



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الشهيد حمة لخضر - الوادي

كلية العلوم الدقيقة

مذكرة تخرج لنيل شهادة ماستر أكاديمي في الكيمياء

تخصص: كيمياء عضوية

من إعداد الطالبتين:

سامية بن عماره

وئام غمام حامد



تحت عنوان:

Chemoinformatics Studies on a Series of Quinoline

نوقشت يوم: 12 / 06 / 2024 أمام اللجنة المكونة من:

اسم ولقب الأستاذ	رتبة الأستاذ	جامعة الانتساب	
عبادي عبد الرزاق	أستاذ محاضر قسم "ب"	جامعة الوادي	رئيسا
سماح بوشقرة	أستاذ محاضر قسم "ب"	جامعة الوادي	مناقشا
كراسع عائشة	أستاذ محاضر قسم "أ"	جامعة الوادي	مؤظرا

السنة الجامعية: 2024/2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

إهداء

بسم الله الرحمن الرحيم

قال تعالى: يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَ الَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ

دَرَجَاتٍ وَ اللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ.

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

الى الذي قال فيهما تبارك وتعالى {وقضى ربك ألا تعبدوا إلا إياه وبالوالدين إحسانا }

الى النفس التي صنعت طموحي الى الذي كان وراء كل خطوة خطوتها في طريق العلم الى من علمني مبادئ

الحياة "ابي الغالي"

اهدي ثمرة جهدي واجتهادي الى أعظم مخلوقة على وجه الأرض الى التي من الجنة تحت اقدمها الى من

وصلت الى هنا بدعائها " أمي الحبيبة "

الى أعلى ما املك في هذا الوجود " اخوتي واخواتي "

الى صديقتي التي كانت سندي والتي شاركتني هذا العمل "غمام حامد ونام"

الى رفقاء الخطوة الأولى والاخيرة والى صديقاتي رفيفات دربي اللاتي عشنا معا حلاوة مشوارنا الدراسي والى

كل قسم الكيمياء " الى كل عائلتي "

الى من كانت سندي في هذا العام استاذتي الغالية "كراسع عائشه "

الى كل من كان لهم أثر على حياتي الى كل من أحبهم قلبي ونسيهم قلبي.

سامية

المصاحف

برسم قلمٍ ممزجٍ بجِبْرِ الامتنان، أخطُّ كلماتي على صفحاتِ هذه المذكرة، أهديها إلى من أضاءوا دربي وأثروا حياتي بعطائهم المتواصل، إلى " أمي الحبيبة وأبي الكريم " شمسُ الحنان وظلُّ العطاء و السند، أهديكما هذه المذكرة باقةً من زهور الامتنان، شكراً لتضحياتكما الجسيمة ودعمكما المتواصل، فكنتما السراج الذي أضاء طريقني نحو النجاح. إلى " إخواني وأخواني " الأعراف رفاق دربي و عمري، أهديكم هذه المذكرة تعبيراً عن حيي وتقديري لوقوفكم معي في كل خطوة من خطوات حياتي، فكنتم سندا قويا لي في رحلتي العلمية. إلى

" زوجي العزيز " شريك دربي ونبض قلبي، أهديك هذه المذكرة بكل ما فيها من حبٍ وتقدير، شكراً لدعمك المتواصل وحبك الصادق، فكنت السند القوي الذي أعانني على تحطّي الصعاب. إلى والد زوجي ووالدته أهديكما هذه المذكرة تعبيراً عن امتناني العميق لِحُبِّكما ودعمكما لي منذ اللحظة الأولى لدخولي عائلتكما، فكنتما بمثابة الأب والأمّ الثانيين لي. إلى أستاذتي الملهمة " كراسع عائشة " وزميلتي وصديقتي من تقاسمت معها العمل " بن عمارة سامية " أهديكما هذه المذكرة تعبيراً عن امتناني العميق لصبركما وتوجيهاتكما القيّمة وتعاونكما المثمر، فكنتما بمثابة المنارة التي أرشدتني في رحلة البحث العلمي. أخيراً، أتوجه بجزيل الشكر والتقدير إلى زملاء دفعتي و جميع من ساندني وقدم لي يد العون خلال مسيرتي العلمية، والشكر موصول لجميع من آمن بي وبدعمه حققت ما حلمتُ به.

مع خالص الشكر والتقدير

وَأَم

الشكر والتقدير

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الحمد لله رب العالمين، والصلاة والسلام على أشرف المرسلين، سيدنا محمد وعلى آله وصحبه أجمعين.

نشكر الله سبحانه وتعالى، الذي وفقنا وسدّد خطانا، ونور بصيرتنا، ووهب لنا القدرة على إتمام هذه الرسالة نشكر أستاذتنا المشرفة الدكتورة "كراسع عائشة"، على إشرافها المباشر

على هذه الرسالة، وعلى توجيهاتها السديدة ونصائحها القيّمة، التي كانت عوناً لنا في إتمام هذا البحث كما نتقدم بجزيل الشكر لكل من الأستاذ **عبادي عبد الرزاق** و الأستاذة **بوشقرة سماح** لقبولهما عضوية لجنة المناقشة وخالص الشكر والتقدير لطالب الدكتوراة "**دركي نور الهدى**" نختتم بشكرنا الخالص لجميع أفراد عائلتنا والزملاء و الزميلات في هذه الدفعة و طاقم كلية العلوم الدقيقة، على توفيرهم كافة الإمكانيات التي ساعدتنا على إتمام بحثنا.

في الختام، لا يسعنا إلا أن نتقدم بجزيل الشكر والتقدير لجميع من ذكرناهم، ولجميع من ساهم في إنجاز هذه الرسالة، وندعو الله أن يوفقنا في مسيرتنا العلمية والعملية وأن يجعل عملنا نافعاً للبشرية.

مع خالص الشكر والتقدير

سامية ، وئام

الملخص:

تهدف الدراسة الحالية إلى نمذجة النشاط المضاد للانتشار بـ pIC_{50} الخاص بسرطان الثدي لسلسلة مكونة من 30 مركبًا مشتقًا للكينولين باستخدام 2d-QSAR و طريقة الانحدار الخطي المتعدد (MLR) حيث تم حساب الواصفات المستخدمة بواسطة طريقة (DFT/ B3LYP/6-31G (d,p)) لبرنامج Gaussian09، برنامج Hyperchem، وكذلك قاعدة البيانات SwissADME...

تتكون هذه الدراسة من ثلاث خطوات رئيسية: اختيار مجموعة البيانات، وإنشاء الواصفات الجزيئية، وبناء واختبار صحة النماذج التنبؤية للنشاط المدروس. لبناء وإثبات صحة نموذج QSAR الخاص بنا، تم التقسيم عشوائيًا لمجموعة البيانات إلى مجموعتين: 24 جزيءًا تشكل مجموعة التدريب والـ 6 جزيئات المتبقية تشكل مجموعة الاختبار. ثم تم التحقق من صحة كل من مجموعة التدريب ومجموعة الاختبار بشكل منفصل باستخدام اختبارات داخلية وخارجية، مثل إعادة التخليط العشوائي و معايير إثبات صحة النموذج Golbraikh و Troupshsa. وتوصلنا إلى أن النموذج 3 هو الأفضل حيث كانت له المعاملات الإحصائية التالية: $r = 0.925$; $r^2 = 0.888$; $F = 21.288$; $R_{Adj}^2 = 0.815$; $RMSE = 0.127$

وبعد تحديد مجال قابلية تطبيقه، أظهرت النتائج أن كل المركبات تقع ضمن المجال ولا وجود لقيم متطرفة، مما يدل على موثوقية تنبؤات نموذج MLR-QSAR وقدرته على التنبؤ بفعالية بالخصائص الكيميائية للمركبات ضمن مجال التطبيق المحدد. واستنادًا إلى الخصائص الفيزيو-كيميائية (الواصفات المشاركة في النموذج 3) وبنية المركب 21 الذي تم استخدامه كقالب (أكثر جزيء نشط في قاعدة البيانات)، قمنا بتصميم مركبات جديدة يُعتقد أن لها فعالية أفضل أي IC_{50} أقل.

الكلمات المفتاحية: 2D-QSAR، سرطان الثدي، الكينولين، الخلط العشوائي، التحقق الخارجي.

Abstract:

The main objective of our study is the modeling of the anti-proliferative activity (pIC_{50} values) against breast cancer for a series of 30 quinoline-derived compounds using 2D-QSAR and multiple linear regression (MLR) method, this study consists of three main steps: Data set selection, molecular descriptor generation, construction and validation of predictive models for the studied activity. To build and validate our QSAR model, the dataset was divided into two sets: 24 molecules constitute the training set and 6 molecules constitute the test set. The division of the data set was done by random selection. The training set and the test set were validated separately using internal and external tests, such as the y-randomization and Golbraikh and Troupshsa model validation criteria. Model 3 was found to be the best with the following statistical parameters: $r = 0.925$; $r^2 = 0.888$; $F = 21.288$; $R_{Adj}^2 = 0.815$; $RMSE = 0.127$.

All compounds were found to fall within the applicability domain, indicating the reliability of the MLR-QSAR model predictions and its ability to effectively predict the chemical properties of the compounds within the defined applicability domain.

Based on the physicochemical properties (descriptors involved in model 3) and the structure of compound 21 (used as a template; the most active molecule in the database), new compounds were designed that are expected to have better activity (lower IC_{50}).

Keywords: 2D-QSAR, Breast Cancer, Quinoline, y-randomization, external validation.

فهرس المحتويات

I	الاهداء
II	الاهداء
III	الشكر والعرفان
IV.....	الملخص
V.....	فهرس المحتويات
X.....	فهرس الجداول
XI.....	فهرس الأشكال
XIII.....	قائمة المختصرات
2.....	المقدمة العامة
4	المراجع

الجزء النظري

الفصل الأول: عموميات حول مرض السرطان و مشتقات الكينولين

7.....	1-I - مقدمة.....
7.....	2-I - تعريف السرطان.....
7	3-I - أنواع السرطان.....
8.....	4-I - الفرق بين الخلية الطبيعية و الخلية السرطانية.....
10.....	5-I - سرطان الثدي (Breast Cancer).....
11.....	5-I - أعراض سرطان الثدي.....

11.....	I - 5 - 2 طرق علاج السرطان.
12.....	I - 5 - 3 العلاج الكيميائي.
13.....	I - 5 - 4 بعض أدوية العلاج الكيميائي لسرطان الثدي.
14.....	I - 6 - 6 الكينولين.
15.....	I - 6 - 1 الاستخدامات العلاجية لمشتقات الكينولين.
15.....	I - 6 - 2 أمثلة على تطبيقات مشتقات الكينولين.
17.....	المراجع.

الفصل الثاني: العلاقة الكمية بنية - فاعلية QSAR

24.....	II-1-1 مقدمة.
25.....	II-2-2 تعريف QSAR.
25.....	II-3-3 نبذة تاريخية.
26.....	II-4-4 تطبيقات QSAR.
27.....	II-5-5 خطوات تطوير نموذج QSAR.
28.....	II-6-6 تصنيف منهجيات QSAR.
28.....	II-7-7 أهمية تحضير البيانات في نمذجة QSAR.
30.....	II-8-8 الوصفات الجزيئية.
30.....	II-8-1 الوصفات الطبولوجية.
31.....	II-8-2 الوصفات التركيب الجزيئي.
31.....	II-8-3 الوصفات الكمومية.
31.....	II-8-4 الوصفات الهندسية.

- 31.....II-8-5- الوصفات الفيزيو- كيميائية.
- 32.....II-9- طريقة الانحدار الخطي المتعدد MLR
- 32.....II-10- تقنيات التحقق.
- 32.....II-10-1- التحقق الداخلي (Internal validation).
- 32.....II-10-1-1- معامل الارتباط الخطي r
- 33.....II-10-1-2- معامل التحديد R^2
- 33.....II-10-1-3- معامل التحديد المعدل R_{adj}^2
- 34.....II-10-1-4- الانحراف المعياري SD
- 34.....II-10-1-5- معامل الارتباط عبر التحقق R_{cv}^2
- 34.....II-10-1-6- اختبار Fisher (F)
- 35.....II-10-1-7- تقييم قدرة النموذج التنبؤية أو معامل التنبؤ Q^2
- 35.....II-10-1-8- اختبار التخليط العشوائي (Y-randomization)
- 37.....II-10-2- التحقق الخارجي (External validation).
- 37.....II-10-2-1- معامل الارتباط للتنبؤ R_{pred}^2
- 38.....II-10-2-2- معامل الارتباط بين القيم المتوقعة والتجريبية R_0^2
- 38.....II-10-2-3- معامل الارتباط بين القيم المتوقعة والتجريبية $R_0'^2$
- 38.....II-10-2-4- منحدر خط الارتباط للقيم المتوقعة مقابل التجريبية K
- 38.....II-10-2-5- منحدر خط الارتباط للقيم المتوقعة مقابل التجريبية K'
- 39.....المراجع

الجزء التطبيق

الفصل الثالث: الأجهزة والبرامج المستخدمة

- 46.....III-1- الأجهزة والبرامج المستخدمة.
- 46.....III-1-1- الأجهزة
- 46.....III-2-1- البرامج
- 47.....III-2- طريقة العمل واستخراج الواصفات الجزئية.
- 52المراجع

الفصل الرابع: النتائج والمناقشة

- 54.....IV-1- مقدمة.
- 54.....IV-2- المعطيات التجريبية.
- 58.....IV-3- حساب الواصفات
- 62IV-4- دراسة العلاقة بنية-فاعلية SAR
- 65.....IV-5- دراسة العلاقة الكمية بنية-فاعلية QSAR
- 67.....IV-6- اختبار التخليط العشوائي (Y-randomization)
- 69.....IV-7- التحقق الخارجي من النموذج 3
- 72.....IV-8- مجال التطبيق (Applicability Domain)
- 72.....IV-8-1- قيمة الرافعة (Leverage)
- 73.....IV-8-2- مخطط ويليامز (Williams Plot)
- 74.....IV-9- تصميم مركبات جديدة.
- 78.....المراجع

80.....الخلاصة عامة

83.....الملاحق

فهرس الجداول

الصفحة	الجدول
9	جدول (1 . I): الفرق بين الخلية الطبيعية والخلية المسرطنة
56	الجدول (1- IV): البنية الكيميائية والفعالية البيولوجية التجريبية لمشتقات Quinoline
62	الجدول (2- IV): الواصفات الجزيئية المستخدمة في دراسة QSAR
70	الجدول (3- IV): قيم نتائج اختبار التخليط العشوائي لنموذج 3
72	الجدول (4- IV): مقارنة المعايير الإحصائية بمعايير و (Tropsha Golbraik)
73	الجدول (5- IV): القيم التجريبية و المتوقعة بالنموذج 3 للنشاط البيولوجي pIC_{50}

فهرس الأشكال

الصفحة	الشكل
8	الشكل (I-1): الفرق بين الخلية السرطانية و الخلية الطبيعية
10	الشكل (I-2): تشكل السرطان في الثدي
12	الشكل (I-3): اهم العلاجات في للخلايا السرطانية
14	الشكل (I-4): بنية الكينولين
15	الشكل (I-5): بنى بعض مشتقات الكينولين الفعالة ضد الملاريا
16	الشكل (I-6): بنى بعض مشتقات الكينولين الفعالة ضد سرطان الثدي
29	الشكل (II-1): خطوات بناء نموذج QSAR
31	الشكل (II-2): أمثلة على البيانات البيولوجية المستخدمة في تحليل QSAR
50	الشكل (III-1): واجهات برامج ChemDraw15.1 و Chem3D
51	الشكل (III-2): واجهة برنامج gaussview 6.0.16
51	الشكل (III-3): واجهة برنامج Gaussian09
52	الشكل (III-4): واجهة برنامج HyperChem8.0.10
53	الشكل (III-5): طريقة إدخال البنى في قاعدة البيانات SwissADME
53	الشكل (III-6): واجهة برنامج XLSTAT 2014
64	الشكل (IV-1): منحى الطاقة الكلية ومراحل التحسين للمركب 19
66	الشكل (IV-2): المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب 19.
74	الشكل (IV-3): تمثيل بياني يربط بين القيم المتوقعة للنشاط البيولوجي بدلالة القيم التجريبية.

75	الشكل (4-IV): تمثيل بياني يربط بين القيم المتبقية (البقايا المعيارية) بدلالة القيم التجريبية.
76	الشكل (5-IV): مخطط ويليام يوضح البقايا المعيارية والرافعات لنموذج QSAR
77	الشكل (6-IV) : بني مصممة لمشتقات الكينولين

قائمة الاختصارات

الاختصار	المعنى
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationship
QSPR	Quantitative Structure Propriety Relationship
MoRSE	3D Molecular representation of Structures based on Electron
WHIM	Weighted Holistic Invariant Molecular
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbitals
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbitals
RBN	Number of Rotatable Bonds
MW	Molecular Weight
HBV	hepatitis B virus
DNA	DeoxyriboNucleic Acid
PDT	PhotoDynamic Therapy
SAG	Surface Area Grid
MR	Molar Refractivity
MLR	Régression linéaire multiple
ANN	artificial neural network
Log P	Coefficient de partage
MDS	Myelodysplastic Syndrome
DFT	Density Functional Theory

LOO	Leave-One-Out
MM ⁺	Molècular Mechanics
PM3	Parametric Method 3
RMSE	Root Mean Square Error
CAMD	Competent Authorities for Medical Devices
ANOVA	Analysis of Variance



المقدمة العامة

الخطوة الأساسية الأولى لاكتشاف أدوية جديدة هي معرفة بيولوجيا المرض، وتتضمن هذه الخطوة فهم كيفية عمل الخلايا والعمليات الحيوية في حالة الصحة وما الخطأ الذي يحصل في حالة المرض، ويكشف هذا عن الأهداف المحتملة التي يمكن أن يعمل عليها الدواء، كما تمكن العلماء الباحثين من فهم شكل الجزيئات الحيوية على المستوى الذري، واستخدام تلك المعرفة لتصميم أدوية جديدة. وعلى عكس الطرق التقليدية التي تتضمن اصطناع الآلاف من المركبات الكيميائية ثم انتقاء عدد منها، يلي ذلك إجراء تطوير ودراسة لخواصها الحركية الدوائية والسمية، وبعدها الانتقال مع هذه المركبات المنتقاة إلى مراحل الدراسات السريرية، لنصل بنهاية المطاف إلى إصدار مركبات تملك الفعالية المطلوبة [1].

وفي الوقت الحالي، يعتبر التصميم الجزيئي بمساعدة الحاسوب (CAMD) إلى جانب الكيمياء الحاسوبية من مجالات الكيمياء الجديدة نسبياً والتي تتمتع بتوقعات وآفاق مستقبلية رائعة، حيث أدت إمكانية تصميم مركبات جديدة ومفيدة افتراضياً وبخصائص محددة جيداً إلى تقليل التكاليف الباهظة للتصنيع التجريبي، مما أدى مؤخراً إلى تعزيز الاستثمار في البحث النظري.

تحتل حالياً أساليب التصميم الجزيئي بمساعدة الحاسوب أهمية خاصة في ترشيد اكتشاف المركبات ذات الخصائص الصيدلانية المحددة وتطوير الأدوية. وعليه، فإن التصميم الفعال للبنية الكيميائية ذات الخصائص العلاجية المرغوبة يتجه نحو تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب [6-2]، وتشتمل هذه التقنيات على منهجيات جديدة مثل النمذجة الجزيئية والمحاكاة الحاسوبية ومنهجية العلاقات الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) التي تم تنظيمها ومنهجتها مؤخراً.

تشتمل طريقة العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) على جميع التقنيات التي تهدف إلى استكشاف أنماط تجريبية أو نظرية لسلوك مركبات العائلات النشطة بيولوجياً. يهدف تحليل QSAR إلى اكتساب النشاط الأمثل لهذه المركبات بكفاءة. ويعتمد تحليل QSAR على افتراض وجود علاقة كمية بين خصائص الجزيء وخصائصه البنوية. ويسعى إلى بناء نماذج رياضية بسيطة لوصف السلوك البيولوجي أو الكيميائي لمجموعة من المركبات [9-7].

المركبات الحلقية الغير متجانسة (Heterocyclic compounds) تستخدم على نطاق واسع في الكيمياء الدوائية. تزداد استخداماتها يوماً بعد يوم بسبب تواجدها في العديد من بنى المركبات النشطة بيولوجياً. يعتبر الكينولين أحد أهم الهياكل الأساسية (scaffolds) في اكتشاف الأدوية، حيث يلعب دوراً بارزاً في الكيمياء الدوائية ويُنظر إليه على أنه أكثر المركبات الحلقية المتغايرة الغير متجانسة مع تطبيقات دوائية متنوعة [10]، حيث تم تصنيع مشتقات الكينولين ودراستها في تطبيقات مختلفة كالنشاط المضاد للملاريا والجراثيم و السرطان [11-14].

الهدف من هذا العمل هو تطوير نموذج QSAR باستخدام الانحدار الخطي لسلسلة مركبات من مشتقات الكينولين لها فعالية مضادة لسرطان الثدي. حيث يُمكننا نموذج QSAR من تحسين تصميم الأدوية من خلال اختيار مركبات ذات خصائص كيميائية محددة تُؤدِّي إلى نشاط بيولوجي مرغوب. ولتحقيق هذا الهدف ارتقمنا إلى تقسيم المذكورة إلى أربع فصول مندمجين ضمن جزء نظري وجزء تطبيقي.

• الجزء النظري:

✓ الفصل الأول: عنوانه "عموميات حول مرض السرطان ومشتقات الكينولين"، حيث تطرقنا فيه بصفة عامة إلى تعريف مرض السرطان وأنواعه وطرق علاجه وخصصنا تعريفا لسرطان الثدي وأعراضه وكذلك بعض الأدوية المستخدمة كعلاج كيميائي لسرطان الثدي. وفي آخر هذا الفصل، تم تعريف الكينولين وكذلك الاستخدامات العلاجية لبعض مشتقات الكينولين.

✓ الفصل الثاني: عنوانه "العلاقة الكمية بنية-فاعلية QSAR" يحوي تعريفا عن QSAR و نبذة موجزة عن تاريخها، وأنواعها. كذلك الواصفات وأنواعها وكيفية حسابها، كما عرفنا طريقة الانحدار الخطي MLR و معايير التحقق الداخلي و الخارجي.

• الجزء التطبيقي:

✓ الفصل الثالث : عنوانه "الأجهزة و البرامج" و قد حُصص لعرض الأجهزة و مختلف البرمجيات و قواعد البيانات المستخدمة و شرحنا فيه طريقة استخراج الواصفات .

✓ الفصل الرابع: عنوانه "نتائج و مناقشة" تم فيه عرض المعطيات التجريبية و نتائج الحساب و كذلك أفضل نماذج QSAR و مناقشة معايير التحقق الداخلي و الخارجي للتأكد من موثوقية النموذج، ثم تم تحديد مجال قابلية تطبيقه بواسطة مخطط ويليامز (Williams Plot)، ونتيجة لذلك صممنا مركبات جديدة.

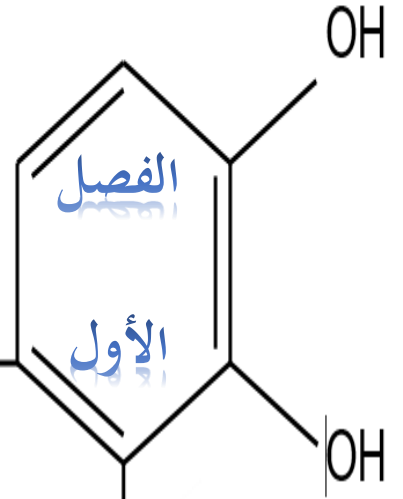
المراجع

1. محمود الشاعر، تصميم الأدوية وبنائها، الأردن، 2013، الصفحة 07
2. Martin, Y. C. (2010). *Quantitative drug design: a critical introduction*. CRC Press.
3. Sanz, F., Martiñ, M., Lapeña, F., & Manaut, F. (1986). Quantitative Structure-Activity Relationships on MAO Substrates by Means of Quantum Chemical Properties. *Quantitative Structure-Activity Relationships*, 5(2), 54-57.
4. Franke, R. (1984). *Theoretical drug design methods*. Walter de Gruyter GmbH & Co KG.
5. Coddling, P. W. (Ed.). (2013). *Structure-based drug design: experimental and computational approaches* (Vol. 352). Springer Science & Business Media.
6. Levy, M. D. (2000). The drug discovery and development process in the new millennium. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 14, 641-643.
7. Eriksson, L., Jaworska, J., Worth, A. P., Cronin, M. T., McDowell, R. M., & Gramatica, P. (2003). Methods for reliability and uncertainty assessment and for applicability evaluations of classification-and regression-based QSARs. *Environmental health perspectives*, 111(10), 1361-1375.
8. Schultz, T. W., Cronin, M. T., Walker, J. D., & Aptula, A. O. (2003). Quantitative structure-activity relationships (QSARs) in toxicology: a historical perspective. *Journal of Molecular structure: THEOCHEM*, 622(1-2), 1-22.
9. Schultz, T. W., Cronin, M. T., & Netzeva, T. I. (2003). The present status of QSAR in toxicology. *Journal of Molecular structure: THEOCHEM*, 622(1-2), 23-38.
10. Chen, Y. L., Huang, C. J., Huang, Z. Y., Tseng, C. H., Chang, F. S., Yang, S. H., ... & Tzeng, C. C. (2006). Synthesis and antiproliferative evaluation of certain 4-anilino-8-methoxy-2-phenylquinoline and 4-anilino-8-hydroxy-2-phenylquinoline derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(9), 3098-3105.
11. Li, S., Guo, C., Sun, X., Li, Y., Zhao, H., Zhan, D., ... & Tang, Y. (2012). Synthesis and biological evaluation of quinazoline and quinoline bearing 2, 2, 6, 6-tetramethylpiperidine-N-oxyl as potential epidermal growth factor receptor

-
- (EGFR) tyrosine kinase inhibitors and EPR bio-probe agents. *European journal of medicinal chemistry*, 49, 271-278.
12. Abdelsalam, E. A., Zaghary, W. A., Amin, K. M., Abou Taleb, N. A., Mekawey, qA. A., Eldehna, W. M., ... & Hammad, S. F. (2019). Synthesis and in vitro anticancer evaluation of some fused indazoles, quinazolines and quinolines as potential EGFR inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 89, 102985.
13. Ammar, Y. A., Elhagali, G. A., Abusaif, M. S., Selim, M. R., Zahran, M. A., Naser, T., ... & Fayed, E. A. (2021). Carboxamide appended quinoline moieties as potential anti-proliferative agents, apoptotic inducers and Pim-1 kinase inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, 30, 1649-1668.
14. Li, S., Hu, L., Li, J., Zhu, J., Zeng, F., Huang, Q., ... & Cao, R. (2019). Design, synthesis, structure-activity relationships and mechanism of action of new quinoline derivatives as potential antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 162, 666-678.

الجزء النظري

عموميات حول مرض السرطان
و مشتقات الكينولين



I-1- المقدمة

السرطان هو السبب الرئيسي للوفاة في جميع أنحاء العالم [1]. يحدث ذلك بسبب اضطراب في الوظائف الطبيعية للخلايا. و تعتبر مقاومة الخلايا للعديد من أدوية العلاج الكيميائي من التحديات الرئيسية في تطوير علاج فعال [2]. هناك مواد معروفة بأنها تملك مخاطر مسرطنة، بما في ذلك المواد الكيميائية والعوامل البيئية والفيروسات.

يمكن أن تؤدي العوامل البيئية، مثل التعرض المفرط للشمس، إلى سرطان الجلد، ويعرف التدخين على نطاق واسع بأنه سبب سرطان الرئة. وقد ارتبطت الفيروسات، بما في ذلك فيروس بسرطانات عنق الرحم HPV وفيروس Epstein-Barr بالسرطانات الليمفاوية وفيروس التهاب الكبد نوع B ، بسرطانات الكبد [3].

I-2- تعريف السرطان

السَّرطان بالإنجليزية Cancer: هو مجموعة من الأمراض التي تتميز خلاياها بالتوغل والانتشار (وهو النمو والانقسام الخلوي غير المحدود)، هذه الخلايا المنقسمة لها القدرة على غزو الأنسجة المجاورة وتدميرها، أو الانتقال إلى أنسجة بعيدة في عملية يُطلق عليها الانبثاث. وهذه القدرات هي صفات الورم الخبيث على عكس الورم الحميد، الذي يتميز بنمو محدد وعدم القدرة على الغزو أو القدرة على الانتقال. مع ذلك يمكن أن يتطور الورم الحميد إلى سرطان خبيث في بعض الأحيان [4-6].

يحدث السرطان عندما تُصاب المادة الوراثية (DNA) في الخلايا بتلف أو طفرات. تُؤدّي هذه الطفرات إلى تغيرات في التعليمات الوراثية، مما يُفقد الخلايا قدرتها على التحكم في نموها وتكاثرها. وبالتالي، تبدأ الخلايا بالنمو والتكاثر بشكل غير منضبط، وتُشكل كتلة من الخلايا السرطانية تُسمى الورم.

I-3- أنواع السرطان

وجدت أنواع متعددة من السرطانات اليوم ، ولكن من بين الأنواع الشائعة للسرطان [7-12] :

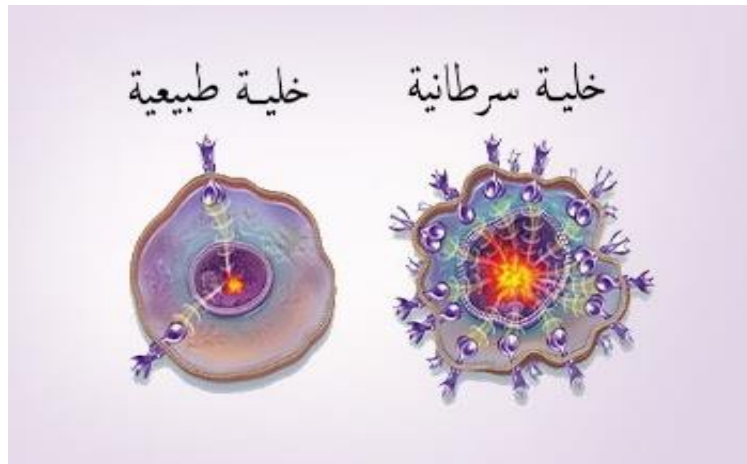
- سرطان المثانة
- سرطان البنكرياس
- سرطان الغدة الدرقية
- سرطان الثدي
- سرطان بطانة الرحم
- سرطان البروستاتا
- سرطان القولون والمستقيم
- سرطان الكلى
- سرطان الكبد
- سرطان الدم
- سرطان الجلد

بشكل أساسي ، يتم تسمية السرطان على اسم الجزء الذي نشأ منه في الجسم .على سبيل المثال :إذا انتشر سرطان الكلى إلى الرئتين ، فإنه يُعرف في ذلك الوقت بأنه سرطان الكلى وليس سرطان الرئة .في هذه الحالة ، يكون

سرطان الرئة مثلاً على الورم الثانوي. السرطان ليس مجرد مرض واحد ، إنه مجموعة من الأمراض ، وكلها تسبب تغير خلايا الجسم ونموها بشكل خارج عن السيطرة.

I-4- الفرق بين الخلية الطبيعية والخلية السرطانية

تضع الجينات قواعد يجب على الخلايا اتباعها، مثل متى تبدأ النمو ومتى تتوقف عنه. تتجاهل الخلايا السرطانية [14]القواعد التي تتبعها الخلايا الطبيعية [15] . لذلك يكون هناك عدة فروق بينهما، أبرزها ما هو مذكور في الجدول التالي:



الشكل (I-1): الفرق بين الخلية السرطانية و الخلية الطبيعية [13].

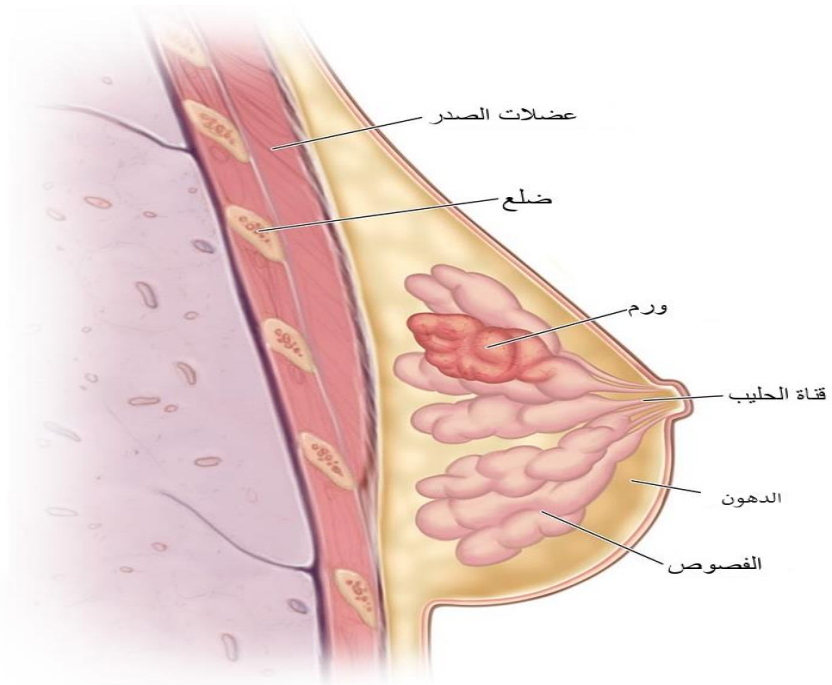
الجدول(1-I):الفرق بين الخلية الطبيعية والخلية المسرطنة [16-18].

الخاصية	الخلية الطبيعية	الخلية السرطانية
معدل النمو والتكاثر	تنمو وتتكاثر بمعدل محدد استجابة لاحتياجات الجسم	تنمو وتتكاثر بشكل غير منضبط دون قيود
الموت الخلوي	تموت بشكل مبرمج عندما تصبح قديمة أو تالفة	لا تستجيب الخلايا السرطانية إلى إشارات توقف الانقسام والنمو أو ما يعرف باسم موت الخلية المبرمج الموجود بشكل طبيعي في الخلايا السليمة.
التمايز	تتخصص وتصبح نوعًا محددًا من الخلايا ذات وظائف محددة	تفقد قدرتها على التمايز وتبقى غير متميزة
الشكل	تظهر بشكل طبيعي منتظم	شكل الخلايا السرطانية غير طبيعي وقد تظهر النواة باللون الغامق نتيجة زيادة عدد خيوط الحمض النووي. و قد تظهر بأشكال وأحجام غير طبيعية
الوظيفة	تؤدي وظائف محددة ضرورية لصحة الجسم	لا تؤدي وظائفها بشكل صحيح أو تفقد وظيفتها تمامًا
الموقع	تنمو في أماكن محددة في الجسم	قد تغزو وتنتشر إلى أجزاء أخرى من الجسم
التأثير على الأنسجة المجاورة	لا تؤثر على الأنسجة المجاورة	قد تضغط على الأنسجة المجاورة وتدمرها
الأوعية الدموية	لا تنشئ أوعية دموية جديدة	تنشئ أوعية دموية جديدة لتزويد نفسها بالدم والمغذيات

الانتشار	لا تنتشر إلى أجزاء أخرى من الجسم	يمكن أن تنتشر إلى أجزاء أخرى من الجسم عبر عملية تسمى النقلة
التفاعل مع الجهاز المناعي	يقوم الجهاز المناعي بالتخلص من الخلايا غير الطبيعية أو التالفة	لديها القدرة على الاختفاء من جهاز المناعة عن طريق إفراز مواد كيميائية تثبط عمل الخلايا المناعية.

I-5- سرطان الثدي (Breast Cancer)

سرطان الثدي هو سرطان يتطور بسبب تغييرات لا يمكن السيطرة عليها في وظيفة أو نمو الخلايا التي تشكل أنسجة الثدي. هذه التغييرات تحول هذه الخلايا إلى خلايا سرطانية لديها القدرة على الانتشار. يمكن أن يحدث سرطان الثدي لدى كل من الرجال والنساء ، لكنه أكثر شيوعًا بين النساء. ينشأ عادةً في قنوات الحليب أو الفصيصات المنتجة للحليب في الثدي. ويمكن أن ينتشر إلى العقد الليمفاوية القريبة أو أجزاء أخرى من الجسم [19].



الشكل (I-2): يوضح تشكل السرطان في الثدي [20].

I-5-1- أعراض سرطان الثدي

- ✓ كتلة في الثدي أو سماكة: قد تكون الكتلة صلبة أو لينة أو مطاطية، وعادة لا تكون مؤلمة.
- ✓ تغيرات في حجم أو شكل أو مظهر الثدي: قد يبدو أحد الثديين أكبر من الآخر، أو قد يكون هناك انحناء أو تجعد في جلد الثدي.
- ✓ احمرار أو انطباع أو تغيرات أخرى في الجلد: قد يشبه جلد الثدي قشر البرتقال، أو قد يكون أحمر أو متورماً أو ذا مظهر متقشر.
- ✓ تغيرات في مظهر الحلمة: قد تصبح الحلمة مقلوبة أو مشوهة، أو قد تخرج منها إفرازات [21]، سائل غير طبيعي أو دموي من الحلمة: قد يكون السائل صافياً أو أصفرًا أو بنيًا أو دمويًا.
- ✓ بالإضافة إلى هذه الأعراض الشائعة، قد تظهر أيضًا أعراض أخرى لسرطان الثدي مثل: ألم في الثدي أو الحلمة ، تورم في الإبط ، التعب أو الإرهاق فقدان الوزن غير المبرر تغيرات في وظائف الأمعاء أو المثانة. من المهم ملاحظة أن العديد من هذه الأعراض يمكن أن تكون ناتجة عن حالات طبية أخرى غير سرطانية [22].

I-5-2- طرق علاج السرطان

هنالك أكثر من خيار علاجي يمكن تطبيقه اعتمادا على مرحلة الورم وخصائصه والحالة الصحية العامة للمريض كما هو موضح في المخطط التالي:



الشكل (3-I) : أهم العلاجات للخلايا السرطانية.

3-5-I- العلاج الكيميائي (Chemotherapy)

- فعالية العلاج الكيميائي في القضاء على الأورام الخبيثة قد تفوق الجراحة والإشعاع معًا، وذلك لقدرة العلاج الكيميائي على الوصول لكافة أجزاء الجسم وليس فقط لأماكن محددة كما في الجراحة أو الإشعاع. العلاج

الكيميائي أو العلاج الكيميائي لسرطان الثدي هو علاج دوائي يهدف للقضاء على الخلايا السرطانية ويؤخذ في صورة أقراص عبر الفم أو الحقن في الوريد [28].

■ يعمل العلاج الكيميائي على تدمير الخلايا السرطانية عبر منع نموها وتكاثرها وتعطيل إنتاج الحمض النووي ما يثبط انقسام الخلايا السرطانية [29].

في بعض الأحيان يحصل مريض السرطان على جرعات من العلاج الكيميائي بهدف تقليص حجم الورم لديه قبل إجراء عملية جراحية لاستئصاله أو قبل البدء في جلسات العلاج بالإشعاع.

I-5-4- بعض أدوية العلاج الكيميائي لسرطان الثدي

- تتعدد أنواع العلاج الكيميائي لسرطان الثدي ويتم اختيار الدواء المناسب بناء على نوع سرطان الثدي، ومرحلته، ومدى سرعة انتشاره، وحالة الشخص الصحية [30].
- تتضمن الأدوية الكيميائية الشائعة المستخدمة في علاج سرطان الثدي ما يلي [30]:
- الباكليتاكسيل (Paclitaxel) و الدوسيتاكسيل (Docetaxel)
- السيكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide)
- الكاربوبلاتين (Carboplatin)
- 5-فلورويوراسيل (5-Fluorouracil)
- الإبيروبيسين (Epirubicin)
- تشمل أنواع الأدوية الكيميائية التي قد تستعمل في الحالات المتقدمة [29]:
- الأنتراسيكلينات (Anthracyclines)
- التاكسانات (Taxanes)
- الجيمسيتابين (Gemcitabine)
- السيسبلاتين (Cisplatin)

قد يعطى العلاج الكيميائي في صورة دواء واحد أو مجموعة من الأدوية معاً لزيادة فاعلية العلاج والتغلب على مقاومته، ومن أمثلة المجموعات المستخدمة في علاج سرطان الثدي ما يلي [31]:

- الدوكسوروبيسين والسيكلوفوسفاميد وقد يليهما الباكليتاكسيل.
- السيكلوفوسفاميد، الميتوتريكسات و 5-فلورويوراسيل.

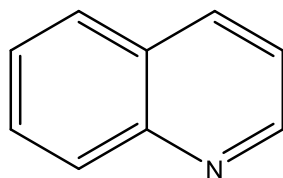
6-I- الكينولين Quinoline

الكينولين ومشتقاته تنتمي إلى عائلة الحلقيات غير متجانسة المحتوية على النيتروجين والتي جذبت اهتمام الباحثين مؤخرًا بسبب تطبيقاتها الواسعة النطاق ، مثل التأثيرات العلاجية المتنوعة واستخداماتها العديدة في الكيمياء العضوية الصناعية [33][32].

تم اكتشاف الكينولين لأول مرة عام 1834 من قبل Friedlieb Runge على شكل سائل عديم اللون يمتص الرطوبة وذلك عن طريق تقطير قطران الفحم. على الرغم من ذلك، لم يتم الكشف عن الهيكل الأساسي الحلقي المتغير للكينولين إلا في عام 1871 عندما لاحظ Dewar التشابه الكيميائي بين الكينولين والبريدين [34].

يعتبر قطران الفحم المصدر الرئيسي للكينولين التجاري منذ اكتشافه لأول مرة، على الرغم من تطوير العديد من العمليات الأخرى لإنتاجه [34][35]. بالإضافة إلى ذلك، تم عزل وتصنيع العديد من مشتقات الكينولين ذات النشاط البيولوجي البارز من النباتات [36][37].

الكينولين قاعدة ضعيفة ثلاثية التكافؤ يمكنها التفاعل مع الأحماض لإنتاج الأملاح. ويعرف أيضًا على نطاق واسع باسم 1-aza-naphthalene أو benzo[b]pyridine (الشكل I-4). تشير هذه التسميات إلى بنية الكينولين التي تشبه النفتالين (مركب عضوي هيدروكربوني) ولكن مع استبدال ذرة كربون واحدة بذرة نيتروجين. كما أنه يحتوي على حلقة بيريدين (جزء عطري آخر يحتوي على نيتروجين) مدمجة في موقع محدد على البنية الشبيهة بالنفتالين.



الشكل (I-4): بنية الكينولين

يتفاعل الكينولين بطريقة مشابهة للبيريدين، حيث يمكن أن يشارك في كل من تفاعلات الاستبدال الإلكتروليفي و الاستبدال النيوكليوفيلي. وهذا ما يجعل الكينولين جزيء متعدد الاستخدامات في مجال التصنيع العضوي [38].

I-6-1- الاستخدامات العلاجية لمشتقات الكينولين

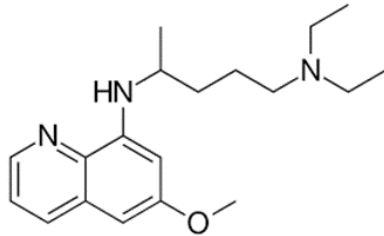
تم اكتشاف وظائف بيولوجية مختلفة في مشتقات الكينولين مثل مضادات السرطان، ومضادات الملاريا [39][40]، ومضادات الآلام [41]، ومضادات السل والبكتيريا [42]، وارتفاع السكر في الدم [43]، والالتهابات [44] وارتفاع ضغط الدم [45][46].

I-6-2- أمثلة على تطبيقات مشتقات الكينولين

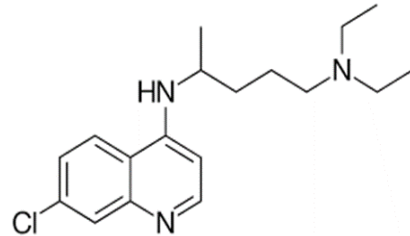
تتمتع مشتقات الكينولين بتنوع مذهل في الاستخدامات العلاجية، بعض الأمثلة:

✓ عوامل مضادة للملاريا:

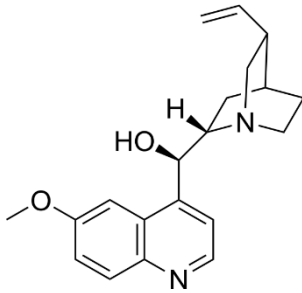
أثبتت العديد من المركبات التي تحتوي على نظام حلقة الكينولين فعالية في علاج الملاريا، بما في ذلك :



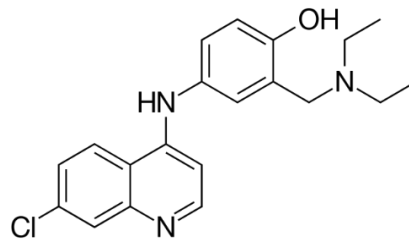
Pamaquine (A)



Chloroquine (B)



Quinine (C)

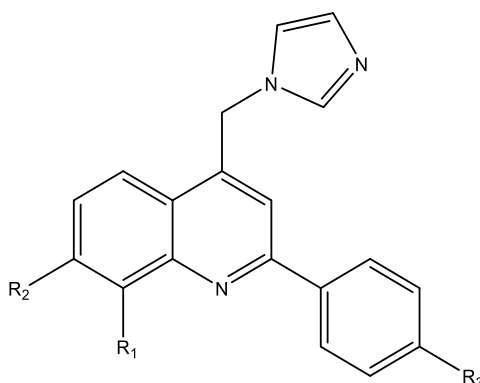


Mefloquine (D)

الشكل (I-5) : بني بعض مشتقات الكينولين الفعالة ضد الملاريا

علاجات سرطان الثدي:

ترتبط مشتقات محددة من الكينولين، مثل مشتقات (E) 2-arylquinoline ، بمستقبلات Estrogen b بشكل انتقائي. يلعب هرمون Estrogen b دورًا في بعض أنواع سرطان الثدي، واستهداف هذه المستقبلات يمكن أن يكون استراتيجية علاجية فعالة.



8a: R₁=Ph, R₂=H, R₃=OCH₃

8b: R₁=Ph, R₂=H, R₃=F

الشكل (I-6): بني بعض مشتقات الكينولين الفعالة ضد سرطان الثدي

✓ علاجات السرطان بشكل عام:

يلعب هيكل الكينولين دورًا حاسمًا في اكتشاف أدوية السرطان، وأظهرت مشتقاته نتائج رائعة كمرشحات محتملة للسرطان من خلال العديد من آليات العمل بما في ذلك:

- التدخل في الحمض النووي (DNA)
- تثبيط تجميع الأنابيب الدقيقة (tubulin)
- إصلاح الحمض النووي (DNA)
- تثبيط تكون الأوعية الدموية الجديدة (angiogenesis)
- بالإضافة إلى تثبيط إنزيمات مختلفة تشارك بشكل أساسي في عملية نمو السرطان [47-49].

المراجع:

1. Plummer M., De Martel C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Global Health*. 2016;4:e609. –e616.
2. Chen Z., Shi T., Zhang L., Deng M., Huang C., Hu T., Jiang L., Li J. Cancer Lett.; 2015. Mammalian Drug Efflux Transporters of the ATP Binding Cassette (ABC) Family in Multidrug Resistance: a Review of the Past Decade.
3. Chisholm-Burns M. A., Wells B. G., Schwinghammer T. L., Malone P. M., Kolesar J. M., Bookstaver P. B. & Lee K. C. (2013). *Pharmacotherapy Principles and Practice*, McGraw-Hill Education: USA; 1509–1539.
4. Anisimov, V. N., Sikora, E., & Pawelec, G. (2009). Relationships between cancer and aging: a multilevel approach. *Biogerontology*, 10, 323–338.
5. Wilson, J. M. G., Jungner, G., & World Health Organization. (1968). *Principles and practice of screening for disease*.
6. Azzoli, C. G., Temin, S., Aliff, T., Baker Jr, S., Brahmer, J., Johnson, D. H., ... & Giaccone, G. (2011). 2011 focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*, 29(28), 3825–3831.
7. How cancer arises, Robert A. Weinberg, *Fundamental understandings*, scientific American, sept 1996.
8. Cancer Undefeated. John C. Bailar, Heather L. Gornik, *New England Journal of Medicine*, Vol 336, Issue 22, pp 1569–1574, 1997.
9. Relationship between exposure to radon and various types of cancer. Bernard L. Cohen, *Health Physics*, Vol 65, Issue 5, pp 529–531, 1993.
10. Various types and management of breast cancer: an overview. Ganesh N Sharma, et.al., *Journal of advanced pharmaceutical technology and research*, vol 1, issue 2, pp 109, 2010.

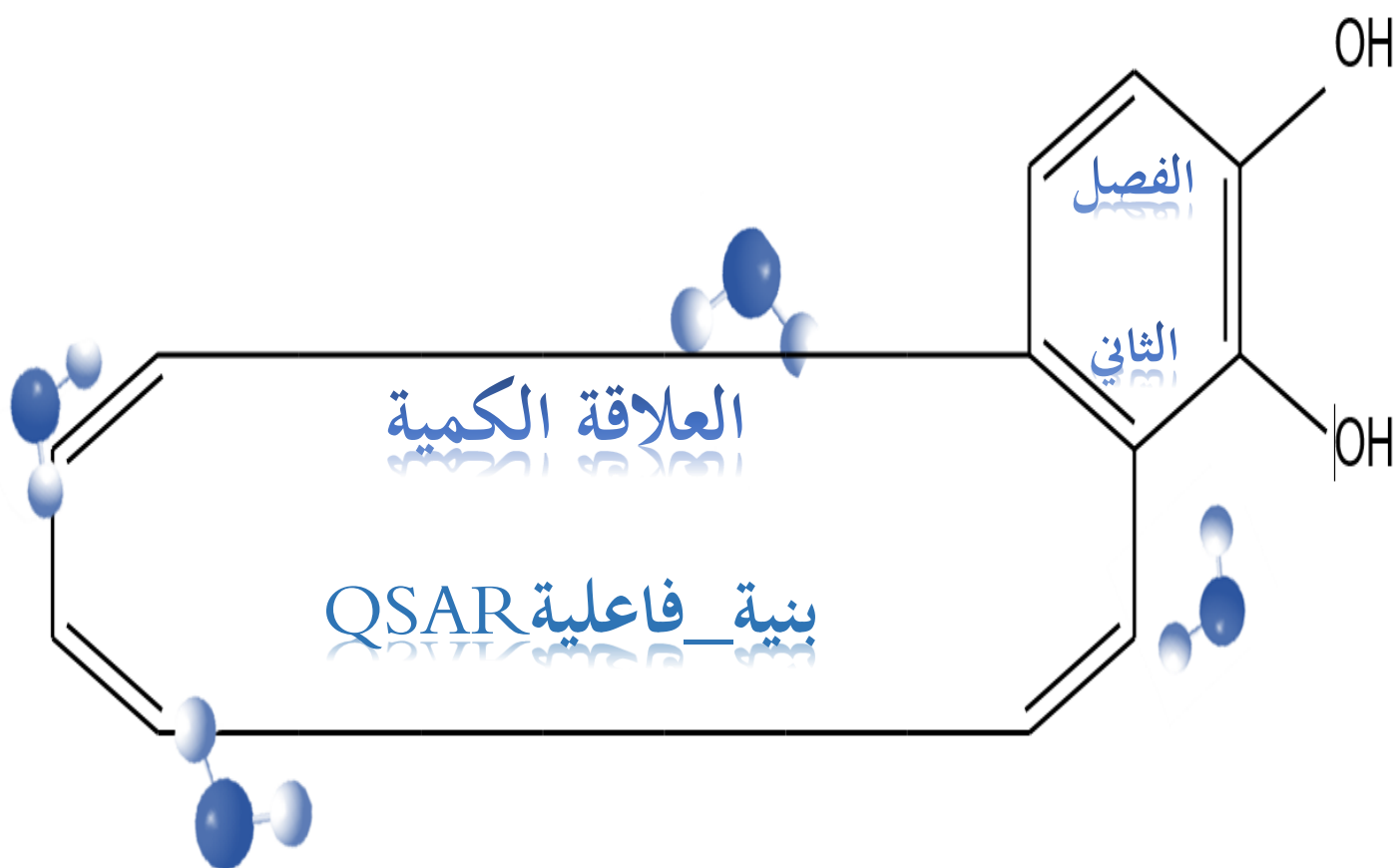
11. Review of cancer from perspective of molecular. Sayed Hossein Hassanpour, et.al., Journal of Cancer research and practice, Vol 4, Issue 4, pp 127-129, 2017.
12. Breast cancer in young women: an overview. Zoi Anastasiadi, et.al., Updates in surgery, Vol 69, Issue 3, pp 313-317, 2017.
13. محمد أحمد عيد، س. (2021). برنامج مقترح في علوم وتكنولوجيا النانو (NST) لتنمية مهارات التفكير التقويمي والوعي بقضايا تكنولوجيا النانو وتطبيقاتها البيولوجية والبيئية لدى الطالب معلم العلوم. مجلة كلية التربية (أسيوط)، 37(12.2)، 379-437.
14. سويلم، حمد بن عبد الله. (2011). انعكاسات استخدام المادة الوراثية وتأثيرها المحتملة على الأمن الوطني (Vol. 503) Naif Arab University (NAUSS)
15. <https://www.almrsl.com/post/656641>.
16. Piñeros, M., Mery, L., Soerjomataram, I., Bray, F., & Steliarova-Foucher, E. (2021). Scaling up the surveillance of childhood cancer: a global roadmap. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 113(1), 9-15.
17. de Martel, C., Georges, D., Bray, F., Ferlay, J., & Clifford, G. M. (2020). Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet global health*, 8(2), e180-e190.
18. World Health Organization. (2020). Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey.
19. Khuwaja, G. A., & Abu-Rezq, A. N. (2004). Bimodal breast cancer classification system. *Pattern analysis and applications*, 7, 235-242.
20. ZEGHEB Nadjiba, *Etude par la modélisation moléculaire, analyse in vitro et in silico de l'activité anticancer du sein de quelques N-ferrocénylméthylanilines*. Algérie : Diplôme de DOCTORAT, Spécialité : Pharmacochimie des substances actives d'intérêt biologique, Université Echahid Hamma Lakhdar -El OUED, 2022.

21. Botfnoushat et Hayat. (2004). *Etude socio-démographique sur le cancer du sein* (Thèse de doctorat, Algérie).
22. حسين، أها (2017). أهم العوامل المؤثرة في مرض سرطان الثدي باستعمال نموذج الأنحدار اللوجستك. *المجلة العراقية للعلوم الادارية*. 13 (52).
23. محمد رحيم، كويستان، محمد توفيق هموندي & نزار. (2023). مضاعفات ما بعد جراحة الإبط وجراحة الثدي في إدارة سرطان الثدي المبكر. *مجلة تمريض الموصل*. 11(2), 406-419.
24. Beral, V., Reeves, G., Bull, D., Green, J., & Million Women Study Collaborators. (2011). Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(4), 296-305.
25. Pérez-Herrero, E., & Fernández-Medarde, A. (2015). Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 93, 52-79.
26. Kirkwood, J. M., Butterfield, L. H., Tarhini, A. A., Zarour, H., Kalinski, P., & Ferrone, S. (2012). Immunotherapy of cancer in 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 62(5), 309-335.
27. Dąbrowski, J. M., & Arnaut, L. G. (2015). Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 14(10), 1765-1780.
28. Lindborg, M. (2023). A Comparison of the Quality of Life and Depression Risk Among Breast Cancer Patients in High-and Low/Middle-Income Countries: An Integrative Literature Review.
29. Pogrebnoy, D., Dennett, A. M., Simpson, D. B., MacDonald-Wicks, L., Patterson, A. J., & English, C. (2023). Effects of Using Websites on Physical Activity and Diet Quality for Adults Living With Chronic Health Conditions: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of medical Internet research*, 25, e49357.

30. Zawn Villines. What to know about chemotherapy for breast cancer. Retrieved on the 11th of October, 2023
31. Bardia, A., Jhaveri, K., Kalinsky, K., Pernas, S., Tsurutani, J., Xu, B., ... & Pistilli, B. (2024). TROPION-Breast01: Datopotamab deruxtecan vs chemotherapy in pre-treated inoperable or metastatic HR+/HER2-breast cancer. *Future Oncology*, 20(8), 423–436.
32. Ji, D., Liang, W., Teng, F., Li, X., & Qin, X. (2023). Design and integration of electronic display textiles. *Science China Materials*, 66(10), 3782–3794.
33. Patel, D., Shah, D., Patel, K., Patel, A., Bambharoliya, T., Mahavar, A., & Patel, A. (2024). Recent Progress for the Synthesis of Pyrrole Derivatives—An Update. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 21(7), 717–741.
34. Fang, F. C., & Casadevall, A. (2023). It is more important to know what sort of person has a disease than to know what sort of disease a person has. Attributed to Hippocrates. *Thinking about Science: Good Science, Bad Science, and How to Make It Better*, 417.
35. Alemanno, A., Alvarez, J., Andresen, S., Fund, A. T. T. L., Bates, C., Bianco, E., ... & Burci, G. L. Action for Smoking and Health (ASH), 90–91 addiction, 3, 167 Adede, Andronico, 59 advertising, 32, 61, 215. *addiction*, 3, 167.
36. Boyd, D.R.; Sharma, N.D.; Loke, P.L.; Malone, J.F.; McRoberts, W.C.; Hamilton, J.T. *Organic And Biomolecular Chemistry* 2007, 52, 983–991.
37. Liu, F., O'Donnell, T. J., Park, E. J., Kovacs, S., Nakamura, K., Dave, A., ... & Chang, L. C. (2023). Anti-inflammatory Quinoline Alkaloids from the Roots of *Waltheria indica*. *Journal of Natural Products*, 86(2), 276–289.
38. Faraz, S., Yashmin, S., Marathe, M. D., & Khan, A. T. (2023). Environmentally benign synthesis of 2, 4-diarylquinolines under metal-& solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 120, 154433.

39. El Alami, A., Bahsis, L., Youssoufi, F., Atif, A., Soufyane, M., Ait sir, H., ... & Mouzdahir, A. (2023). Minireview of synthesis process of bisheterocycle compounds: Bispyrone, bispyrazole, and bispyridone derivatives. *Synthetic Communications*, 53(17), 1371–1390.
40. Ikeda, Z., Kamei, T., Sasaki, Y., Reynolds, M., Sakai, N., Yoshikawa, M., ... & Sato, K. (2023). Discovery of a novel series of potent, selective, orally available, and brain-penetrable C1s inhibitors for modulation of the complement pathway. *Journal of Medicinal Chemistry*, 66(9), 6354–6371.
41. Kathal, R., Sharma, S., Singh, K., & Singh, S. (2023). Simplified Procedure for Application of DBE, the Rule of 13 & Nitrogen Rule in Structure Elucidation of Organic Compounds. *Letters in Organic Chemistry*, 20(3), 276–285.
42. Eswaran, S., Adhikari, A. V., Chowdhury, I. H., Pal, N. K., & Thomas, K. D. (2010). New quinoline derivatives: Synthesis and investigation of antibacterial and antituberculosis properties. *European journal of medicinal chemistry*, 45(8), 3374–3383.
43. Edmont, D., Rocher, R., Plisson, C., & Chenault, J. (2000). Synthesis and evaluation of quinoline carboxyguanidines as antidiabetic agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 10(16), 1831–1834.
44. Gilbert, A. M., Bursavich, M. G., Lombardi, S., Georgiadis, K. E., Reifenberg, E., Flannery, C. R., & Morris, E. A. (2008). N-((8-Hydroxy-5-substituted-quinolin-7-yl)(phenyl) methyl)-2-phenyloxy/amino-acetamide inhibitors of ADAMTS-5 (Aggrecanase-2). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 18(24), 6454–6457. Sharma, S., Singh, K., & Singh, S. (2023). Synthetic strategies for quinoline based derivatives as potential bioactive heterocycles. *Current Organic Synthesis*, 20(6), 606–629.

45. Patel, A., Patel, S., Mehta, M., Patel, Y., Patel, R., Shah, D., ... & Patel, P. (2022). A review on synthetic investigation for quinoline-recent green approaches. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 15(2), 337–372.
46. Li, S., Guo, C., Sun, X., Li, Y., Zhao, H., Zhan, D., ... & Tang, Y. (2012). Synthesis and biological evaluation of quinazoline and quinoline bearing 2, 2, 6, 6-tetramethylpiperidine-N-oxyl as potential epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors and EPR bio-probe agents. *European journal of medicinal chemistry*, 49, 271–278. Nan, X., Li, H. J., Fang, S. B., Li, Q. Y., & Wu, Y. C. (2020). Structure-based discovery of novel 4-(2-fluorophenoxy) quinoline derivatives as c-Met inhibitors using isocyanide-involved multicomponent reactions. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 193, 112241.
47. Selas, A., Fuertes, M., Melcón-Fernández, E., Pérez-Pertejo, Y., Reguera, R. M., Balaña-Fouce, R., ... & Alonso, C. (2021). Hybrid quinolinyl phosphonates as heterocyclic carboxylate isosteres: Synthesis and biological evaluation against topoisomerase 1B (TOP1B). *Pharmaceuticals*, 14(8), 784..
48. Alonso, C., Fuertes, M., Martín-Encinas, E., Selas, A., Rubiales, G., Tesauro, C., ... & Palacios, F. (2018). Novel topoisomerase I inhibitors. Syntheses and biological evaluation of phosphorus substituted quinoline derivatives with antiproliferative activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 149, 225–237.
49. Mazza, A., Beccalli, E. M., Contini, A., Garcia-Argaez, A. N., Dalla Via, L., & Gelmi, M. L. (2016). A new scaffold of topoisomerase I inhibitors: Design, synthesis and biological evaluation. *European journal of medicinal chemistry*, 124, 326–339.



II - 1 - مقدمة

شهدت العقود الأخيرة طفرة كبيرة في مجال اكتشاف الأدوية بفضل التطورات الهائلة في سرعة وأداء أجهزة الكمبيوتر. أدت هذه التطورات إلى زيادة هائلة (بالآلاف المرات) في عدد المركبات الرائدة المتاحة لمزيد من البحث والتطوير. ولم يقتصر الأمر على زيادة عدد الأدوية المرشحة فحسب، بل انخفضت أيضًا التكلفة والوقت اللازمين لعمليات اكتشاف الأدوية المختلفة، مما أدى إلى تحسين كفاءة عملية تطوير الأدوية [1].

ومع ذلك، فإن واحداً فقط من كل 5000 مركب دوائي مرشح في المراحل المبكرة يصل إلى مرحلة الإنتاج. بالإضافة إلى ذلك، يجب اختبار المركبات الكيميائية الجديدة التي يتم تحويلها إلى أدوية من حيث السمية والفعالية في الاستخدام البشري، والأهم من ذلك، السلامة. وبالتالي، فإن واحداً فقط من كل عشرة مركبات ينجح في التجارب السريرية [1].

وعلى الرغم من أن التطورات التكنولوجية الناشئة ساعدت على زيادة سرعة المراحل المبكرة من عملية اكتشاف الأدوية، إلا أنها لم تقدم الكثير من المساعدة في مراحل التجارب السريرية، وهي المراحل الأكثر استهلاكاً للوقت والتكلفة. على سبيل المثال في العام 2003، وفقاً للتقديرات، ارتفعت تكلفة طرح دواء جديد واحد إلى السوق إلى 1.2 مليار دولار [2].

وكإحدى المحاولات الأولى لخفض هذه التكاليف، تم اللجوء إلى ربط الوظيفة البيولوجية للمركب ببنية الكيميائية، والمعبر عنها بواصفات البنية الجزيئية، وذلك باستخدام ما يعرف بطرق العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR).

ونظراً للأهمية المتزايدة لموضوع العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR)، فقد ظهرت العديد من الموارد والفعاليات المتخصصة:

- المجالات العلمية المتخصصة: مثل

Journal of Medicinal Chemistry, Quantitative Structure-Activity Relationships, Journal of Computer-Aided Molecular Design, Journal of Molecular Modelling, SAR and QSAR in Environmental Research

- الكتب المتخصصة: تم نشر العديد من الكتب المتعمقة في مجال QSAR [3-5].
- المؤتمرات والورش: تُعقد مؤتمرات وورش عمل دولية مخصصة لموضوع QSAR، مثل ندوة QSAR الأوروبية وورش العمل الدولية حول QSAR في علوم صحة الإنسان والبيئة.
- الجمعيات العلمية: توجد جمعيات علمية مهتمة بمجال QSAR، مثل جمعية QSAR والنمذجة (The QSAR and Modelling Society).

II -2- تعريف QSAR

وهي اختصار لـ Quantitative Structure-Activity Relationship، والتي تعني بالعربية العلاقة الكمية بين البنية والنشاط. وهي طريقة تستخدم في النمذجة الجزيئية لفهم العلاقة بين التركيب الكيميائي للمادة (بنيتها) وخصائصها البيولوجية أو الكيميائية (نشاطها).
 وباعتبار آخر، QSAR هو نموذج رياضي يربط بين النشاط البيولوجي ومجموعة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية تسمى بالواصفات لأنها تصف التركيب الجزيئي للمركبات التي تم فحصها [6] وبصورة أدق ينص هذا النهج على ارتباط نشاط وتركيب المركب الكيميائي بخوارزمية معينة رياضياً، ويعتمد على الافتراض الأساسي "المركبات الكيميائية المماثلة لها أنشطة مماثلة"
 بالإضافة إلى ذلك، عندما تكون العوامل الجزيئية معبراً عنها بالأرقام، يمكننا اقتراح علاقة رياضية أو علاقة نشاط الهيكل الكمي فيما بينهما. الفائدة الأساسية لهذه المعادلة هي أنه يجب أن تجعل من الممكن تحديد قيم المعلمات التي تتوافق مع أقصى نشاط وبالتالي التنبؤ بنشاط الجزيئات التي لم يتم تصنيعها بعد [7]، ويمكن التعبير عن المصطلح العام QSAR على النحو التالي:

$$\text{(الواصفات)} = f \text{ (النشاط البيولوجي)}$$

II -3- نبذة تاريخية

أستخدمت نمذجة QSAR منذ ما يقارب 40 عاماً في العديد من المجالات منها: الكيمياء الزراعية وتصميم الأدوية وعلم السموم والكيمياء الصناعية والبيئية. وقد تعزى قوتها المتزايدة في السنوات التالية أيضاً إلى التطور السريع والشامل في المنهجيات والتقنيات الحسابية التي سمحت بتحديد وصقل العديد من المتغيرات المستخدمة في نهج النمذجة.
 نشأت نمذجة QSAR في مجال علم السموم، وكانت محاولات تحديد العلاقات بين التركيب الكيميائي وفعالية السمية الحادة جزءاً من الأدبيات السمية لأكثر من 100 عام [8].
 في عام 1863 دافع كروس (CROSS) عن أطروحته بعنوان Action de l'alcool amylique sur organis الأولية وذوبانها في الماء. أظهرت هذه العلاقة البديهة المركزية للهيكل - نمذجة سمية - أي خضوع سمية المواد لخصائصها، والتي بدورها تتحدد من خلال تركيبها الكيميائي. لذلك هناك علاقات متبادلة بين البنية والخصائص والسمية [9].

وفي نفس العام لاحظ كروس (CROSS) [10] أن درجة الغليان ونقطة الانصهار الألكانات تزداد مع زيادة عدد ذرات الكربون والكتلة الجزيئية. كما لاحظ انخفاضاً في قابلية الذوبان في الماء للكحول مع زيادة عدد ذرات الكربون والكتلة الجزيئية وتعتبر هذه أول صيغة عامة في QSAR. بعد ذلك بخمس سنوات، في عام 1868 افترض العلماء كرام، براون و فراز Brown Crum Fraser [11] أن "النشاط البيولوجي للجزيء هو دالة لبنيته الكيميائية".

و في عام 1893، أظهر ريتشي (Ritchie) [12] أن السمية الخلوية لبعض المركبات العضوية تتناسب عكساً مع قابليتها للذوبان في الماء. وفي نهاية القرن التاسع عشر، لاحظ ماير (Meyer) في عام 1899 و أوفرتون (Overton) في عام 1901 [13][14] علاقة خطية بين نشاط المخدرات ومعامل الفصل بين الزيت و الماء.

وفي سنة 1962 أظهر هانسن (Hansen) [7] وجود علاقة ارتباط بين سمية أحماض البنزويك المستبدلة والثوابت الإلكترونية لبعض تطبيقات QSAR ويعتبر عام 1964 بداية طرق QSAR الحديثة. حيث أنشأ هان و فيجيتا (Fujita وHansch) الارتباطات الأولى بين الخصائص الفيزيائية والكيميائية, $\log P$, MR, SAG والنشاط البيولوجي [15].

II -4- تطبيقات QSAR

1. اكتشاف الأدوية:

- تعد QSAR من أكثر المجالات استخداماً في مجال اكتشاف الأدوية.
- تساعد على الحد من الحاجة لإجراء التجارب المكلفة والمستغرقة للوقت على الحيوانات والبشر.
- يمكن استخدام نماذج QSAR لـ:
 - ✓ التنبؤ بنشاط المركبات الجديدة كأدوية محتملة لأمراض معينة.
 - ✓ تحسين فعالية الأدوية الحالية عن طريق تعديل بنيتها الكيميائية.
 - ✓ فهم آليات عمل الأدوية على المستوى الجزيئي، مما يساعد في تطوير أدوية أكثر أماناً واستهدافاً.

2. تصميم المواد الكيميائية:

- تلعب QSAR دوراً مهماً في تصميم وتطوير مواد كيميائية جديدة ذات خصائص محددة.
- على سبيل المثال، يمكن استخدام QSAR لتصميم:
 - ✓ مبيدات حشرية أكثر فعالية وأقل سمية للبيئة والبشر.
 - ✓ مواد بلاستيكية قابلة للتحلل بيولوجياً.
 - ✓ مواد كيميائية صناعية ذات خصائص فيزيائية وكيميائية محددة.

3. تقييم المخاطر:

- تساعد QSAR في تقييم سلامة المواد الكيميائية والمركبات البيئية.

- يمكن استخدام نماذج QSAR للتنبؤ بسمية المركبات الجديدة وتحديد مدى خطورتها المحتملة، وهذا يساعد على حماية الصحة العامة والبيئة [6].

II-5- خطوات تطوير نموذج QSAR

يعتمد مبدأ QSAR على إنشاء علاقة رياضية تربط كميًا بين البنية الجزيئية الموصوفة بخصائص جزيئية تسمى "الواصفات الجزيئية" لمجموعة من المركبات لها نشاط بيولوجي مُحصل عليه من خلال بروتوكول تجريبي موحد [16]. الوصفات يتم الحصول عليها حسابياً أو إن وجدت قيم تجريبية لها [17]، ومن الضروري استخدام واصفات جزيئية غير مرتبطة ارتباطاً وثيقاً ببعضها البعض، وذلك لتجنب الإفراط في التوافق (Overfitting) [18][19]. ثم يأتي بعد ذلك مرحلة بناء نموذج QSAR باستخدام تقنيات الانحدار الخطي مثل MLR أو الشبكات العصبية الاصطناعية (ANN). بعد بناء النموذج، من الضروري تقييم أدائه من خلال الطرق الداخلية والخارجية لتقدير قدرته على التنبؤ بدقة (القدرة التنبؤية) وموثوقيته (القوة). وأخيراً، من المهم تحديد مدى قابلية تطبيق النموذج، وذلك لتوجيه تصميم مركبات جديدة ذات خصائص مرغوبة تقع ضمن مجال تطبيق النموذج [20].

الخطوة 1	• جمع البيانات
الخطوة 2	• تقسيم البيانات إلى: • * مجموعة تدريب و * مجموعة اختبار
الخطوة 3	• حساب الواصفات
الخطوة 4	• اختيار الواصفات
الخطوة 5	• بناء وتقييم النموذج
الخطوة 6	• تحديد قابلية التطبيق

الشكل (II-1) : خطوات بناء نموذج QSAR

II -6- تصنيف منهجيات QSAR

يتم تصنيف طرق QSAR بناءً على التمثيل البنوي للمركبات الكيميائية إلى الفئات التالية [21].

(a) أحادي الأبعاد 1D :

تستخدم عدة معايير ، مثل القيود المكانية والإلكترونية والهيدروفبية ، لاختيار الوصف الجزيئي المحتمل الذي يصف خصائص جزيء المتماثل. طاقة أعلى مداري جزيئي مشغول / أدنى مداري جزيئي غير مشغول (-HOMO LUMO) ، وقيم Log P ، و pKa ، هي بعض الواصفات المستخدمة التي تربط النشاط البيولوجي [22].

(b) ثنائي الأبعاد 2D :

تشمل الواصفات الجزيئية التي تربط النشاط البيولوجي بصمات جزيئية ، إجمالي مساحة السطح القطبية ، الطوبوغرافيا ، التركيبية ، الكيميائية الكمومية ، الكهروستاتيكية ، الخصائص الهندسية للمركبات.

(c) ثلاثي الأبعاد 3D :

يركز هذا النموذج بشكل واسع على جميع حقول التفاعل غير التساهمية التي تحيط بالجزيئات [9][10].

رباعي الأبعاد 4D :

في هذا النهج ، وخلال زمن محاكاة ديناميكية الجزيئات (MDS) ، يتم استخدام ترددات إشغال أنواع مختلفة من الذرات التي تم إنشاؤها في خلايا الشبكة المكعبة كوصف [23].

(d) خماسي الأبعاد 5D :

QSAR D5- كما هو الحال مع 4 D ، ولكن مع تمثيلات متعددة لسيناريوهات الملائمة المستحثة [24].

(e) سداسي الأبعاد 6D :

دمج سيناريوهات مذيب مختلفة في خماسي الأبعاد [24].

II -7- أهمية تحضير البيانات في نمذجة QSAR

يعتمد نجاح نموذج QSAR بشكل كبير على جودة البيانات المرجعية التجريبية المستخدمة في بنائه. لذلك، تتطلب عملية تحضير البيانات دقة عالية وعناية فائقة لضمان موثوقية النتائج.

1) معايير اختيار قاعدة البيانات:

يجب أن تستوفي قاعدة البيانات المستخدمة في نمذجة QSAR المعايير التالية:

- **الدقة:** يجب أن تكون البيانات خالية من الأخطاء والتناقضات لضمان صحة النتائج.
- **الصحة:** يجب أن تمثل البيانات بدقة خصائص المركبات قيد الدراسة.
- **التناسق:** يجب أن يتم جمع البيانات باستخدام نفس البروتوكول التجريبي لضمان قابلية المقارنة بين النتائج.

(2) تأثير الظروف التجريبية على البيانات:

تلعب الظروف التجريبية التي تم جمع البيانات تحتها دورًا هامًا في تحديد دقة النتائج. أظهرت الدراسات أن الاختلافات في الظروف التجريبية يمكن أن تؤدي إلى تباين كبير في القيم المقاسة [16].

(3) التحقق من صحة البنى الكيميائية:

يُعد التحقق من صحة البنى الكيميائية للمركبات خطوة ضرورية في عملية تحضير البيانات. تؤدي الأخطاء في البنى الكيميائية إلى إنشاء موصوفات خاطئة للمركبات، مما ينعكس سلبيًا على دقة النموذج [20].

(4) تأثير نوعية الجزيئات على كفاءة النموذج:

تعتمد كفاءة نموذج QSAR أيضًا على نوعية الجزيئات المستخدمة في بنائه. أظهرت الدراسات أن النماذج التي تم تطويرها باستخدام مركبات تتميز ببنى متشابهة تُظهر أداءً أفضل [19].

(5) توزيع البيانات:

يجب أن يكون توزيع البيانات المستخدمة في نمذجة QSAR متجانسًا ومنتظمًا قدر الإمكان. حيث تعتمد معظم الأساليب الإحصائية المستخدمة في بناء النماذج على هذا النوع من التوزيع.

(6) معالجة البيانات البيولوجية للمركبات عالية الفعالية:

في حالة المركبات عالية الفعالية، يتم تمثيل البيانات البيولوجية عادةً باستخدام اللوغاريتمات العكسية $(\log(1/C))$. يمكن ملاحظة بعض الأمثلة للبيانات البيولوجية المستخدمة في تحليل QSAR .
في (الشكل II-2)



الشكل II - 2 : أمثلة على البيانات البيولوجية المستخدمة في تحليل QSAR

II - 8- الوصفات الجزيئية

الوصفات الجزيئية هي عبارة عن قيم عددية خاصة أو سمات محددة لجزيء ما، تُستخدم لوصفه وتمييزه عن باقي الجزيئات، يمكن الحصول على هذه القيم تجريبياً أو حسابياً من بنية الجزيء [25]. تلعب الوصفات الجزيئية دوراً هاماً في دراسة العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR)، حيث تُستخدم كتمثيلات رقمية للخصائص البنوية للجزيئات.

- تتوفر العديد من البرامج الحاسوبية لحساب واصفات الجزيئات على سبيل المثال : Dragon ، ADAPT ، OASIS ، CADESSA ، Materials Studio ، MOPAC ، SwissADME ، Hyperchem8.0.1 ، GaussianG09 ... [16].
- تنقسم الوصفات إلى العديد من الفئات بناءً على الخوارزمية المحددة لحسابها ونوع التمثيل الجزيئي [26]. من بين أشهر هذه الفئات مايلي:

II-8-1- الوصفات الطوبولوجية

تعتمد هذه الوصفات على بنية الجزيء كشبكة، حيث يتم تمثيل الذرات كرؤوس والروابط كحواف. تصف هذه الوصفات خصائص مثل التفرع والحجم والشكل والمرونة للجزيء [27]. وكأمثلة عن هذه الوصفات [28] مايلي: Wiener Index, Information Content Indices , Hosoya Index, Zagreb Indices

II-8-2- واصفات التركيب الجزيئي

أو ما يُسمى بالواصفات النظامية، هي أدوات بسيطة لوصف تركيبة الجزيئات. على عكس طرق الوصف الأخرى، لا تتطلب هذه المواصفات معلومات عن شكل الجزيء أو ترتيب ذراته في الفضاء. بمعنى آخر، تُركز مواصفات التركيب الجزيئي على نوع وعدد الذرات الموجودة في الجزيء فقط [26]. وكمثال على ذلك:

MW: كتلة جزيئية الجزيء (الوزن الكلي)

RBN: عدد الروابط الدوارة

nSk: عدد ذرات المركب المغايرة للهيدروجين .

nCsp: عدد ذرات الكربون المهجنة sp

II-8-3- الواصفات الكمومية

وهي أدوات قوية لوصف خصائص الجزيئات الكيميائية، وتستند هذه الواصفات إلى حسابات كيميائية كمومية دقيقة لخصائص الجزيء، مثل طاقة الربط وتوزيع الإلكترونات. تتميز هذه الواصفات بدقتها وتنوعها وقدرتها على تمثيل جميع الخصائص الهندسية والإلكترونية للجزيء [29][30]، تُستخدم هذه الواصفات في نمذجة العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) وعلاقة الكمية بين البنية و الخاصية (QSPR) لفهم العلاقة بين التركيب الكيميائي للجزيء ونشاطه البيولوجي أو خصائصه الفيزيائية والكيميائية [23-31-32]، ومن أمثلة ذلك:

طاقات المدارات الجزيئية (E_{LUMO} ، E_{HOMO})، طاقة التأين IP، الألفة الإلكترونية EA، الطاقة الكلية E_T ، طاقة الربط E_b ، وكذلك العزم القطبي μ ، شحنات الذرات q

II-8-4- الواصفات الهندسية

الواصفات الهندسية هي أدوات تحليلية قوية تسمح لنا باستكشاف خصائص الجزيئات بدقة عالية. تعتمد هذه الأدوات على تحليل الإحداثيات ثلاثية الأبعاد لذرات الجزيء، مما يوفر معلومات أكثر ثراءً مقارنة بالواصفات الطبولوجية [26]. أمثلة: MoRSE, WHIM.

II-8-5- الواصفات الفيزيو- كيميائية:

توجد العديد من هذه الواصفات التي يمكن قياسها تجريبياً، و تُستخدم على نطاق واسع لدراسة العلاقة بين البنية والنشاط [26]، ومن بينها: معامل توزيع (أوكتانول/ماء) ($\log P$)، النفاذية، وقابلية الذوبان في الماء. تؤثر هذه الخصائص بشكل كبير على تحديد تركيز الدواء في الجسم .

II-9- طريقة الانحدار الخطي المتعدد MLR

هي أداة إحصائية مفيدة لاختيار واصفات الجزيئات في دراسات QSAR، تتميز ببساطتها وقوتها [34]، تستخدم لبناء نماذج تنبأ بنشاط جزيء ما بناءً على خصائصه الكيميائية. تعتمد على فرضية ربط المتغير التابع (النشاط البيولوجي) ببعض المتغيرات المستقلة (وَصَافَات الجزيء) بشكل خطي.

• تمثل المعادلة التالية هذه العلاقة [34][35]:

$$Y = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i X_i$$

حيث:

- Y هي المتغير التابع (النشاط البيولوجي المراد التنبؤ به).
- X_i هي المتغيرات المستقلة (وَصَافَات الجزيء).
- n هو عدد وَصَافَات الجزيء.
- a₀ هو الثابت في المعادلة
- a_i تمثل معاملات واصف X_i

II-10- تقنيات التحقق

يعتبر التحقق من صحة النموذج إجراءً ضرورياً لضمان موثوقيته، والتأكد من أن العلاقة بين البنية والنشاط التي استنتجها النموذج ليست محض صدفة [36]. هناك أنواع مختلفة من طرق التحقق من صحة النموذج تُستخدم في دراسات QSAR لتقييم دقة النموذج أو تقدير صحة أو قابلية توقع نموذج العلاقة بين البنية والخاصية [37]-[38].

II-10-1- التحقق الداخلي (Internal validation)

تستخدم مجموعة البيانات نفسها التي استخدمت في بناء النموذج. الهدف من هذه الطريقة هو التحقق من التناسق الداخلي للنموذج، أي قدرته على إعادة إنتاج نتائج موثوقة على البيانات التي استخدمت في بنائه.

II-10-1-1- معامل الارتباط الخطي r

هو مقياس إحصائي يقيس قوة واتجاه العلاقة بين متغيرين كميين [35]. وتكون علاقته الرياضية كالآتي :

$$r = \sqrt{1 - \frac{\sum(Y_{obs} - Y_{pred})^2}{\sum(Y_{obs} - \bar{Y}_{obs})^2}}$$

حيث:

Y_{obs} : قيمة النشاط الملاحظة

Y_{pred} : قيمة النشاط المتوقعة

\bar{Y}_{obs} : متوسط قيمة النشاط الملاحظة

▪ يمكن تفسير قيمة معامل الارتباط (r) على النحو التالي:

$r = 0$: عدم وجود ارتباط: يشير إلى غياب أي علاقة بين المتغيرين [39].

▪ يمكن تفسير قيمة معامل الارتباط (r) من خلال:

قربها من 1 أو -1: كلما اقتربت قيمة r من 1 أو -1، كلما ازدادت قوة العلاقة بين المتغيرين، سواء كانت إيجابية أو سلبية [40].

II-10-1-2-معامل التحديد R^2

هو مقياس إحصائي يُستخدم لتقييم قوة العلاقة بين متغيرين كميّين. يُعرف معامل التحديد أيضاً باسم مربع معامل الارتباط (r^2)، حيث r هو معامل الارتباط الخطي [41]. يتم حساب معامل التحديد (R^2) باستخدام المعادلة التالية [42]:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum(Y_{obs} - Y_{pred})^2}{\sum(Y_{obs} - \bar{Y}_{obs})^2}$$

- يتراوح معامل التحديد بين 0 و 1.
- كلما اقتربت قيمة R^2 من 1، كلما كانت العلاقة بين المتغيرين أقوى وأكثر تفسيرياً.

II-10-1-3-معامل التحديد المعدل (R^2_{adj})

هو مقياس إحصائي يُستخدم لتقييم مدى ملاءمة نماذج الانحدار للبيانات الحقيقية، بشكل أكثر دقة، مقارنة بمعامل التحديد العادي (R^2).
يحسب بالعلاقة التالية:

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

حيث:

- n هو عدد المشاهدات (الجزئيات).
- p هو عدد المتغيرات المستقلة (الواصفات) في النموذج النهائي.
- R^2 هو معامل تحديد النموذج [43].

II -10-1-4- الانحراف المعياري (SD)

هو مقياس إحصائي يُستخدم لقياس مدى تباين أو انتشار البيانات حول قيمة مركزية (عادةً ما تكون المتوسط) [44]. يُعطي الانحراف المعياري فكرة عن مدى تباعد نقاط البيانات عن المتوسط بحسب العلاقة التالية:

$$SD = MSE = \frac{\sum(Y_{obs} - Y_{pred})^2}{n - p - 1} = \frac{SSE}{n - p - 1}$$

II -10-1-5- معامل الارتباط عبر التحقق (R_{cv}^2)

هو مقياس إحصائي يُستخدم لتقييم تأثير إضافة أو حذف متغير مستقل على قوة العلاقة بين المتغيرات في نماذج الانحدار. يُقاس الفرق في قيمة معامل التحديد (R^2) الناتج عن إضافة أو حذف متغير مستقل من النموذج. بحسب العلاقة التالية [45]:

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

حيث:

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

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

II -10-1-6- اختبار Fisher (F)

هي مقياس إحصائي يُستخدم في تحليل التباين (ANOVA) لمقارنة تباين مجموعتين أو أكثر من البيانات. يمكن استخدامها أيضًا لتقييم ما إذا كان إضافة متغير مستقل إضافي إلى نموذج الانحدار يُحسن بشكل ملحوظ من قوة تفسير النموذج [46][47]. بحسب كما يلي:

$$F = \left(\frac{n - p - 1}{p} \right) \times \frac{\sum (Y_{pred} - \bar{Y}_{pred})^2}{\sum (Y_{obs} - Y_{pred})^2}$$

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

حيث

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

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

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

II-10-1-7- تقييم قدرة النموذج التنبؤية أو معامل التنبؤ Q^2

يتم تقييم قدرة النموذج على التنبؤ بدقة بواسطة مجموعة البيانات التي تم استخدامها لتطويره (مجموعة التدريب) وذلك باستخدام تقنية التحقق المتقاطع (ترك واحد خارج LOO)، وتعتمد هذه التقنية على إزالة نقطة بيانات واحدة من مجموعة التدريب في كل مرة، وتدريب النموذج على باقي البيانات، ثم توقع قيمة نقطة البيانات المزالة. يتم تكرار هذه العملية لجميع نقاط البيانات في مجموعة التدريب.

لحساب دقة التنبؤ، يتم استخدام معامل الارتباط التربيعي (Q^2) والذي يتم تعريفه كالتالي:

$$Q^2 = 1 - \frac{\sum (Y_{pred}(train) - Y_{obs}(train))^2}{\sum (Y_{obs}(train) - \bar{Y}_{obs}(train))^2}$$

حيث:

كلما اقتربت قيمة Q^2 من 1، زادت دقة النموذج في التنبؤ [48].

II-10-1-8- اختبار التخليط العشوائي (Y-randomization)

يعتبر اختبار التخليط العشوائي، أو إعادة خلط Y، أداة مهمة وشائعة للتحقق من صحة النماذج الإحصائية المستخدمة في دراسات العلاقة بين البنية والنشاط البيولوجي (QSAR). يساعد هذا الاختبار على تقييم مدى جودة توقع النموذج للعلاقة بين البنية الكيميائية للجزيء واستجابته البيولوجية (النشاط) [49].

يجب أن يكون أداء النموذج الأصلي ($R^2; Q^2$) أفضل من أداء النماذج العشوائية الجديدة ($R_p^2; Q_p^2$) على مدار عدة عمليات خلط عشوائي. إذا تحقق ذلك، يمكن اعتبار النموذج الأصلي قويًا وموثوقًا [50].

بالإضافة إلى ذلك، تم استخدام معامل يُسمى R_p^2 لضمان عدم حصول النموذج على نتائج بالصدفة. يتم حساب R_p^2 على النحو التالي:

$$R_p^2 = R^2 \times \sqrt{R^2 - R_r^2}$$

حيث :

R^2 : يمثل معامل الارتباط التربيعي للنموذج الأصلي (غير العشوائي)

R_r^2 : يمثل المتوسط الحسابي لمعامل الارتباط التربيعي (R^2) للنماذج العشوائية.

لا يُعدّ تحقيق قيمة عالية لمعامل الارتباط التربيعي (R^2) شرطاً كافياً لضمان دقة البيانات المتوقعة للنشاط وقربها من بيانات النشاط الحقيقية، حتى لو كان هناك ارتباط قوي بين القيم [51].

للتغلب على هذه المشكلة وتقييم قدرة النموذج على التنبؤ بشكل أفضل، تم استخدام مقاييس أخرى اقترحه Roy، كما هو موضح في المعادلات أدناه [52][53]:

$$\bar{r}_m^2 = \frac{|r_m^2 + r_m'^2|}{2}$$

$$\Delta r_m^2 = |r_m^2 - r_m'^2|$$

$$r_m^2 = R^2 \times \left(1 - \sqrt{(R^2 - R_0^2)}\right)$$

$$r_m'^2 = R^2 \times \left(1 - \sqrt{(R^2 - R_0'^2)}\right)$$

حيث:

R_0^2 و R^2 : يمثلان مربع معامل الارتباط بين القيم الحقيقية والمتوقعة للجزيئات

\bar{r}_m^2 يُمثل المتوسط الحسابي لقيمتي r_m^2 و $r_m'^2$

Δr_m^2 يُمثل الفرق المطلق بين قيمتي r_m^2 و $r_m'^2$

$\bar{r}_m^2(\text{train})$ و $\Delta r_m^2(\text{train})$ تمثل هذه الرموز مجموعة من المقاييس تستخدم لتقييم أداء نموذج العلاقة بين البنية والنشاط.

تستخدم المقاييس $\bar{r}_m^2(\text{test})$ و $\Delta r_m^2(\text{test})$ في حالة التحقق الخارجي للنموذج.

حيث انه :

✓ إذا تم استخدام y-rondimation على مجموعة البيانات نفسها التي تم استخدامها لتدريب النموذج،

فسيكون ذلك بمثابة تحقق داخلي .

✓ أما إذا تم استخدام y-rondimation على مجموعة بيانات جديدة مستقلة عن بيانات التدريب،

فسيكون ذلك بمثابة تحقق خارجي.

ملاحظات حول التحقق الداخلي:

- قد يعاني التحقق الداخلي من تحيز التفاؤل (optimism bias)، حيث يميل النموذج إلى أداء أفضل على البيانات المستخدمة لبنائه مقارنة بالبيانات الجديدة غير المستخدمة.
- على الرغم من فائدته في التحقق من التناسق الداخلي للنموذج، إلا أن التحقق الداخلي أقل دقة من التحقق الخارجي (external validation) الذي يستخدم مجموعة بيانات مستقلة تمامًا عن البيانات المستخدمة في بناء النموذج.

II-10-2 - تحقق خارجي (External validation)

يعتبر التقسيم إلى مجموعتي التدريب والاختبار (Training and test set) جزءًا مهمًا من عملية التحقق الخارجي لنماذج العلاقة بين الكمية والبنية والنشاط (QSAR) والتحقق الخارجي بشكل عام إجراء ضروري لضمان قوة نموذج QSAR وقدرته التنبؤية المقبولة. ويكون هذا التحقق على النحو التالي

- ❖ مجموعة الاختبار: تجمع مجموعة من المركبات لم يتم استخدامها في بناء النموذج.
- ❖ التنبؤ: نطبق النموذج على مركبات مجموعة الاختبار للتنبؤ بنشاطها قيم (pIC50).
- ❖ التقييم: نقارن قيم pIC50 المتوقعة بقيم pIC50 الملاحظة لحساب معامل R^2 الاختبار.
- ❖ تقييم النموذج باستخدام معايير Tropsha و Golbraikh [45-55].

وفقًا لـ Tropsha و Golbraikh، يُعتبر النموذج المطور مرضيًا وتنبؤيًا عند استيفاء المعايير التالية [50][51]

II-10-2-1 - معامل الارتباط للتنبؤ (R^2_{pred}):

يقيس R^2_{pred} الارتباط بين قيم النشاط المتوقعة لجزيئات مجموعة الاختبار وقيمها التجريبية المقابلة. وتشير قيمة R^2_{pred} العالية (يفضل أن تكون أعلى من 0.7) إلى أن تنبؤات النموذج لجزيئات مجموعة الاختبار ترتبط ارتباطًا قويًا بالقيم التجريبية الفعلية. يشير هذا إلى قوة تنبؤية جيدة للنموذج.

$$R^2_{pred} = 1 - \frac{\sum (Y_{pred(test)} - Y_{obs(test)})^2}{\sum (Y_{obs(test)} - \bar{Y}_{obs(train)})^2}$$

II-10-2-2-معامل الارتباط بين القيم المتوقعة والتجريبية (R_0^2)

تشبه هذه المقاييس R_{pred}^2 ، ولكنها تركز على الارتباط العام بين القيم المتوقعة والتجريبية لمجموعة الاختبار. و تشير قيمة R_0^2 عالية أيضًا إلى قدرة تنبؤية جيدة.

ويحسب بالعلاقة التالية:

$$R_0^2 = 1 - \frac{\sum(Y_{pred} - K \times Y_{Pred})^2}{\sum(Y_{Pred} - \bar{Y}_{Pred})^2}$$

II-10-2-3-معامل الارتباط بين القيم التجريبية والمتوقعة ($R_0'^2$)

هو مقياس آخر لارتباط القيم التجريبية والمتوقعة، لكنه يأخذ في الاعتبار ترتيب المتغيرات. تدعم قيمة $R_0'^2$ العالية بشكل أكبر قوة تنبؤ النموذج.

$$R_0'^2 = 1 - \frac{\sum(Y_{obs} - K' \times Y_{obs})^2}{\sum(Y_{obs} - \bar{Y}_{obs})^2}$$

و يحسب بالعلاقة التالية:

ولا بد أن تكون العلاقات التالية محققة:

$$\frac{(R^2 - R_0^2)}{R^2} < 0.1$$

$$\frac{(R^2 - R_0'^2)}{R^2} < 0.1$$

$$|R_0^2 - R_0'^2| < 0.3$$

II-10-2-4-منحدر خط الارتباط للقيم المتوقعة مقابل التجريبية (K)

يشير منحدر (K) لخط الارتباط إلى التغير في النشاط المتوقع لوحدة تغيير في النشاط التجريبي. القيمة المثالية لـ K هي 1، مما يشير إلى علاقة تناسبية بين القيم المتوقعة والتجريبية.

II-10-2-5-منحدر خط الارتباط للقيم التجريبية مقابل المتوقعة (K')

يمثل K' المنحدر عندما يتم رسم النشاط التجريبي مقابل النشاط المتوقع. القيمة القريبة من 1 لـ K' مرغوبة أيضًا،

مما يشير إلى التناسب. وها هي المجالات المقبولة لقيم k و K'

$$0.85 \leq k \leq 1.15 \quad \text{و} \quad 0.85 \leq K' \leq 1.15$$

المراجع

1. Gallegos Saliner, A. (2004). *Molecular quantum similarity in QSAR: applications in computer-aided molecular design*. Universitat de Girona.
2. Horsfall, D. G., & Lunt, N. (2015). Healthcare Export Developments in Europe: Report prepared for KHIDI (January 2015).
3. Folkers, G., Kubinyi, H., & Martin, Y. C. (2002). 3D QSAR in drug design.
4. Sanz, F., Giraldo, J., & Manaut, F. (1995). *QSAR and molecular modelling: concepts, computational tools and biological applications*.
5. Bultinck, P., De Winter, H., Langenaeker, W., & Tollenare, J. P. (2003). *Computational medicinal chemistry for drug discovery*. CRC Press.
6. Walia, R., Hedaitullah, M., Naaz, S. F., Iqbal, K., & Lamba, H. S. (2011). Benzimidazole derivatives—an overview. *Int. J. Res. Pharm. Chem*, 1(3), 565–74.
7. Ahmad, S., Iftikhar, F., Ullah, F., Sadiq, A., & Rashid, U. (2016). Rational design and synthesis of dihydropyrimidine based dual binding site acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic chemistry*, 69, 91–101
8. http://www.univ-usto.dz/theses_en_ligne/doc_num.php?explnum_id=1051 in 16-06-2022 at 16:00
9. de Puytorac, P. (1998). Biologie moléculaire de la cellule. *l'Annee Biologique*, 3(37), 178–179.
10. O'Connor, C. M., Adams, J. U., & Fairman, J. (2010). Essentials of cell biology. *Cambridge, MA: NPG Education*, 1(54), 5.
11. Pauling, L., Corey, R. B., & Branson, H. R. (1951). The structure of proteins: two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 37(4), 205–211.
12. Boumaza, S. (2014). *Evaluation rapide des protéines par turbidimétrie: Application à quelques effluents agro-alimentaires avant et après un traitement de clarification* (Doctoral dissertation, Université Badji Mokhtar).
13. Pauling, L., & Corey, R. B. (1951). Configurations of polypeptide chains with favored orientations around single bonds: two new pleated sheets. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 37(11), 729–740.

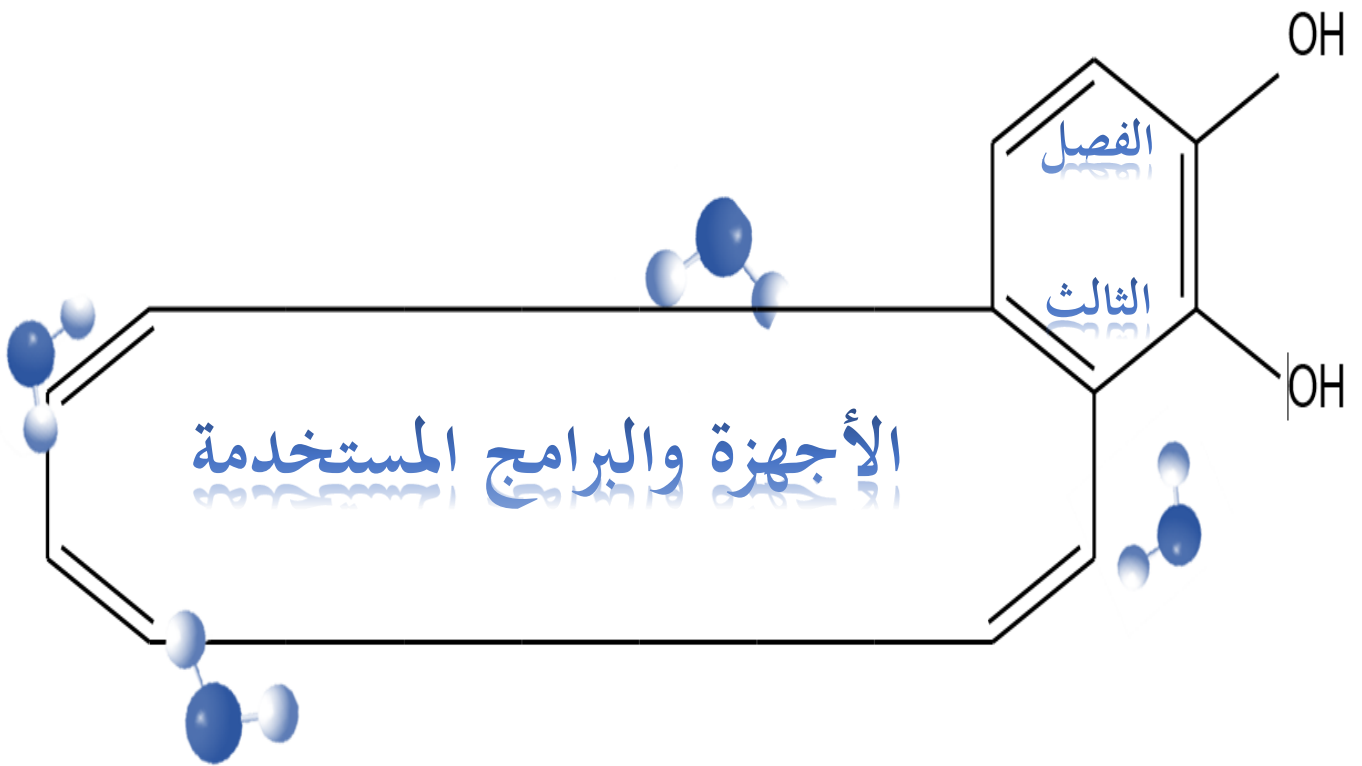
14. Gu, J., & Bourne, P. E. (Eds.). (2009). *Structural bioinformatics* (Vol. 44). John Wiley & Sons.
15. Jann, M. W. (1998). Preclinical pharmacology of metrifonate. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 18(2P2), 55-67.
16. Youcef, S. (2015). *Etude de la relation quantitative structure-activité inhibitrice des enzymes hydrolytiques: cas des alpha-glucosidases* (Doctoral dissertation, Université Badji Mokhtar).
17. Abuhammad, A., & Taha, M. O. (2016). QSAR studies in the discovery of novel type-II diabetic therapies. *Expert opinion on drug discovery*, 11(2), 197-214.
18. Shahlaei, M. (2013). Descriptor selection methods in quantitative structure-activity relationship studies: a review study. *Chemical reviews*, 113(10), 8093-8103.
19. Huynh, T. N. P. (2007). *Synthèse et études des relations structure/activité quantitatives (QSAR/2D) d'analyse benzo [c] phénanthridiniques* (Doctoral dissertation, Université d'Angers).
20. BELLIFA, K. (2015). *Étude des relations quantitatives des structures-toxicité des composés chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires. Modélisation QSAR* (Doctoral dissertation, Université de Tlemcen-Abou Bekr Belkaid).
21. Verma, J., Khedkar, V. M., & Coutinho, E. C. (2010). 3D-QSAR in drug design—a review. *Current topics in medicinal chemistry*, 10(1), 95-115.
22. G Damale, M., N Harke, S., A Kalam Khan, F., B Shinde, D., & N Sangshetti, J. (2014). Recent advances in multidimensional QSAR (4D-6D): a critical review. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 14(1), 35-55.
23. Hemmateenejad, B., & Sanchooli, M. (2007). Substituent electronic descriptors for fast QSAR/QSPR. *Journal of Chemometrics: A Journal of the Chemometrics Society*, 21(3-4), 96-107.
24. Parthasarathi, R., Subramanian, V., Roy, D. R., & Chattaraj, P. K. (2004). Electrophilicity index as a possible descriptor of biological activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 12(21), 5533-5543.

25. Khan, P. M., & Roy, K. (2018). Current approaches for choosing feature selection and learning algorithms in quantitative structure–activity relationships (QSAR). *Expert opinion on drug discovery*, 13(12), 1075–1089.
26. Khan, A. U. (2016). Descriptors and their selection methods in QSAR analysis: paradigm for drug design. *Drug discovery today*, 21(8), 1291–1302.
27. Gozalbes, R., Doucet, J. P., & Derouin, F. (2002). Application of topological descriptors in QSAR and drug design: history and new trends. *Current Drug Targets–Infectious Disorders*, 2(1), 93–102.
28. Dearden, J. C. (2017). The use of topological indices in QSAR and QSPR modeling. *Advances in QSAR Modeling: Applications in Pharmaceutical, Chemical, Food, Agricultural and Environmental Sciences*, 57–88.
29. Karelson, M., Lobanov, V. S., & Katritzky, A. R. (1996). Quantum–chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. *Chemical reviews*, 96(3), 1027–1044.
30. Thanikaivelan, P., Subramanian, V., Rao, J. R., & Nair, B. U. (2000). Application of quantum chemical descriptor in quantitative structure activity and structure property relationship. *Chemical Physics Letters*, 323(1–2), 59–70.
31. Karabunarliev, S., Mekenyan, O. G., Karcher, W., Russom, C. L., & Bradbury, S. P. (1996). Quantum-chemical Descriptors for Estimating the Acute Toxicity of Electrophiles to the Fathed minnow (*Pimephales promelas*): An Analysis Based on Molecular Mechanisms. *Quantitative Structure-Activity Relationships*, 15(4), 302–310.
32. Parthasarathi, R., Subramanian, V., Roy, D. R., & Chattaraj, P. K. (2004). Electrophilicity index as a possible descriptor of biological activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 12(21), 5533–5543.
33. Roy, K., Kar, S., & Das, R. N. (2015). *Understanding the basics of QSAR for applications in pharmaceutical sciences and risk assessment*. Academic press.
34. الانحدار الخطي المتعدد، أ.د. نائر داود سلمان، فرع العلوم النظرية كلية التربية الرياضية، جامعة بغداد.
35. Samar Bakoben & Ahlam Houda, MEGBI Training Course Molecular Modelling, Institute for Genetic Engineering, Ecology and Health (IGEEH) Karlsruhe, Germany. 16/07/2011, p120.
36. Roy, K., & Mitra, I. (2011). On various metrics used for validation of predictive QSAR models with applications in virtual screening and focused

- library design. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*, 14(6), 450-474.
37. Daoui, O., Elkhatabi, S., Chtita, S., Elkhlabi, R., Zgou, H., & Benjelloun, A. T. (2021). QSAR, molecular docking and ADMET properties in silico studies of novel 4, 5, 6, 7-tetrahydrobenzo [D]-thiazol-2-Yl derivatives derived from dimedone as potent anti-tumor agents through inhibition of C-Met receptor tyrosine kinase. *Heliyon*, 7(7).
38. Zhang, S., Golbraikh, A., Oloff, S., Kohn, H., & Tropsha, A. (2006). A novel automated lazy learning QSAR (ALL-QSAR) approach: method development, applications, and virtual screening of chemical databases using validated ALL-QSAR models. *Journal of chemical information and modeling*, 46(5), 1984-1995.
39. Martin, G., & Laffort, P. (1991). *Odeurs et désodorisation dans l'environnement*. Technique & Documentation Lavoisier.
40. Berthelot, M., & Jungfleisch, E. (1872). Sur les lois qui président au partage d'un corps entre deux dissolvants (expériences). *Ann Chim Phys*, 26, 396-407.
41. Rosner, B. (2015). Fundamentals of biostatistics: Nelson Education. *Nelson Education*.
42. Bienz, S. (2013). Short Manual to the Chemical Drawing Program Chemdraw®. *University of Zurich*.
43. Melkemi, N. (2019). Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organiques (Doctoral dissertation, Université de mohamed kheider biskra).
44. GUENDOUI, A. (2016). *Élaboration des modèles QSPR prédictifs des propriétés physico-chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires* (Doctoral dissertation).
45. Golbraikh, A., & Tropsha, A. (2002). Beware of q²!. *Journal of molecular graphics and modelling*, 20(4), 269-276.
46. Podunavac-Kuzmanović, S. O., Cvetković, D. D., & Barna, D. J. (2009). QSAR analysis of 2-amino or 2-methyl-1-substituted benzimidazoles against Pseudomonas aeruginosa. *International journal of molecular sciences*, 10(4), 1670-1682.

47. Belouerghi Souhila, A. S. Etude qualitative et quantitative des relations structure-activité d'une série de composés phénoliques.
48. Pratim Roy, P., Paul, S., Mitra, I., & Roy, K. (2009). On two novel parameters for validation of predictive QSAR models. *Molecules*, 14(5), 1660-1701.
49. Mahobia, N. K., Patel, R. D., Sheikh, N. W., Singh, S. K., Mishra, A., & Dhardubey, R. (2010). Validation method used in quantitative structure activity relationship. *Der Pharma Chemica*, 2(5), 260-271.
50. Tropsha, A., Gramatica, P., & Gombar, V. K. (2003). The importance of being earnest: validation is the absolute essential for successful application and interpretation of QSPR models. *QSAR & Combinatorial Science*, 22(1), 69-77.
51. Balasubramanian, S. K., Karrh, J. A., & Patwardhan, H. (2006). Audience response to product placements: An integrative framework and future research agenda. *Journal of advertising*, 35(3), 115-141.
52. Liu, Y., Ke, Z., Cui, J., Chen, W. H., Ma, L., & Wang, B. (2008). Synthesis, inhibitory activities, and QSAR study of xanthone derivatives as α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(15), 7185-7192.
53. Roy, K., Kar, S., Das, R. N., Roy, K., Kar, S., & Das, R. N. (2015). Statistical methods in QSAR/QSPR. *A Primer on QSAR/QSPR Modeling: Fundamental Concepts*, 37-59.
54. Roy, K., Chakraborty, P., Mitra, I., Ojha, P. K., Kar, S., & Das, R. N. (2013). Some case studies on application of "rm2" metrics for judging quality of quantitative structure-activity relationship predictions: emphasis on scaling of response data. *Journal of computational chemistry*, 34(12), 1071-1082.
55. Tropsha, A. (2010). Best practices for QSAR model development, validation, and exploitation. *Molecular informatics*, 29(6-7), 476-488.

الجزء ٤ التطبيقية



III-1- الأجهزة والبرامج المستعملة

III-1-1- الأجهزة

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

1. المعالج Intel(R) Core(TM) i5-8350U CPU @ 1.70GHz 1.90 GHz
2. سعة القرص الصلب HDD 238.46GB
3. الذاكرة Memory installée (RAM): 8.00 GB ويندوز Windows 10 Pro.

III-1-2- البرامج

✓ برنامج Gaussian 09W :

هو برنامج كيمياء حسابي قوي يمكنه إجراء العديد من العمليات الحسابية على جزيئ معين ، و يعتبر من البرامج الشهيرة المستخدمة في الكيمياء الحسابية ، يوجد أكثر من خمسين برنامج و منها Spartan, ORCA, (GAMESS) يمكنه العمل على اي جهاز كمبيوتر في نظام التشغيل ويندوز و لينوكس و يوجد منه نسخ لنظام التشغيل : 32-bit و كذلك 64-bit [1-3].

✓ برنامج Gauss View 6.0.16 :

التابع لبرنامج Gaussian (إنتاج نفس الشركة) من خلال هذا البرنامج نستطيع إدخال بيانات الحسابات من معلومات عن الشكل الفراغي والشحنة وطريقة العمل المتبعة ونوع العمل المراد تنفيذه، ثم اختيار أي طريقة من طرق الحساب لتحسين الجزيئات وحساب مواصفاتها. بالإضافة إلى ذلك مهمة هذه البرامج إظهار النتائج و الرسوم البيانية و الفراغية و حتى الحركية (في حالة الاهتزازات و آليات التفاعلات) و غيرها من النتائج [4].

✓ برنامج Hyperchem 8.0.10 :

هو أحد البرامج المتقدمة في مجال النمذجة الجزيئية ذو قدرات حسابية عالية تتعلق بالأنظمة الجزيئية البسيطة والمعقدة، وهو قادر على رسم الجزيء ببعدين وثلاثة أبعاد وإحداثيات خطية وصولاً إلى أفضل شكل مستقر للجزيء [5][6].

✓ برنامج ChemDraw 15.1:

هي أداة لتمكين العلماء المحترفين وطلاب العلوم والمؤلفين العلميين من التوصل للهياكل الكيميائية. يستخدم هذا البرنامج لرسم المركبات الكيميائية في صورها ثنائية وثلاثية الأبعاد والصور الفراغية المختلفة، كما يشتمل على خصائص أخرى مثل قياس أطوال الروابط الكيميائية والزوايا بين الروابط والكثافة الإلكترونية [7] [8].

✓ برنامج XLSTAT 2014:

هو برنامج إحصائي متقدم يعمل كإضافة لبرنامج Microsoft Excel. يُقدم مجموعة واسعة من الأدوات لتحليل البيانات وتفسيرها، مما يجعله خيارًا مثاليًا للباحثين والطلاب والمهنيين في مختلف المجالات. ويتميز XLSTAT 2014 بأكثر من 250 وظيفة إحصائية يغطي مجموعة واسعة من التحليلات الإحصائية، من الإحصاء الوصفي إلى التحليلات المتقدمة مثل النماذج الخطية المتعددة والتحليل العنقودي [9].

✓ قاعدة البيانات SwissADME:

قاعدة بيانات مجانية على الإنترنت تحتوي على أدوات للتنبؤ بخصائص الأدوية. تتضمن قاعدة البيانات معلومات حول خصائص فيزوكيميائية مختلفة، مثل: الوزن الجزيئي، الثباتية، امتصاصية، توزيع، استقلاب، إطران [10].

III -2- طريقة العمل و استخراج الواصفات الجزيئية:

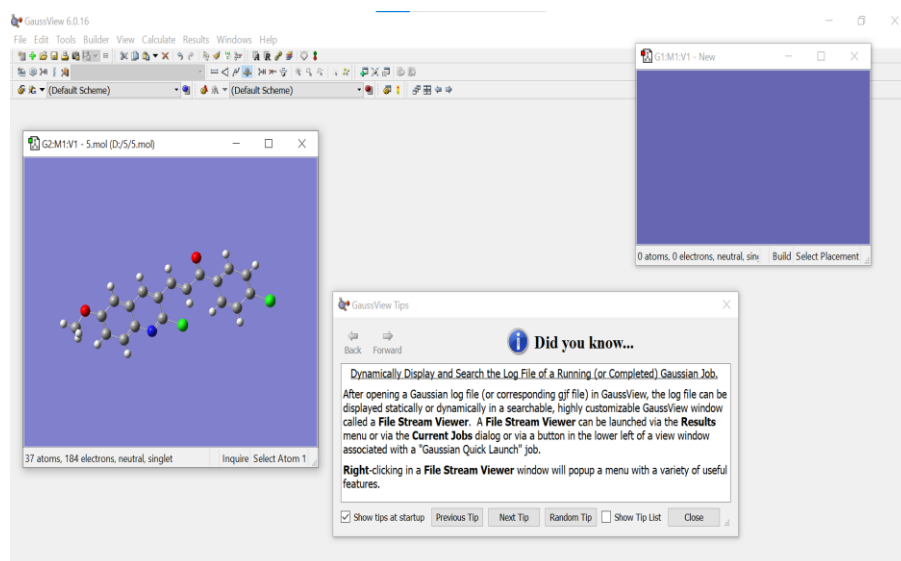
1- نقوم برسم النواة الأساسية Quinoline ومشتقاتها في مساحة عمل برنامج ChemDraw15.1، أو إذا توفر لدينا الإسم نقوم بتحويله مباشرة إلى البنية المرافقة له بواسطة نفس

البرنامج، نفتح البرنامج ثم نذهب الى Structure ثم الى الأمر Convert Name to Structure

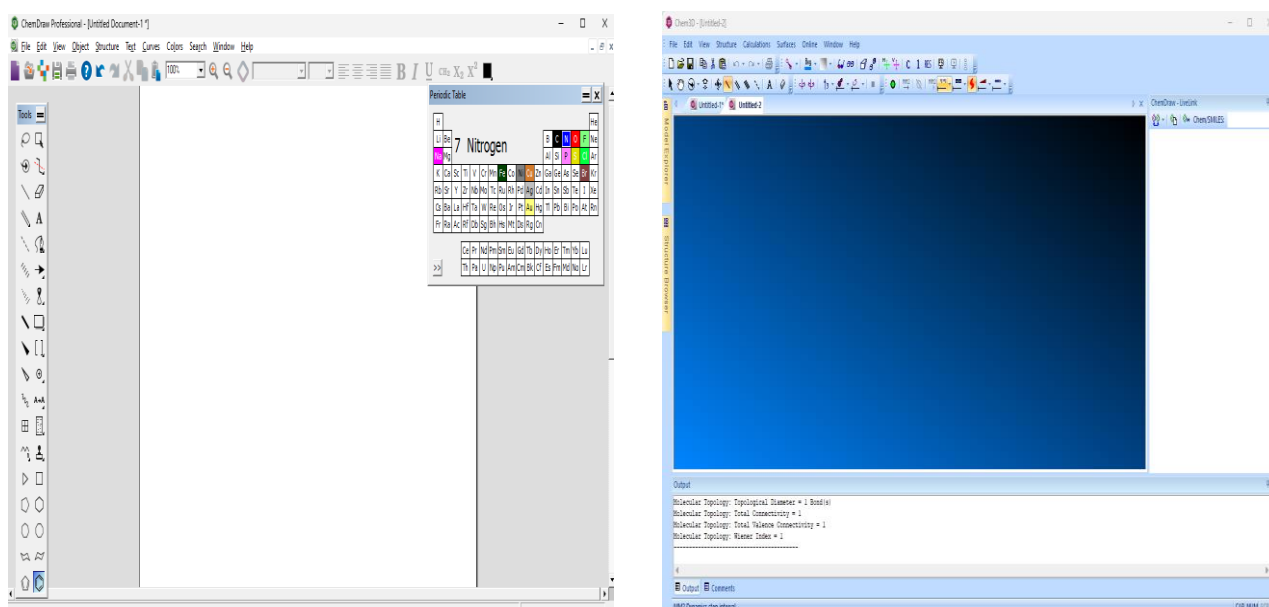
✓ ثم نفتح البنية بواسطة برنامج Chem3D و نقوم بإستخراج بعض الواصفات الطوبولوجية :

Topological ، Molecular Topological Index ،Wiener Index

Balaban Index. ،Cluster Count،Diameter



الشكل (III - 2): واجهة برنامج gaussview 6.0.16



ChemDraw15.1

Chem3D

الشكل (III - 1): واجهات برامج Chem3D و ChemDraw15.1.

- 2- ثم نقوم بحفظه بالإمتداد (mol) و ذلك لتسهيل فتحه بواسطة البرامج الأخرى.
- ✓ نفتح ملف (mol) الخاص بـ Quinoline بواسطة برنامج gaussview 6.0.16 . فتظهر لنا بنية المركب على مساحة العمل للبرنامج.

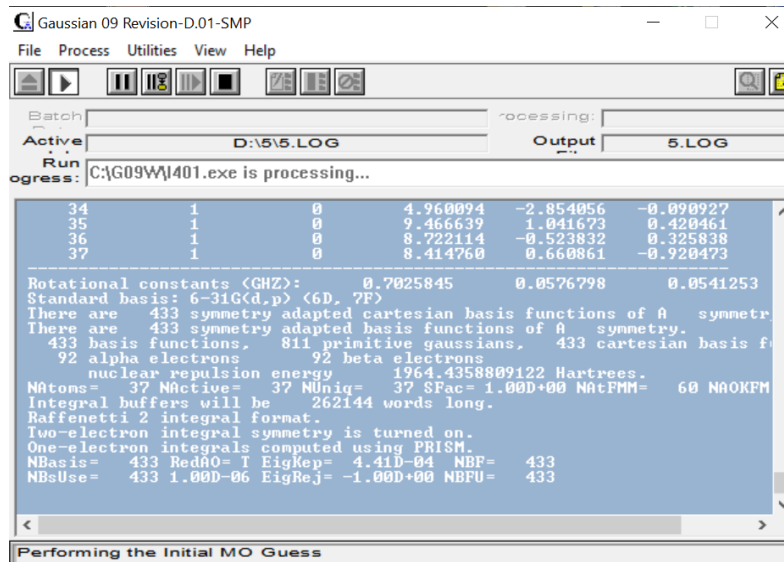
✓ بداية نختار Gaussian Calculation Setup من خلال Calculate لتظهر نافذة من خلالها

نضغط على Job Tybe (الأمر : Opt+Freq) ثم Method

(من هنا نقوم بتغيير طرق النمذجة المراد إستخدامها في دراستنا: (DFT/ B3LYP/6-31G (d,p)

ثم يبدأ برنامج Gaussian09 تلقائيا بالحساب عند الضغط على Submit . ثم نقوم بإستخراج قيم

طاقات المدارات الحدودية (E_{LUMO} ، E_{HOMO}) و الطاقة الكلية (Et) .



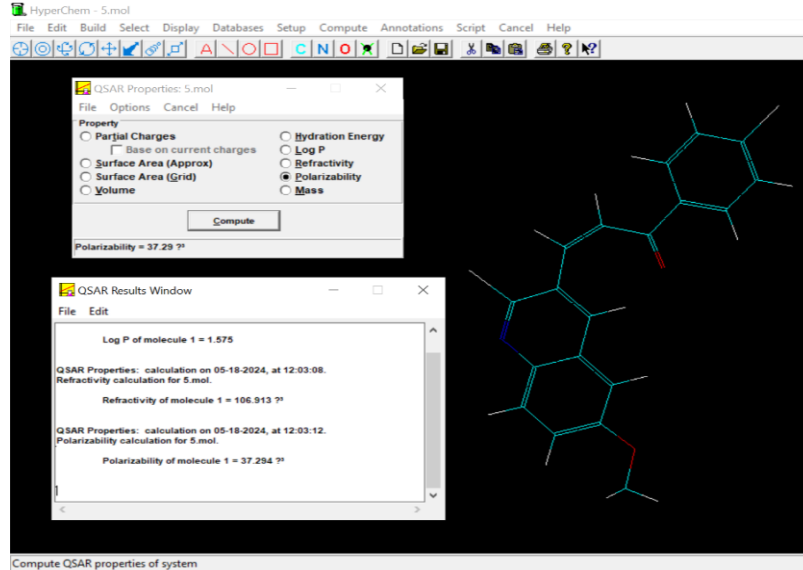
الشكل (III - 3): واجهة برنامج Gaussian09

3- بواسطة برنامج HyperChem8.0.10 نقوم بإستظهار بنية الجزيئات المحفوظة مسبقا بصيغة (.mol) من خلال شريط الادوات نضغط على الأمر open ثم File لتظهر لنا بنية المركب على مساحة العمل .

✓ يتم تحسين بنية هذه الجزيئات بنفس البرنامج وذلك بالضغط على Setup المتواجدة على شريط القوائم وإختيار الأمر MM+ و من ثم الضغط على File من نفس الشريط وإختار Start Log لتتمكن من التحصل على النتائج بعد إنتهاء العملية .

ثم نختار الأمر Geometry Optimization من خلال أيقونة compute لتبدأ عملية التحسين . ثم إعادة تحسينها مرة أخرى بواسطة PM_3 المتواجدة داخل Semi-empirical Method من خلال أيقونة Setup. عند الإنتهاء نضغط على Stop Log. وهذا قصد الحصول على قيمة طاقة التشكيل HF

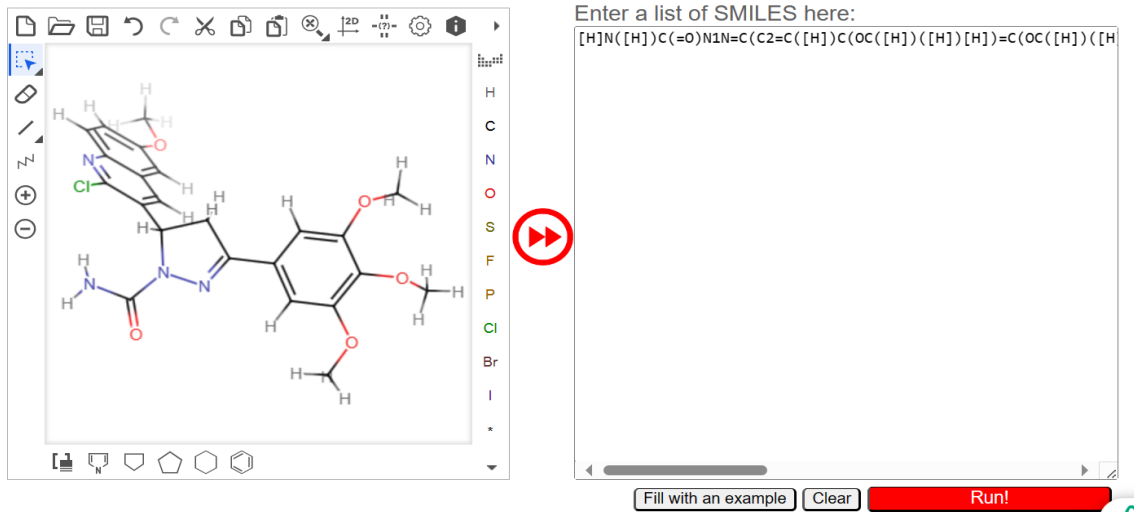
✓ تم إجراء حساب خصائص QSAR بالذهاب إلى الأمر compute ثم إختيار QSAR properties



الشكل (III -4): واجهة برنامج HyperChem8.0.10

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

5- و آخر مرحلة و هي إستخدام كل هاته الخصائص الفيزيو-كيميائية لـ 30 مشتقا لمركب Quinoline بواسطة أسلوب الإنحدار الخطي المتعدد (MLR) بإستخدام XLSTAT 2014 برنامج لنظام التشغيل Windows لإنشاء نماذج QSAR.



الشكل (III - 5): طريقة إدخال البنى في قاعدة البيانات SwissADME

Variable	Observations	Obs. with missing data	Obs. without missing data	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
Weight	237	0	237	50.500	171.500	101.308	
Age	237	0	237	139.000	250.000	164.430	
Height	237	0	237	50.500	72.000	61.365	

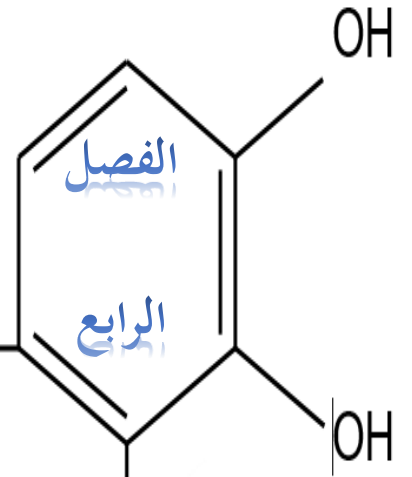
Variables	Age	Height	Weight
Age	1,000	0,649	0,635
Height	0,649	1,000	0,775
Weight	0,635	0,775	1,000

الشكل (III - 6): واجهة برنامج XLSTAT 2014

المراجع

1. Frisch, M. J. E. A. (2009). gaussian 09, Revision d. 01, Gaussian. Inc, Wallingford CT, 201.
2. Tomberg, A. (2013). Gaussian 09w tutorial. *An introduction to computational chemistry using G09W and Avogadro software*, 1–36.
3. Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry*, 45(12), 2615–2623.
4. أمنه مأمون ،خيرة خشاشة ، "دراسة نظرية للخصائص الفيزيائية -الكيميائية لمشتقات الإندوليبون" ، مذكرة الماجستير في الكيمياء العضوية ،جامعة الوادي ، 2020.ص 40.
5. رشيدة زواري أحمد ، دراسة البرمترات المحبة للماء والكارهة للماء على السطح المشترك (محب للماء /كاره للماء) للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16 ذرة ، مذكرة ماجستير، جامعة ورقلة، 2005.
6. *Hyper Chem (Molecular Modeling System) Hypercube, mc, 1115MV 4 the Street, Gainesville, Fl 32601;USA, (2007) ,<http://www.hyperchem.com/>*
7. Alam, S., & Khan, F. (2014). QSAR and docking studies on xanthone derivatives for anticancer activity targeting DNA topoisomerase II α . *Drug Design, Development and Therapy*, 183–195.
8. Young, D. (2004). *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems*. John Wiley & Sons.
9. zu verwendende Teststatistik, D. (2014). Logistische Regression (XLSTAT-Power). *XLSTAT 2014*, 959.
10. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.

النتائج والمناقشة



IV-1- مقدمة

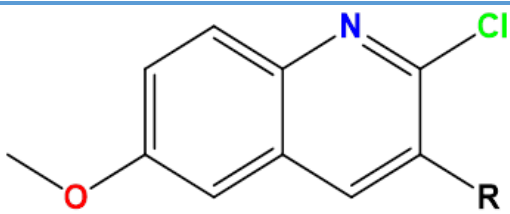
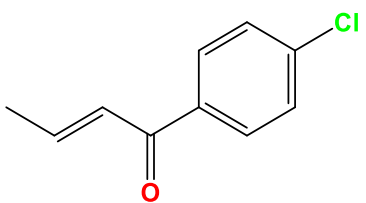
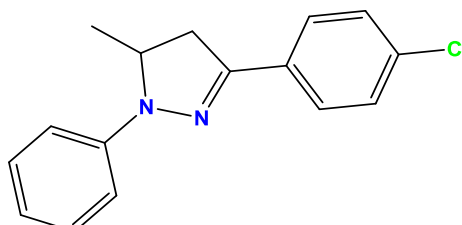
يُسلط هذا البحث الضوء على إمكانيات النمذجة الجزيئية في اكتشاف مضادات حديثة للسرطان، خاصة تلك التي تستهدف مواقع ارتباط *colchicine*. ويركز بشكل خاص على تقنية QSAR التي تُوظف تقنيات إحصائية متقدمة، مثل الانحدار الخطي المتعدد (MLR)، لبناء نماذج رياضية تربط بين بنية جزيء الكينولين وخصائصه المضادة للسرطان.

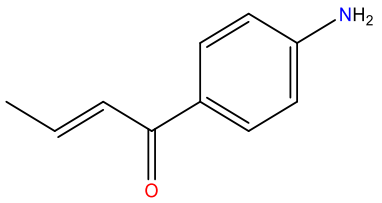
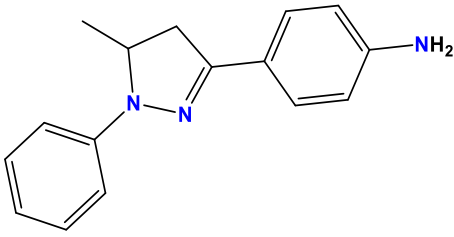
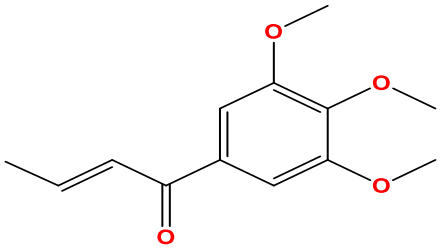
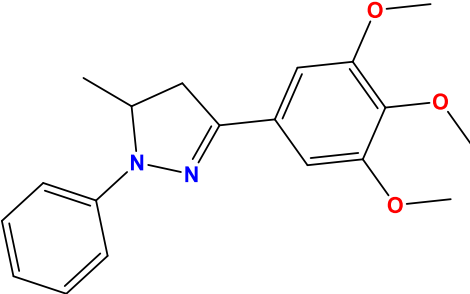
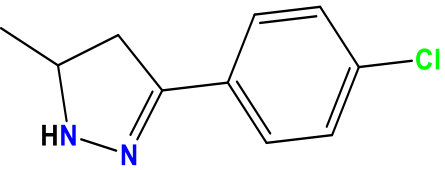
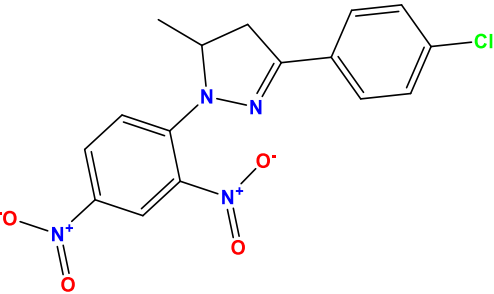
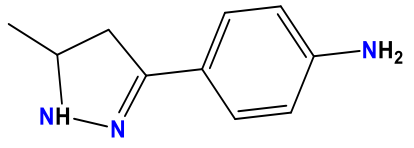
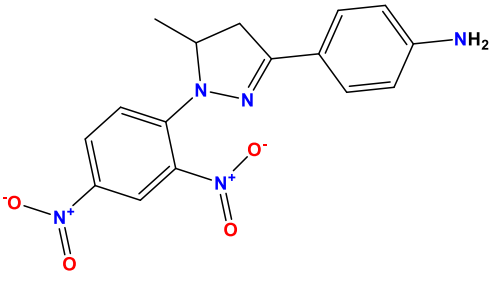
IV-2- المعطيات التجريبية

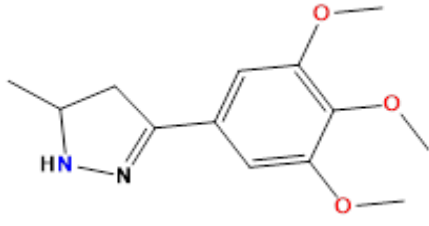
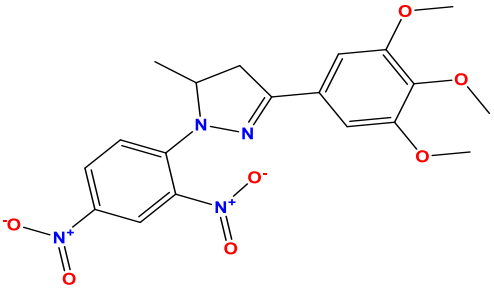
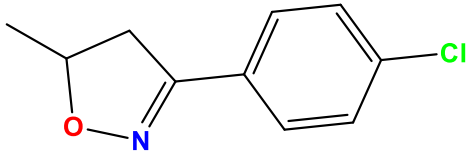
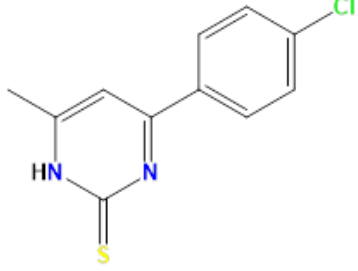
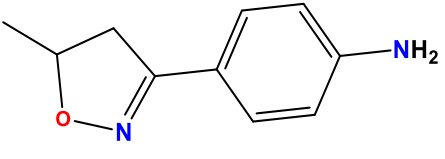
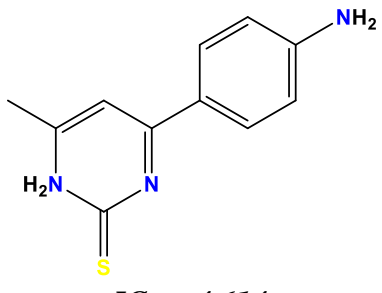
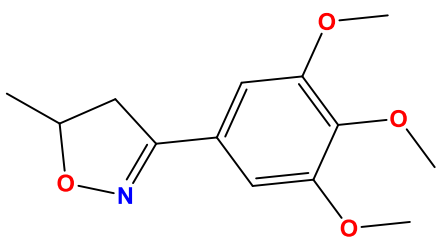
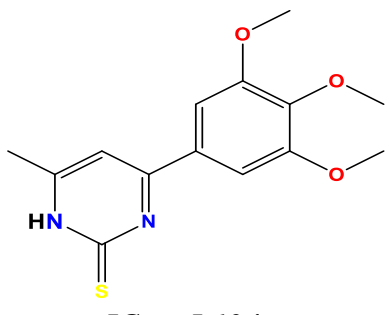
تم تقييم أنشطة الخلايا السرطانية في المختبر لـ 30 مشتقاً لـ Quinoline بطريقة MTT القياسية [1-3]. حيث تم استخدام خطوط الخلايا السرطانية البشرية، وهي: سرطان الخلايا الكبدية (HepG-2)، وسرطان القولون والمستقيم (HCT-116)، وسرطان الثدي (MCF-7) و أُستخدم مركب *colchicine* ككمييار مرجعي [4].

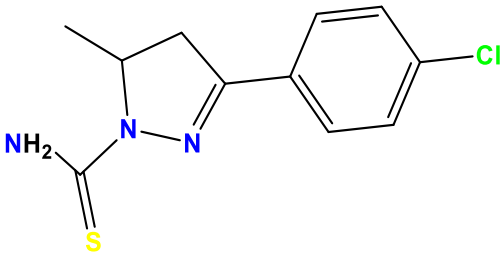
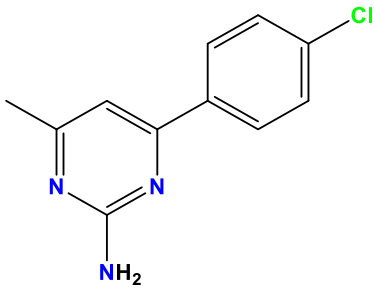
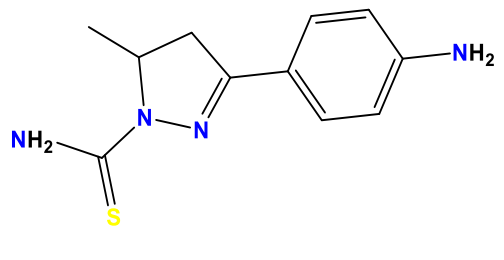
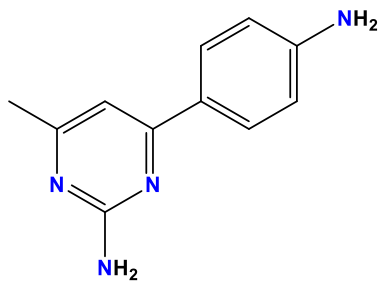
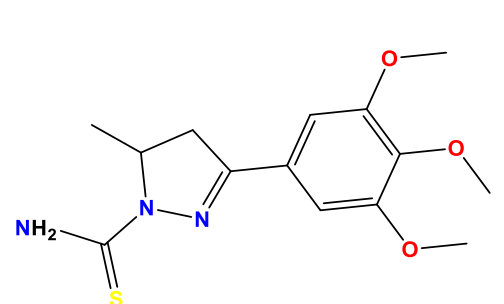
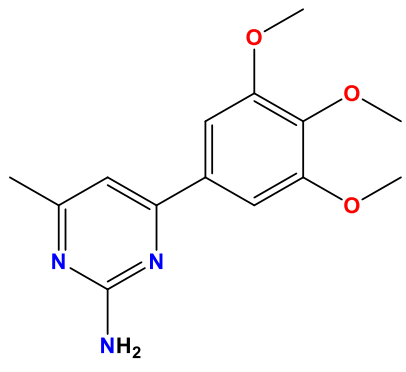
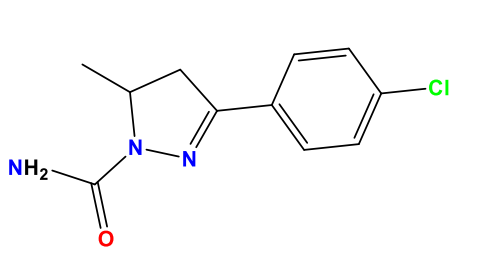
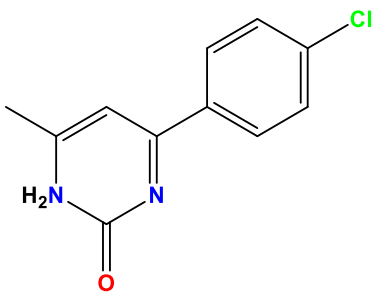
وفي دراستنا تم التعبير عن النشاط المضاد للانتشار بقيم pIC_{50} الخاص بسرطان الثدي كما هو موضح في الجدول (IV-1)

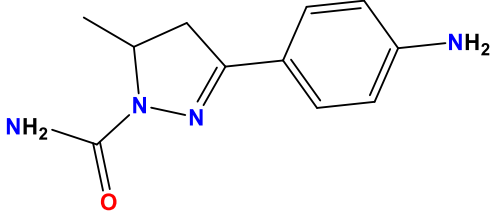
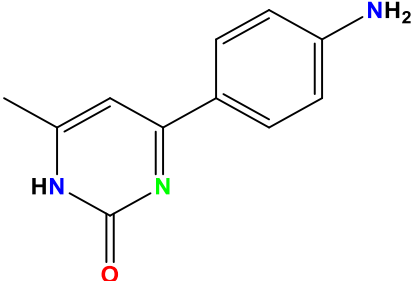
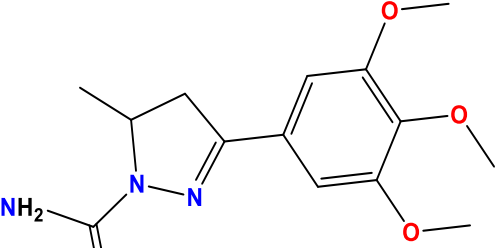
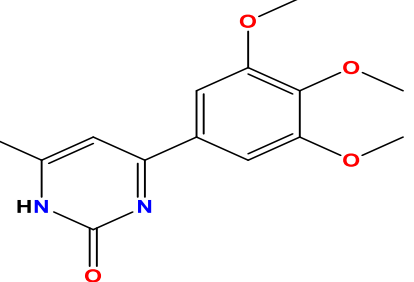
الجدول (IV-1): البنية الكيميائية والفعالية البيولوجية التجريبية لمشتقات Quinoline

	
المركب	
1	 <p>$pIC_{50} = 4.492$</p>
16*	 <p>$pIC_{50} = 5.346$</p>

2	 <p>$pIC_{50} = 4.428$</p>	17	 <p>$pIC_{50} = 5.037$</p>
3	 <p>$pIC_{50} = 4.773$</p>	18	 <p>$pIC_{50} = 5.190$</p>
4	 <p>$pIC_{50} = 4.475$</p>	19	 <p>$pIC_{50} = 5.349$</p>
5*	 <p>$pIC_{50} = 4.688$</p>	20	 <p>$pIC_{50} = 5.304$</p>

<p>6</p>	 <p>$pIC_{50} = 4.599$</p>	<p>21</p>	 <p>$pIC_{50} = 5.376$</p>
<p>7*</p>	 <p>$pIC_{50} = 4.643$</p>	<p>22*</p>	 <p>$pIC_{50} = 5.256$</p>
<p>8</p>	 <p>$pIC_{50} = 4.342$</p>	<p>23</p>	 <p>$pIC_{50} = 4.614$</p>
<p>9</p>	 <p>$pIC_{50} = 4.768$</p>	<p>24</p>	 <p>$pIC_{50} = 5.134$</p>

<p>10</p>	 <p>$pIC_{50} = 4.998$</p>	<p>25</p>	 <p>$pIC_{50} = 4.754$</p>
<p>11</p>	 <p>$pIC_{50} = 4.866$</p>	<p>26</p>	 <p>$pIC_{50} = 4.472$</p>
<p>12</p>	 <p>$pIC_{50} = 4.857$</p>	<p>27</p>	 <p>$pIC_{50} = 4.818$</p>
<p>13</p>	 <p>$pIC_{50} = 4.798$</p>	<p>28</p>	 <p>$pIC_{50} = 5.004$</p>

<p>14*</p>	 <p>$pIC_{50}=4.863$</p>	<p>29</p>	 <p>$pIC_{50}=4.988$</p>
<p>15*</p>	 <p>$pIC_{50}=5.044$</p>	<p>30</p>	 <p>$pIC_{50}=4.811$</p>

(*) مجموعة الاختبار

IV -3- حساب الواصفات

في هذه المرحلة قمنا بدراسة 21 خاصية فيزيو-كيميائية ، كما هو موضح في الجدول (IV-2)

- في برنامج HyperChem(8.0.10) تم حساب الواصفات التالية:
الانكسار المولي (MR)، الإستقطابية (Pol)، الكتلة الجزيئية (MW)،السطح الجزيئي (SAG)، الحجم الجزيئي (V)، طاقة التشكل (HF)
- و برنامج Chem3D قمنا بإستخراج بعض الواصفات الطوبولوجية : Wiener Index ، Cluster Count، Topological Diameter، Molecular Topological Index ، Balaban Index
- ومن القاعدة البيانية SwissADME تم الحصول على الواصفات التالية :
مساحة السطح القطبية الجزيئية (TPSA) ، عدد الروابط الدوارة (Nrotb) ، عدد ذرات الهيدروجين الممنوحة (NHD) ، عدد ذرات الهيدروجين المكتسبة (NHA)) ومعامل التجزئة (LogP).

- ومن برنامج Gaussian 09W تم الحصول على الواصفات التالية:
طاقة الكلية (E_T) وطاقة المدارات الحدودية و (E_{HOMO} , E_{LUMO}) والفرق بينهما E_{gap} .

الجدول (IV-2): الواصفات الجزيئية المستخدمة في دراسة QSAR

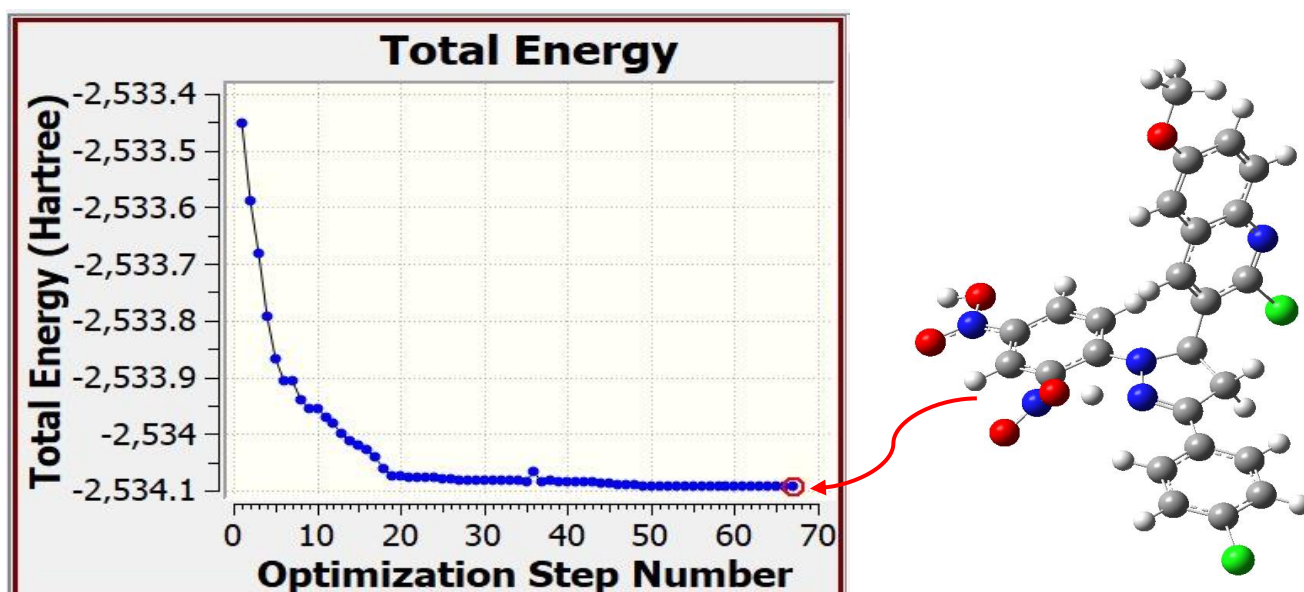
Wiener Index	Topological Diameter	Molecular Topological Index	Cluster Count	Balaban Index	E _{gap}	E _T (eV)	E _{LUMO} (eV)	E _{HOMO} (eV)	Nrotb	TPSA	NHD	NHA	V(A3°)	SAG(A2°)	MW(uma)	Pol (A3°)	MR (A3°)	Log P	HF (Kcal/mol)	PIC50	المركبات
1481	14	10479	24	457616	3.762	-50283.316	-2.614	-6.375	4	39.190	0	3	949.972	569.609	358.224	37.294	106.913	1.575	9.428	4.492	1
1481	14	10843	24	457616	3.554	-39544.403	-2.136	-5.689	4	65.210	1	3	931.121	553.570	338.793	36.717	105.746	3.63	13.024	4.428	2
2442	15	17243	29	1088249	3.679	-47386.677	-2.235	-5.914	7	66.880	0	6	1128.064	661.034	413.857	42.782	121.320	4.14	-92.156	4.773	3
1571	14	11067	25	435225	3.803	-51509.432	-1.805	-5.609	3	46.510	1	3	980.205	589.038	372.254	38.911	109.174	1.365	59.120	4.475	4
1571	14	11445	25	435225	3.357	-40509.589	-1.593	-4.951	3	72.530	2	3	975.239	585.837	352.823	38.334	108.007	3.21	92.543	4.688	5*
2566	15	18063	30	1006476	3.592	-48351.973	-1.653	-5.245	6	74.200	1	6	1160.421	683.986	427.887	44.399	123.581	3.7	-40.514	4.600	6
1571	14	10961	25	435225	4.258	-52049.373	-1.791	-6.049	3	43.710	0	4	974.305	587.699	373.238	38.197	107.224	1.681	41.681	4.643	7*
1571	14	11472	25	435225	3.613	-41049.505	-1.608	-5.221	3	69.730	1	4	967.933	578.665	353.808	37.620	106.057	3.45	45.767	4.342	8
2566	15	17923	30	1006476	4.237	-48891.996	-1.561	-5.798	6	71.400	0	7	1151.45	681.654	428.872	43.685	121.631	3.93	-57.507	4.769	9
2012	14	13916	28	690959	3.684	-64888.784	-1.938	-5.622	4	95.830	1	3	1094.203	644.100	431.339	45.343	125.529	1.578	100.307	4.998	10
2012	14	14346	28	690959	3.198	-53888.636	-1.877	-5.074	4	121.850	2	3	1092.977	643.142	411.909	44.766	124.363	3.1	100.429	4.866	11
3134	15	21730	33	1474386	3.270	-61731.045	-1.945	-5.215	7	123.520	1	6	1276.887	744.500	486.973	50.831	139.937	3.61	-3.364	4.857	12

2012	14	13916	28	690959	3.886	-56100.366	-1.959	-5.846	4	80.810	1	4	1068.367	633.666	415.278	42.183	117.416	3.56	485.679	4.798	13
2012	14	14496	28	690959	3.351	-45100.501	-1.791	-5.142	4	106.830	2	4	1062.133	628.176	395.848	41.606	116.250	2.59	26.673	4.863	14*
3134	15	21730	33	1474386	3.593	-52942.921	-1.847	-5.440	7	108.500	1	7	1244.868	724.030	470.912	47.671	131.824	3.11	-77.539	5.044	15*
2597	14	18814	31	928811	3.369	-57797.036	-1.738	-5.107	4	37.720	0	3	1192.231	700.428	448.351	48.571	138.657	1.770	88.856	5.346	16*
2597	14	19306	31	928811	3.124	-46797.159	-1.568	-4.691	4	63.740	1	3	1183.558	691.342	428.921	47.994	137.491	4.55	92.985	5.037	17
3871	15	27895	36	1838861	3.276	-54639.570	-1.614	-4.890	7	65.410	0	6	1317.266	749.763	503.985	54.059	153.065	5.07	-9.797	5.190	18
4091	14	27498	37	2045366	0.536	-68956.711	-3.353	-3.889	6	129.360	0	7	1288.781	748.917	540.362	53.163	150.756	4.15	49.082	5.349	19
4091	14	78130	37	2045366	0.745	-57956.544	-3.311	-4.056	6	155.380	1	7	1284.541	734.954	520.932	52.586	149.589	3.1	52.041	5.304	20
5709	15	38565	42	3637066	0.957	-65799.725	-2.828	-3.785	9	157.050	0	10	1499.352	846.161	595.996	58.651	165.163	3.64	34.493	5.376	21
1860	14	13072	27	596506	2.863	-63349.898	-2.622	-5.485	3	82.890	1	3	1043.823	621.271	414.309	43.800	124.027	1.735	87.188	5.256	22*
1860	14	13482	27	596506	2.802	-52350.104	-2.336	-5.138	3	108.910	2	3	1036.964	613.560	394.878	43.223	122.860	4.06	90.754	4.614	23
2933	15	20587	32	1301533	2.873	-60192.529	-2.458	-5.331	6	110.580	1	6	1239.251	721.163	469.942	49.288	138.434	4.55	-15.788	5.134	24
1860	14	13219	27	596506	4.091	-54021.428	-1.944	-6.035	3	73.920	1	4	1029.263	610.268	397.263	41.488	117.919	4.31	60.787	4.754	25
1860	14	13629	27	596506	3.694	-43021.571	-1.692	-5.386	3	99.940	2	4	1024.245	603.449	377.833	40.911	116.753	3.25	62.115	4.472	26
2933	15	20773	32	1301533	3.886	-50863.940	-1.801	-5.687	6	101.610	1	7	1208.751	698.686	452.897	46.976	132.327	3.78	-43.407	4.818	27
1860	14	13072	27	596506	3.897	-54561.746	-2.446	-6.343	3	67.870	1	4	1010.301	600.616	398.248	40.640	115.740	4.37	17.708	5.005	28
1860	14	13482	27	596506	3.392	-43561.923	-2.190	-5.582	3	93.890	2	4	1003.254	594.676	378.818	40.063	114.574	3.29	21.587	4.988	29
2933	15	20587	32	1301533	3.674	-51404.380	-2.281	-5.955	6	95.560	1	7	1189.193	692.608	453.882	46.128	130.148	3.78	-78.154	4.811	30

(*) مجموعة الاختبار

IV -4- دراسة العلاقة بنية-فعالية SAR

- أظهرت نتائج الدراسة أن أدنى قيمة للطاقة الكلية (E_T) تم تسجيلها للمركب 19، حيث بلغت $-68956.711a.u$. يدل هذا على أن المركب 19 يتمتع بأعلى استقرار إلكتروني مقارنةً ببقية المركبات المدروسة. وقد مر هذا المركب بـ 67 مرحلة للوصول لهذا الثبات.



الشكل (IV -1): منحني الطاقة الكلية ومراحل التحسين للمركب 19

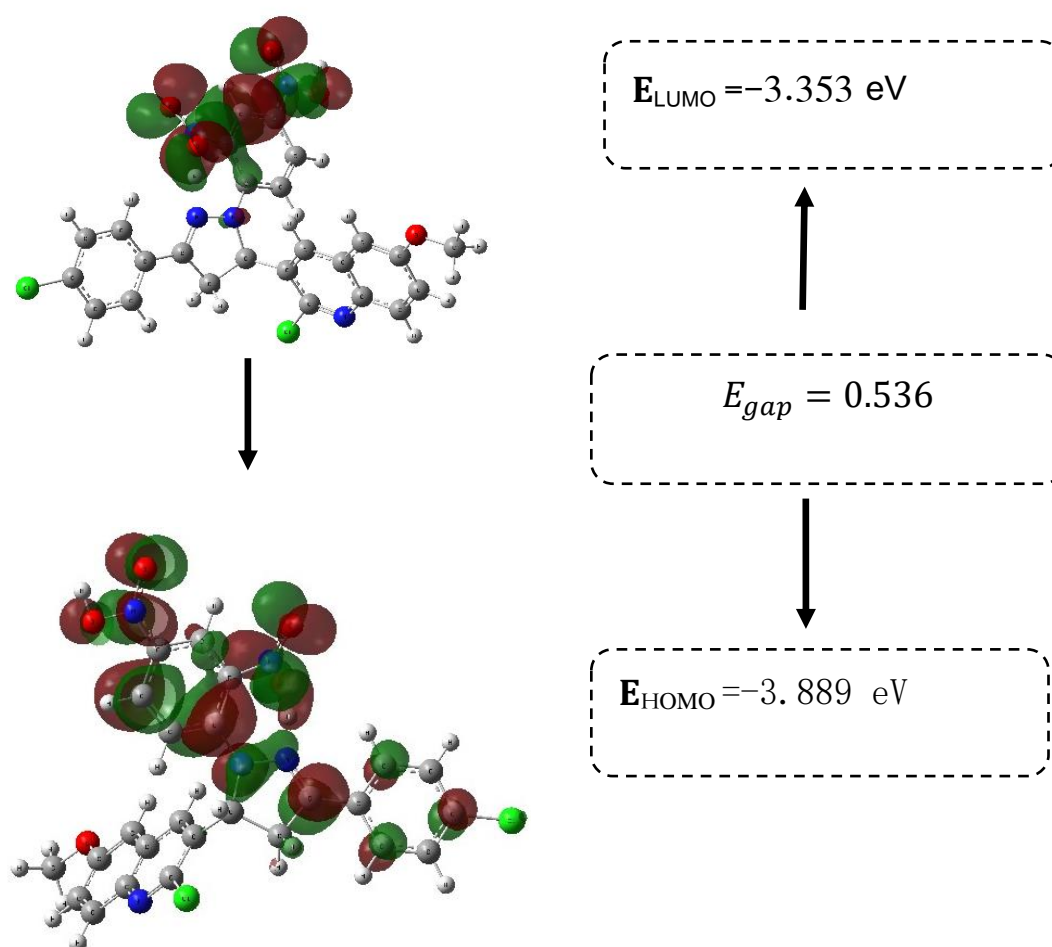
- تمثل طاقة التشكيل HF التغيير في الطاقة الداخلية للنظام عند تكوين مول واحد من مركب ما من مكوناته الأساسية في حالتها القياسية [5].
- وفقاً للجدول، يمتلك المركب 13 أعلى طاقة تشكيل HF (485.679 Kcal/mol) بينما يمتلك المركب 3 أدنى طاقة تشكيل HF (-92.156 Kcal/mol).
- يدل هذا الاختلاف في طاقات التشكيل HF على أن تكوين المركب 13 يتطلب قدرًا أكبر من الطاقة مقارنة بتكوين المركب 3.
- يمكن تفسير ذلك بعوامل مختلفة، مثل:

- ✓ نوع الروابط الكيميائية الموجودة في المركب: عادةً ما تكون الروابط الكيميائية القوية، مثل الروابط التساهمية الأيونية، مصحوبة بطاقات تشكيل HF مرتفعة.

- ✓ استقرار الجزيء: تميل الجزيئات المستقرة إلى امتلاك طاقات تشكيل HF أقل من الجزيئات غير المستقرة.
- ✓ حجم الجزيء: عادةً ما تكون طاقات تشكيل HF للمركبات ذات الوزن الجزيئي الكبير أعلى من تلك الخاصة بالمركبات ذات الوزن الجزيئي الصغير.

بالنسبة لطاقات المدارات الحدودية، فقد سجلت أعلى طاقة E_{HOMO} للمركب 21 بقيمة -3.785 eV ، مما يدل على أن هذا المركب 21 ميول نيكلوفيلي أقوى من المركبات الأخرى، و سجلت أقل طاقة E_{LUMO} للمركب 19 بقيمة (-3.353 eV) و هذا ما يبين ميوله الإلكتروني أكثر من غيره. وكذلك لوحظ أن للمركب 19 أقل فرق طاقي و قُدر بـ 0.536 eV ، و منه يمكن القول أن له تفاعلية كيميائية أكبر مقارنة بالمركبات الأخرى. بشكل عام، كلما كانت فجوة HOMO-LUMO أصغر، زادت قابلية تفاعل الجزيء [6].

ومن الشكل (IV-2) نلاحظ أن المدار الجزيئي المشغول الأعلى (HOMO) يتوزع بشكل أساسي على مجموعتي النيترو وحلقة البنزن و يمتد إلى بعض ذرات الحلقة الخماسية. بينما المدار الجزيئي الأدنى غير المشغول.



الشكل (IV-2): المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب 19.

■ يُظهر تحليل البيانات وجود علاقة طردية بين كل من الكتلة المولية (MW) والانكسار المولي (MR) والمساحة (SAG) والحجم (V) والاستقطابية (PoI) للمركبات. بمعنى آخر، كلما زادت قيمة إحدى هذه الخصائص، زادت قيمة الخصائص الأخرى. تُظهر الدراسة تنوعاً ملحوظاً في خصائص مجموعة من المركبات، حيث يتميز المركب 21 بأعلى قيم الاستقطابية (58.651 \AA^3) والمساحة السطحية (846.161 \AA^2) و الانكسار المولي (165.163 \AA^3) و الكتلة الجزيئية (595.996 amu) و الحجم (1499.352 \AA^3). بشكل عام، يتم تحديد الاستقطاب تجريبياً من قيم الانكسار المولي (MR)، والتي يتم حسابها باستخدام معامل الانكسار n_D والكثافة ρ والوزن الجزيئي M بواسطة علاقة Lorentz–Lorenz [7]. وهذا ما يؤكد العلاقة الطردية بين هذه الخصائص.

■ ترتبط مساحة سطح القطبية الكلية (TPSA) ارتباطاً وثيقاً بإمكانية الترابط الهيدروجيني للمركب. لذلك وجدنا أن المركب 21 يحظى بأكثر مساحة مستقطبة (TPSA) $(157.050A^2)$ وأكثر عدد ذرات مكتسبة للهيدروجين. لذلك يمكننا القول إن إمتلاكه لهذه الخصائص هو ما جعله الأكثر نشاطاً في السلسلة بإمتلاكه أكبر قيمة pIC_{50} أي التركيز التثبيطي النصفى الأقل. وكذلك له 9 الروابط القابلة للدوران ، و التي تعتبر مقياس مرونة الجزيء وهو عامل مهم في تحديد التوافر الحيوي الفموي للأدوية [8].

■ خاصية الكره للدهون (Lipophilicity) هي خاصية لها تأثير كبير على قابلية ذوبان الجزيء وامتصاصه وتوزيعه واستقلابه وطرحه، بالإضافة إلى نشاطه الدوائي. ولتحقيق التوافر الحيوي الفموي الجيد، يجب أن يكون معامل التجزئة (LogP) ضمن نطاق محدد $0 < \text{LogP} < 3$ و من خلال الجدول (IV-2) نلاحظ أن المركب 4 له أدنى معامل تجزئة LogP (1.365) ، مما يجعله أكثر المركبات قابلية للذوبان في الماء مقارنة بالمركب 17 الذي يملك أعلى قيمة لـ LogP (4.55). يشير معامل التجزئة المرتفع للمركب 17 إلى قابلية ذوبانه الجيدة في الدهون، مما يؤدي إلى امتصاصه المعوي الجيد. بشكل عام، تزداد قابلية ذوبان الدواء في الدهون (وكذلك امتصاصه المعوي) بشكل متناسب مع كرهه للماء، وذلك بفضل ازدياد ميله للتفاعل مع مكونات الغشاء الدهني للخلايا.

IV-5- دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية QSAR

يتطلب تطوير نموذج QSAR مجموعة من الواصفات لكل مركب، بالإضافة إلى قيمة النشاط البيولوجي التجريبية. حيث تم تقسيم المركبات الى مجموعتين : مجموعة التدريب بنسبة % 80 لبناء النموذج ، و مجموعة اختبار بنسبة % 20 للاختبار الخارجي من صحة النموذج.

باستخدام طريقة MLR المتاحة في برنامج XLSTAT تم تطوير 5 نماذج QSAR الموضحة كتالي:

النموذج 1 :

$$pIC_{50} = 1.169 E_{LUMO} - 1.359 \times 10^5 \text{MTIndex} - 1.158 \times 10^3 \text{Wiener Index} - 0.141 \text{NHD} + 0.344 \text{ClusterCount} - 0.276 \text{Topological Diameter}$$

$$n_{Train}=24 ; r=0.944 ; R^2=0.891; F=23.24 ; R_{Adj}^2=0.853 ; \text{RMSE}=0.119$$

النموذج 2 :

$$pIC_{50} = 1.849 - 0.382 E_{LUMO} - 1.361 \times 10^{-5} \times MTIndex - 1.094 \times 10^{-03} Wiener Index - 0.169 NHD + 0.326 \times ClusterCount - 0.297 \times Topological Diameter$$

$n_{Train}=24$; $r=0.942$; $R^2=0.888$; $F=22.525$; $R_{Adj}^2=0.849$; $RMSE = 0.116$

النموذج 3 :

$$pIC_{50} = 3.965 + 4.352 \times 10^{-2} \times Log P + 6.353 \times 10^{-2} \times Pol - 0.301 \times E_{LUMO} + 0.185 \times E_{gap} - 0.234 \times Topological Diameter$$

$n_{Train}=24$; $r=0.925$; $r^2=0.888$; $F=21.288$; $R_{Adj}^2=0.815$; $RMSE = 0.127$

النموذج 4 :

$$pIC_{50} = 4.906 \times 10^{-03} \times HF - 6.24210^{-02} \times MW + 4.373^{-03} \times V - 1.342 \times 10^{-04} \times ET + 0.633 \times Cluster Count - 0.283 \times Topological Diameter$$

$n_{Train}=24$; $r=0.925$; $r^2=0.864$; $F=21.88$; $R_{Adj}^2=0.826$; $RMSE = 0.123$

النموذج 5 :

$$pIC_{50} = 5.047 + 4.385 \times 10^{-03} \times SAG - 1.373 \times 10^{-05} \times ET - 0.263 \times Topological Diameter$$

$n_{Train}=24$; $r=0.904$; $r^2=0.817$; $F=28.257$; $R_{Adj}^2=0.788$; $RMSE = 0.128$

نلاحظ أن جميع المعاملات الإحصائية كانت ضمن المجالات المرغوبة و الجيدة ، حيث أن r (معامل ارتباط) و r^2 (معدل التحديد) و كذلك R^2_{adj} (معامل التحديد المعدل) كانت قيمهم قريبة من 1. و لدينا أن قيم المعامل F تراوحت بين 21.288 - 28.257 للخمس نماذج QSAR و هذه القيم المحسوبة أكبر من قيم العتبة في جدول Fisher (الملحق 2) مما يدل على مدى تحسن النموذج مقارنة بالنموذج الذي يحتوي فقط على الثابت (intercept). أما بالنسبة للمعامل $RMSE$ (جذر متوسط مربع الخطأ) يقيس متوسط الفرق بين القيم الفعلية والقيم المتنبأ بها. كلما انخفضت القيمة، كان أداء النموذج أفضل.

IV-6- اختبار التخليط العشوائي (Y-randomization) :

قمنا بإجراء هذا الإختبار على النماذج الخمس للـ QSAR ، حيث تم خلط المتغيرات المستقلة لكل معادلة نموذج مع القيم التجريبية للنشاط البيولوجي pIC_{50} 50 مرة.

○ إذا كان أداء النموذج الأصلي ($R^2; Q^2$) يتفوق باستمرار على أداء النماذج العشوائية الجديدة على

مدار عمليات خلط متعددة، فهذا يُشير إلى قوة و موثوقية النموذج الأصلي.

○ كذلك لا بد من تحقق الشرط $R_p^2 > 0.5$

ونتيجة لذلك، وجدنا أن النموذج 3 هو الوحيد الذي تحققت فيه الشروط وكانت قيم ($R^2; Q^2$) أكبر من قيم

النماذج العشوائية الخمسين و لديه $R_p^2 = 0.755$ ، أي أن إنشأؤه لم يكن محض صدفة. والنتائج موضحة في

الجدول (IV-3) التالي:

جدول (IV-3): قيم نتائج اختبار التخليط العشوائي لنموذج 3

نوع النموذج	R	R ²	Q ² LOO	نوع النموذج	R	R ²	Q ² LOO
Original	<u>0.925</u>	<u>0.855</u>	<u>0.783</u>	Original	<u>0.925</u>	<u>0.855</u>	<u>0.783</u>
Random 1	0.564	0.318	-0.172	Random 26	0.273	0.074	-0.743
Random 2	0.421	0.177	-0.445	Random 27	0.443	0.196	-0.505
Random 3	0.588	0.345	-0.114	Random 28	0.225	0.051	-1.020
Random 4	0.572	0.327	-0.254	Random 29	0.405	0.164	-0.345
Random 5	0.405	0.164	-0.497	Random 30	0.362	0.131	-0.653
Random 6	0.832	0.692	0.471	Random 31	0.578	0.334	-0.181
Random 7	0.369	0.136	-0.543	Random 32	0.490	0.240	-0.421
Random 8	0.323	0.104	-0.694	Random 33	0.276	0.076	-0.898
Random 9	0.435	0.189	-0.279	Random 34	0.310	0.096	-0.646
Random 10	0.248	0.061	-0.646	Random 35	0.625	0.390	-0.036
Random 11	0.392	0.153	-0.355	Random 36	0.259	0.067	-0.559
Random 12	0.422	0.178	-0.571	Random 37	0.360	0.130	-0.600
Random 13	0.467	0.218	-0.335	Random 38	0.516	0.266	-0.409

Random 14	0.412	0.170	-0.603	Random 39	0.516	0.266	-0.281
Random 15	0.435	0.189	-0.461	Random 40	0.534	0.286	-0.207
Random 16	0.379	0.144	-0.354	Random 41	0.566	0.320	-0.093
Random 17	0.244	0.060	-0.775	Random 42	0.565	0.319	-0.232
Random 18	0.482	0.232	-0.363	Random 43	0.407	0.166	-0.370
Random 19	0.437	0.191	-0.516	Random 44	0.569	0.324	-0.200
Random 20	0.347	0.120	-0.655	Random 45	0.428	0.183	-0.365
Random 21	0.271	0.073	-0.539	Random 46	0.529	0.280	-0.314
Random 22	0.447	0.200	-0.643	Random 47	0.319	0.102	-0.745
Random 23	0.478	0.228	-0.479	Random 48	0.376	0.141	-0.419
Random 24	0.360	0.130	-0.537	Random 49	0.613	0.376	-0.181
Random 25	0.471	0.222	-0.411	Random 50	0.421	0.178	-0.464

R متوسط	0.445
R² متوسط	0.216
Q²(LOO) متوسط	-0.409
cRp²	0.755

IV-7- التحقق الخارجي من النموذج 3

التحقق الخارجي إجراء ضروري لضمان قوة نموذج QSAR وقدرته التنبؤية حيث يتم باستخدام معايير Tropsha و Golbraikh كما في الجدول (IV-4) التالي:

جدول (IV-4): مقارنة المعايير الإحصائية بمعايير (Tropsha و Golbraikh)

المعيار	القيمة المحسوبة	العتبة
R_{pred}^2	0.903	> 0.5
R_0^2	0.898	> 0.6
$R_0'^2$	0.867	> 0.6
$ R_0^2 - R_0'^2 $	0.0306	< 0.3
$\frac{(R^2 - R_0^2)}{R^2}$	0.0059	< 0.1
$\frac{(R^2 - R_0'^2)}{R^2}$	0.0398	< 0.1
K	1.0605	$0.85 \leq k \leq 1.15$
K'	0.9427	$0.85 \leq K' \leq 1.15$

ومنه يمكن القول أن نموذج QSAR الثالث ، الذي يتم قياسه بواسطة معايير إحصائية مختلفة، مع توقعات الجودة التي وضعها Tropsha و Golbraikh ، وهي معايير معترف بها في مجال نمذجة QSAR. يشير هذا إلى أن النموذج قوي إحصائياً ويعمل بشكل جيد.

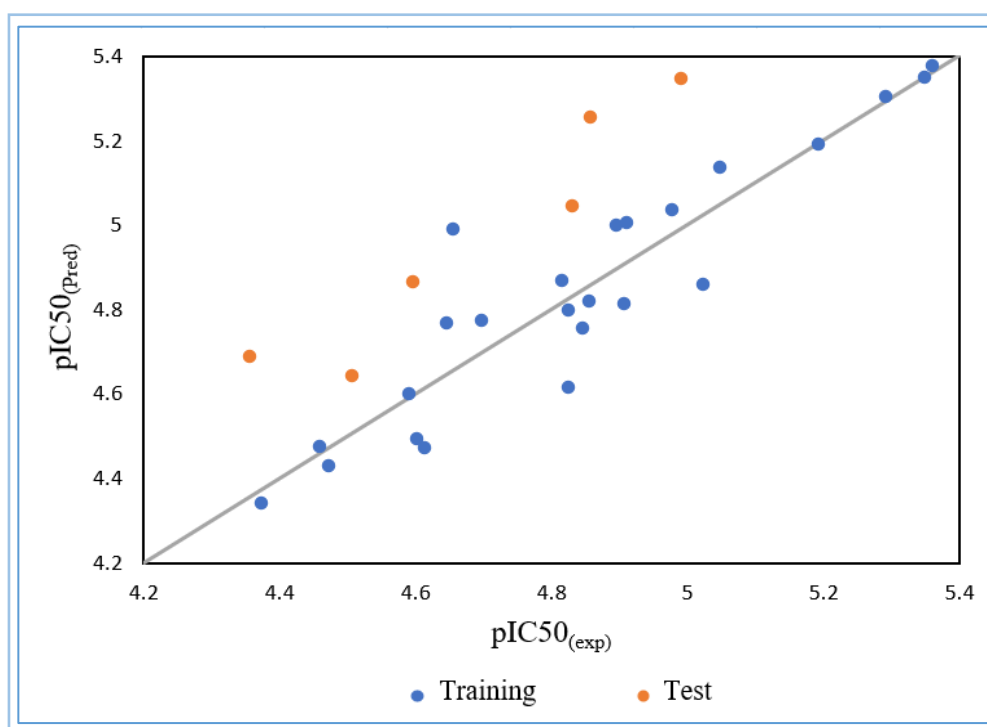
❖ جدول (IV-5) يتضمن القيم التجريبية و المتوقعة بالنموذج 3 للنشاط البيولوجي pIC_{50} وكذلك الفرق بينهما لكل من مجموعتي التدريب و الاختبار، فيتضح جلياً أن قيم مجموعات الاختبار تتوافق بشكل وثيق مع قيم مجموعة التدريب. و أيضاً هناك توافق كبير بين القيم التجريبية $pIC_{50(exp)}$ و المتوقعة $pIC_{50(pred)}$ و هو ما يمكننا أيضاً مشاهدته و استنتاجه من خلال الشكل (IV-3).

جدول (IV-5): القيم التجريبية و المتوقعة بالنموذج 3 للنشاط البيولوجي pIC_{50}

رقم المركب	$pIC_{50}(\text{Pred})$	$pIC_{50}(\text{exp})$	الفرق
1	4.602	4.492	-0.110
2	4.472	4.428	-0.044
3	4.699	4.773	0.074
4	4.460	4.475	0.015
6	4.591	4.600	0.009
8	4.374	4.342	-0.032
9	4.647	4.769	0.122
10	4.896	4.998	0.103
11	4.817	4.866	0.049
12	5.024	4.857	-0.167
13	4.825	4.798	-0.027
17	4.979	5.037	0.058
18	5.194	5.190	-0.004
19	5.349	5.349	0.000
20	5.293	5.304	0.011
21	5.361	5.376	0.015
23	4.826	4.614	-0.212
24	5.048	5.134	0.086
25	4.847	4.754	-0.093
26	4.615	4.472	-0.143
27	4.857	4.818	-0.039
28	4.911	5.005	0.094
29	4.657	4.988	0.332
30	4.908	4.811	-0.097

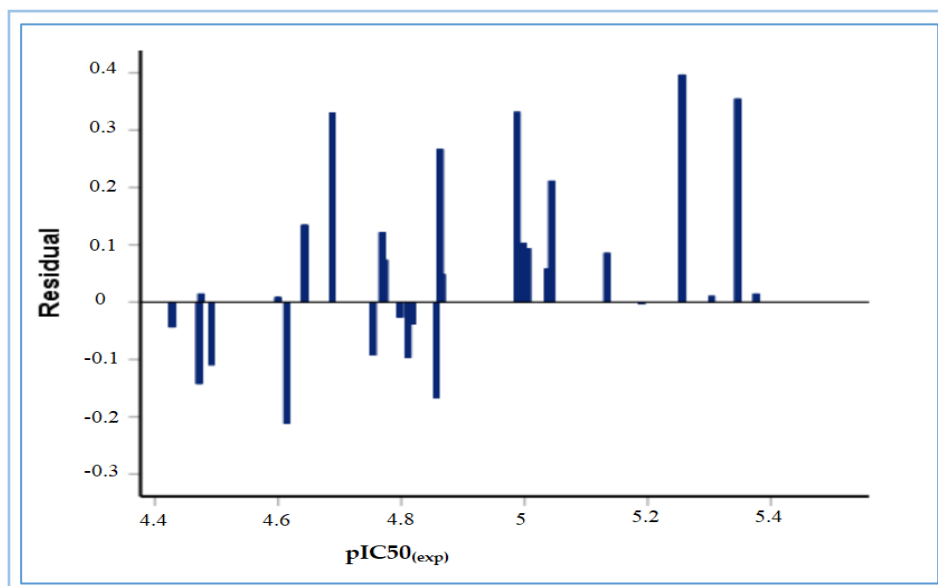
مجموعة التدرجات

مجموعة الاختبار	5	4.357	4.688	0.331
	7	4.508	4.643	0.135
	14	4.597	4.863	0.267
	15	4.832	5.044	0.212
	16	4.991	5.346	0.355
	22	4.859	5.256	0.397



الشكل (3-IV): تمثيل بياني يربط بين القيم المتوقعة للنشاط البيولوجي بدلالة القيم التجريبية.

❖ ومن خلال الشكل (4-IV) والذي يمثل تمثيل بياني يربط بين البقايا المعيارية بدلالة القيم التجريبية. حيث يعتبر توزيع البقايا المعيارية بشكل عشوائي حول الصفر مؤشراً على أن نموذج QSAR يعمل بشكل جيد [9]. وأن أي فرق بين القيم المتنبأ بها والقيم التجريبية (pIC50) عشوائي وليس بسبب تحيز منهجي في النموذج.



الشكل (4- IV): تمثيل بياني يربط بين القيم المتبقية (البقايا المعيارية) بدلالة القيم التجريبية.

8-IV- مجال التطبيق (Applicability Domain)

حتى بعد إجراء التحقق الداخلي والخارجي للنموذج، لا يمكن الجزم بأن نموذج QSAR هذا موثوق لفحص المركبات الجديدة إلا إذا تم تحديد مجال قابلية تطبيقه. عادةً يُستخدم كل من:

8-IV-1- قيمة الرافعة (Leverage): رمزها h وتمثل تأثير كل مركب على النموذج. كلما زادت قيمة

الرافعة للمركب، زاد تأثيره على النموذج. و تحسب لكل مركب بالعلاقة التالية :

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

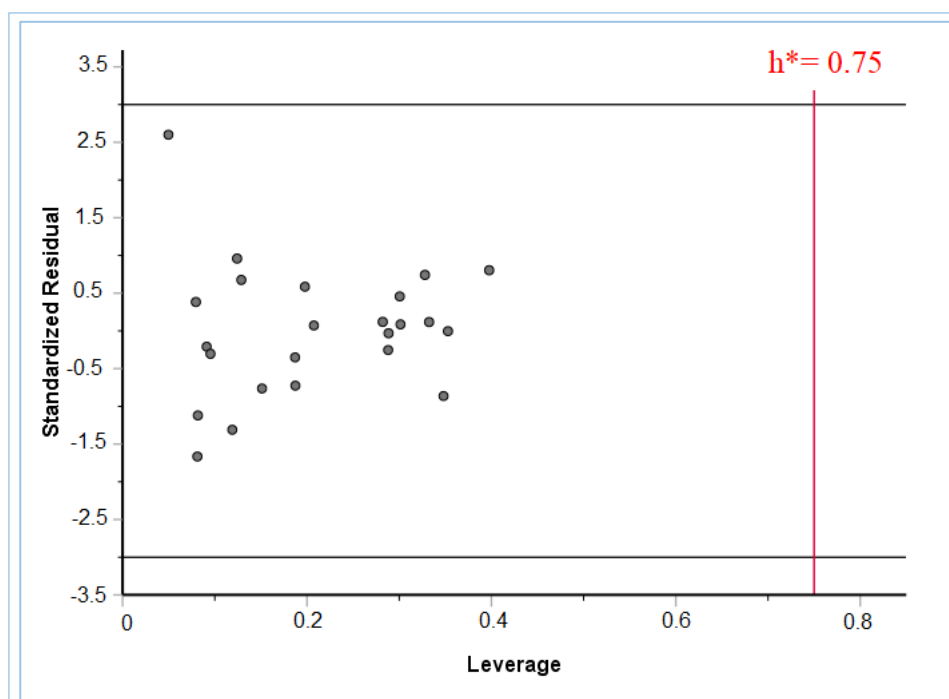
حيث يُمثل X مصفوفة الوصف (descriptor matrix) و X^T هو مصفوفة الوصف المعكوسة. يتضمن المجال الرافعة العتبة h^* ، و التي تحسب بالعلاقة الموالية:

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

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

IV-8-2- مخطط ويليامز (Williams Plot): يُعرف مخطط ويليامز بأنه الرسم البياني للبقايا المعيارية مقابل الرافعة (h) ، في هذا المخطط، تحدد خطان أفقيان وخط عمودي واحد منطقة آمنة بينهم. تعتبر المركبات التي تحتوي على قيم بقايا معيارية أكبر من 3 وحدات انحراف معياري وقيم رافعة أعلى من قيمة ر الرافعة العتبة (h^*) قيم شاذة [10-11].

تعرض نتائج تحليل مجال التطبيق لنموذج QSAR باستخدام الرسم البياني للرافعات و البقايا المعيارية في الشكل (5-IV).



الشكل (5-IV): مخطط ويليامز يوضح البقايا المعيارية والرافعات لنموذج QSAR

تم تحديد مجال التطبيق داخل مدى يتراوح بين $3.0 \pm$ البقايا المعيارية ، وتم حساب قيمة الرافعة العتبة ($h^*=0.75$) ، وهو ما يعكس الحد الذي يتم فيه استبعاد المركبات كمتطرفة. أظهرت النتائج أن كل المركبات تقع ضمن المجال ولا وجود لقيم متطرفة، ولم يتم العثور على أي مركب يتجاوز الرافعة العتبة المحددة، مما يدل على موثوقية تنبؤات نموذج MLR-QSAR وقدرته على التنبؤ بفعالية بالخصائص الكيميائية للمركبات ضمن مجال التطبيق المحدد.

IV-9- تصميم مركبات جديدة

الهدف الأساسي من إنشاء نموذج QSAR هو تصميم مركبات جديدة تمتلك فعالية مضادة للانتشار سرطان الثدي بقيمة pIC_{50} أكبر من مركبات السلسلة ، وذلك استناداً إلى الخصائص البنوية (الواصفات المشاركة في النموذج 3) وخصائص المركب 21 الذي تم استخدامه كقالب (أكثر جزيء نشط في قاعدة البيانات)، كما هو موضح في الجدول الشكل (2-IV).

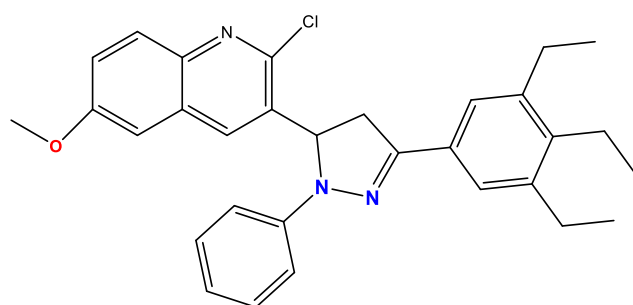
حيث أنه من خلال معادلة النموذج 3

$$pIC_{50} = 3.965 + 4.352 \times 10^{-2} \times \text{Log P} + 6.353 \times 10^{-2} \times \text{Pol} - 0.301 \times E_{LUMO} + 0.185 \times E_{GAP} - 0.234 \times \text{Topological Diameter}$$

المعامل الموجب لـ Log P (للمنموذج 3) يدل على أن زيادة ألفة الدهون لمشتقات الكينولين تؤدي إلى زيادة النشاط البيولوجي أي IC_{50} أقل.

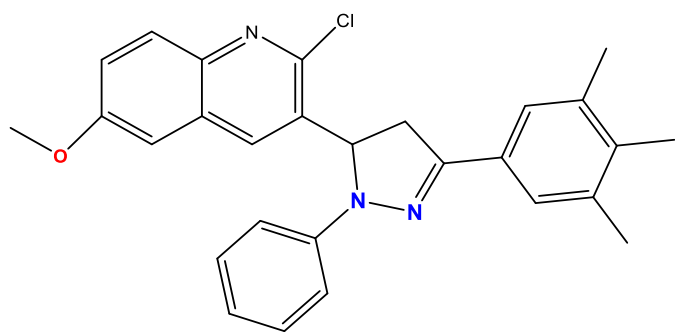
لذلك نقترح استبدال المجموعات القطبية (الميثوكسي $-OCH_3$ و نيترو $-NO_2$) بمجموعات غير قطبية مثل ($-H$ ، $-C_2H_5$ ، $-CH_3$ ، ...)

و الشكل (6-IV) يجوي بني مصممة لمشتقات الكينولين يُعتقد أن لها فعالية أفضل، ولتأكد من ذلك لابد من حساب pIC_{50} من خلال تعويض قيم الواصفات المستقلة (Log P ، Pol ، E_{LUMO} ، E_{GAP} ، Topological Diameter) في (للمنموذج 3) وكانت قيم pIC_{50} .



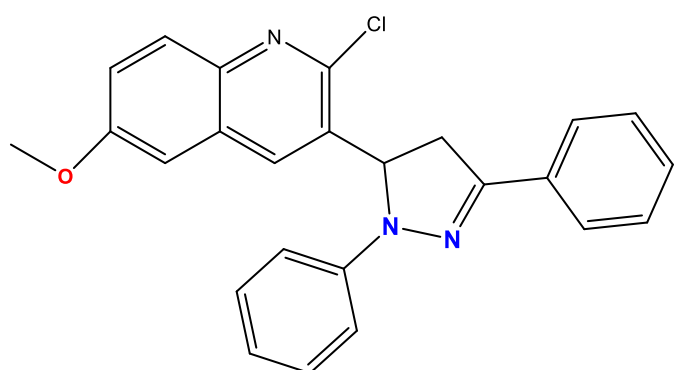
المركب 1

$pIC_{50}=5.51$



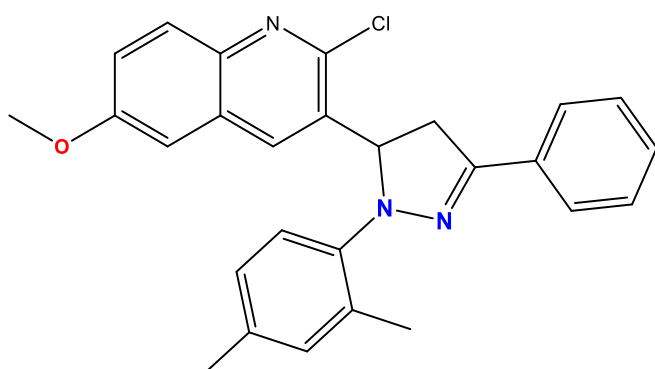
المركب 2

pIC50=5.35



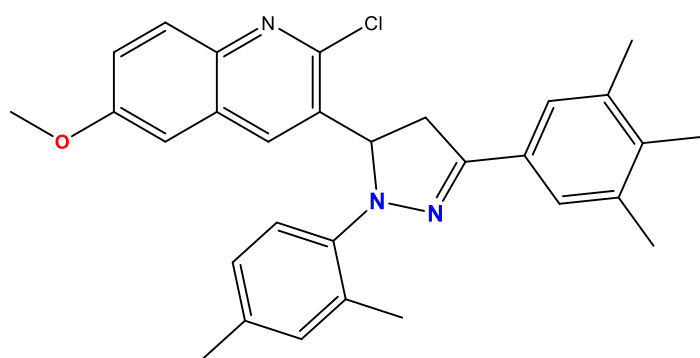
المركب 3

pIC50=5.25



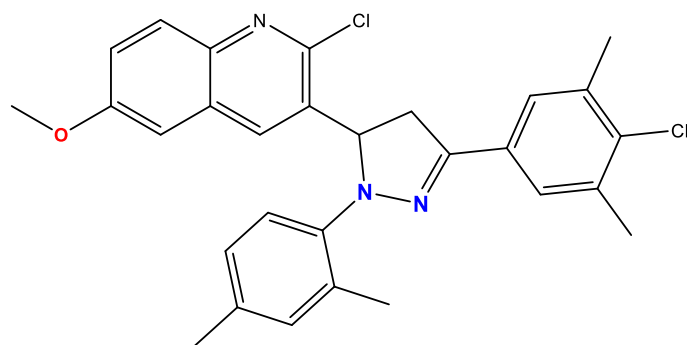
المركب 4

pIC50=5.50



المركب 5

pIC50=5.591



المركب 6

pIC₅₀=5.661

الشكل (6-IV) : بني مصممة لمشتقات الكينولين

المراجع

1. Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of immunological methods*, 65(1-2), 55-63.
2. Denizot, F., & Lang, R. (1986). Rapid colorimetric assay for cell growth and survival: modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability. *Journal of immunological methods*, 89(2), 271-277.
3. Thabrew, M. I., Hughes, R. D., & McFarlane, I. G. (1997). Screening of hepatoprotective plant components using a HepG2 cell cytotoxicity assay. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 49(11), 1132-1135.
4. Hagra, M., El Deeb, M. A., Elzahabi, H. S., Elkaeed, E. B., Mehany, A. B., & Eissa, I. H. (2021). Discovery of new quinolines as potent colchicine binding site inhibitors: Design, synthesis, docking studies, and anti-proliferative evaluation. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 36(1), 640-658.
5. Rudrapal, M., & Chetia, D. (2016). QSAR study of trioxane derivatives as antimalarial agents. *Curr Trends Pharm Res*, 3(1), 1-17.
6. Islama, M. J., Kumberb, A., Sarkera, N., Paulc, S., & Zannatb, A. (2019). The prediction and theoretical study for chemical reactivity, thermophysical and biological activity of morpholinium nitrate and nitrite ionic liquid crystals: A DFT study. *interactions*, 20, 21.
7. Zhokhova, N. I., Baskin, I. I., Palyulin, V. A., Zefirov, A. N., & Zefirov, N. S. (2003). Fragmental descriptors in QSPR: application to molecular polarizability calculations. *Russian chemical bulletin*, 52, 1061-1065.
8. Khanna, V., & Ranganathan, S. (2009, December). Physicochemical property space distribution among human metabolites, drugs and toxins. In *BMC bioinformatics* (Vol. 10, pp. 1-18). BioMed Central.

9. Adeniji, S. E., Uba, S., Uzairu, A., & Arthur, D. E. (2019). A derived QSAR model for predicting some compounds as potent antagonist against mycobacterium tuberculosis: a theoretical approach. *Advances in preventive medicine*, 2019.
10. Lemaoui, T., Darwish, A. S., Attoui, A., Hatab, F. A., Hammoudi, N. E. H., Benguerba, Y., ... & Alnashef, I. M. (2020). Predicting the density and viscosity of hydrophobic eutectic solvents: Towards the development of sustainable solvents. *Green Chemistry*, 22(23), 8511–8530.
11. Derki, N. E. H., Kerassa, A., Belaidi, S., Derki, M., Yamari, I., Samadi, A., & Chtita, S. (2024). 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*, 29(4), 822.

الخلاصة العامة



الخلاصة

تُستخدم مشتقات الكينولين على نطاق واسع في تصنيع العديد من الأدوية، بما في ذلك المضادات الحيوية ومضادات الملاريا ومضادات الالتهابات، وقد أظهرت هذه الدراسة إمكانيات هائلة لمشتقات الكينولين كعوامل علاجية جديدة لسرطان الثدي. فقد تم إجراء دراسة ثنائية الأبعاد 2D-QSAR على 30 مشتقا من الكينولين لديهم نشاط بيولوجي ضد تكاثر خلايا سرطان الثدي (MCF-7). حيث قمنا في البداية بجمع مجموعة من الواصفات الجزيئية الفيزيو-كيميائية باستعمال برنامج Hyperchem، SwissADME... بينما استخدمنا برنامج Gaussian 09 لاستخراج الواصفات الجزيئية الإلكترونية و الطاقوية، وذلك من خلال استخدام نظرية الدالة الوظيفية و بواسطة القاعدة التالية: (DFT/ B3LYP/6-31G (d,p).

في المرحلة الأولى من هذه الدراسة، قمنا بتحليل العلاقة بنية-فعالية، حيث تضمنت دراسة تأثير بعض الخصائص الفيزيو-كيميائية على التوافر الحيوي الفموي، عبور الغشاء السيتوبلازمي و الامتصاص المعوي... ووجدنا أن:

- المركب 21 له أعلى طاقة HOMO، مما يدل على ميوله النيكلوفيلي القوي. كما كان للمركب 19 أقل طاقة LUMO، مما يدل على ميوله الإلكتروليفي القوي، وتمتع المركب 19 بأعلى تفاعلية كيميائية بسبب أصغر فرق طاقة والذي قدر بـ 0.536 eV. فطاقات E_{HOMO} و E_{LUMO} تُقدم توقعات حول السلوك الكيميائي لهذه المركبات.

- كذلك تُعد خاصية الكره للدهون خاصية كيميائية هامة تؤثر بشكل كبير على سلوك الجزيء في الجسم، بما في ذلك قابليته للذوبان والامتصاص والتوزيع والاستقلاب والإطراح والنشاط الدوائي، تلعب هذه الخاصية دورًا رئيسيًا في تحديد التوافر الحيوي الفموي للأدوية ومن خلال نتائج معامل التوزيع وجدنا أن:

المركب 4 يمتلك أدنى معامل تجزئة ($\text{LogP} = 1.365$)، مما يجعله أكثر المركبات قابلية للذوبان في الماء. فمن المرجح أن يكون لهذا المركب توافر حيوي فموي ضعيف بسبب قابليته العالية للذوبان في الماء وصعوبة عبوره للغشاء السيتوبلازمي. و المركب 17 يمتلك أعلى معامل تجزئة ($\text{LogP} = 4.55$)، مما يجعله أكثر المركبات قابلية للذوبان في الدهون. فمن المرجح أن يكون لهذا المركب توافر حيوي فموي جيد بسبب قابليته العالية للذوبان في الدهون وسهولة امتصاصه المعوي.

- ولاحظنا أيضا أن المركب 21 يتميز بأكثر مساحة مستقطبة TPSA (157.050Å^2) وأكثر عدد ذرات مكتسبة للهيدروجين. لذلك يمكننا القول إن إمتلاكه لهذه الخصائص هو ما جعله الأكثر نشاط في السلسلة (أعلى قيمة pIC_{50} أي التركيز التثبيطي النصفى الأقل). وكذلك له 9 روابط قابلة للدوران، و التي تعتبر مقياس مرونة الجزيء.

أما في المرحلة الثانية، فقمنا بدراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية QSAR، أي تطوير نموذج QSAR قابل للتنبؤ بقيمة pIC_{50} . فبعد جمع الواصفات التي قمنا بحسابها بواسطة البرامج المذكورة آنفاً و باستخدام طريقة RML المتاحة في برنامج XLSTAT تم تطوير 5 نماذج QSAR.

حيث أن الخمس نماذج يتميزون بقيم للمعاملات الإحصائية تقع ضمن المجالات المرغوبة والجيدة، حيث كانت r و r^2 وكذلك R^2_{adj} قيمهم قريبة من 1. و لديهم أيضاً قيم المعامل F تتراوح بين -21.288 و 28.257 و هذه القيم المحسوبة أكبر من قيم العتبة في جدول Fisher. وكذلك لهم قيم $RMSE$ منخفضة جداً، مما يؤكد الأداء الأفضل للنماذج المختارة.

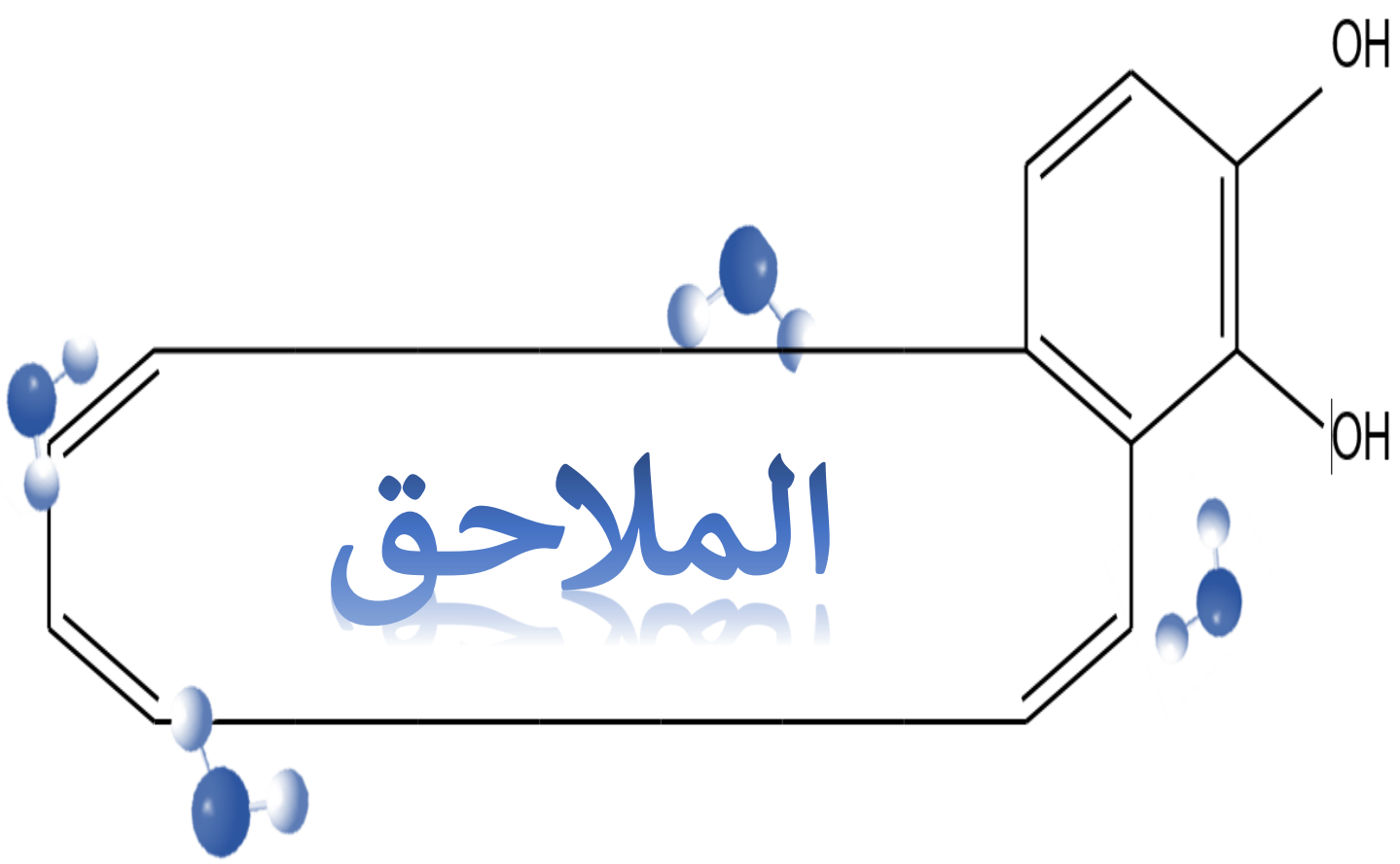
و لكن هذا لا يكفي في التحقق الداخلي، فلابد من إجراء إختبار التخليط العشوائي على النماذج الخمس لـ QSAR، حيث تم خلط المتغيرات المستقلة لكل معادلة نموذج مع القيم التجريبية للنشاط البيولوجي pIC_{50} 50 مرة.

ونتيجة لذلك، وجدنا أن النموذج 3 هو الوحيد الذي تحققت فيه الشروط وكانت قيم (R^2 ; Q^2) أكبر من قيم النماذج العشوائية الخمسين و لديه $R_p^2=0.755$ ، أي أن إنشاؤه لم يكن محض صدفة.

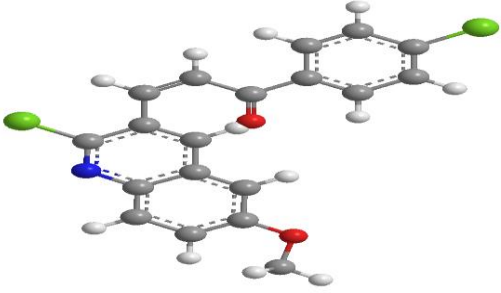
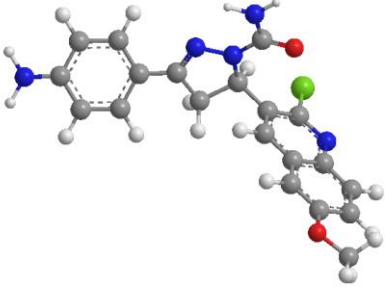
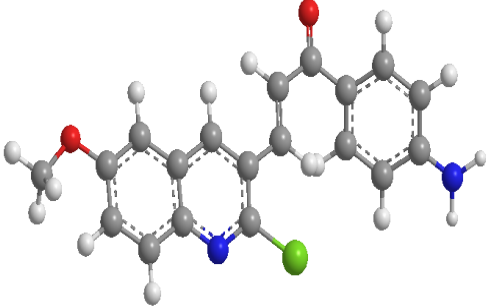
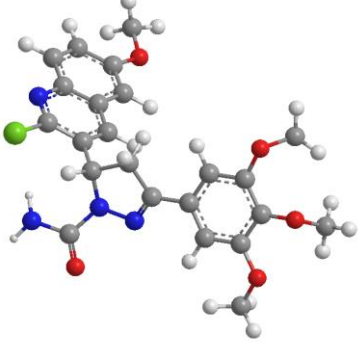
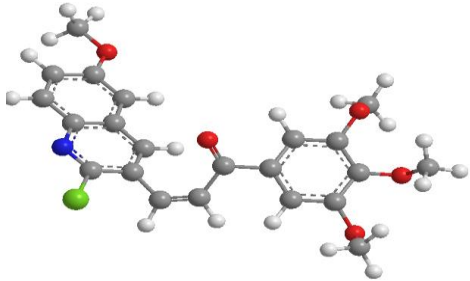
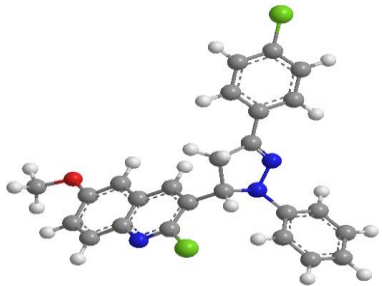
على الرغم من فائدة التحقق الداخلي في التحقق من التناسق الداخلي للنموذج، إلا أنه أقل دقة من التحقق الخارجي الذي يستخدم مجموعة الإختبار 20%. حيث تم حساب معايير Tropsha و Golbraikh، وهي معايير معترف بها في مجال نمذجة QSAR. ووجدنا أن النموذج 3 قوي إحصائياً ويعمل بشكل جيد. حتى بعد إجراء التحقق الداخلي والخارجي للنموذج 3، لا يمكن الجزم بأن نموذج QSAR هذا موثوق لفحص المركبات الجديدة إلا إذا تم تحديد مجال قابلية تطبيقه. فأظهرت النتائج أن كل المركبات تقع ضمن المجال ولا وجود لقيم متطرفة، ولم يتم العثور على أي مركب يتجاوز الرافعة العتبة المحددة، مما يدل على موثوقية تنبؤات نموذج MLR-QSAR وقدرته على التنبؤ بفعالية بالخصائص الكيميائية للمركبات ضمن مجال التطبيق المحدد.

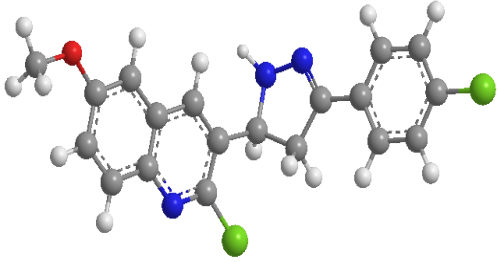
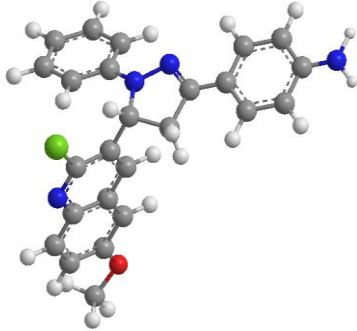
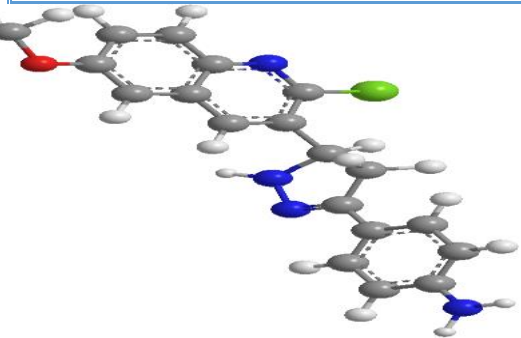
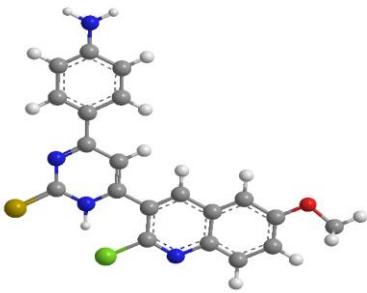
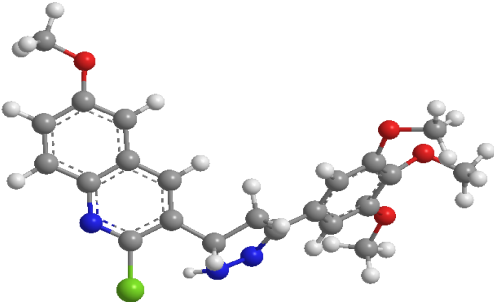
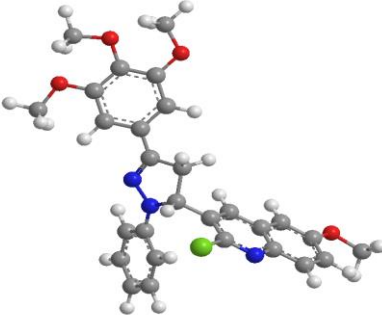
وكمرحلة أخير في هذه الدراسة، واستناداً إلى الخصائص البنوية (الواصفات المشاركة في النموذج 3) وخصائص المركب 21 الذي تم استخدامه كقالب (أكثر جزيء نشط في قاعدة البيانات)، قمنا بتصميم مركبات جديدة لها فعالية أفضل أي pIC_{50} أكبر من مركبات السلسلة.

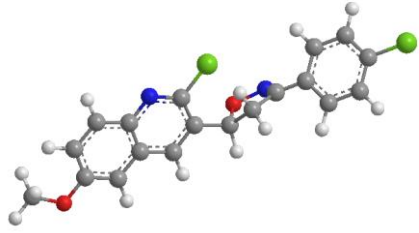
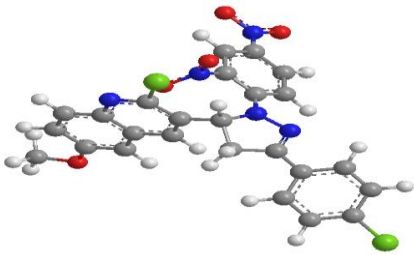
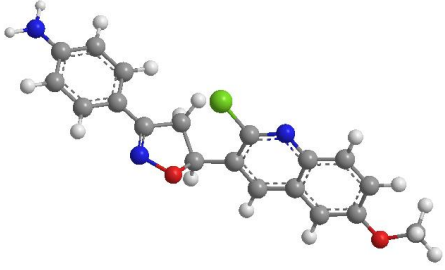
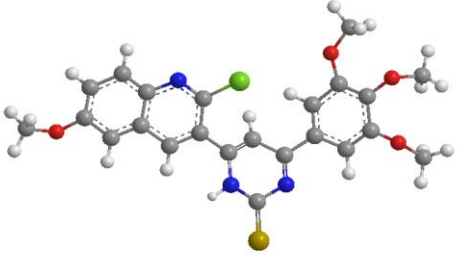
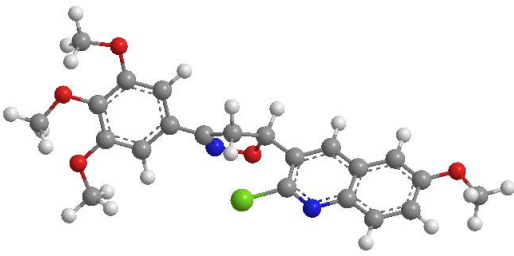
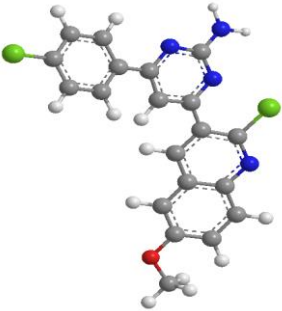
الملاحق

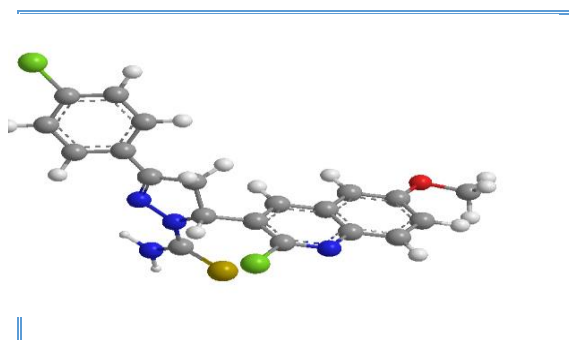
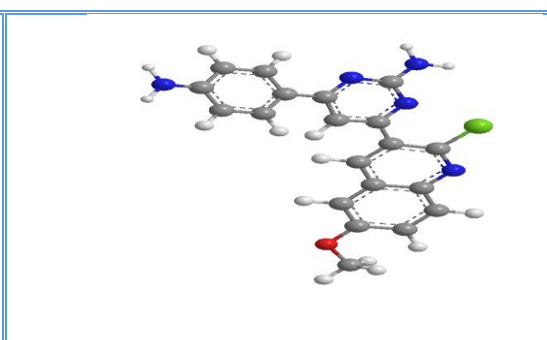
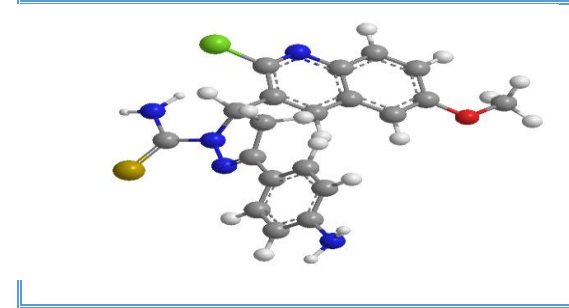
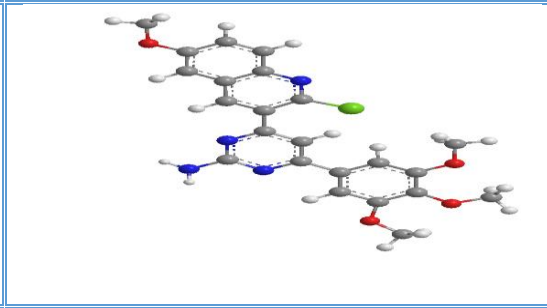
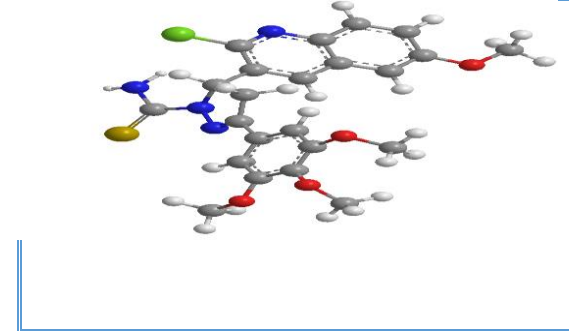
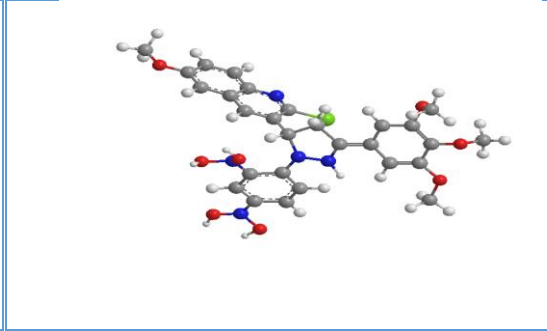
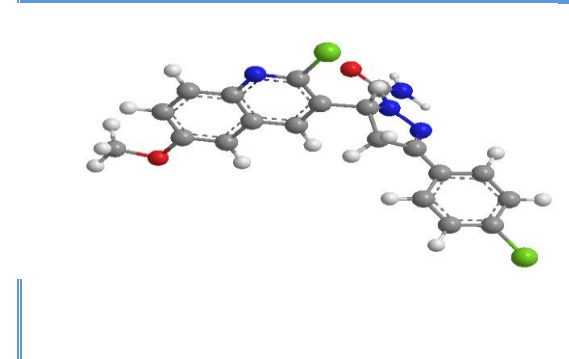
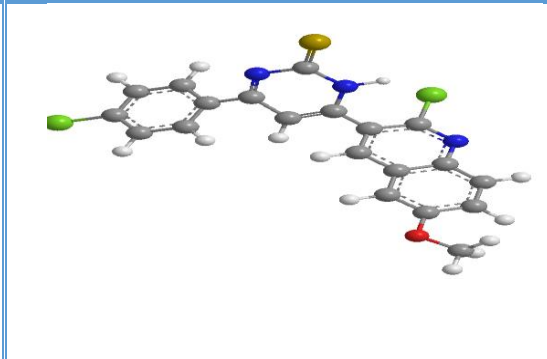


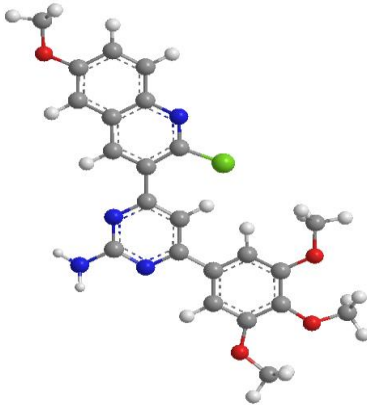
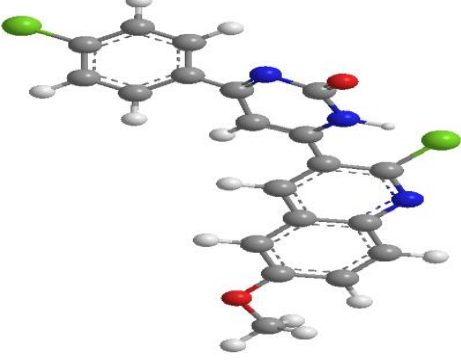
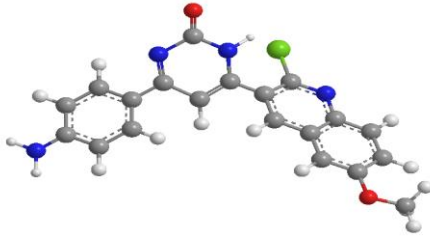
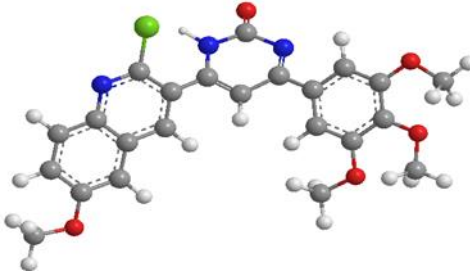
الملحق 01: البنية 3D لمشتقات الكينولين

<p>(E) -3-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)-1-(4-chlorophenyl)prop-2-en-1-one (1).</p>	<p>3-(4-Aminophenyl)-5-(2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxamide (14).</p>
	
<p>(E) -1-(4-Aminophenyl)-3-(2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)prop-2-en-1-one (2).</p>	<p>5-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxamide (15).</p>
	
<p>(E) -3-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one (3).</p>	<p>2-Chloro-3-[3-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-4,5-dihydro-1Hpyrazol-5-yl]-6-methoxyquinoline (16)</p>
	

2-Chloro-3- [3-(4-chlorophenyl) -4,5-dihydro-1H-pyrazol-5- yl] -6-methoxyquinoline (4).	. 4- [5-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl) -1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]aniline (17).
	
4- [5-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl) -4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]aniline (5).	2-Chloro-6-methoxy-3- [1-phenyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl) -4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl]quinoline (18).
	
2-Chloro-6-methoxy-3- [3-(3,4,5-trimethoxyphenyl) -4,5- dihydro-1H-pyrazol-5-yl]quinoline (6).	2-Chloro-3- [3-(4-chlorophenyl) -1-(2,4-dinitrophenyl) -4,5- dihydro-1H-pyrazol-5-yl] -6-methoxyquinoline (19).
	
5-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl) -3-(4-chlorophenyl) - 4,5-dihydroisoxazole (7).	4- [5-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl) -1-(2,4-dinitrophenyl) -4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]aniline (20)

	
<p>4- [5-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]aniline (8)</p>	<p>2-Chloro-3- [1-(2,4-dinitrophenyl) -3-(3,4,5-trimethoxyphenyl) -4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl] -6-methoxyquinoline (21)</p>
	
<p>5-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl) -3-(3,4,5-trimethoxyphenyl) -4,5-dihydroisoxazole(9)</p>	<p>6-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl) -4-(4-chlorophenyl) -pyrimidine-2(1H) -thione (22).</p>
	
<p>5-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl) -3-(4-chlorophenyl) - 4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide (10).</p>	<p>4-(4-Aminophenyl) -6-(2-chloro-6-methoxyquinolin-3- yl)pyrimidine-2(1H) -thione (23).</p>

	
<p>3-(4-Aminophenyl)-5-(2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide (11)</p>	<p>6-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidine-2(1H)-thione (24).</p>
	
<p>5-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide (12)</p>	<p>4-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)-6-(4-chlorophenyl)-pyrimidin-2-amine (25).</p>
	
<p>5-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)-3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxamide (13).</p>	<p>4-(4-Aminophenyl)-6-(2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)pyrimidin-2-amine (26).</p>
	

4-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl) -6-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amine (27).	6-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl) -4-(4-chlorophenyl) - pyrimidin-2(1H)-one (28).
 A 3D ball-and-stick model of compound 27. It features a central pyrimidine ring substituted at the 2-position with a 4-(2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl) group and at the 6-position with a 3,4,5-trimethoxyphenyl group. The atoms are color-coded: carbon (grey), oxygen (red), nitrogen (blue), and chlorine (green).	 A 3D ball-and-stick model of compound 28. It features a central pyrimidine ring substituted at the 2-position with a 6-(2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl) group and at the 4-position with a 4-chlorophenyl group. The atoms are color-coded: carbon (grey), oxygen (red), nitrogen (blue), and chlorine (green).
4-(4-Aminophenyl) -6-(2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)pyrimidin-2(1H) -one (29).	6-(2-Chloro-6-methoxyquinolin-3-yl) -4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2(1H) -one (30)
 A 3D ball-and-stick model of compound 29. It features a central pyrimidine ring substituted at the 2-position with a 4-(4-aminophenyl) group and at the 6-position with a 2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl group. The atoms are color-coded: carbon (grey), oxygen (red), nitrogen (blue), and chlorine (green).	 A 3D ball-and-stick model of compound 30. It features a central pyrimidine ring substituted at the 2-position with a 6-(2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl) group and at the 4-position with a 3,4,5-trimethoxyphenyl group. The atoms are color-coded: carbon (grey), oxygen (red), nitrogen (blue), and chlorine (green).

الملحق 02: جدول اختبار فيشر

		n1 : degrés de liberté du numérateur																
		n2 : degrés de liberté du dénominateur																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
1	161.45	199.50	215.71	224.58	230.16	233.99	236.77	238.88	240.54	241.88	242.98	243.90	244.69	245.36	245.95	246.47	246.92	
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40	19.40	19.41	19.42	19.42	19.43	19.43	19.44	
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.76	8.74	8.73	8.71	8.70	8.69	8.68	
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.94	5.91	5.89	5.87	5.86	5.84	5.83	
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.70	4.68	4.66	4.64	4.62	4.60	4.59	
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.03	4.00	3.98	3.96	3.94	3.92	3.91	
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.60	3.57	3.55	3.53	3.51	3.49	3.48	
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.31	3.28	3.26	3.24	3.22	3.20	3.19	
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.10	3.07	3.05	3.03	3.01	2.99	2.97	
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.94	2.91	2.89	2.86	2.85	2.83	2.81	
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.82	2.79	2.76	2.74	2.72	2.70	2.69	
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.72	2.69	2.66	2.64	2.62	2.60	2.58	
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.63	2.60	2.58	2.55	2.53	2.51	2.50	
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.57	2.53	2.51	2.48	2.46	2.44	2.43	
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.51	2.48	2.45	2.42	2.40	2.38	2.37	
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.46	2.42	2.40	2.37	2.35	2.33	2.32	
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.41	2.38	2.35	2.33	2.31	2.29	2.27	
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.37	2.34	2.31	2.29	2.27	2.25	2.23	
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.34	2.31	2.28	2.26	2.23	2.21	2.20	
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.31	2.28	2.25	2.22	2.20	2.18	2.17	
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37	2.32	2.28	2.25	2.22	2.20	2.18	2.16	2.14	
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34	2.30	2.26	2.23	2.20	2.17	2.15	2.13	2.11	

اللَّهُمَّ صَلِّ وَسَلِّمْ وَبَارِكْ عَلَى نَبِيِّكَ مُحَمَّدٍ وَعَلَى آلِهِ وَصَحْبِهِ أَجْمَعِينَ