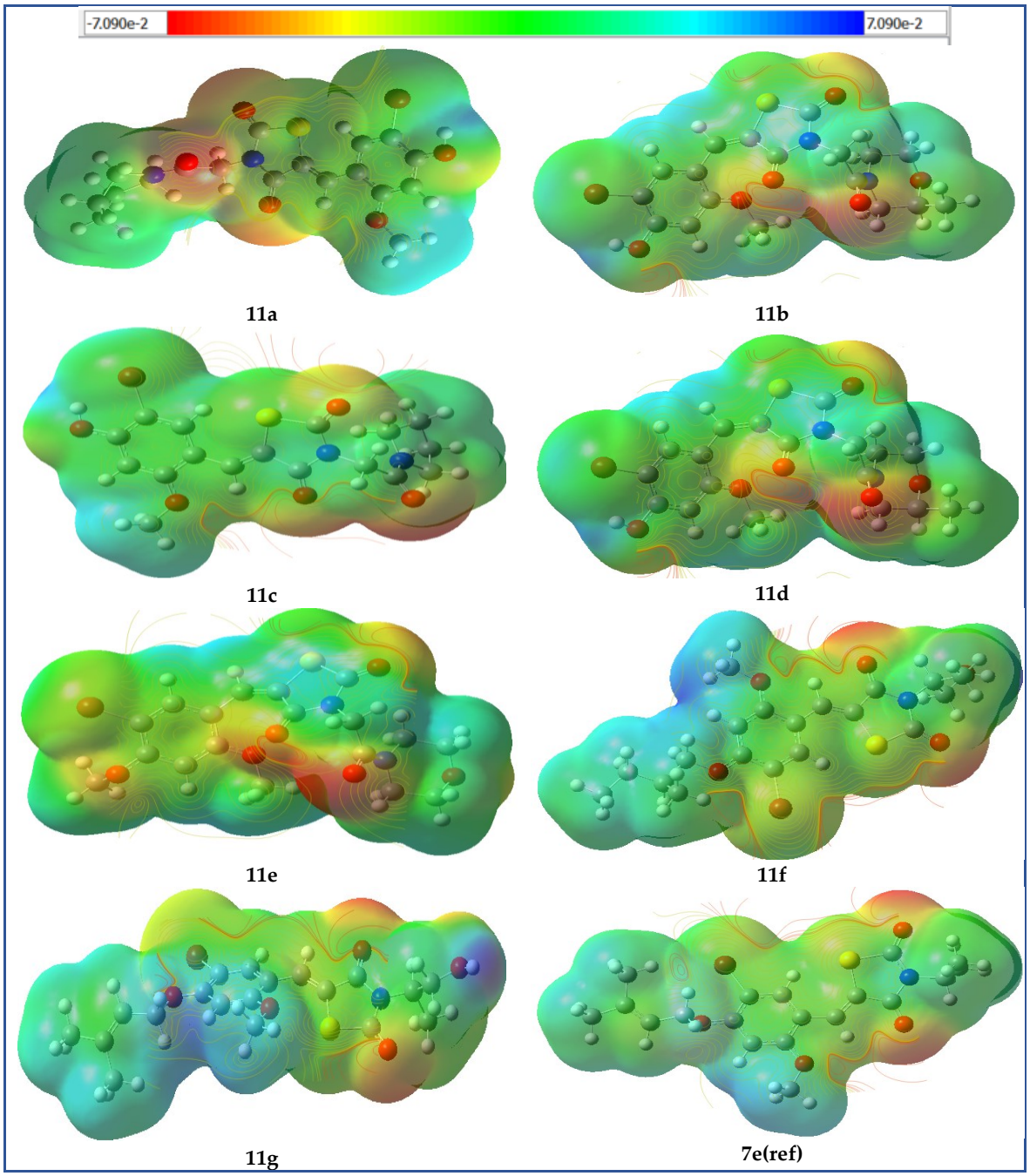
الجدول (13.III): التنبؤ بالنشاط البيولوجي للمركبات المصممة 11a–g باستخدام PASS.

Pharmacological Activity / Comp	PTP Beta Inhibitor		PTP1B Inhibitor		PTP Inhibitor		Antidiabetic		Antidiabetic Symptomatic		Antidiabetic Type 2	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
11a	0.343	0.002	0.173	0.016	0.391	0.005	0.377	0.050	0.333	0.025	0.130	0.109
11b	0.368	0.002	0.181	0.015	0.411	0.005	0.426	0.037	0.393	0.014	0.137	0.100
11c	0.356	0.002	0.180	0.015	0.400	0.005	0.382	0.048	0.336	0.024	0.132	0.107
11d	0.271	0.003	0.130	0.027	0.344	0.008	0.316	0.074	0.318	0.030	/	/
11e	0.368	0.002	0.180	0.015	0.420	0.005	0.414	0.040	0.421	0.011	/	/
11f	0.290	0.003	0.181	0.015	0.346	0.008	0.372	0.052	0.299	0.040	0.178	0.069
11g	0.326	0.003	0.214	0.011	0.381	0.006	0.456	0.031	0.330	0.026	0.215	0.053

6.3.III. دراسة DFT

- **سطح الكمون الإلكتروستاتيكي الجزيئي(MESP)**

تُظهر الخرائط الإلكتروستاتيكية، والمعروفة أيضا بخرائط الطاقة الإلكتروستاتيكية، أو السطوح الإلكتروستاتيكية، (MESP) توزيع وخصائص الشحنة المرتبطة بالمركب بالإضافة إلى مناطق الجهد الكهروستاتيكي الإيجابية والسلبية والمحايدة، من خلال تصنيف دقيق للألوان. كما تسمح لنا بتصور حجم وشكل المركب. لهذه الخرائط فائدة كبيرة في التنبؤ بسلوك الجزيئات خاصة المعقدة.



الشكل (9.III): سطح الكمون الإلكتروستاتيكي الجزيئي للمركبات المصممة 11a–gوالمركب مرجعي 7e(ref).

تُبرز الخرائط الإلكتروستاتيكية للمركبات المصممة 11a–g والمركب مرجعي 7e(ref) في الشكل (9.III)، قيم مختلفة للكمون على السطح باستخدام تدرجات لونية مميزة. يمكن تحديد ثلاث مناطق رئيسية استنادًا إلى الألوان:

- المناطق ذات الكمون السالب هي منطقة غنية بالإلكترونات (ذات كثافة إلكترونية كبيرة) مما يجعلها جذابة للبروتونات ومواقع محتملة للهجوم النيكليوفيلي، يتدرج فيها اللون من الأحمر إلى البرتقالي ويليه اللون الأصفر. ويظهر هذا في بصفة عامة في ذرات الاكسجين للمركبات المدروسة.

- المناطق ذات الكمون الموجب تظهر هذه المناطق نقصًا في كثافة الإلكترونات، مما يجعلها أكثر عرضة للهجوم النيكليوفيلي. يتدرج فيها اللون الأزرق من الداكن إلى الفاتح حيث كانت في اغلبية ذرات الهيدروجين للمركبات.

- تظهر المناطق المحايدة باللون الأخضر وتمثل مناطق ذات كمون معدوم.

- **الطاقة المدرات الحدودية والواصفات العامة للتفاعل**

تستخدم حسابات نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) بشكل متزايد في العقود الأخيرة لحساب وتوقع خصائص المركبات بدقة عالية وبتكلفة معالجة منخفضة، دون الحاجة إلى مدخلات تجريبية. تسمح أنظمة هذه المحاكاة الكمومية بتحسين الشكل الهندسي للجزيئات العضوية، تحديد طيف الامتصاص والمدارات الحدودية الجزيئية HOMO وLUMO وتعريف سلوك الجزيء كنيكلوفيل أو إلكتروفيل...الخ.[53]

يمثل الفرق بين الطاقات HOMO وLUMO، والمعروف بفجوة الطاقة (Energy Gap)، مقياسًا هامًا للتفاعل الكيميائي، حيث أن المركبات التي تحتوي على فجوة طاقة صغيرة تكون أكثر نشاطًا في التفاعل مقارنة بتلك التي تحتوي على فجوة طاقة كبيرة[54]. كما تعبر الليونة (δ) عن سلوك الجزيء تجاه انتقال الإلكترونات، حيث إن المركب الأكثر ليونة يكون له فجوة طاقة (Eg) أصغر، مما يجعله أكثر قدرة على نقل الإلكترونات مقارنةً بالمركب الأكثر صلابة. يعرض الجدول (14.III) النتائج هذه الدراسة[55].

الجدول(14.III): طاقات المدارات الحدودية وقيم المعلمات الكيميائية الكمومية للمركبات المصممة 11a-g.

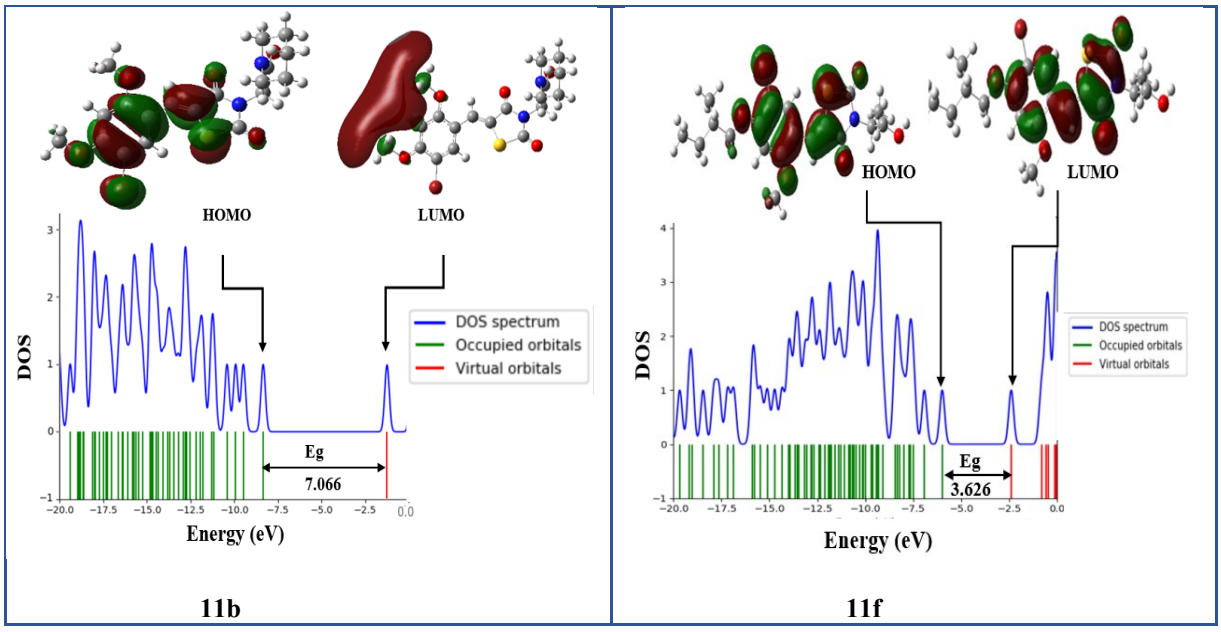
Comp	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	Eg (eV)	η (eV)	δ (eV^{-1})	μ (eV)	ω (eV)
11a	−6.028	−2.314	3.714	1.857	0.269	−4.171	4.683
11b	−8.339	−1.273	7.066	3.533	0.142	−4.806	3.268
11c	−6.276	−2.596	3.681	1.840	0.272	−4.436	5.347
11d	−6.265	−2.561	3.704	1.852	0.270	−4.413	5.257
11e	−6.346	−2.627	3.720	1.860	0.269	−4.487	5.412
11f	−6.001	−2.375	3.626	1.813	0.276	−4.188	4.836
11g	−5.971	−2.242	3.729	1.864	0.268	−4.107	4.523
7e(ref)	−6.149	−2.465	3.684	1.842	0.271	−4.307	5.034

- رتبت قيم الفجوة الطاقة (Eg) للمركبات المصممة الواردة في الجدول(14.III) من الأقل إلى الأكثر تفاعلاً كما يلي: 11b < 11g < 11e < 11a < 11d < 11c < 11f.

- تُظهر قيم الصـــلابة (η) نفس الترتيب لقيم الفجوة الطاقة (Eg)، في حين أن قيم الليونة (δ) تتبع ترتيبًا عكســيًا على النحو التالي: 11f > 11c > 11d > 11a > 11e >11g>11b. وبالتالي فإن المركب 11f يمتلك أعلى تفاعل بينما يمتلك المركب 11b أقل تفاعل ويكون أكثر استقراراً من المركبات الأخرى.

- أظهر تحليل المدارات الحدودية الجزيئية HOMO وLUMO للمركبات 11f و11b في الشكل (10.III) أن المدار الأعلى المشغول HOMO في مركب 11b يتوزع بشكل رئيسي على كافة المركب بإستثناء ذرة نتيروجين في حلقة TDZوجذر المرتبط في هذه الذرة بالإظافة الى ذرتين الكربون في هذه الحلقة وكذالك جذور المثيل المرتبطة في الأكســـجين المرتبط بحلقة البنزن للمركب، بينما يتوزع المدار الأقل غير المشـــغول LUMO على منطقة محددة في المركب ومتمثلة في ذرة الكربون في حلقة البنزن ومجموعات المثيل المرتبط بذرات الأكســـجين جذور هذه الحلقة، وهذا مايدل على قيمة الالكتروفلية (ω) منخفضة للمركب قدرت بـ 3.268(eV).

أما بالنسبة للمركب 11f، فإن المدارات HOMO وLUMO تتركز بشكل رئيسي على حلقات البنزن و TDZ. وبالتالي، فإن انتقال الشحنة بين HOMO وLUMO يُعزى بشكل رئيسي إلى مساهمة روابط π والأزواج الحرة في هذا المركب، حيث تلعب هذه الروابط والأزواج الحرة دورًا مهمًا في التفاعل الإلكتروني وانتقال الشحنة داخل الجزيء، مما يؤثر على التفاعلات الكيميائية والخصائص البيولوجية للمركب.



الشكل (10.III): المدارات الحدودية HOMO وLUMO والكثافة الحالات الكلية (DOS) للمركبات المصممة 11b و11f.

- بالإضافة إلى ذلك، يُظهر الجدول(14.III)، أن كل مركبات لها قيم سلبية للجهد الكيميائي (μ) مما يشيرالى استقرار المركبات.

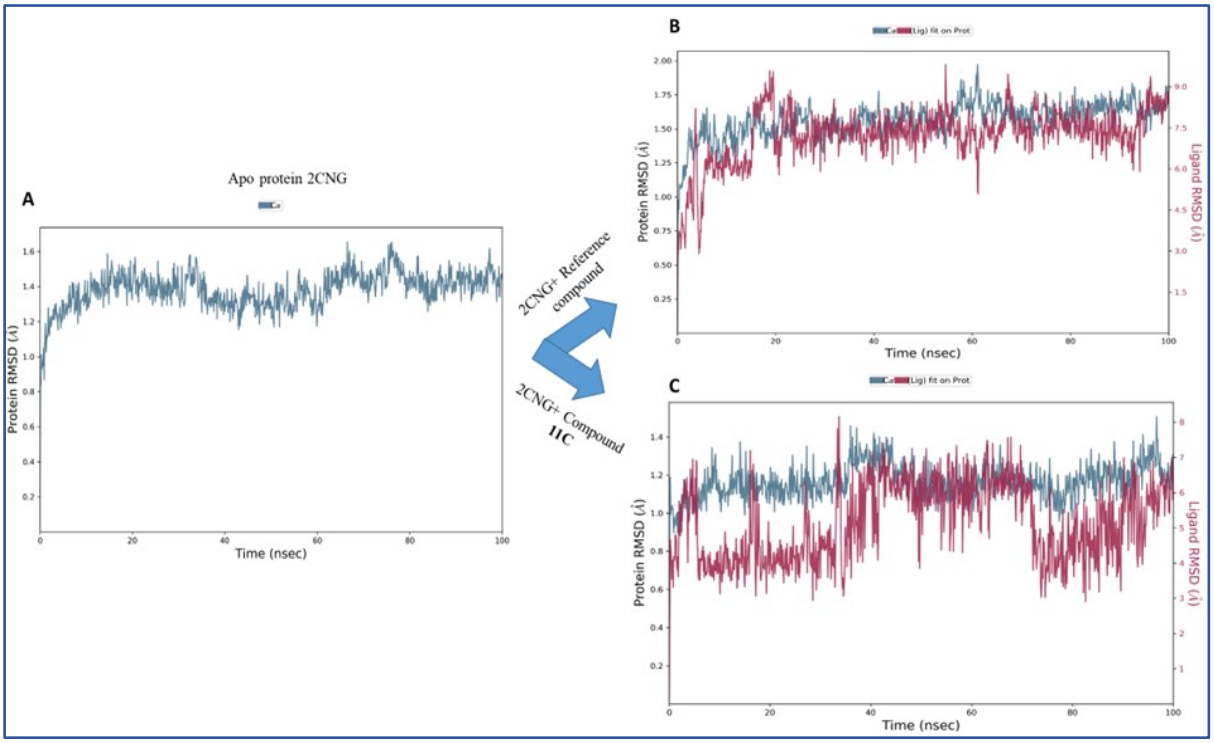
- كما يشير مؤشر الالكتروفلية (ω) قدرته على قبول الإلكترونات من البيئة الخارجية، خاصة عندما يكون معبرًا عنه بشكل إيجابي. بناءً على ذلك، يُعتبر المركب 11e أفضل من الناحية الإلكترونية بسبب قيمته المنخفضة لـــ E_{LUMO} (−2.627eV) وارتفاع قيمة ω (5.412 eV) على عكس المركب 11b.

III.7.3. الديناميكا الجزيئية (MD)

III.7.3.1. تحليل الانحراف الجذري التربيعي المتوسط(RMSD)

يُعد تحليل الانحراف الجذري التربيعي المتوسط (RMSD) مؤشرًا محوريا لإستقرار النظام أثناء محاكاة الديناميكا الجزيئية[56] في دراسة الذرات الهيكل الأساسي للبروتين، سواء في حالته الغير مرتبط أو المرتبط في وجود المركب 11c أوالربيطة المتبلورفي البروتين 2CNG، تم فحص منحنيات RMSD على مدار فترة المحاكاة. كما هو موضح في الشكل (11.III)، تم الوصول إلى حالة التوازن عند حوالي 20ns لكل من النظام غير المرتبط والنظام المرتبط، حيث بلغ متوسط قيمة RMSD للبروتين Å 1.5. مما يوضح الاستقرار البروتين حتى في ظل التفاعلات الديناميكا مع المركبات المدروسة خلال فترة المحاكاة.

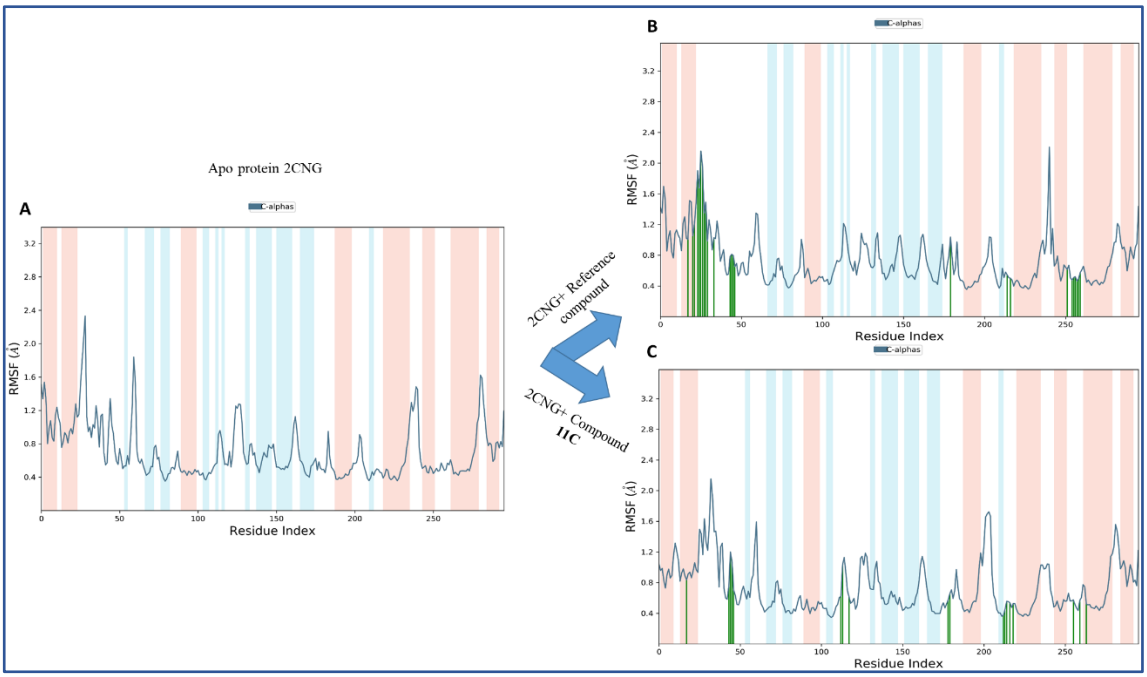
بالنسبة للمركب 11c، أظهر RMSD للمركب متوسط قيمة قدرها 3.5Å، مع تقلبات طفيفة في محاذاة RMSD للبروتين. وبالمثل في حالة الربيطة المتبلورفي البروتين CNG2، أظهرت كل من منحنيات RMSD للبروتين والربيطة توافقًا، مع قيمة RMSD للربيطة أعلى بلغت 5.5Å، تشير هذه النتائج إلى أن إدخال المركب 11c والربيطة المتبلورفي البروتين 2CNG لا تؤثر بشكل كبير على استقرار العام للبروتين، كما يتضح من قيم RMSD المتسقة نسبيًا والمسارات المتوافقة للبروتين - الربيطة طوال فترة المحاكاة.



الشكل **(11.III):** مخططات الانحراف الجذري التربيعي المتوسط (RMSD) حيث(A) للبروتين 2CNG، (B) الربيطة المتبلور- 2CNG و (C) 2CNG -11c.

2.7.3.III. تحليل تذبذب الجذر التربيعي المتوسط (RMSF)

يبين تحليل تذبذب الجذر التربيعي المتوسط (RMSF) رؤية قيّمة حول السلوك الديناميكي لبقايا الأحماض الأمينية داخل معقد (مركب - البروتين)[57]. تشير قيم RMSF العالية عادةً إلى زيادة المرونة في الأحماض الأمينية، في حين أن القيم المنخفضة تدل على استقراره. كشفت منحنيات RMSF الموضحة في الشكل (12.III) أن غالبية بقايا الأحماض الأمينية في معقدات المركب مع البروتين أظهرت تقلبات طفيفة، حيث بقيت بشكل عام أقل من 2.4Å، مما تشير إلى استقرار ملحوظ في هذه البقايا، بما يعزز التكامل الهيكلي العام للمعقد. وعند مقارنتها بـ RMSF للبروتين غير المرتبط، تؤكد أهمية هذه النتائج. توضح قيم RMSF المنخفضة نسبيًا إلى أن إدخال هذه المركبات (المركب 11c والربيطة المتبلورفي البروتين 2CNG) لا يسبب تقلبات مزعجة في بقايا الأحماض الأمينية.

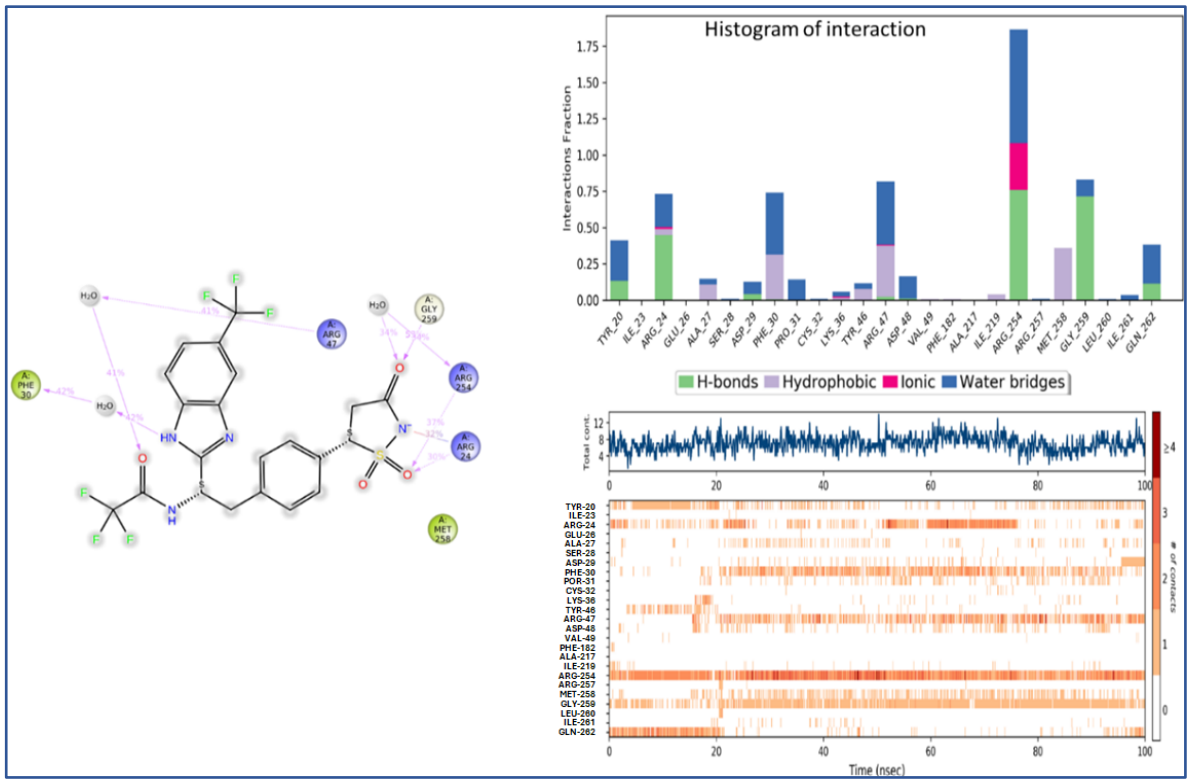


الشكل (12.III): مخططات تذبذب الجذر التربيعي المتوسط (RMSF) للبروتين2CNG (A)، الربيطة المتبلور- 2CNG (B) و (C) 2CNG-11c.

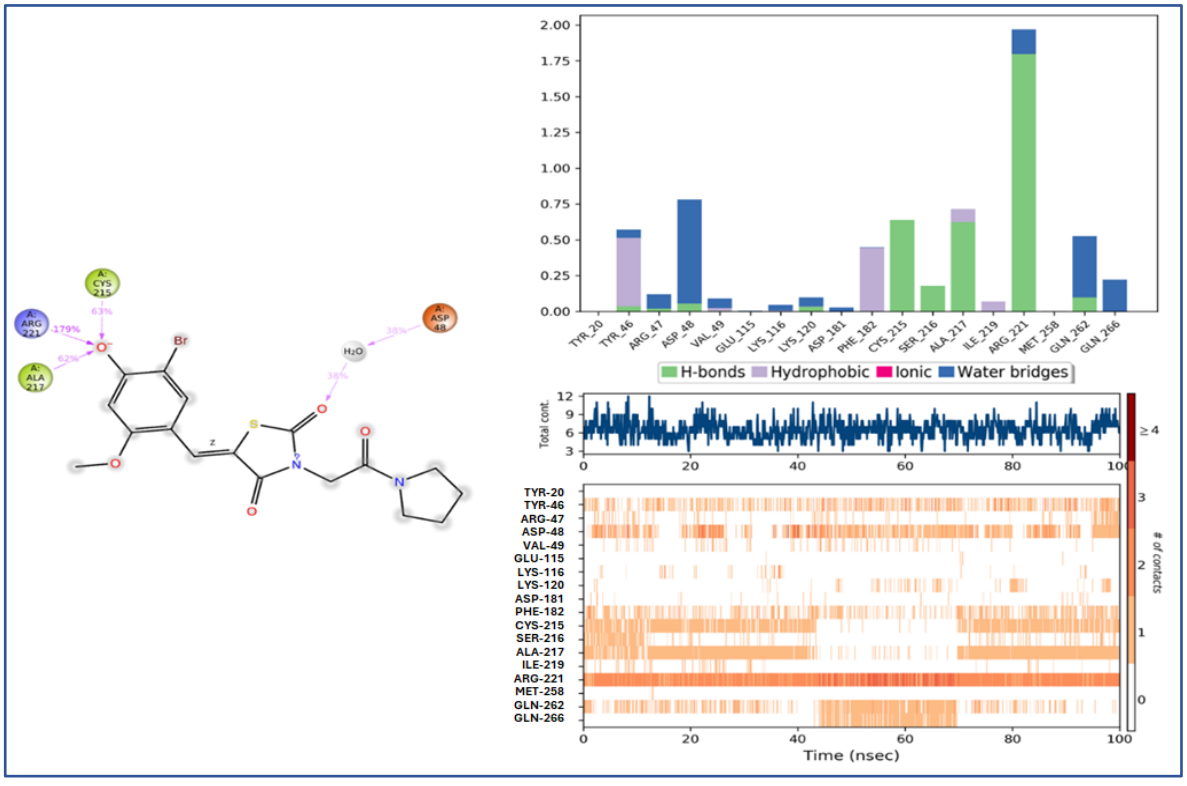
3.7.3.III. تحليل تفاعل البروتين مع الربيطة

يوضح تقييم نسبة تفاعل البروتين مع الربيطة رؤى قيمة حول خصائص الارتباط بين البروتينات المستهدفة والمركبات المدروسة. حيث نلاحظ أن المركب 11c أظهر تفاعلات مع 18 بقايا حمض أميني، في حين أن الربيطة المتبلور في البروتين 2CNG تفاعل مع 25 بقايا. شملت هذه التفاعلات مجموعة متنوعة من أنواع الروابط، مثل الروابط الهيدروجينية، والتفاعلات الكارهة للماء، والتفاعلات الأيونية، والجسور المائية. يشير تحديد البقايا الأساسية التي تمتلك نسبًا كبيرة وعددًا مرتفعًا من الاتصالات إلى أهمية ودقة هذه التفاعلات. بالنسبة للمركب 11c، تم تسليط الضوء على بقايا محورية مثل ARG221، PHE182، CYS215، ALA217، TYR46، وASP48، مما يشير إلى الدور الأساسي لهذه الأحماض الأمينية في توجيه ارتباط المركب مع البروتين المستهدف. وبالمثل، أظهرت الربيطة المتبلور في البروتين 2CNG تفاعلات مهمة مع بقايا رئيسية، لا سيما ARG254، ARG47، وGLY259. تسلط هذه النتائج الضوء على

الطبيعة الدقيقة والخاصة للتفاعلات، حيث يقيم كل مركب اتصالات مع بقايا أحماض أمينية مختلفة. يسهم تنوع أنواع التفاعلات وتحديد البقايا الأساسية في فهم شامل لآليات الارتباط، مما يوفر رؤية قيمة لتفاعلات المركب مع البروتين في السعي لتحقيق الفعالية العلاجية (الشكلان (13.III) و (14.III)).



الشكل (13.III): التفاعلات بين البروتين 2CNG والربيطة المتبلور.



الشكل (14.III): التفاعلات بين البروتين 2CNG والمركب 11c.

قائمة مراجع الفصل الثالث

[1] Z. Wang, Z. Liu, W. Lee, S.-N. Kim, G. Yoon, and S. H. Cheon, "Design, synthesis and docking study of 5-(substituted benzylidene) thiazolidine-2, 4-dione derivatives as inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* vol. 24, no. 15, pp. 3337-3340, 2014.

[2] B. Badhani, and R. Kakkar, "In silico studies on potential MCF-7 inhibitors: a combination of pharmacophore and 3D-QSAR modeling, virtual screening, molecular docking, and pharmacokinetic analysis," *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics,* vol. 35, no. 9, pp. 1950-1967, 2017.

[3] S. Khamouli, "Study of the structure, QSAR properties and molecular docking of some amino-pyrimidine derivatives as Novel Mycobacterium tuberculosis inhibitors for drug design," UNIVERSITE MOHAMED KHIDER BISKRA, 2019.

[4] B. J. Teppen, "HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer," *Journal of chemical information and computer sciences,* vol. 32, no. 6, pp. 757-759, 1992.

[5] T. E. Khalil, A. El-Dissouky, D. Al-Wahaib, N. M. Abrar, and D. S. El-Sayed, "Synthesis, characterization, antimicrobial activity, 3D-QSAR, DFT, and molecular docking of some ciprofloxacin derivatives and their copper (II) complexes," *Applied Organometallic Chemistry,* vol. 34, no ,12 .pp. e5998, 2020.

[6] M. Frisch, G. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, and G. Petersson, "gaussian 09, Gaussian," *Inc., Wallingford CT,* vol. 121, pp. 150-166, 2009.

[7] N. S. S. Ambarwati, A. Azminah, and I. Ahmad, "Molecular docking, physicochemical and drug-likeness properties of isolated compounds from Garcinia latissima Miq. on elastase enzyme: In silico analysis," *Pharmacognosy Journal,* vol. 14, no. 2, 2022.

[8] C. J. Ononamadu ,and A. Ibrahim, "Molecular docking and prediction of ADME/drug-likeness properties of potentially active antidiabetic compounds isolated from aqueous-methanol extracts of Gymnema sylvestre and Combretum micranthum," *BioTechnologia,* vol. 102, no. 1, pp.2021 ,85 .

[9] D. E. Pires, T. L. Blundell, and D. B. Ascher, "pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures," *Journal of medicinal chemistry,* vol. 58, no. 9, pp. 4066-4072, 2015.

[10] S. Belaidi, A .Kerassa, T. Lanez, and M. Cinar, "Structure–Activity Relationships and Quantitative Structure–Activity Relationships Modeling of Some 3-(aryl)-N-(aryl)-1, 2, 4-Oxadiazol-5-Amine Derivatives as Anti-Proliferative Agents," *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience,* vol. 12, no. 9, pp. 2127-2133, 2015.

[11] H. Hazhazi, N. Melkemi, T. Salah, and M. Bouachrine, "DFT-based reactivity and combined QSAR, molecular docking of 1, 2, 4, 5-Tetrazine derivatives as inhibitors of Pim-1 kinase," *Heliyon,* vol ,5 .no. 9, 2019.

[12] N. Hammoudi, Y. Benguerba, and W. Sobhi, "QSAR modeling of thirty active compounds for the inhibition of the acetylcholinesterase enzyme," *Current Research in Bioinformatics,* vol. 8, no. 1, pp. 62-65, 2019.

[13] N. H. Nie, D. H. Bent ,and C. H. Hull, "SPSS: Statistical package for the social sciences," 1975.

[14] N. Zegheb, C. Boubekri, T. Lanez, E. Lanez, T. T. Küçükkılınç, E. Öz, A. Khennoufa, S. Khamouli, and S. Belaidi, "In vitro and in silico determination of some N-ferrocenylmethylaniline derivatives as anti-proliferative agents against MCF-7 human breast cancer cell lines," *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents),* vol. 22, no. 7, pp. 1426-1437, 2022.

[15] S. B. Olasupo, A. Uzairu, G. Shallangwa, and S. Uba, "QSAR modeling, molecular docking and ADMET/pharmacokinetic studies: a chemometrics approach to search for novel inhibitors of norepinephrine transporter as potent antipsychotic drugs," *Journal of the Iranian Chemical Society,* vol. 17, pp. 1953-1966, 2020.

[16] H. Liu, M. Wei, X. Yang, C. Yin, and X. He, "Development of TLSER model and QSAR model for predicting partition coefficients of hydrophobic organic chemicals between low density polyethylene film and water ",*Science of the Total Environment,* vol. 574, pp. 1371-1378, 2017.

[17] M. Ghamali, S. Chtita, M. Bouachrine, and T. Lakhlifi, "Méthodologie générale d'une étude RQSA/RQSP," *Revue Interdisciplinaire,* vol. 1, no. 1, 2016.

[18] S. Chtita, A. Belhassan, A. Aouidate, S. Belaidi, M. Bouachrine, and T. Lakhlifi, "Discovery of potent SARS-CoV-2 inhibitors from approved antiviral drugs via docking and virtual screening," *Combinatorial chemistry & high throughput screening,* vol. 24, no. 3, pp. 441-454, 2021.

[19] B .Lotfi, O. Mebarka, S. U. Khan, and T. T. Htar, "Pharmacophore-based virtual screening, molecular docking and molecular dynamics studies for the discovery of novel neuraminidase inhibitors," *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics,* vol. 42, no. 10 ,pp. 5308-5320, 2024.

[20] R. Haloui, O. Daoui, K. Mkhayar, M. El Yaqoubi, S. Elkhattabi, A. Haoudi, Y. K. Rodi, F. C. Ouazzani, and S. Chtita, "3D-QSAR, drug-likeness, ADMET prediction, and molecular docking studies in silico of novel 5-oxo-1-thioxo-4-5 ,dihydro-1H-thiazolo [3, 4-a] quinazoline derivatives as MALT1 protease inhibitors for the treatment of B cell lymphoma," *Chemical Papers,* vol. 77, no. 4, pp. 2255-2274, 2023.

[21] S. Saikia, M. Puzari, and P. Chetia, "Molecular Docking in Drug Designing and Metabolism," *Industrial Microbiology and Biotechnology: Emerging concepts in Microbial Technology*, pp. 403-430: Springer, 2023.

[22] V. E. Suprunchuk, "In silico study of the interaction of fucoidan with thrombolytic agents," *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ),* vol. 6, no. 3, pp. 349-352, 2022.

[23] G. M. Morris, D. S. Goodsell, R. S. Halliday, R. Huey, W. E. Hart, R. K. Belew, and A. J. Olson, "Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function," *Journal of computational chemistry,* vol. 19, no. 14, pp. 1639-1662, 1998.

[24] M. Er-rajy, H. Imtara, O. M. Noman, R. A. Mothana, S. Abdullah, S. Zerougui, and M. Elhallaoui, "QSAR, ADME-Tox, molecular docking and molecular dynamics

simulations of novel selective glycine transporter type 1 inhibitors with memory enhancing properties," *Heliyon,* vol. 9, no. 2, 2023.

[25] J. Luo, T. Lai, T. Guo, F. Chen, L. Zhang, W. Ding, and Y. Zhang, "Synthesis and acaricidal activities of scopoletin phenolic ether derivatives: QSAR, molecular docking study and in silico ADME predictions," *Molecules,* vol. 23, no. 5, pp. 995, 2018.

[26] D. Studio, "Discovery Studio life science modeling and simulations," *Researchgate: Berlin, Germany*, 2008.

[27] Y. Westermaier, X. Barril, and L. Scapozza, "Virtual screening: an in silico tool for interlacing the chemical universe with the proteome," *Methods,* vol. 71, pp. 44-57, 2015.

[28] F. Sangande, E. Julianti, and D. H. Tjahjono, "Ligand-based pharmacophore modeling, molecular docking, and molecular dynamic studies of dual tyrosine kinase inhibitor of EGFR and VEGFR2," *International Journal of Molecular Sciences,* vol. 21, no. 20, pp. 7779, 2020.

[29] O. Abchir, O. Daoui, H. Nour, I. Yamari, S. Elkhattabi, A. Errougui, and S. Chtita, "Exploration of Cannabis constituents as potential candidates against diabetes mellitus disease using molecular docking, dynamics simulations and ADMET investigations," *Scientific African,* vol. 21, pp. e01745, 2023.

[30] A. Daina, O. Michielin, and V. Zoete, "SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules," *Scientific reports,* vol. 7, no. 1, pp. 42717, 2017.

[31] P. Banerjee, A. O. Eckert, A. K. Schrey, and R. Preissner, "ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals," *Nucleic acids research,* vol. 46, no. W1, pp. W257-W263, 2018.

[32] E. Benfenati, A. Manganaro, and G. C. Gini, "VEGA-QSAR: AI inside a platform for predictive toxicology," *PAI @AI* IA,* vol. 1107, pp. 21-28, 2013.

[33] M. M. Matin, S. C. Bhattacharjee, P. Chakraborty, and M. S. Alam, "Synthesis, PASS predication, in vitro antimicrobial evaluation and pharmacokinetic study of novel n-octyl glucopyranoside esters," *Carbohydrate research,* vol. 485, pp. 107812, 2019.

[34] S. Chowdhury, S. Kibria, and M. Alam, "DFT Based Pharmacokinetic, Molecular Docking, and ADMET Studies of Some Glucopyranoside Esters," *J. Appl. Sci. Process Eng,* vol. 8, pp. 671-683, 2021.

[35] M. M. Matin, M. H. Roshid, S. C. Bhattacharjee, and A. K. Azad, "PASS predication, antiviral, in vitro Antimicrobial, and ADMET studies of rhamnopyranoside esters," *Medical Research Archives,* vol. 8, no. 7, 2020.

[36] M. El Fadili, M. Er-Rajy, W. Ali Eltayb, M. Kara, H. Imtara, S. Zarougui, N. Al-Hoshani, A. Hamadi, and M. Elhallaoui, "An in-silico investigation based on molecular simulations of novel and potential brain-penetrant GluN2B NMDA receptor antagonists as anti-stroke therapeutic agents," *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics,* vol. 42, no. 12, pp. 6174-6188, 2024.

[37] A. Kerassa, S. Belaidi, D. Harkati, T. Lanez, O. Prasad, and L. Sinha, "Investigations on molecular structure, electronic properties, NLO properties and comparison of

drug-likeness of triazolothiadiazole derivatives by quantum methods and QSAR analysis," *Reviews in Theoretical Science,* vol. 4, no. 1, pp. 85-96, 2016.

[38] E. C. Agwamba, H. Louis, I. Benjamin, C. G. Apebende, T. O. Unimuke, H. O. Edet, A. Udoikono, A. D. Nwagu, and A. S. Adeyinka, "(E)-2-((3-nitrophenyl) diazenyl)-3-oxo-3-phenylpropanal: experimental, DFT studies, and molecular docking investigations," *Chemistry Africa,* vol. 5, no. 6, pp. 2131-2147, 2022.

[39] R. Rijal, M. Sah, and H. P. Lamichhane, "Molecular simulation, vibrational spectroscopy and global reactivity descriptors of pseudoephedrine molecule in different phases and states," *Heliyon,* vol. 9, no. 3, 2023.

[40] M. Karplus, and J. A. McCammon, "Molecular dynamics simulations of biomolecules," *Nature structural biology,* vol. 9, no. 9, pp. 646-652, 2002.

[41] K. Roos, C. Wu, W. Damm, M. Reboul, J. M. Stevenson, C. Lu, M. K. Dahlgren, S. Mondal, W. Chen, and L. Wang, "OPLS3e: Extending force field coverage for drug-like small molecules," *Journal of chemical theory and computation,* vol. 15, no. 3, pp. 1863-1874, 2019.

[42] "Schrödinger, System, Maestro-Desmond Interoperability Tools, Software. 2021. Available online: https://newsite.schrodinger"..

[43] P. Mark, and L. Nilsson, "Structure and dynamics of the TIP3P, SPC ,and SPC/E water models at 298 K," *The Journal of Physical Chemistry A,* vol. 105, no. 43, pp. 9954-9960, 2001.

[44] Q. Ke, X. Gong, S. Liao, C. Duan, and L. Li, "Effects of thermostats/barostats on physical properties of liquids by molecular dynamics simulations," *Journal of Molecular Liquids,* vol. 365, pp. 120116, 2022.

[45] J. L. Devore, and R. Peck, *Introductory statistics*: West Publishing Company, 1994.

[46] A. Puratchikody, and M. Doble, "Antinociceptive and antiinflammatory activities and QSAR studies on 2-substituted-4, 5-diphenyl-1H-imidazoles," *Bioorganic & medicinal chemistry,* vol. 15, no. 2, pp. 1083-1090, 2007.

[47] S. Purkayastha, T. Jha, D. Pal, and A. De, "Possible antineoplastic agents: Part XIII. Synthesis, biological evaluation and QSAR studies of some 1-(substituted benzenesulphonyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid derivatives," *Anti-cancer drug design,* vol. 8, no. 2, pp. 95-100, 1993.

[48] A. Srivastava, and N. Shukla, "QSAR based modeling on a series of lactam fused chroman derivatives as selective 5-HT transporters," *Journal of Saudi Chemical Society,* vol. 16, no. 4, pp. 405-412, 2012.

[49] K. Zitouni, S. Belaidi, and A. Kerassa, "Conformational analysis and qsar modeling of 14-membered macrolide analogues against mycobacterium tuberculosis," *Journal of Fundamental and Applied Sciences,* vol. 12, no. 3, pp. 1035-1066, 2020.

[50] M. Jalali-Heravi, and A. Kyani, "Use of computer-assisted methods for the modeling of the retention time of a variety of volatile organic compounds: a PCA-MLR-ANN approach," *Journal of chemical information and computer sciences,* vol. 44, no. 4, pp. 1328-1335, 2004.

[51] S. Rocha, M. Lucas, V. L. Silva, P. M. Gomes, A. M. Silva, A. N. Araújo, N. Aniceto, R. C. Guedes, M. L. Corvo, and E. Fernandes, "Pyrazoles as novel protein tyrosine

phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors: An in vitro and in silico study," *International Journal of Biological Macromolecules,* vol. 181, pp. 1171-1182, 2021.

[52] T. O. Johnson, J. Ermolieff, and M. R. Jirousek, "Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors for diabetes," *Nature Reviews Drug Discovery,* vol. 1, no. 9, pp. 696-709, 2002.

[53] A. Razei, M. Javanbakht, A. Hajizade, M. Heiat, S. Zhao, H. Aghamollaei, M. Saadati, M. Khafaei, M. Asadi, and L. Cegolon, "Nano and microparticle drug delivery systems for the treatment of Brucella infections," *Biomedicine & Pharmacotherapy,* vol. 169, pp. 115875, 2023.

[54] A. E. Parlak, R. A. Omar, P. Koparir, and M. I. Salih, "Experimental, DFT and theoretical corrosion study for 4-(((4-ethyl-5-(thiophen-2-yl)-4H-1, 2, 4-triazole-3-yl) thio) methyl)-7, 8-dimethyl-2H-chromen-2-one," *Arabian Journal of Chemistry,* vol. 15, no. 9, pp. 104088, 2022.

[55] I. H. Eissa, R. G. Yousef, H. Elkady, A. A. Alsfouk, D. Z. Husein, I. M. Ibrahim, N. El-Deeb, A .M. Kenawy, W. M. Eldehna, and E. B. Elkaeed, "New apoptotic anti-triple-negative breast cancer theobromine derivative inhibiting EGFRWT and EGFRT790M: in silico and in vitro evaluation," *Molecular diversity,* vol. 28, no. 3, pp. 1153-1173, 2024.

[56] I. Yamari, O. Abchir, F. Siddique, H. Zaki, A. Errougui, M. Talbi, M. Bouachrine, M. h. ElKouali, and S. Chtita, "The anticoagulant potential of Lippia Alba extract in inhibiting SARS-CoV-2 Mpro: Density functional calculation, molecular docking analysis, and molecular dynamics simulations," *Scientific African,* vol. 23, pp. e01986, 2024.

[57] I. Yamari, A. Mouhib, B. Es-Sounni, R. Nejjari, N. Mazoir, M. Bakhouch, A. Mouzdahir, A. Benharref, and S. Chtita, "Oxidative functionalization of triterpenes isolated from Euphorbia resinifera latex: Semisynthesis, ADME-Tox, molecular docking, and molecular dynamics simulations," *Chemical Physics Impact,* vol. 7, pp. 100372, 2023.

خاتمة عامة

خاتمة عامة

مرض السكري من النوع الثاني (T2DM) هو اضطراب استقلابي مزمن يتميز بارتفاع مستويات السكر في الدم نتيجة لمقاومة الأنسولين ونقص نسبي في إفرازه، يساهم هذا المرض في زيادة معدل الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، الفشل الكلوي وفقدان البصر، مما يعزز الحاجة إلى تطوير علاجات فعالة لهذا المرض.

من بين الأهداف الرئيسية لعلاج هذا المرض هو تحسين حساسية الأنسولين واستعادة التوازن الطبيعي لتنظيم سكر. وتشيرالأبحاث الحديثة إلى أن استهداف بروتين التيروزين فوسفاتيز 1B(PTP1B) الذي يعتبر منظم سلبي لمسار إشارات الأنسولين يساهم في تحسين إشارات الأنسولين وتنظيم مستويات سكر بشكل أكثر فعالية، مما يجعله هدفًا علاجيا.

لقد أتاح العمل الذي تمت مناقشته في هذه الاطروحة على تسليط الضوء على طرق تصميم الادوية بمساعة الحاسوب (CADD) المختلفة لتقييم النشاط البيولوجي والخصائص الهيكلية لمشتقات 5-(substituted benzylidene) Thiazolidine-2,4-dione لتثبيط بروتين PTP1B بهدف تطوير جزيئات جديدة نشطة بيولوجيا وأكثر فعالية لعلاج داء السكري من النوع الثاني.

كخطوة أولية تم تحسين البنية الهندسية لـ 27 مركبًا من مشتقات 5-(substituted benzylidene) Thiazolidine-2,4-dion المعروفة بنشاطها البيولوجي المثبط لبروتين PTP1B، باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) بتطبيق طريقة B3LYP/6-31++G(d, p) بواسطة برنامج Gaussian 09. بعد الحصول على البنية المثلى، تم استخراج الواصفات جزيئية متنوعة باستخدام برنامج Gaussian 09، Chem3D V15.1، HyperChem (8.0.8) وموقعي SwissADME وpkCSM، وذالك من اجل اجراء تحليل كمي من خلال تطبيق العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) بإستخدام طريقة الانحدار الخطي المتعدد (MLR)، مما أتاح لنا تطوير نموذج 2D-QSAR يعتمد على 10 أوصاف هيكلية للتنبؤ بالنشاط البيولوجي (pIC_{50}) للمركبات المدروسة. تم اختيار والتحقق من صحة النموذج المطور من خلال المعلمات الإحصائية وتقنية التحقق المتقاطع (Leave One Out) حيث اظهر هذا النموذج معامل ارتباط قوي R=0.942 وقيمة اختبار Fisher العالية وتفوق العتبة F=12.584 وقيم العالية لـمعامل التحقق المتقاطع R^2_{cv}=0.89 والمنخفضة لخطأ التقدير القياسي الذي بلغ 0.1، كما تم التحقق من النموذج باستخدام اختبار التوزيع عشوائي Y حيث اظهر النموذج بعد 50 تجربة عشوائية مختلفة قيم منخفضة لـ R^2 و Q^2 مقارنةً بالقيم الخاصة بالنموذج الأصلي وكذالك كانت قيمة cRp^2 الأكبر من 0.5. مما اكدت نتائج التحقق من صحة النموذج أن الأوصاف المختارة مناسبة وأن النموذج يمتلك قدرة تنبؤية عالية وليست مجرد نتيجة للصدفة. كما تم تحديد مجال قابلية التطبيق فأظهرت النتائج أن كل المركبات تقع ضمن المجال التطبيق ولا وجود لقيم متطرفة ولم يتم العثور على أي مركب يتجاوز الرافعة العتبة المحددة، مما يدل على موثوقية تنبؤات نموذج MLR-QSA وقدرته على التنبؤ بفعالية بالخصائص الكيميائية للمركبات ضمن مجال التطبيق المحدد.

وفي المرحلة التالية تم تصميم سبعة مركبات جديدة 11a-g من مشتقات 5-(substituted benzylidene) Thiazolidine-2,4-dione والتنبؤ بقيم وذالك بإستنادًا إلى النموذج المطور وبنية المركب 7e(ref) الذي تم استخدامه

كقالب مرجعي (جزيء أكثر نشط في قاعدة البيانات)، كما تمت دراسة الالتحام الجزيئي لتحديد أنماط التفاعل المحتملة بين هذه الربائط المصممة والبروتين PTP1B (PDB :2CNG)، حيث أشارة هذه النتائج الى قيم طاقة الارتباط للربائط المصممة تتراوح بين 7.30 kcal/mol- و 8.18- وهي أعلى من طاقة الارتباط للربيطة المرجعية (ref)7e التي قدرت بـ 7.19kcal/mol-.

بالإضافة إلى ذلك، تم دراسة التوافر البيولوجي والـخصائص ADMET للمركبات المصممة لتقييم خصائص الحركية الدوائية والسمية، مما أظهر أن هذه المركبات تتمتع بخصائص دوائية ضمن المعايير المقبولة للاستخدام البشري دون توقع آثار جانبية ضارة لها.

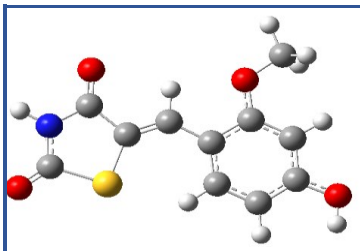
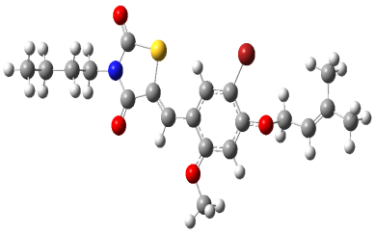
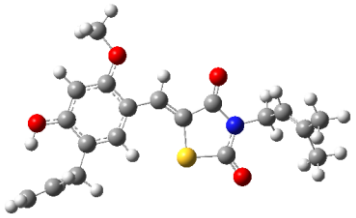
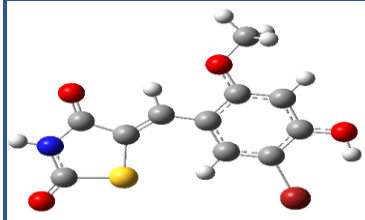
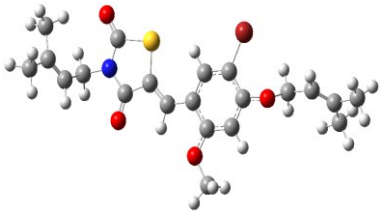
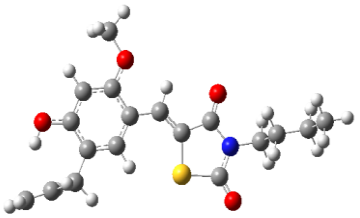
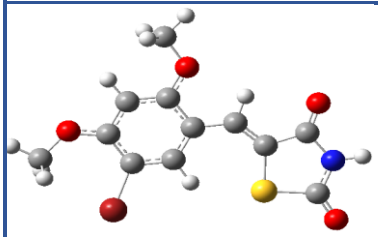
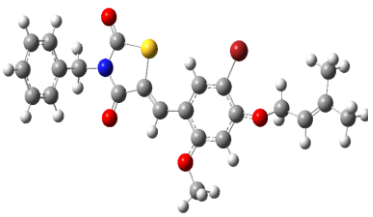
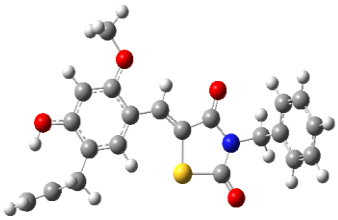
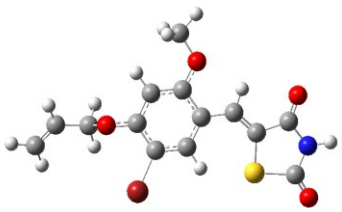
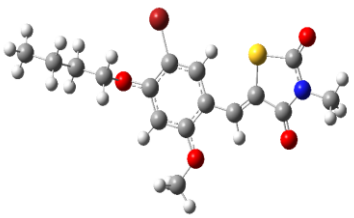
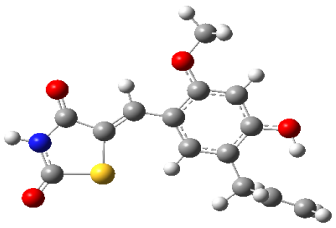
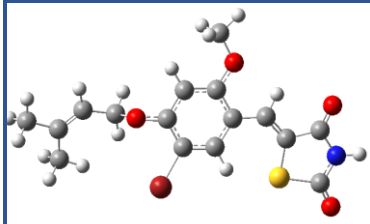
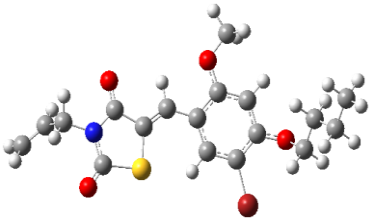
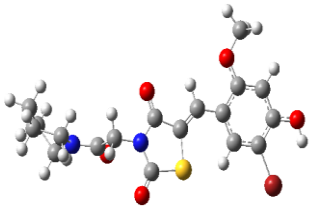
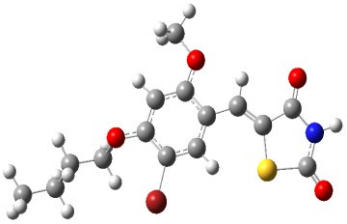
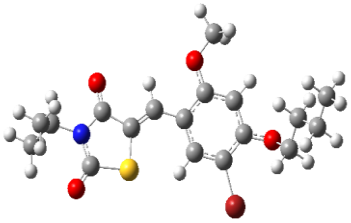
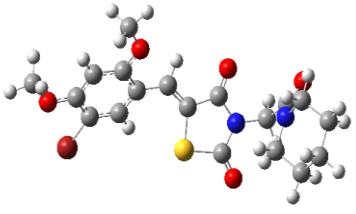
وفي مرحلة أخرى تم التنبؤ بطيف النشاط البيولوجي PASS للمركبات المصممة، مما وفر رؤية شاملة حول مدى ملاءمة هذه المركبات كعوامل علاجية محتملة ضد مجموعة متنوعة من الأهداف البيولوجية منها تثبيط نشاط بروتين PTP1B وكذلك بروتين PTP بشكل عام، والمرض السكري من النوع الثاني... الخ. عقب ذلك، تم إجراء دراسة نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) لتقييم الخصائص الإلكترونية للمركبات المصممة، بما في ذلك استقرارها وتفاعليتها.

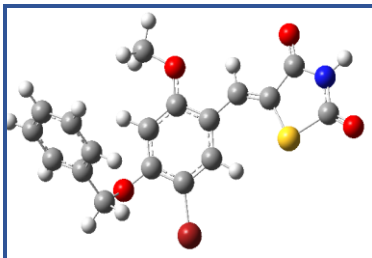
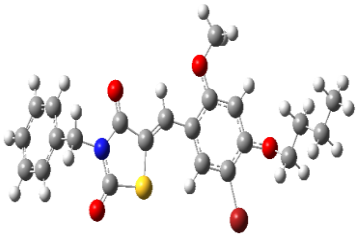
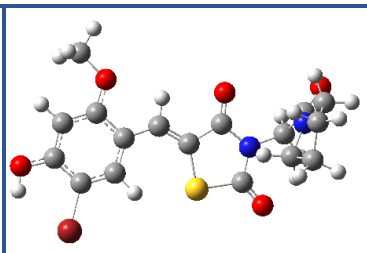
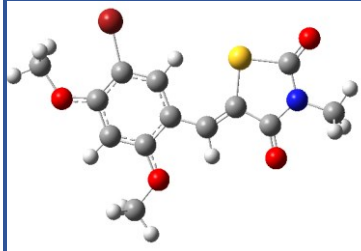
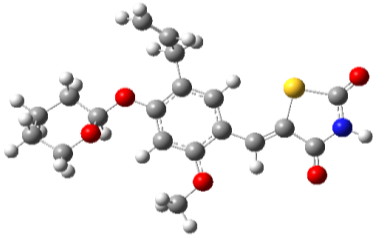
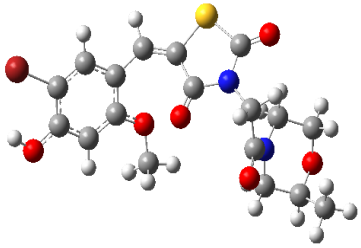
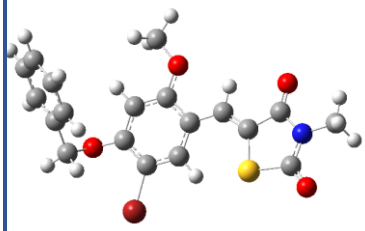
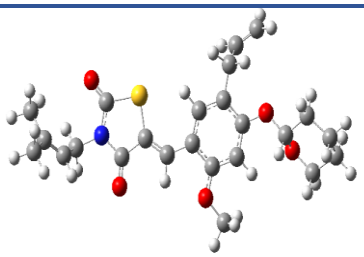
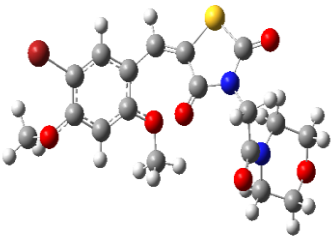
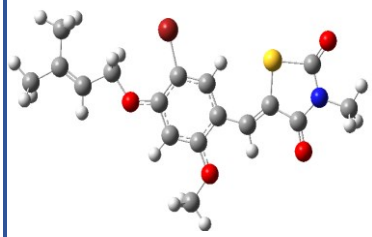
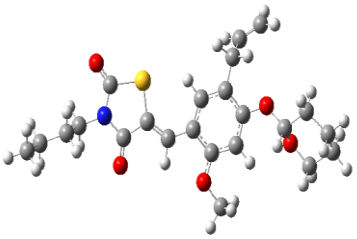
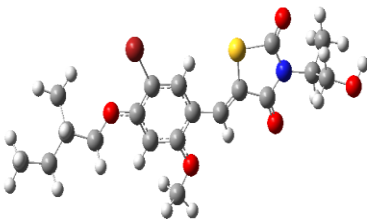
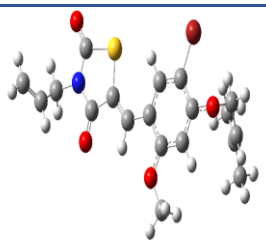
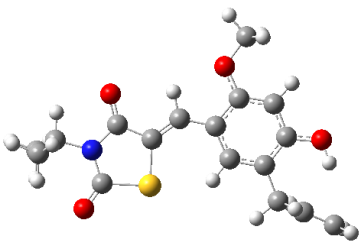
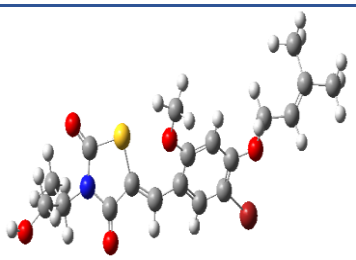
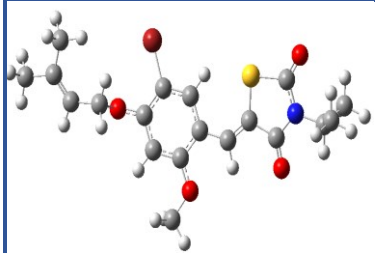
في المرحلة النهائية من الدراسة، أكدت محاكاة الديناميات الجزيئية التي أجريت على المركب 11c بناءً على توافقه الجيد مع بروتين PTP1B مما اضهر استقراره في بيئة حيوية مشابهة، مما يعزز احتمالية استخدامه كعلاج محتمل لمرض السكري من النوع الثاني.

تعزز هذه النتائج أهمية البحث المستمر في تطوير مثبطات جديدة لبروتين PTP1B ضمن فئة مشتقات Thiazolidine-2,4-dione، مما يفتح آفاقًا جديدة لدراسات مستقبلية واكتشاف علاجات فعالة لهذا المرض المزمن.

الملاحق

الملحق 01: الهياكل المُحسَّنة لسلسلة من 27 مركبًا و7 مركبات مصممة من مشتقاتTDZ .

 6a	 7f	 14d
 6b	 7g	 14e
 6c	 7h	 14f
 6d	 7i	 14g
 6e	 7j	 11a
 6f	 7k	 11b

 6g	 7m	 11c
 7a	 12	 11d
 7b	 13d	 11e
 7c	 13e	 11f
 7d	 14b	 11g
 7e		

الملحق 02: جدول فيشر (*Fisher*)

v_1= degrees of freedom for numerator

v_1= degrees of freedom for denominator

$F_{95}(v_1, v_2)$ α=0.05

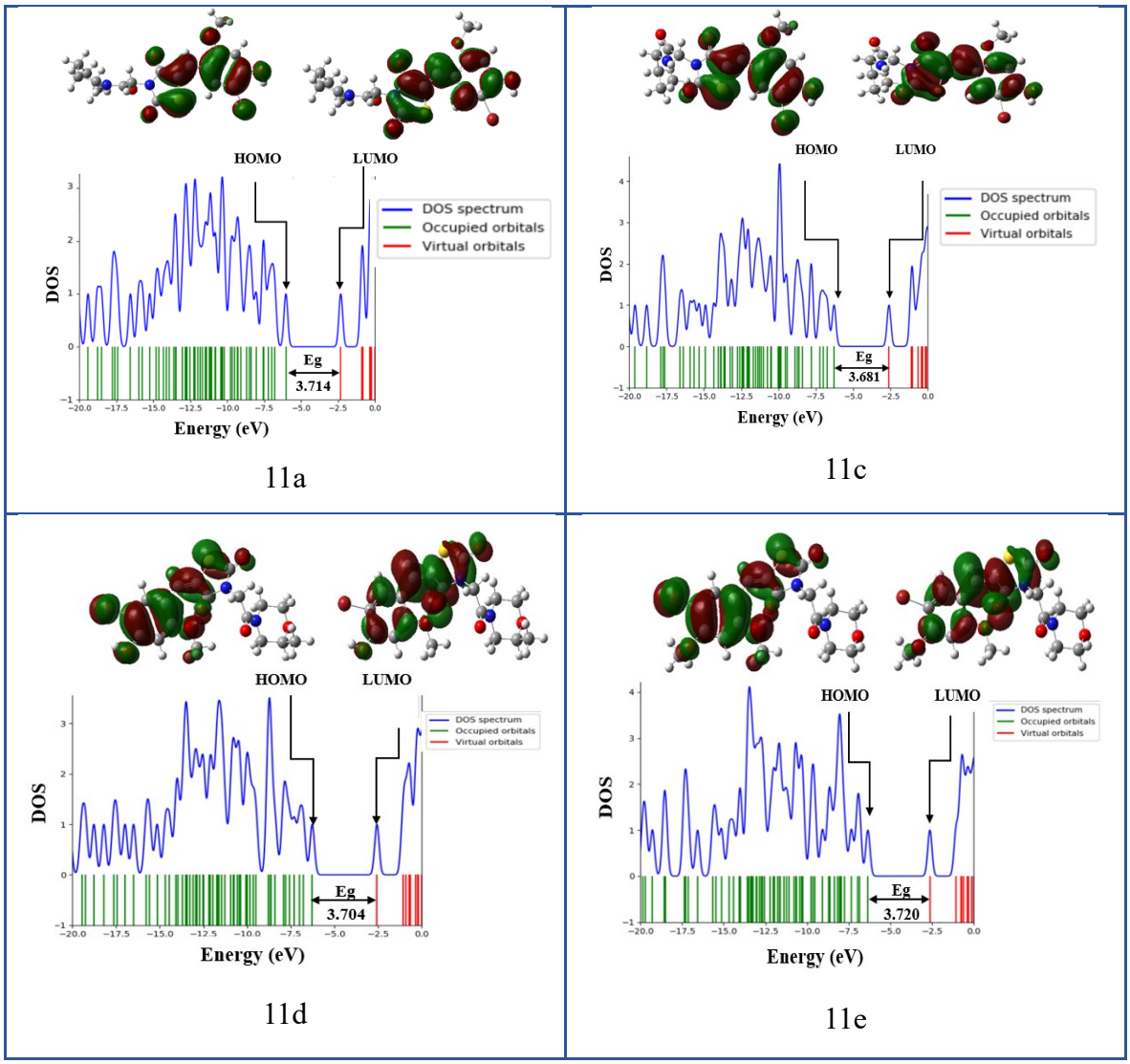
v_2/v_1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
1	161.44	199.50	215.70	224.58	230.16	233.98	236.76	238.88	240.54	241.88	243.90	245.94	248.01	249.05	250.09	251.14	252.19	253.25	254.31
2	18.512	19.000	19.164	19.246	19.296	19.329	19.353	19.371	19.384	19.395	19.412	19.429	19.445	19.454	19.462	19.470	19.479	19.487	19.495
3	10.128	9.5521	9.2766	9.1172	9.0135	8.9406	8.8867	8.8452	8.8123	8.7855	8.7446	8.7029	8.6602	8.6385	8.6166	8.5944	8.5720	8.5494	8.5264
4	7.7086	6.9443	6.5914	6.3882	6.2561	6.1631	6.0942	6.0410	5.9988	5.9644	5.9117	5.8578	5.8025	5.7744	5.7459	5.7170	5.6877	5.6581	5.6281
5	6.6079	5.7861	5.4095	5.1922	5.0503	4.9503	4.8759	4.8183	4.7725	4.7351	4.6777	4.6188	4.5581	4.5272	4.4957	4.4638	4.4314	4.3985	4.3650
6	5.9874	5.1433	4.7571	4.5337	4.3874	4.2839	4.2067	4.1468	4.0990	4.0600	3.9999	3.9381	3.8742	3.8415	3.8082	3.7743	3.7398	3.7047	3.6689
7	5.5914	4.7374	4.3468	4.1203	3.9715	3.8660	3.7870	3.7257	3.6767	3.6365	3.5747	3.5107	3.4445	3.4105	3.3758	3.3404	3.3043	3.2674	3.2298
8	5.3177	4.4590	4.0662	3.8379	3.6875	3.5806	3.5005	3.4381	3.3881	3.3472	3.2839	3.2184	3.1503	3.1152	3.0794	3.0428	3.0053	2.9669	2.9276
9	5.1174	4.2565	3.8625	3.6331	3.4817	3.3738	3.2927	3.2296	3.1789	3.1373	3.0729	3.0061	2.9365	2.9005	2.8637	2.8259	2.7872	2.7475	2.7067
10	4.9646	4.1028	3.7083	3.4780	3.3258	3.2172	3.1355	3.0717	3.0204	2.9782	2.9130	2.8450	2.7740	2.7372	2.6996	2.6609	2.6211	2.5801	2.5379
11	4.8443	3.9823	3.5874	3.3567	3.2039	3.0946	3.0123	2.9480	2.8962	2.8536	2.7876	2.7186	2.6464	2.6090	2.5705	2.5309	2.4901	2.4480	2.4045
12	4.7472	3.8853	3.4903	3.2592	3.1059	2.9961	2.9134	2.8486	2.7964	2.7534	2.6866	2.6169	2.5436	2.5055	2.4663	2.4259	2.3842	2.3410	2.2962
13	4.6672	3.8056	3.4105	3.1791	3.0254	2.9153	2.8321	2.7669	2.7144	2.6710	2.6037	2.5331	2.4589	2.4202	2.3803	2.3392	2.2966	2.2524	2.2064
14	4.6001	3.7389	3.3439	3.1122	2.9582	2.8477	2.7642	2.6987	2.6458	2.6022	2.5342	2.4630	2.3879	2.3487	2.3082	2.2664	2.2229	2.1778	2.1307
15	4.5431	3.6823	3.2874	3.0556	2.9013	2.7905	2.7066	2.6408	2.5876	2.5437	2.4753	2.4034	2.3275	2.2878	2.2468	2.2043	2.1601	2.1141	2.0658
16	4.4940	3.6337	3.2389	3.0069	2.8524	2.7413	2.6572	2.5911	2.5377	2.4935	2.4247	2.3522	2.2756	2.2354	2.1938	2.1507	2.1058	2.0589	2.0096
17	4.4513	3.5915	3.1968	2.9647	2.8100	2.6987	2.6143	2.5480	2.4943	2.4499	2.3807	2.3077	2.2304	2.1898	2.1477	2.1040	2.0584	2.0107	1.9604
18	4.4139	3.5546	3.1599	2.9277	2.7729	2.6613	2.5767	2.5102	2.4563	2.4117	2.3421	2.2686	2.1906	2.1497	2.1071	2.0629	2.0166	1.9681	1.9168
19	4.3807	3.5219	3.1274	2.8951	2.7401	2.6283	2.5435	2.4768	2.4227	2.3779	2.3080	2.2341	2.1555	2.1141	2.0712	2.0264	1.9795	1.9302	1.8780
20	4.3512	3.4928	3.0984	2.8661	2.7109	2.5990	2.5140	2.4471	2.3928	2.3479	2.2776	2.2033	2.1242	2.0825	2.0391	1.9938	1.9464	1.8963	1.8432

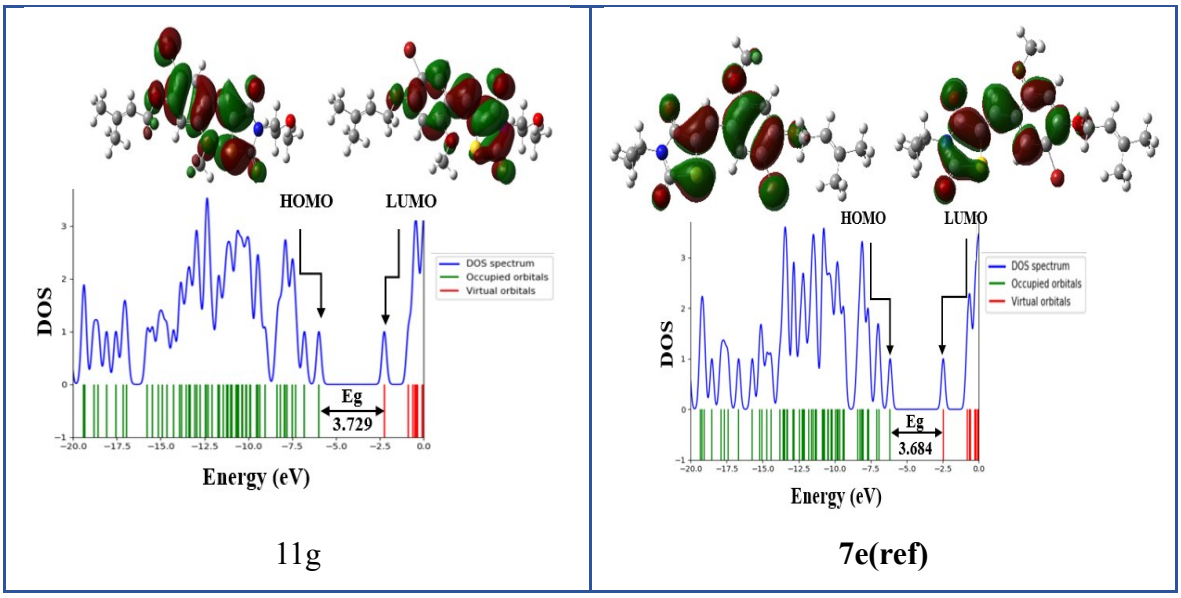
21	4.3248	3.4668	3.0725	2.8401	2.6848	2.5727	2.4876	2.4205	2.3660	2.3210	2.2504	2.1757	2.0960	2.0540	2.0102	1.9645	1.9165	1.8657	1.8117
22	4.3009	3.4434	3.0491	2.8167	2.6613	2.5491	2.4638	2.3965	2.3419	2.2967	2.2258	2.1508	2.0707	2.0283	1.9842	1.9380	1.8894	1.8380	1.7831
23	4.2793	3.4221	3.0280	2.7955	2.6400	2.5277	2.4422	2.3748	2.3201	2.2747	2.2036	2.1282	2.0476	2.0050	1.9605	1.9139	1.8648	1.8128	1.7570
24	4.2597	3.4028	3.0088	2.7763	2.6207	2.5082	2.4226	2.3551	2.3002	2.2547	2.1834	2.1077	2.0267	1.9838	1.9390	1.8920	1.8424	1.7896	1.7330
25	4.2417	3.3852	2.9912	2.7587	2.6030	2.4904	2.4047	2.3371	2.2821	2.2365	2.1649	2.0889	2.0075	1.9643	1.9192	1.8718	1.8217	1.7684	1.7110
26	4.2252	3.3690	2.9752	2.7426	2.5868	2.4741	2.3883	2.3205	2.2655	2.2197	2.1479	2.0716	1.9898	1.9464	1.9010	1.8533	1.8027	1.7488	1.6906
27	4.2100	3.3541	2.9604	2.7278	2.5719	2.4591	2.3732	2.3053	2.2501	2.2043	2.1323	2.0558	1.9736	1.9299	1.8842	1.8361	1.7851	1.7306	1.6717
28	4.1960	3.3404	2.9467	2.7141	2.5581	2.4453	2.3593	2.2913	2.2360	2.1900	2.1179	2.0411	1.9586	1.9147	1.8687	1.8203	1.7689	1.7138	1.6541
29	4.1830	3.3277	2.9340	2.7014	2.5454	2.4324	2.3463	2.2783	2.2229	2.1768	2.1045	2.0275	1.9446	1.9005	1.8543	1.8055	1.7537	1.6981	1.6376
30	4.1709	3.3158	2.9223	2.6896	2.5336	2.4205	2.3343	2.2662	2.2107	2.1646	2.0921	2.0148	1.9317	1.8874	1.8409	1.7918	1.7396	1.6835	1.6223
40	4.0847	3.2317	2.8387	2.6060	2.4495	2.3359	2.2490	2.1802	2.1240	2.0772	2.0035	1.9245	1.8389	1.7929	1.7444	1.6928	1.6373	1.5766	1.5089
60	4.0012	3.1504	2.7581	2.5252	2.3683	2.2541	2.1665	2.0970	2.0401	1.9926	1.9174	1.8364	1.7480	1.7001	1.6491	1.5943	1.5343	1.4673	1.3893
120	3.9201	3.0718	2.6802	2.4472	2.2899	2.1750	2.0868	2.0164	1.9588	1.9105	1.8337	1.7505	1.6587	1.6084	1.5543	1.4952	1.4290	1.3519	1.2539
∞	3.8415	2.9957	2.6049	2.3719	2.2141	2.0986	2.0096	1.9384	1.8799	1.8307	1.7522	1.6664	1.5705	1.5173	1.4591	1.3940	1.3180	1.2214	1.0000

الملحق 03: الواصفات الجزيئية للمركبات المصممة 11a-g

comp	LogP	V	MR	qN	qS	qC2	qC3	Clsc	Bindx	Tindx
11a	3.212	1082.01	111.612	0.509	-0.089	0.165	-0.037	27	756732	13285
11b	3.515	1127.301	116.381	0.403	-0.042	0.226	-0.221	28	901768	14904
11c	2.822	1028.904	106.011	0.326	-0.239	0.23	-0.089	26	628673	11771
11d	2.4469	1070.686	111.964	0.485	-0.17	1.249	-1.432	28	899756	14405
11e	2.361	1058.174	112.314	0.482	-0.17	1.163	-1.371	28	901768	14460
11f	4.2997	1167.832	114.595	0.399	-0.273	0.007	0.182	27	987791	13676
11g	4.2198	1151.511	115.368	0.428	-0.058	0.347	-0.134	27	998244	13836

الملحق 04: المدارات الحدود الجزيئية HOMO وLUMO وكثافة الحالات الكلية (DOS) للمركبات .





11g | **7e(ref)**

الملحق 05: مقال الدراسة

molecules

MDPI

Article

Computer-Aided Strategy on 5-(Substituted benzylidene) Thiazolidine-2,4-Diones to Develop New and Potent PTP1B Inhibitors: QSAR Modeling, Molecular Docking, Molecular Dynamics, PASS Predictions, and DFT Investigations

Nour-El Houda Derki [1], Aicha Kerassa [1,2], Salah Belaidi [2], Maroua Derki [1], Imane Yamari [3], Abdelouahid Samadi [4,*] and Samir Chtita [3,*]

1 VTRS Laboratory, Faculty of Sciences, University of El Oued, P.O. Box 789, El Oued 39000, Algeria; aichachimie1@gmail.com (A.K.)
2 Group of Computational and Medicinal Chemistry, Laboratory of Molecular Chemistry and Environment, University of Biskra, P.O. Box 145, Biskra 07000, Algeria; prof.belaidi@gmail.com
3 Laboratory of Analytical and Molecular Chemistry, Faculty of Sciences Ben M'Sik, Hassan II University of Casablanca, Sidi Othman, Casablanca P.O. Box 7955, Morocco
4 Department of Chemistry, College of Science, UAEU, Al Ain P.O. Box 15551, United Arab Emirates
* Correspondence: samadi@uaeu.ac.ae (A.S.); samirchtita@gmail.com or samir.chtita@univh2c.ma (S.C.)

Abstract: A set of 5-(substituted benzylidene) thiazolidine-2,4-dione derivatives was explored to study the main structural requirement for the design of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors. Utilizing multiple linear regression (MLR) analysis, we constructed a robust quantitative structure–activity relationship (QSAR) model to predict inhibitory activity, resulting in a noteworthy correlation coefficient (R^2) of 0.942. Rigorous cross-validation using the leave-one-out (LOO) technique and statistical parameter calculations affirmed the model's reliability, with the QSAR analysis revealing 10 distinct structural patterns influencing PTP1B inhibitory activity. Compound **7e(ref)** emerged as the optimal scaffold for drug design. Seven new PTP1B inhibitors were designed based on the QSAR model, followed by molecular docking studies to predict interactions and identify structural features. Pharmacokinetics properties were assessed through drug-likeness and ADMET studies. After that density functional theory (DFT) was conducted to assess the stability and reactivity of potential diabetes mellitus drug candidates. The subsequent dynamic simulation phase provided additional insights into stability and interactions dynamics of the top-ranked compound **11c**. This comprehensive approach enhances our understanding of potential drug candidates for treating

check for updates

Citation: Derki, N.-E.H.; Kerassa, A.; Belaidi, S.; Derki, M.; Yamari, I.; Samadi, A.; Chtita, S. Computer-Aided Strategy on 5-(Substituted benzylidene) Thiazolidine-2,4-Diones to Develop New and Potent PTP1B Inhibitors: QSAR Modeling,