



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الشهيد حمه لخضر - الوادي

كلية العلوم الدقيقة

قسم الكيمياء

مذكرة تخرج لنيل شهادة ماستر أكاديمي في الكيمياء

تخصص: كيمياء عضوية

من إعداد:

دويمي عطية

شعباني رمضان

اليمان أحمد

رقم الترتيب:.....
رقم التسلسل:.....

تحت عنوان:

نمذجة جزيئية لمشتقات Benzimidazole

بإستعمال QSAR والإلتحام الجزيئي

نوقشت يوم: 2022/06/14

أمام لجنة المناقشة:

اسم ولقب الأستاذ	رتبة الأستاذ	جامعة الأستاذ
عادل محمد مصباحي	أستاذ مساعد قسم "أ"	جامعة الوادي
بوشقرة سماح	أستاذ محاضر قسم "ب"	جامعة الوادي
كراسع عائشة	أستاذ محاضر قسم "أ"	جامعة الوادي

رئيسا

ممتحنا

مؤطرا

السنة الجامعية: 2022/2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



إهداء

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

نهدي ثمرة جهدنا هذا

إلى " أمي الحبيبة "

إلى "أبي الغالي"

إلى

الاستاذة المشرفة كراسع عائشة

إلى زملائنا في الدراسة

وإلى كل من يعرفنا من قريب أو بعيد



شعباني - دويمي - اليمان

شكر وتقدير

الحمد لله حمدا يليق بسلطانه العظيم وبوجهه الكريم حمدا كثيرا طيبا مباركا فيه

اللهم لك الحمد حتى ترضى ولك الحمد إذا رضيت ولك الحمد بعد الرضى

و الصلاة والسلام على أشرف المرسلين وخاتم النبيين سيدنا محمد وعلى آله وصحبه أجمعين

و عملا بقول سيد الخلق : " من لم يشكر الناس لا يشكر الله "

نتوجه بجزيل الشكر والامتنان إلى كل من ساعدنا من قريب أو من بعيد على إنجاز هذا العمل وفي

تيسير ما واجهناه من صعوبات، ونخص بالذكر الأستاذة **كراسع عائشة** التي لم تبخل علينا بتوجيهاتها

ونصائحها القيمة التي كانت عوننا لنا في إتمام هذا البحث كما نتقدم بجزيل الشكر لكل من الأستاذة

بوشقرة سماح و الأستاذ **عادل محمد مصباحي** لقبولهم عضوية لجنة المناقشة ونختم شكرنا

الخالص لجميع أفراد عائلاتنا والزملاء في هذه الدفعة.



شعباني - دويمي - اليمان

الملخص

في هذه الدراسة ، تم تطوير نموذجين QSAR لـ 23 مشتقا لـ Benzimidazoles لديهم نشاط بيولوجي ضد مرض الزهايمر باستخدام طريقة الإنحدار الخطي (MLR). تم حساب الواصفات المستخدمة بواسطة طريقة نظرية الكثافة الوظيفية (DFT/B3LYP/ 6-31G d') لبرنامج Gaussian09، وكذلك برنامج Hyperchem، وswissADME..... وتم تقييم قدرة التنبؤ لنماذج QSAR بواسطة طريقة (LOO) وقد لوحظ وجود ارتباط بين قيم النشاط التجريبي والمتوقع ، مما يدل على الجودة العالية لنماذج QSAR المتحصل عليها. وكان الهدف الثاني لدراستنا هو استخدام طرق النمذجة الجزيئية، وتحديد الإلتحام الجزيئي لدراسة الأنماط المحتملة للتفاعل بين إنزيمي AChE و BuChE و مشتقات Benzimidazole. وأخيرا تم التنبؤ بالحركية الدوائية للمركبات أي تأثير الكائن الحي على الدواء خلال حركته داخل الجسم عبر أربع مراحل تعرف بـ ADME، و تم ذلك عن طريق دراسة خاصية التشبه بالأدوية druglikeness و كذلك التنبؤ بإحتمالية الإمتصاص المعوي HIA و النفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغي (BBB). الكلمات المفتاحية: الإلتحام الجزيئي ، مرض الزهايمر، ADME ، QSAR ، خاصية التشبه بالأدوية ، Benzimidazole.

Abstract

In this study, two QSAR models were developed using the MLR method for 23 benzimidazoles with activity anti-Alzheimer. The descriptors used were calculated by DFT/ B3LYP/6-31G' method in Gaussian09 program, Hyperchem, swissADME The prediction ability of these QSAR models were evaluated by (LOO) method. A correlation was observed between the experimental and predicted activity values, which indicates the high quality of QSAR models obtained.

The second objective of our study was to use molecular modeling (docking molecular), to study the possible types of interaction between AChE and BuChE enzymes and 23 benzimidazole derivatives.

Finally, the pharmacokinetics of the compounds were predicted, i.e. the effect of the organism on the drug during its movement inside the body through 4 stages known as ADME, and this was done by studying the drug-likeness property, as well as predicting the probability of intestinal absorption (HIA) and Permeability across the blood-brain barrier (BBB).

Keywords : molecular docking , Anti-Alzheimer , ADME QSAR , drug-likeness property , Benzimidazole.

الصفحة	المحتوى
I	الإهداء
II	الشكر والعرفان
III	الملخص
IV	الفهرس
VIII	قائمة الأشكال
IX	قائمة الجداول
X	قائمة المختصرات
1	مقدمة عامة
الجزء النظري	

الفصل الأول: عموميات حول مرض الزهايمر

6	1-I مقدمة
7	2-I. أعراض داء الزهايمر
7	3-I. أسباب وعوامل خطر مرض الزهايمر
7	4-I. بيولوجيا مرض الزهايمر
9	5-I. آلية عمل إنزيمي الكولينستراز (AChE) و (BuChE)
11	6-I. الانزيمات
12	7-I. أنواع مثبطات الإنزيم Types of Enzyme inhibitors
12	1-7-I. المثبط التنافسي Competitive inhibitor
12	2-7-I. المثبط اللاتنافسي Uncompetitive Inhibitor
13	3-7-I. المثبط غير التنافسي Noncompetitive Inhibitor
13	1-3-7-I. المثبط غير التنافسي العكسي Reversible noncompetitive

	inhibitor
14	Irreversible 2-3-7-I المثبط غير التنافسي غير العكسي noncompetitive inhibitor
15	8-I البروتينات
15	1-8-I الدور البيولوجي للبروتينات
16	9-I البنزيميدازول و مشتقاته
16	10-I الأنبشطة البيولوجية لمشتقات Benzimidazole
17	1-10-I الفعالية المضادة للحراثيم
17	2-10-I الفعالية المضادة للسرطان
18	3-10-I الفعالية المضادة لإرتفاع ضغط الدم
19	4-10-I الفعالية المضادة للإلتهابات
19	5-10-I الفعالية المضادة للأكسدة
20	6-10-I الفعالية المضادة للتخثر
21	7-10-I الفعالية المضادة للسكري
22	8-10-I الفعالية المضادة للإكتئاب

الفصل الثاني: العلاقة الكمية: بنية-فعالية و الإلتحام الجزيئي

27	1- II مقدمة
28	2- II تعريف QSAR
28	3- II تاريخ QSAR
29	4- II تطبيقات QSAR
29	5- II مبدأ QSAR
30	6- II الواصفات الجزيئية
31	1- 6- II واصفات أحادية الأبعاد 1
31	2- 6- II واصفات ثنائية الأبعاد 2D

31	II 6-3- واصفات ثلاثية الأبعاد 3D
31	II 6-4- واصفات رباعية الأبعاد 4D
32	II 7-7- عموميات حول القياسات الكيميائية
32	II 7-1- طريقة الانحدار الخطي المتعدد (MLR)
33	II 7-2- إختبارات مهمة
33	II 7-2-1- معامل الارتباط الخطي (r)
33	II 7-2-2- معامل التحديد (R^2)
34	II 7-2-3- معامل التحديد المعدل R^2 adj
34	II 7-2-4- الانحراف المعياري (SD)
34	II 7-2-5- معامل الارتباط عبر التحقق (R_{cv}^2)
34	II 7-2-6- اختبار Fisher (F)
35	II 7-2-7- معامل التنبؤ (Q2)
35	II 7-3- التحقق من النموذج
36	II 8-8- تقنية الإلتحام الجزيئي molecular docking
36	II 8-1- الخطوات الأساسية للإلتحام الجزيئي
37	II 8-2- تحديد الهياكل ثلاثية الأبعاد (3D) لكل من المستقبل والربطة
37	II 8-3- تحضير المستقبل والربطة
38	II 8-4- التنبؤ والتقييم
38	II 8-5- أنماط التفاعلات المحتملة بين الربطة والمستقبل
39	II 8-6- البرامج المستخدمة في الإلتحام

الجزء التطبيقي

الفصل الثالث: دراسة QSAR لمشتقات Benzimidazole

45	III 1-1- مقدمة
45	III 2-2- الأجهزة والبرامج المستعملة
45	III 2-1- الأجهزة

45	III-2-2- البرامج
45	III -3- المعطيات التجريبية
50	III -4- طريقة العمل و إستخراج الواصفات الجزئية
54	III -5- دراسة العلاقة الكمية بنية - فعالية QSAR
57	III -6- التحقق من نموذج QSAR

الفصل الرابع: دراسة آلية تثبيط المركبات لإنزيمي AChE و BuChE

65	IV -1- مقدمة
65	IV -2- طريقة العمل
65	IV -1-2- تحضير البنية الثلاثية للربطة
65	IV -2-2- تحضير البنية الثلاثية للمستقبل
67	IV -3-2- الكشف عن الفجوات الموجودة في المستقبل
69	IV -2- 4 تقييم مدى كفاءة البرنامج المستخدم
69	IV -3- النتائج و المناقشة
69	IV -1-3- النتائج و المناقشة بالنسبة لأنزيم أسيتيل كولينستراز AChE
72	IV -2-3- النتائج و المناقشة بالنسبة لأنزيم أسيتيل كولينستراز BuChE
74	IV -4- دراسة الحركية الدوائية (ADME)
75	IV -1-4- دراسة خاصية التشبه بالأدوية (DrugLikeness)
82	IV -2-4- التنبؤ بإحتمالية الإمتصاص المعوي HIA و الدماغى BBB
88	خاتمة عامة
91	الملاحق

قائمة الأشكال

الشكل (1-I)	على الجانب الأيمن مقطع في المخ المتأثر بمرض الزهايمر، وعلى الجانب الأيسر مقطع من المخ الطبيعي
الشكل (2-I)	يمثل معادلة التحلل المائي للأستيل كولين بواسطة إنزيم أستيل كولينستراز AChE
الشكل (3-I)	يمثل تأثير دواء Donepezil العملي في الجسم.
الشكل (4-I)	يمثل الموقع النشط لـ AChE.
الشكل (5-I)	مخطط تفاعلي يوضح آلية التحلل المائي للأستيل كولين بواسطة إنزيم أستيل كولينستراز AChE .
الشكل (6-I)	مخطط توضيحي يوضح آلية التحلل المائي للأستيل كولين بواسطة إنزيم أستيل كولينستراز AChE .
الشكل (7-I)	مخطط تفاعلي يوضح آلية التحلل المائي للبيتريل كولين بواسطة إنزيم بيتريل كولينستراز BuChE .
الشكل (8-I)	رسم بياني في حالة التثبيط التنافسي
الشكل (9-I)	رسم بياني في حالة التثبيط اللاتنافسي
الشكل (10-I)	رسم بياني في حالة التثبيط غير التنافسي العكسي
الشكل (11-I)	رسم بياني في حالة التثبيط غير التنافسي غير العكسي
الشكل (12-I)	رسم بياني لتثبيط إنزيم أستيل كولينستراز بواسطة فلوروفوسفات (DIPF)
الشكل (13-I)	التمثيل العام لنواة Benzimidazole
الشكل (14-I)	الأنشطة البيولوجية المختلفة لمشتقات Benzimidazole
الشكل (1-II)	نموذج دراسة العلاقة بين البنية و الفعالية
الشكل (2-II)	الخطوات الرئيسية للإلتحام الجزئي
الشكل (1-III)	تمثيلات بيانية تصف القيم المتبقية والمتوقعة للنشاط البيولوجي (AChE) بدلالة القيم التجريبية.
الشكل (2-III)	تمثيلات بيانية تصف القيم المتبقية والمتوقعة للنشاط البيولوجي (BuChE) بدلالة القيم التجريبية.
الشكل (1-IV)	مجسم إنزيم أستيل كولينستراز AChE المحمل من بنك البروتينات مع جميع ملحقاته
الشكل (2-IV)	مجسم إنزيم بيتريل كولينستراز BuChE المحمل من بنك البروتينات مع جميع ملحقاته
الشكل (3-IV)	مجسم إنزيم أستيل كولينستراز AChE المختصر
الشكل (4-IV)	مجسم إنزيم بيتريل كولينستراز BuChE المختصر
الشكل (5-IV)	نسبة التطابق بين النموذج المصمم بالبرنامج (الأزرق) ونموذج البنية البلورية (الأخضر) للربطة
الشكل (6-IV)	تفاعل المركبات (1d 1f 2i) داخل الفجوة الرئيسية لإنزيم أستيل كولينستراز AChE
الشكل (7-IV)	تفاعل المركبات (1e 1f 1i) داخل الفجوة الرئيسية لإنزيم بيتريل كولينستراز BuChE
الشكل (8-IV)	العمليات الرئيسية في الحرائك الدوائية

قائمة الأشكال

الشكل (9 -IV)	رادار التوافر البيولوجي للمركبات و المتحصل عليه باستخدام موقع الويب swissADME
الشكل (10 -IV)	مخطط BOILED-Egg لتقييم الامتصاص المعدي المعوي الغير نشط (HIA) واختراق الدماغ (BBB) والبروتين السكري في وجود الجزيء (P-gp).

قائمة الجداول

الجدول (1-II)	برامج الإلتحام الجزيئي الرئيسية
الجدول (1-III)	بنية الكيمائية والفعالية البيولوجية التجريبية لمشتقات Benzimidazole Thiosemicarbazide
الجدول (2-III)	بنية الكيمائية والفعالية البيولوجية التجريبية لمشتقات Benzimidazole Schiff Bases
الجدول (3-III)	الواصفات الجزيئية المستخدمة في دراسة QSAR
الجدول (4-III)	مصفوفة الارتباط للنموذج 1
الجدول (5-III)	مصفوفة الارتباط للنموذج 2
الجدول (6-III)	معاملات التحقق من النماذج.
الجدول (7-III)	قيم الأنشطة البيولوجية التجريبية والمتوقعة والمتبقية لمشتقات Benzimidazole
الجدول (1-IV)	عدد وحجم فجوات المستقبل
الجدول (2-IV)	الخصائص المختلفة للتجويف الأول الذي تم الكشف عنه بواسطة AchE MOE
الجدول (3-IV)	الخصائص المختلفة للتجويف الأول الذي تم الكشف عنه بواسطة BuChE MOE
الجدول (4-IV)	S-score و IC ₅₀ ونوع التفاعلات بين الربائط والموقع النشط لأنزيم أستيل كولينستراز AchE
الجدول (5-IV)	S-score و IC ₅₀ ونوع التفاعلات بين الربائط والموقع النشط لأنزيم بيتيريل كولينستراز BuChE
الجدول (6-IV)	عدد المخالفات لقواعد التشبه بالأدوية
الجدول (7-IV)	تقييم الحرائك الدوائية للمركبات (1a-2m)

DFT: Density Functional Theory.

PM3: Parameterized Method 3.

HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital.

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

QSAR: Quantitative structure–activity relationships.

B3LYP: Becke 3–paramètres Lee–Yang–Parr

MM: Molecular Mechanics

Log P: Partition Coefficient

NHD : The Number Of Hydrogen Donors

NHA : The Number Of Hydrogen Acceptor

TPSA : Topological Polar Surface Area

ADME : Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion

RLM : Multilinear Regression

LOO : Leave–One–Out

BBB : Blood–brain barrier

HIA : Human intestinal absorption

MOE : Molecular Operating Environment

AChE : Acetylcholinesteras

BuChE : Butyrylcholinesterase

RMSD : Root–mean–square deviation

ACh: Acetylcholine

BCh: Butyrylcholine

مقدمة عامة

تعود جذور الكيمياء الحاسوبية إلى المحاولات المبكرة لعلماء الفيزياء النظرية، والتي بدأت في عام 1928 لحل معادلة شرودنغر باستخدام آلات حسابية ميكانيكية وزادت شعبيتها مع التحسينات في تقنيات الحاسوب، كما تعد نقطة تداخل بين علوم الحاسوب وعلوم الكيمياء لإعطاء حلول سريعة وعاجلة لبعض المسائل التي يتعرض لها الكيميائي [1]. في الوقت الحالي [2] أصبحت الدراسات الحاسوبية لأي مركب أو تفاعل من أهم الطرق البحثية لدراسة جميع الجوانب الخاصة به ومعرفة إمكانية تطبيقه والحصول على أفضل النتائج وأكثرها دقة [3].

يمكن من خلال الكيمياء الحاسوبية توقع أو تكهن الطاقات الجزيئية والبنى الفراغية للحالات الانتقالية و طريقة التفاعل و آلية التفاعل للمركبات الجديدة و المجهولة [3] .

تعتبر نماذج QSAR الآن أداة ذات مصداقية علمية للتنبؤ بالأنشطة البيولوجية للمركبات غير المختبرة وتصنيفها ، ومقاومة الأدوية ، والتنبؤ بالسمية ، والتنبؤ بالخصائص الفيزيائية والكيميائية.

كما يعد الالتحام الجزيئي إحدى الطرق الأكثر استخداما في تصميم الأدوية المعتمدة على الهيكل نظرا لقدرتها على التنبؤ بميزة الارتباط الخاصة بالربائط الجزيئية الصغيرة بالنسبة لموقع الارتباط المستهدف المناسب. يلعب توصيف سلوك الارتباط دورا مهما في التصميم المنطقي للدواء وكذلك في توضيح العمليات الكيميائية الحيوية الأساسية. [4]

تتواجد المركبات الحلقية غير المتجانسة في أنواع مختلفة من المركبات مثل الأحماض الأمينية ، والناقلات العصبية ، والفيتامينات ، والقلويدات ، والأصبغ ، والمضادات الحيوية ، والفلافونويد ، إلخ [5]. وكذلك تلعب هذه المركبات دورًا مركزيًا في التفاعلات الكيميائية الحيوية المختلفة والعمليات البيولوجية بالإضافة إلى اكتشاف الأدوية وتطويرها [6-7]. يحتوي أكثر من 85٪ من المركبات النشطة بيولوجيًا على حلقة أو أكثر من هذه الحلقات غير المتجانسة [8]. فالخصائص الفريدة للمركبات الحلقية غير المتجانسة تجعلها جذابة للكيميائيين الطبيعيين في برامج اكتشاف الأدوية الخاصة بهم. فاعتمادًا على درجة الحموضة في بيئتها ، تتصرف الحلقات غير المتجانسة إما كأحماض أو قواعد [9].

في هذا العمل تم دراسة مجموعات متنوعة من المركبات العضوية من عائلة Benzimidazoles ودراسة خصائصها الفيزيوكيميائية وتشابهاها بالأدوية وتأثير الجسم عليها (ADME) وكذلك دراسة أنماط التفاعل بينها وبين إنزيمي الكولينستراز (AChE) و (BuChE) وبناء نماذج QSAR لها، بينما إقتصرت جميع الدراسات السابقة على توليفها و دراسة أنماط التفاعل بينها وبين إنزيم أستيل كولينستراز (AChE) فقط.

إذا فما مدى جدوى مشتقات Benzimidazoles في تثبيط إنزيمي الكولينستراز؟ وما مدى جودة نماذج QSAR الخاصة بها و كيفية تأثير الجسم عليها؟

ولأجل تسهيل الدراسة والاجابة على الاشكالية قسمنا العمل في هذه المذكرة إلى جزئين جزء نظري وجزء تطبيقي إحتوى كل جزء منهما على فصلين كالتالي:

الجزء النظري:

- في الفصل الأول سوف نقدم دراسة ببيوغرافية لمرض الزهايمر وكذلك للفعاليات المختلفة التي تظهرها مشتقات نواة Benzimidazole
- في الفصل الثاني ، سوف نقدم عموميات نظرية حول العلاقة الكمية بنية/نشاط QSAR ، تطبيقاتها ،أنواع الواصفات، تاريخها وكذلك عموميات حول تقنية الإلتحام الجزيئي (خطواته ، أهم البرامج المستخدمة)

الجزء التطبيقي:

- في الفصل الثالث، سنقوم ببناء نماذج QSAR بطريقة RML ،تربط بين الفعالية البيولوجية والخصائص الفيزيوكيميائية للمركبات المدروسة وكذلك تقييم هذه النماذج من أجل الأنشطة البيولوجية التثبيطية لأنزيمي AChE و BuChE.
- الفصل الأخير خصص لدراسة الأنماط المحتملة للتفاعل مع إنزيمي AChE و BuChE ، بالإضافة إلى دراسة قواعد التشبه بالأدوية Drug-likeness و دراسة الحركية الدوائية لـ 23 مشتقا من Benzimidazoles .

- [1] CHEM, E.N.C.H., HyperChem Computational Chemistry, in Practical Guide Theory and Methods, I. Hypercube, Editor 1996: CANADA. P. 366.
- [2] a -R.L. Lipnick, "Charles Ernest Overton: narcosis studies and a contribution to general pharmacology", Trends in Pharmacological Sciences, 7, 1986, 161–164. b-R.L. Lipnick, "Hans Horst Meyer and the lipoid theory of narcosis", Trends in Pharmacological Sciences, 10(7), 1989, 265–269.
- [3] Liu, B., Ab initio potential energy surface for linear H₃. The Journal of Chemical Physics, 1973. 58(5): p. 1925–1937.
- [4] Kitchen, D. B., Decornez, H., & Furr, J. R. and Bajorath J. (2004). Nature reviews, Drug discovery, 3(11), 935–49.
- [5] Jimenez-Garcia, S. N., Vazquez-Cruz, M. A., Guevara-Gonzalez, R. G., Torres-Pacheco, I., Cruz-Hernandez, A., & Feregrino-Perez, A. A. (2013). Current approaches for enhanced expression of secondary metabolites as bioactive compounds in plants for agronomic and human health purposes—A review. Polish Journal of Food and Nutrition Sciences, 63(2).
- [6] Pozharskii, A. F., Soldatenkov, A. T., & Katrizky, A. R. (1997). Heterocycles in Life and Society, An Introduction to Heterocyclic Chemistry and Biochemistry and the Role of Heterocycles in Science, Technology, Medicine and Agriculture. European Journal of Medicinal Chemistry, 11(32), 842.
- [7] Zhang, T. Y. (2017). The evolving landscape of heterocycles in drugs and drug candidates. In Advances in Heterocyclic Chemistry (Vol. 121, pp. 1–12). Academic Press.
- [8] Vitaku, E., Smith, D. T., & Njardarson, J. T. (2014). Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals: miniperspective. Journal of medicinal chemistry, 57(24), 10257–10274.
- [9] Komeilizadeh, H. (2010). Does Nature Prefer Heterocycles?. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, (4), 229–230.

الجزء النظري

الفصل الأول:

عموميات حول مرض الزهايمر

1-I مقدمة

داء الزهايمر هو اضطراب عصبي متفاقم يؤدي إلى تقلص الدماغ (ضموره) وموت خلاياه. داء الزهايمر هو السبب الأكثر شيوعًا للخرف؛ فهو حالة تتضمن انخفاضًا مستمرًا في القدرة على التفكير وفي المهارات السلوكية والاجتماعية؛ ما يؤثر سلبيًا في قدرة الشخص على العمل بشكل مستقل [1].

يعيش في الولايات المتحدة نحو 5.8 ملايين شخص مصاب بداء الزهايمر في سن 65 فما فوق. ومنهم 80% بعمر 75 فما فوق. ومن بين نحو 50 مليون شخص مصاب بالخرف على مستوى العالم، يُقدر أن نسبة المصابين بداء الزهايمر منهم تتراوح بين 60% إلى 70% [2].

تشمل المؤشرات المبكرة للمرض نسيان الأحداث الأخيرة أو المحادثات. ومع تفاقم المرض، سيشعر المصاب بداء الزهايمر باختلال شديد في الذاكرة ويفقد القدرة على أداء المهام اليومية [3].

قد تحسّن الأدوية من الأعراض مؤقتًا أو تبطئ تفاقمها. وفي بعض الأحيان، يمكن أن تساعد هذه العلاجات الأشخاص المصابين بداء الزهايمر على زيادة الأداء الوظيفي والحفاظ على اعتمادهم على أنفسهم لبعض الوقت. كما يمكن أن تساعد البرامج والخدمات المختلفة على دعم الأشخاص المصابين بداء الزهايمر ومقدمي الرعاية لهم [4].

لا يوجد علاج لدرجة الشفاء من داء الزهايمر أو إيقاف التغيرات التي يحدثها في الدماغ. وفي مراحل متقدمة من المرض، تؤدي المضاعفات الناجمة عن التدهور الخطير في وظائف الدماغ، مثل الجفاف أو سوء التغذية أو العدوى، إلى الوفاة [5].

يسبب مرض الزهايمر في المراحل المتقدمة انكماش المخ، كما هو موضح في الصورة التالية.



الشكل (1-I): على الجانب الأيمن مقطع في المخ المتأثر بمرض الزهايمر، وعلى الجانب الأيسر مقطع من المخ الطبيعي

I-2. أعراض داء الزهايمر

فقدان الذاكرة هو العرض الرئيسي لداء الزهايمر. تتضمن العلامات المبكرة صعوبة تدكُّر الأحداث أو المحادثات الأخيرة. ومع تقدم المرض، تتفاقم اعتلالات الذاكرة وتظهر الأعراض الأخرى تباعاً.

- فقدان الذاكرة
- تغير في المزاج
- اختلاط الزمان أو المكان
- الأنسحاب الاجتماعي
- تغير في الرؤية
- التصرف بالعدوانية
- صعوبة في اكمال الأنشطة العادية
- شكوك خاطئة
- وضع المتعلقات في غير اماكنها
- الكفاح لتوصيل طلب أو معلومة

I-3. أسباب وعوامل خطر مرض الزهايمر

الزهايمر ليس نتيجة لعامل واحد فقط، إذ يعتقد العلماء أن مرض الزهايمر ناجم عن مزيج من عوامل وراثية وعوامل أخرى تتعلق بنمط الحياة والبيئة المحيطة، ومن الصعب جداً فهم مسببات وعوامل الزهايمر، لكن تأثيره على خلايا الدماغ واضحة إذ إنه يصيب خلايا المخ ويقضي عليها. [7].

هناك نوعان شائعان من تضرر الخلايا العصبية لدى مرضى الزهايمر، وهما كالآتي:

- تراكم بروتين غير مؤذٍ عادةً يدعى أميلويد بيتا (Amyloid beta) هذا من الممكن أن يُسبب ضرراً في عملية الاتصال بين خلايا المخ .
- التركيبة الداخلية للخلايا الدماغية مرهون بالأداء السليم والطبيعي لبروتين يدعى تاو (Tau protein) [8].

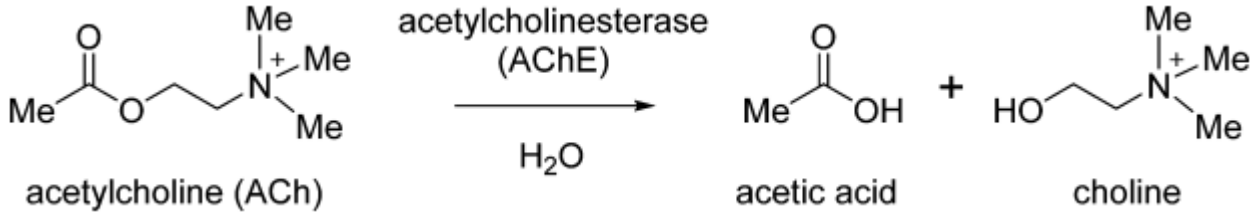
I-4. بيولوجيا مرض الزهايمر

الأسيتيل كولينستراز (AChE) و بيتيريل كولينستراز (BchE) هما إنزيمان يلعبان دوراً مهماً في التحلل المائي للأسيتيل كولين إلى مادة الكولين وحمض الخليك [9] . ينتج عن هذا النقص من الأسيتيل كولين في مناطق مثل القشرة والحصين من الدماغ ، والتي ترتبط بها وظائف نفسية عالية [10].

الفصل الأول: عموميات حول مرض الزهايمر

يعد الأسيتيل كولين (Ach) ناقل كيميائي عصبي شديد النشاط ينتشر عند التقاء الخلايا العصبية ببعضها في منطقة تُدعى التشابك العصبي (synapse)، ويلعب دوراً مهماً في ربط الأعصاب ببعضها البعض ونقل النبضات العصبية الكهربائية خلالها.

ينتهي عمل الأسيتيل كولين بسرعة خلال 10 مللي ثانية في العضلات الإرادية التي تتطلب حركة سريعة.



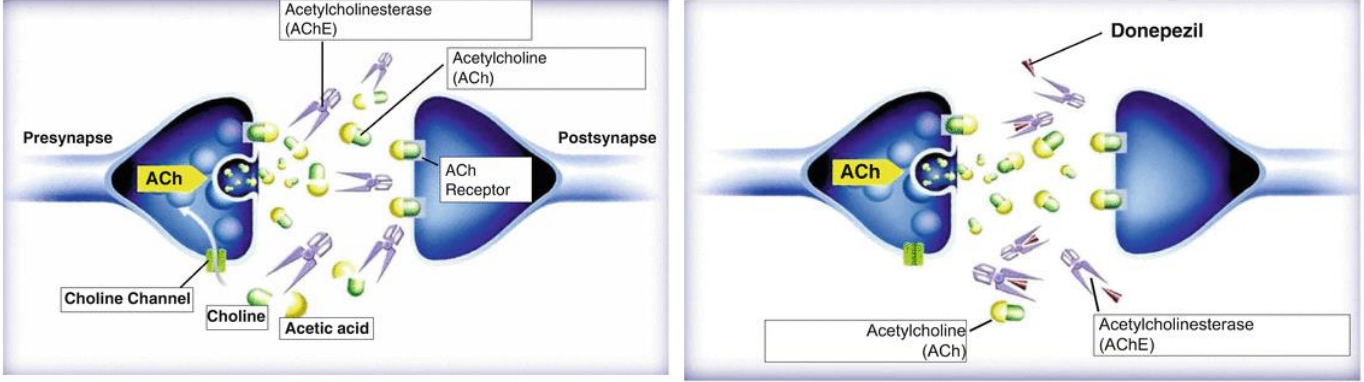
الشكل (2-1): يمثل معادلة التحلل المائي للأسيتيل كولين بواسطة أنزيم أستيل كولينستراز AChE .

يحتوي AChE على موقعين للربط ، موقع تحفيزي مسؤول عن التحلل المائي للأسيتيل كولين والموقع المحيطي لتفاعل بيتا اميلويد. تؤدي تفاعلات AChE مع البروتين إلى ظهور AchE-A المعقد ، والذي يسبب السمية العصبية. AchE موجود في الدماغ والعضلات والكوليوني الخلايا العصبية.

بينما يوجد BuChE في الأمعاء والكبد والكلية والقلب والرئتين والمصل [11]. يلعب دور رئيسي في تفكيك المركبات المحتوية على استر. عادة ، AChE هو المسيطر في الدماغ ، بينما ترتفع وظيفة BuChE عندما تنخفض وظيفة أستيل كولين تدريجياً في دماغ المريض مع مرض الزهايمر. لذلك ، هناك حاجة ماسة للدواء الذي يمكن أن يثبط نشاط كلا من AChE و BuChE.

تعمل مثبطات الكولينستراز، مثل دونيبيزيل donepezil وغالانتامين galantamine وريفاستيغمين rivastigmine، على زيادة مستوى الأسيتيل كولين في الدماغ. (الأسيتيل كولين هو ناقل عصبي يُفيد الذاكرة والتعلم والتركيز). يكون هذا المستوى منخفضاً عند مرضى الزهايمر. قد تُحسَّن هذه الأدوية من الوظيفة الذهنية مؤقتاً، بما في ذلك الذاكرة، ولكنها لا تبطل من استفحال المرض.

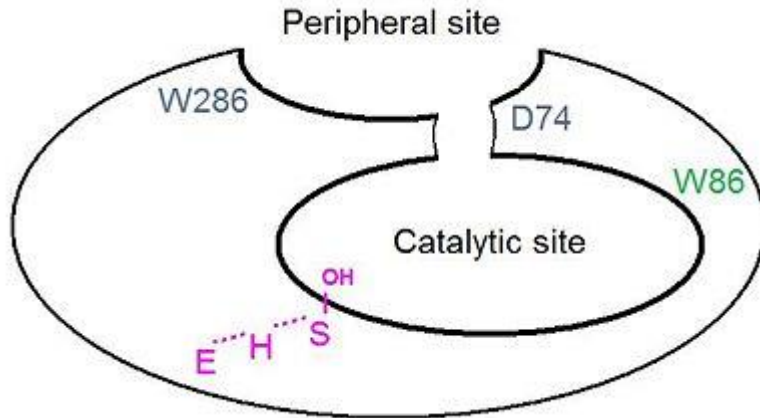
الفصل الأول: عموميات حول مرض الزهايمر



الشكل (3-1): يمثل تأثير دواء Donepezil العملي في الجسم.

5-1. آلية عمل إنزيمي الكولينستراز (AChE) و (BuChE)

يتضمن الموقع النشط (Active site) لإنزيمي الكولينستراز (AChE) و (BuChE) موقعين: الموقع المحيطي (peripheral site) والموقع التحفيزي (catalytic site).



الشكل (4-1): يمثل الموقع النشط لـ AChE.

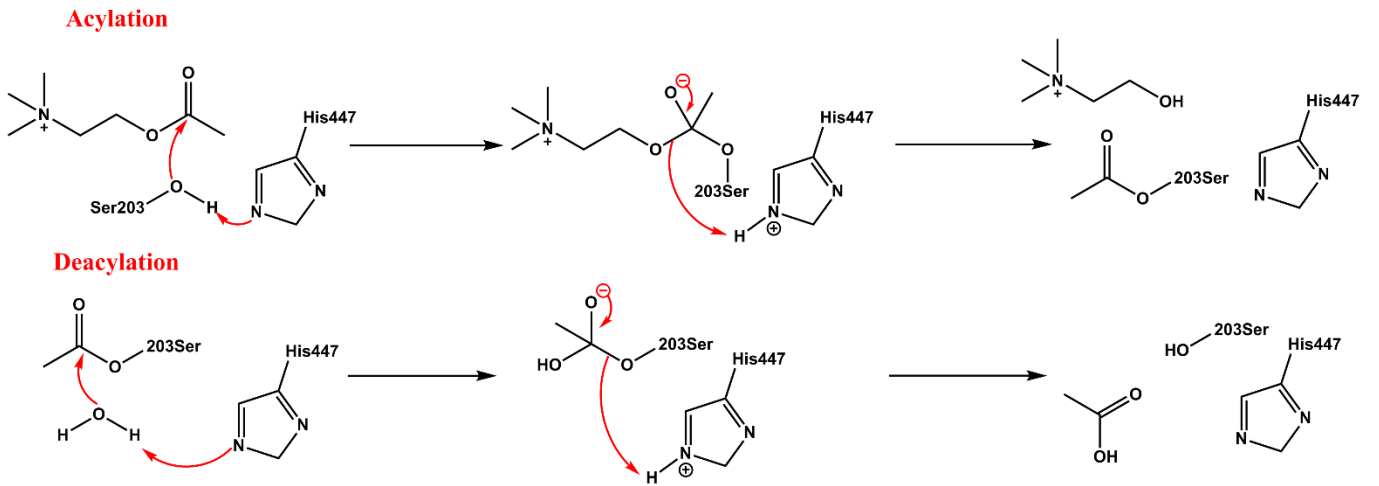
الموقع المحيطي هو موقع ربط انتقالي للركيزة. يوفر منطقة غنية بالأحماض الأمينية العطرية التي توجه الرابطة (ACh) أو مثبطات أخرى) من خلال تعيين مجموعة من مواقع الارتباط منخفضة التقارب. هذه المنطقة الكارهة للماء تحبس الأستيل كولين (ACh) وتنقلها إلى موقع التحفيز العميق.

يتكون الموقع التحفيزي لـ AChE من موقعين فرعيين: الموقع "الأستيري" (esteratic site) والموقع "الأنوني" (anionic site).

الفصل الأول: عموميات حول مرض الزهايمر

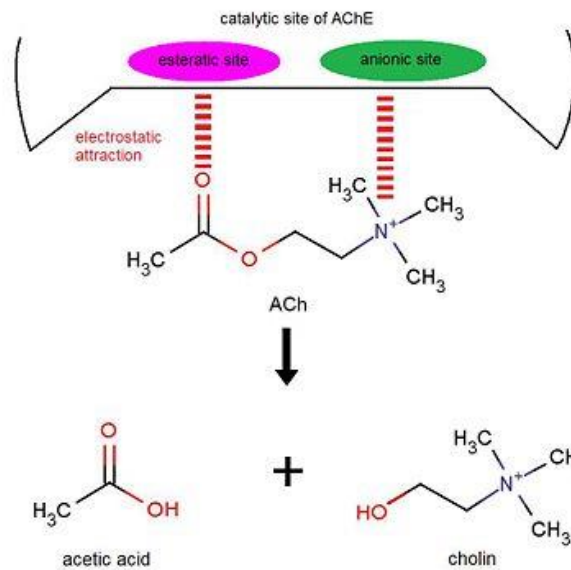
في "الموقع الأستيري" (esteratic site) ، يشكل ثالوث محفز يتكون من Glu334 ، His447 ، Ser203 مصفوفة مستوية.

يتم تنشيط Ser203 (يصبح عبارة عن نيكليوفيل) بواسطة Glu334 و His447. يسمح هذا التنشيط بالتفاعل التالي: الأسيلة بين مجموعة الهيدروكسيل من Ser203 وأكسجين الأستيل كولين (ACh). تخلق الرابطة التساهمية بين الإنزيم والركيزة أيون الأكسنيوم. يتفاعل هذا الأكسجين بعد ذلك مع اثنين من الجلوسين مكونًا رابطة هيدروجينية. في الموقع "الأنوني" ، يربط Trp86 مجموعة ثلاثي ميثيل الأمونيوم من الاستيل كولين (ACh).



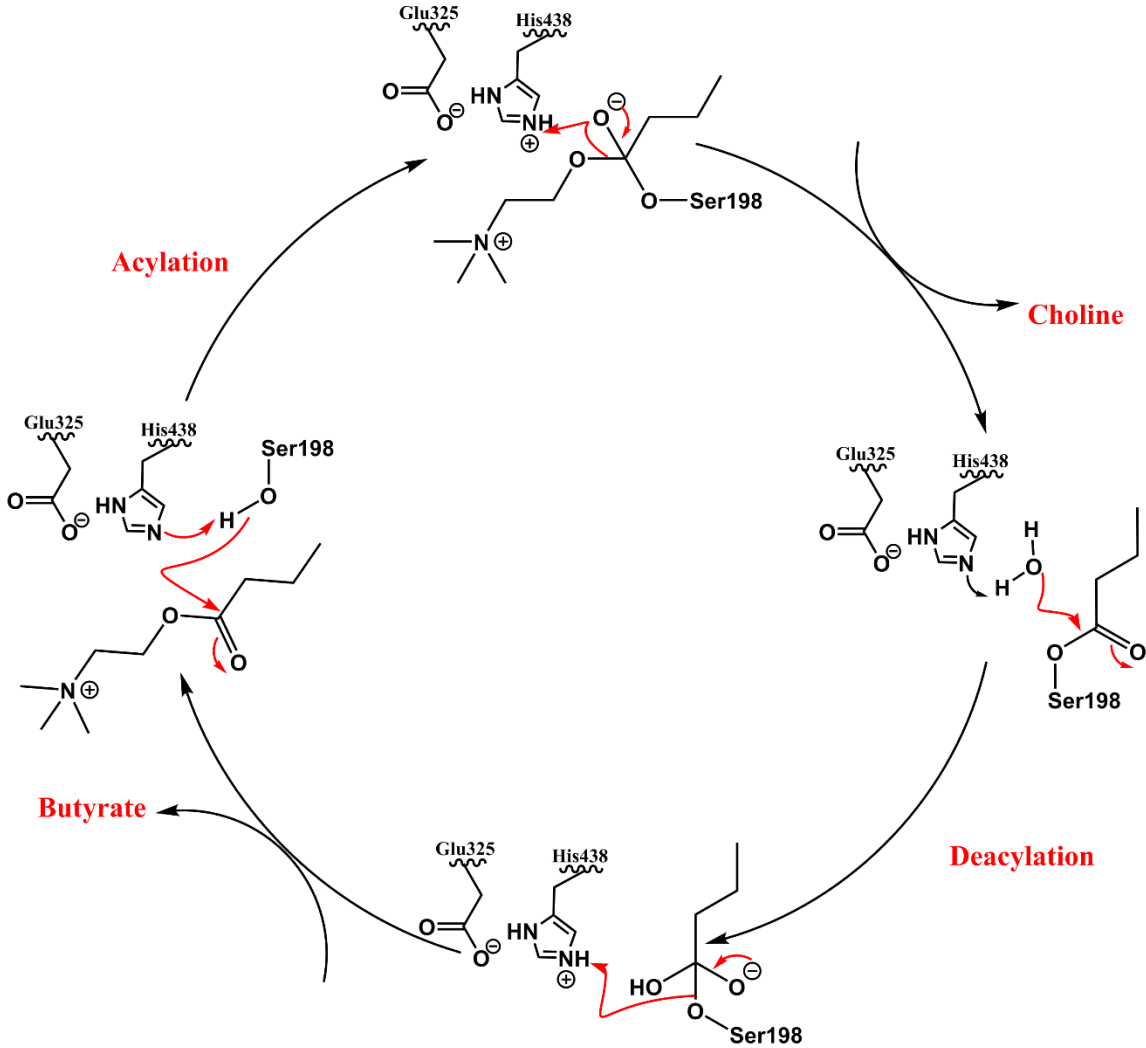
الشكل (5-1): مخطط تفاعلي يوضح آلية التحلل المائي للأستيل كولين بواسطة أنزيم أستيل كولينستراز AChE .

علاوة على كل هذه الخطوات ، تكون الركيزة في وضع جيد ليتم تحللها إلى حمض الأسيتيك والكولين.



الشكل (6-1): مخطط توضيحي يوضح آلية التحلل المائي للأستيل كولين بواسطة أنزيم أستيل كولينستراز AChE .

وبالمثل يتم تحليل البيتيريل كولين بواسطة إنزيم بيتيريل كولينستراز (BuChE) إلى الكولين وحمض البيتيريك .



الشكل (7-I): مخطط تفاعلي يوضح آلية التحلل المائي للبيتيريل كولين بواسطة أنزيم بيتيريل كولينستراز BuChE .

6-I. الانزيمات

الإنزيمات هي محفزات بيولوجية جزيئة بروتينية تساعد في تحفيز وزيادة سرعة التفاعلات الكيميائية داخل الخلايا الحيوية في جسم الإنسان .

فالإنزيمات عبارة عن بروتينات تجمع بين القدرة على التعرف على الجزيئات على وجه التحديد ، مع القدرة على تحفيز تحولها بشكل فعال إلى مركبات مفيدة لعملية التمثيل الغذائي للكائنات الحية.

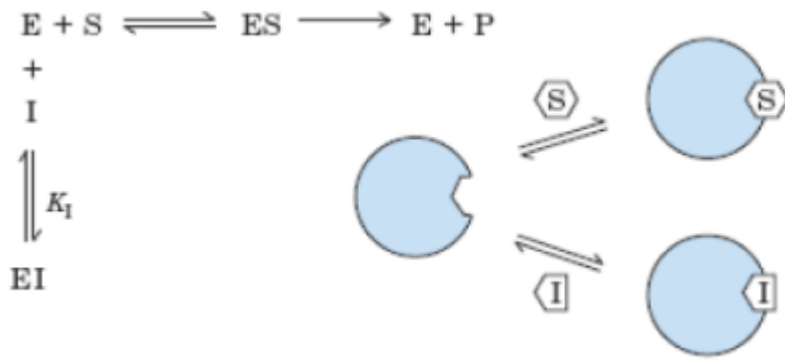
تستطيع الإنزيمات القيام بوظائف عدّة، مثل: الهضم، وعمليات الأيض، لذلك يعد وجودها أهمية بالغة في حياة الإنسان.

7-I. أنواع مثبطات الإنزيم Types of Enzyme inhibitors

مثبط الإنزيم هو مادة ترتبط بالإنزيم وتقلل من نشاطه. يمكن للمثبط أن يمنع ارتباط الركيزة بالموقع النشط من خلال الارتباط في مكانه ، أو يتسبب في تشوه الإنزيم مما يجعله غير نشط.

1-7-I. المثبط التنافسي Competitive inhibitor

يحدث التثبيط التنافسي عندما يتنافس المثبط (I) مع الركيزة (S) على الاتحاد مع الموقع الفعال للإنزيم

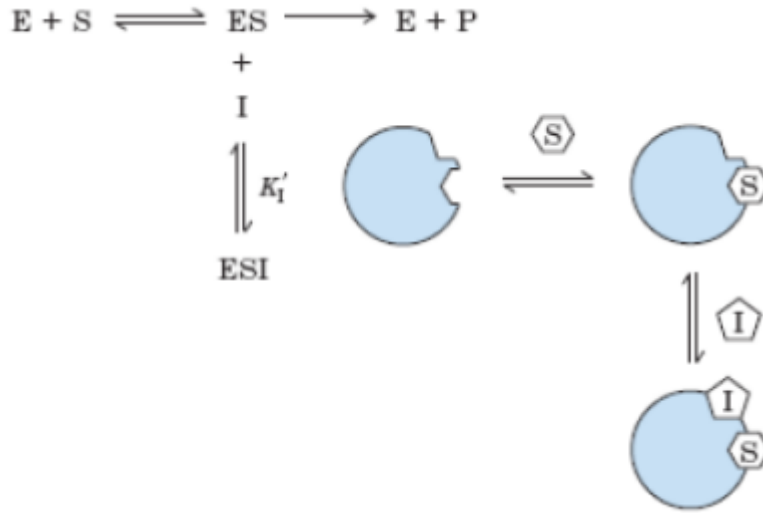


الشكل (I-8): رسم بياني في حالة التثبيط التنافسي

يكون للمثبط التنافسي عموماً تشابه بنيوي مع الركيزة ويتنافس كلاهما على الارتباط بنفس الموقع الأنزيمي، فلا يمكن أن يرتبط المثبط التنافسي والركيزة مع الإنزيم في الوقت ذاته، إلا أنه في بعض الحالات يرتبط المثبط بموقع غير الموقع الرابط للركيزة المعتادة ويمارس تأثيراً تفارغياً يغير بموجبه الشكل المعتاد للموقع الرابط.

2-7-I. المثبط اللاتنافسي Uncompetitive Inhibitor

لا يستطيع المثبط اللاتنافسي أن يرتبط بالإنزيم الحر، بل يرتبط فقط بالمعقد إنزيم-ركيزة، وبالتالي فإن المثبط اللاتنافسي يرتبط بموقع يختلف عن موقع ارتباط الركيزة بالإنزيم ولذلك فإن هذا النوع من المثبطات يعد هو الأكثر فعالية في التراكيز المرتفعة من الركيزة. في وجود المثبط يصبح المعقد إنزيم-ركيزة غير فعال



الشكل (I-9): رسم بياني في حالة التثبيط اللاتنافسي

يعد المثبط اللاتنافسي جزءاً من المثبط غير التنافسي العكسي إذ كلاهما يحتويان على المعقد EIS فالمثبط اللاتنافسي يتحد مع المعقد ES فقط ليكون EIS .

I-7-3. المثبط غير التنافسي Noncompetitive Inhibitor

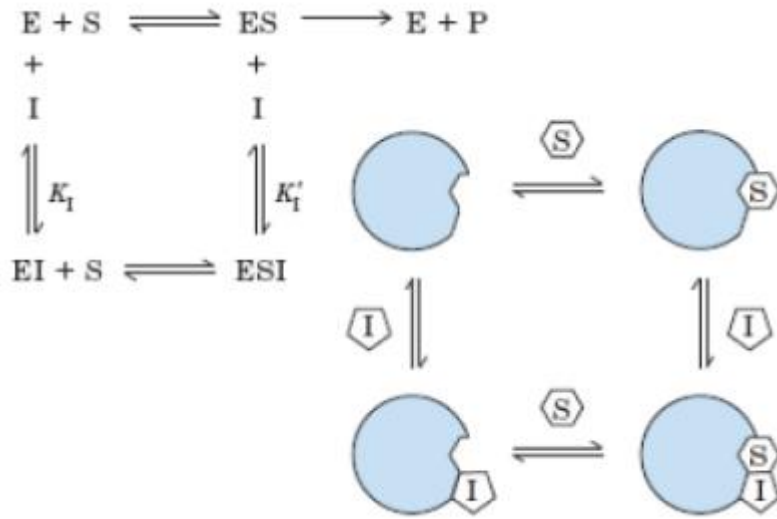
يرتبط المثبط غير التنافسي عادة مع الإنزيم في موقع آخر يختلف عن الموقع الفعال أي لا يوجد أي تنافس بين المثبط والركيزة على الإتحاد مع الموقع الفعال للإنزيم مما يتسبب في تعديل شكل الموقع النشط ، وبالتالي منع تحول الركيزة إلى منتج.

في هذا النوع من التثبيط يكون تركيب المثبط لا يشابه تركيب المادة الأساس أو قد يشابهه قليلاً.

يقسم المثبط غير التنافسي إلى نوعين:

I-7-3-1. المثبط غير التنافسي العكسي Reversible noncompetitive inhibitor

يتكون معقدان بوجود المثبط وهما EI معقد (الإنزيم - المثبط) و EIS معقد (الإنزيم - المثبط - الركيزة).



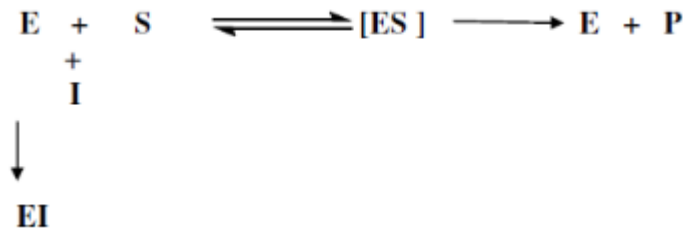
الشكل (10-I): رسم بياني في حالة التثبيط غير التنافسي العكسي

إن المعقد EIS يمكن أن يتحلل ليعطي الناتج ولكن بمعدل سرعة أقل مما هو عليه لتحلل ES وبهذا يكون التفاعل الإنزيمي أبطأ مما هو عليه بغياب هذا النوع من المثبطات.

2-3-7-I. المثبط غير التنافسي غير العكسي Irreversible noncompetitive inhibitor

يرتبط المثبط مع وحدة الحمض الأميني للإنزيم بواسطة آصرة تساهمية بحيث لا يمكن فصل المثبط عن الإنزيم بواسطة التخفيف أو الدليزة.

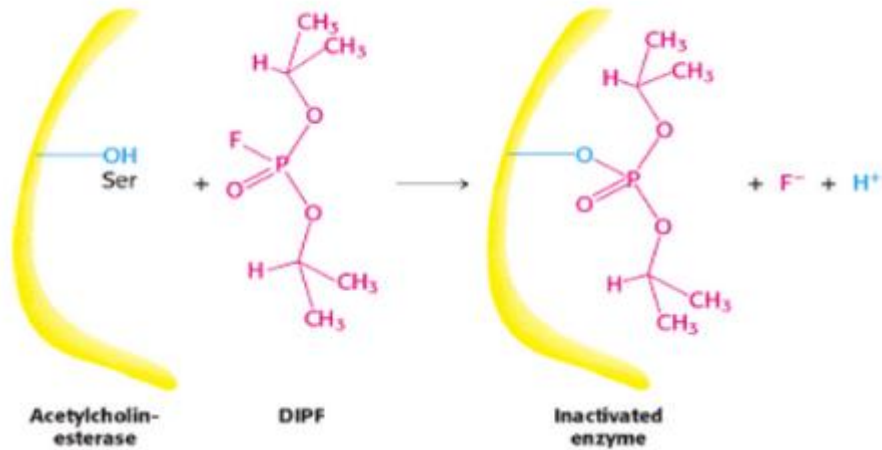
إن هذا الارتباط يعمل على تحويل الإنزيم وخفض فعاليته ثم توقفها كلياً لذلك يقال عن الإنزيم بأنه تسمم بالمثبط يمكن توضيح اتحاد المثبط غير التنافسي غير العكسي بالإنزيم بالشكل أدناه:



الشكل (11-I): رسم بياني في حالة التثبيط غير التنافسي غير العكسي

ومن الأمثلة على هذا النوع من التثبيط أيونات المعادن الثقيلة مثل (الرصاص والزرنيق والفضة) التي لها القابلية على الارتباط بقوة مع مجاميع الثايول لبعض الإنزيمات فضلاً عن غاز الاعصاب ثنائي إيزوبروبيل

فلوروفوسفات Diisopropyl fluorphosphate (DIPF) الذي يعمل على تثبيط إنزيم أسيتيل كولينستراز بارتباطه مع مجموعة الهيدروكسيل لوحدات السيرين في الإنزيم.



الشكل (I-12): رسم بياني لتثبيط إنزيم أستيل كولينستراز بواسطة فلوروفوسفات (DIMP)

I-8. البروتينات

هي جزيئات حيوية ضخمة تتكون من سلسلة أو أكثر من الأحماض الأمينية. تقوم البروتينات بوظائف كثيرة ومتنوعة داخل أجسام الكائنات منها: تحفيز التفاعلات الأيضية، الاستجابة للمنبهات، توفير بنية الخلايا والكائنات، ونقل الجزيئات من مكان لآخر. تختلف البروتينات عن بعضها أساسا حسب تسلسل أحماضها الأمينية.

لا يمكن للبروتينات البقاء بعد أن يتم تخليقها سوى لفترة محددة ثم يتم تحليلها وإعادة تدويرها بواسطة آلية الخلية عبر عملية تعرف بدورة البروتين. يُقاس عمر البروتينات حسب عمرها النصفى، حيث يمكنها التواجد لدقائق فقط أو لسنوات عديدة. البروتينات جزيئات مهمة -مثل الجزيئات الضخمة الأخرى كعديدات السكريد والأحماض النووية- للكائنات وتساهم تقريبا في جميع العمليات داخل الخلايا. العديد من البروتينات هي إنزيمات تحفز التفاعلات الكيميائية الحيوية وهي أساسية لعملية الأيض.

I-8-1. الدور البيولوجي للبروتينات

البروتينات هي الجزيئات الرئيسية الوظيفية داخل الخلية، فهي تقوم بعمليات محددة بواسطة المعلومة المشفرة في الجينات. فالخاصية الرئيسية للبروتينات التي تسمح بتعدد وظائفها وتنوعها هي قدرتها على الارتباط بالجزيئات الأخرى بإحكام ودقة. تُعرف منطقة البروتين المسؤولة عن الارتباط بجزيء آخر بموقع الارتباط وهي في الغالب انخفاضاً أو «جيباً» على سطح الجزيء. فيما يلي بعض من أهم الأدوار التي تلعبها البروتينات في العضوية:

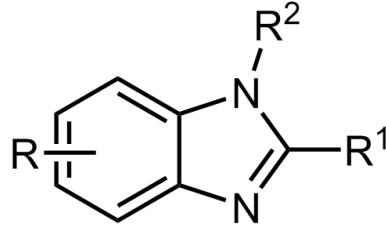
- الدور الأكثر شهرة للبروتينات في الخلية هو عملها كإنزيمات، حيث تقوم بتحفيز التفاعلات الكيميائية.
- تكوين ونقل النبضات العصبية (الجهاز العصبي).

الفصل الأول: عموميات حول مرض الزهايمر

- التحكم في النمو وتمايز الخلايا (معلومات وراثية ، هرمونات ، إلخ).
- الحركة (بروتينات العضلات مثل الأكتين والميوسين).

9-I. البنزيميدازول و مشتقاته

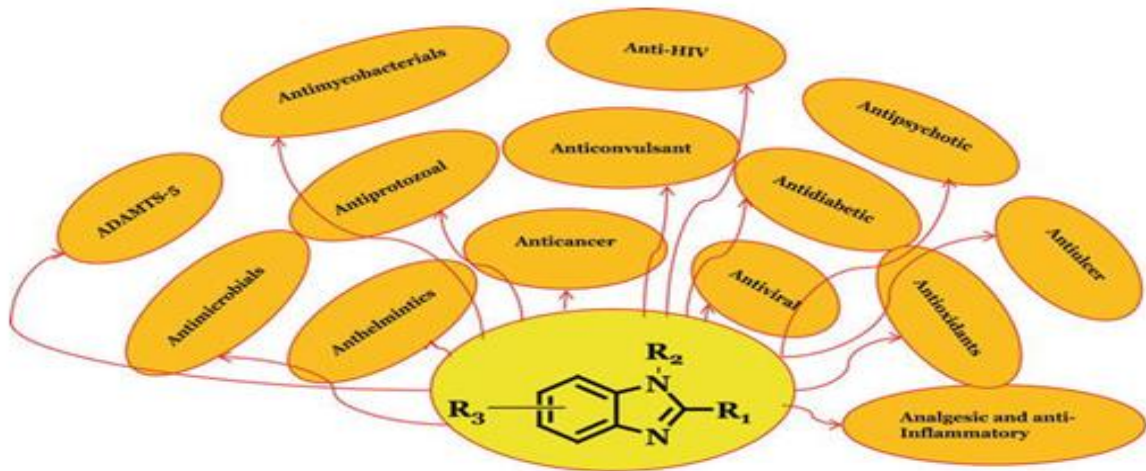
تلعب مشتقات بنزيميدازول دورًا مهمًا في المجال الطبي مع العديد من الأنشطة الدوائية مثل نشاط مضادات الميكروبات والفيروسات ومضادات السكر ومضادات السرطان. شجعت فاعلية هذه الأدوية المفيدة سريريًا في علاج الالتهابات الجرثومية والأنشطة الأخرى على تطوير بعض المركبات الأكثر فعالية والأهمية. البنزيميدازولات مركبات فعالة بشكل ملحوظ ، وقد أكدت الدراسات البيوكيميائية والدوائية المكثفة أن هذه الجزيئات فعالة ضد بعض الأمراض الأخرى كمرض الزهايمر [12].



الشكل (I-13): التمثيل العام لنواة Benzimidazole

10-I. الأنشطة البيولوجية لمشتقات Benzimidazole

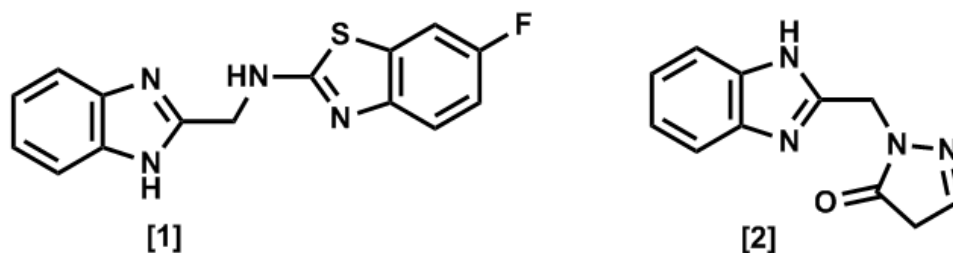
من بين الحلقات غير المتجانسة ، يكتسب البنزيميدازول مكانة خاصة بسبب تواجده في الفيتامينات والأحماض الأمينية. من المعروف أيضا أن لمشتقات Benzimidazole طيف واسع من الأنشطة البيولوجية و التي سنسرد بعضها و أهمها فيما يلي:



الشكل (I-14): الأنشطة البيولوجية المختلفة لمشتقات Benzimidazole

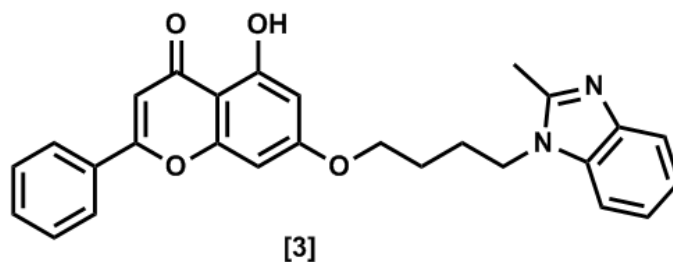
10-I-1. الفعالية المضادة للجراثيم

اكتسب البحث عن مركبات ذات نشاط مضاد للبكتيريا أهمية متزايدة في الآونة الأخيرة ، بسبب القلق المتزايد في جميع أنحاء العالم من الزيادة المقلقة في معدل الإصابة بالكائنات الحية الدقيقة المقاومة للمضادات الحيوية. يستخدم أحد مضادات الميكروبات لمنع نمو الكائنات الحية الدقيقة أو قتلها. الأدوية المضادة للميكروبات هي فئات حسب تأثيرها على نوع الكائنات الحية الدقيقة. وهذا يعني أن مضادات الفطريات تستخدم ضد الفطريات والمضادات الحيوية تستخدم ضد البكتيريا. على أساس الوظيفة ، لديهم نوعان ، أي العوامل التي تقتل الميكروبات تسمى مبيد الجراثيم ، في حين أن تلك التي تمنع نمو الميكروبات تسمى biostatic. يثبط البنزيميدازول تصنيع البروتين في الميكروبات لأن البنزيميدازول له تشابه بنيوي مع البيورين. بشكل عام ، تعتبر مشتقات البنزيميدازول المستبدلة في الموضع 2 أكثر فاعلية في إظهار النشاط الدوائي. ولقد قام N.S. El-Gohary وآخرون [13] بتوليف سلسلة من مشتقات البنزيميدازول واختبرت نشاطها كمضاد للميكروبات. من بين المركبات المختبرة ، أظهرت (1) و (2) نشاطاً جيداً.

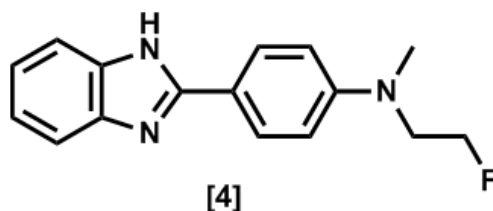


10-I-2. الفعالية المضادة للسرطان

السرطان في جميع أنحاء العالم هو السبب البارز الثاني للوفاة. للعمل كدواء مضاد للسرطان ، يجب أن يكون ساماً للخلايا المصابة بالسرطان وليس للخلايا الطبيعية. لقد تم استخدام الأدوية المضادة للسرطان سابقاً والتي تظهر سمية عالية نسبياً للخلايا السرطانية ، ولكن أيضاً للخلايا السليمة. بسبب الآثار الجانبية وسمية الأدوية المضادة للسرطان ، ارتفع معدل إنهاء العلاج الكيميائي في مرضى السرطان. ويلاحظ أن اكتشاف عقار جديد مضاد للسرطان بكفاءة عالية وآثار جانبية منخفضة هو حاجة ملحة وتحدياً حاسماً أيضاً. تم توليف سلسلة من مشتقات الكريزين بنزيميدازول من قبل Zhe Wanga وآخرون [14] ودرسوا نشاطهم المضاد للسرطان. من بين المركبات المصنعة ، أظهر المركب (3) أقوى نشاط مضاد للتكاثر. تمت دراسة النشاط المضاد للسرطان أيضاً في الفئران الحاملة للورم ، ولاحظوا أن المركب (3) يثبط نمو الورم.



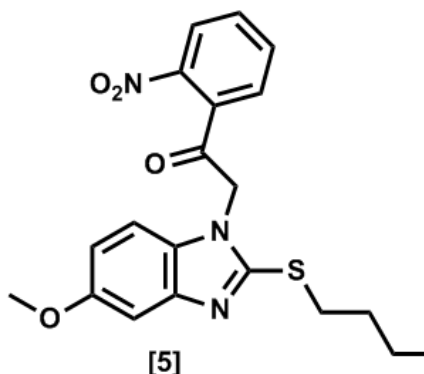
و كذلك Goretí Ribeiro Morais وآخرون [15] قاموا بتوليف سلسلة من مشتقات البنزيميدازول التي تحتوي على بدائل ألكيل مفلورة أو هيدروكسيلية واختبار نشاطها المضاد للسرطان. من بين المركبات المختبرة ، أظهر المركب (4) نشاطاً واعدًا مضاداً للسرطان.



I-10-3 الفعالية المضادة لإرتفاع ضغط الدم

في الوقت الحاضر بسبب التغيير في نمط الحياة وزيادة التوتر ، يعد ارتفاع ضغط الدم مشكلة خطيرة في مجتمعنا. تم استخدام المركبات الحلقية غير المتجانسة المختلفة كأداة خافضة للضغط.

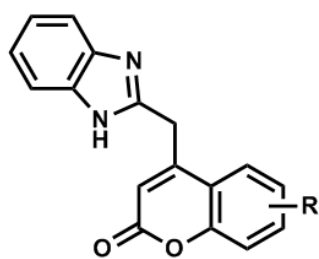
عبد العزيز حماد وآخرون [16] قاموا بتوليف سلسلة من مشتقات benzimidazole وإجراء دراسة الالتحام الجزيئي كمثبط للإنزيم المحول للأنجيوتنسين. من دراسة الالتحام الجزيئي ، وجدوا أن المركب (5) يعمل كمثبط للإنزيم المحول للأنجيوتنسين. كما أظهر الفحص المثبط للإنزيم المحول للأنجيوتنسين في المختبر لهذا المركب ($IC_{50} = 0.81$) مساوي تقريباً للعقار القياسي ليسينوبريل ($IC_{50} = 0.86$).



10-I-4. الفعالية المضادة للإلتهابات

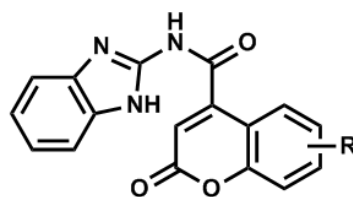
مصطلح مضاد للإلتهابات يستخدم لخاصية مادة تقلل التورم أو الإلتهاب. العديد من المسكنات لها خصائص مضادة للإلتهابات. تعمل الأدوية المضادة للإلتهابات على تقليل الألم عن طريق تقليل الإلتهاب.

Purva Sethi وآخرون. [17] قاموا بتوليف مشتقات بنزيميدازول الجديدة ، نواة الكومارين والبنزيميدازول. من بين المركبات المصنَّعة (6b و 6f) أظهرت أقصى نشاط مضاد للإلتهاب (تثبيط بنسبة 45٪) ، وهو ما يعادل نشاط الإندوميثاسين (تثبيط بنسبة 48٪) بعد 3 ساعات (ذروة الاستجابة الإلتهابية). المركبات من السلسلة الثانية (7a-7f) تظهر نشاط طارد للديدان. من بين هؤلاء ، تم العثور على المركب (7e) ليكون أكثر مضادات الأكسدة فعالية مع قيمة EC_{50} (0.08 ميكرومتر / مل).



a; R- 7-OH b; R- 7-CH₃ c; R- 6-CH₃ d; R- 8-CH₃
e; R- 8-NO₂ f; R-H

[6]



a; R- 7-OH b; R- 7-CH₃ c; R- 6-CH₃ d; R- 8-CH₃
e; R- 8-NO₂ f; R-H

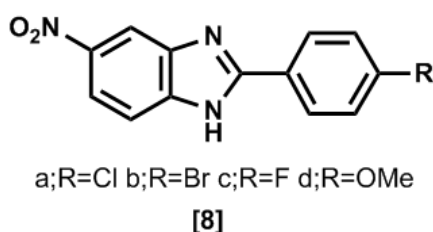
[7]

10-I-5. الفعالية المضادة للأكسدة

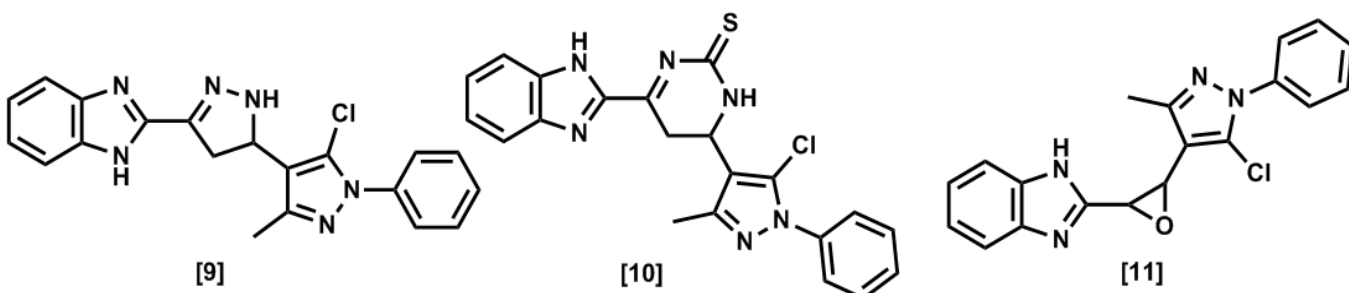
الفصل الأول: عموميات حول مرض الزهيمر

قدرة المركبات النشطة بيولوجيًا على تأخير أو منع أكسدة الركائز المختلفة في الكائنات الحية وفي المنتجات الغذائية تسمى نشاط مضادات الأكسدة.

Sabrina Rahman Archie وآخرون [18] قاموا بتوليف سلسلة من مشتقات البنزيميدازول وتقييم نشاطها المضاد للأكسدة. أظهرت جميع المركبات المختبرة نشاطًا جيدًا مضادًا للأكسدة بقيم IC50 في النطاق من 3.17 إلى 7.59 ميكروغرام / مل بينما كان تركيز هيدروكسي تولوين البوتيلي القياسي (BHT) 18.42 ميكروغرام / مل. وجد أن نشاط المركب (8c) (IC50 = 3.172) ميكروغرام / مل واعد أكثر من المركبات الأخرى.



S. N. Abd وآخرون [19] قاموا بتوليف مشتقات البنزيميدازول بدمج مشتقات شالكون ، بيرازولين ، وأوكسازولين ، بيريميدينات وأوكسيرين. تم تقييم المركبات المحضرة بيولوجيًا لنشاطها المضاد للأكسدة بطريقة DPPH. لقد وجد أن (10) و (11) أظهروا خاصية مضادة للأكسدة في طريقة DPPH بتركيز 100 ميكرومتر مقارنة بحمض الأسكوربيك القياسي. أظهرت النتائج أن وجود حلقة الإيبوكسيد في (11) وبيريميدين ثيون في (10) مسؤولان عن تفاعلها وليس وجود نظام حلقة البيرازولين كما في (9).

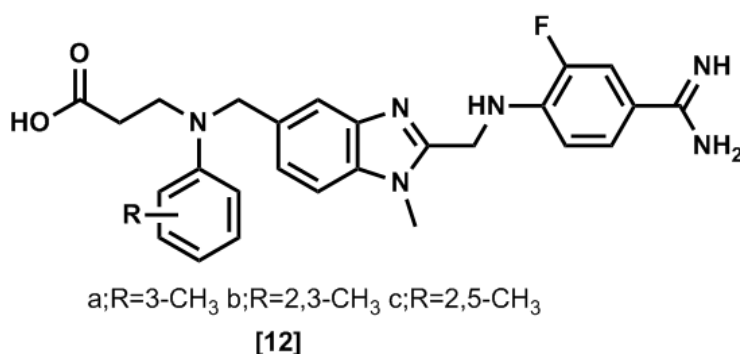


6-10-I. الفعالية المضادة للتخثر

الفصل الأول: عموميات حول مرض الزهيمر

تستخدم مضادات التخثر لمنع تكون جلطات الدم. تتطلب الحالات والأمراض مثل النوبات القلبية والسكتة الدماغية والرجفان الأذيني والانسداد الرئوي والتخثر الوريدي العميق علاجًا مضادًا للتخثر لتقليل مخاطر تجلط الدم.

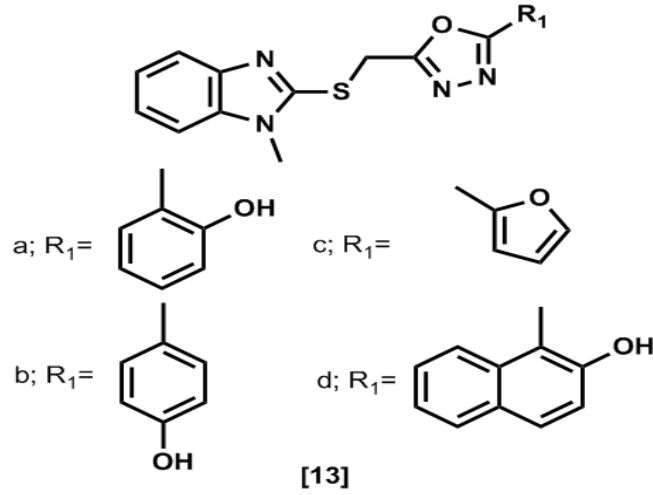
Yang Haoran وآخرون. [20] قاموا بتوليف مشتقات بنزيميدازول جديدة واختبارها من أجل النشاط المضاد للتخثر. أظهرت المركبات (12a ، 12b ، 12c) بقيم IC50 البالغة (0.38 ± 2.26) ، (0.09 ± 1.54) ، و (3.35 ± 0.87) نانومول \ لتر ، على التوالي نشاط مضاد للتخثر أفضل من الأرجاتروبون ، حيث كانت قيم IC50 (9.88 ± 2.26) نانومول \ لتر. لوحظ أن بديل الميثيل في الموضع أورثو لحلقة البنزين مفيد للنشاط المضاد للتخثر.



10-I-7 الفعالية المضادة للسكري

مرض السكري هو حالة لا ينتج فيها الجسم الأنسولين أو لا يستخدم الأنسولين بكفاءة. يعتبر مرض السكري أيضًا سببًا رئيسيًا للوفاة ويؤثر على عدد كبير من سكان العالم. تم تطوير العديد من الأدوية الطبيعية والاصطناعية لعلاج مرض السكري.

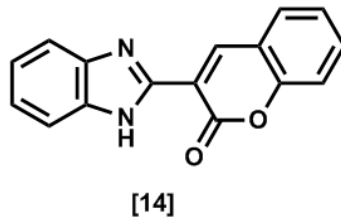
Ramya V. Shingalapur وآخرون [21] أبلغوا عن تخليق مشتقات 2-مركبات بنزيميدازول واختبار النشاط المضاد لمرض السكر. أظهرت المركبات (13a إلى 13d) انخفاضًا أفضل في مستويات الجلوكوز في الدم في اليوم التاسع مقارنة مع جليبنكلاميد.



8- 10-I الفعالية المضادة للإكتئاب

الاكتئاب هو اضطراب مرتبط بمزاج الشخص. الشعور بالحزن أو الفقد أو الغضب هي بعض أعراض الاكتئاب التي تتداخل مع أنشطة الشخص اليومية. قد يتداخل الاكتئاب مع عملنا اليومي ، مما يؤدي إلى ضياع الوقت وانخفاض الإنتاجية والتأثير على العلاقات وبعض الحالات الصحية المزمنة. لعلاج مرضى الاكتئاب ، يتم استخدام مضادات الاكتئاب التي يمكن أن تساعد في تخفيف أعراض الاكتئاب.

كمثال لمشتقات البنزيميدازول المضادة للإكتئاب [22] المركب (14) أظهر نشاطاً أكثر من النشاط الموجودة في ترانيلسيبرومين Tranylcypramine المأخوذ كمركب معياري .



- [1] T.E. Creighton. Proteins: structures and molecular properties. Edition W.H. Freeman, 2eme Edition, P45, 1993.
- [2] V. Muñoz, Protein folding, misfolding and aggregation: classical themes and novel approaches. Edition Royal Society of Chemistry, P89, 2008.
- [3] http://www.univ-usto.dz/theses_en_ligne/doc_num.php?explnum_id=1051 in 16-06-2022 at 16:00 .
- [4] H .Lodish., A Berk., P .Matsudaira., C.A .Kaiser, M.Krieger, M.P Scott, Zipursky.,S.L. Darnell J., Biologie moléculaire de la cellule. de Boeck Université, chap. 1, 2005.
- [5] O'Connor, Clare M., Jill U. Adams, and Jennifer Fairman 2010 Essentials of Cell Biology. Cambridge: NPG Education.
<https://media.8ch.net/freedu/src/1456166477348.pdf>, accessed July 22, 2016.
- [6] Pauling, L., R. B. Corey, and H. R. Branson, The Structure of Proteins; Two Hydrogen Bonded Helical Configurations of the Polypeptide Chain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 37(4): 205–211. 1951.
- [7] Boumaza S Evaluation rapide des protéines par turbidimétrie : Application à quelques effluents agro-alimentaires avant et après un traitement de clarification. Thèse de Doctorat 3ème cycle, Biochimie Appliquée, Université Badji Mokhtar – ANNABA, P 15. 2015.
- [8] Pauling, L., and R. B. Corey Configurations of Polypeptide Chains With Favored Orientations Around Single Bonds: Two New Pleated Sheets. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 37(11): 729–740. 1951.
- [9] Gu, Jenny, and Philip E. Bourne Structural Bioinformatics. John Wiley & Sons 2009.
- [10]. Ahmad, S.; Iftikhar, F.; Ullah, F.; Sadiq, A.; Rashid, U. Rational design and synthesis of dihydropyrimidine based dual binding site acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg. Chem.* 2016, 69, 91–101.
- [11]. Jann, M.W. Preclinical pharmacology of metrifonate. *Pharmacotherapy* 1998, 18, 55–67.

- [12] 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.
- [13] El-Gohary, N. S., & Shaaban, M. I. (2017). Synthesis and biological evaluation of a new series of benzimidazole derivatives as antimicrobial, antiquorum-sensing and antitumor agents. *European journal of medicinal chemistry*, 131, 255-262.
- [14] Wang, Z., Deng, X., Xiong, S., Xiong, R., Liu, J., Zou, L., ... & Tang, G. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of chrysin benzimidazole derivatives as potential anticancer agents. *Natural product research*, 32(24), 2900-2909.
- [15] Morais, G. R., Palma, E., Marques, F., Gano, L., Oliveira, M. C., Abrunhosa, A., ... & Paulo, A. (2017). Synthesis and Biological Evaluation of Novel 2-Aryl Benzimidazoles as Chemotherapeutic Agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 54(1), 255-267.
- [16] Alanazi, A. H. G., Alam, T., & Imran, M. (2017). Design, molecular docking studies, in silico drug likeliness prediction and synthesis of some benzimidazole derivatives as antihypertensive agents. *INDO AMERICAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*, 4(4), 926-936.
- [17] Sethi, P., Bansal, Y., & Bansal, G. (2018). Synthesis and PASS-assisted evaluation of coumarin-benzimidazole derivatives as potential anti-inflammatory and anthelmintic agents. *Medicinal Chemistry Research*, 27(1), 61-71.
- [18] Archie, S. R., Das, B. K., Hossain, M. S., Kumar, U. T. T. O. M., & Rouf, A. S. (2017). Synthesis and antioxidant activity of 2-substituted-5-nitro benzimidazole derivatives. *Int J Pharm Pharm Sci*, 9(1), 308-310.
- [19] Abd, S. N., & Soliman, F. M. A. (2015). Synthesis, some reactions, cytotoxic evaluation and antioxidant study of novel benzimidazole derivatives. *Der Pharma Chemica*, 7(4), 71-84.
- [20] Yang, H., Ren, Y., Gao, X., & Gao, Y. (2016). Synthesis and anticoagulant bioactivity evaluation of 1, 2, 5-trisubstituted benzimidazole fluorinated derivatives. *Chemical Research in Chinese Universities*, 32(6), 973-978.

[21] Shingalapur, R. V., Hosamani, K. M., Keri, R. S., & Hugar, M. H. (2010). Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies. *European journal of medicinal chemistry*, 45(5), 1753-1759.

[22] Abdel-Latif, N. A. (2005). Synthesis and antidepressant activity of some new coumarin derivatives. *Scientia Pharmaceutica*, 73(4), 193-216.

الفصل الثاني:

العلاقة الكمية بنية - فعالية QSAR

و الإلتحام الجزيئي

تشمل النمذجة الجزيئية جميع الأساليب النظرية والحاسوبية التي تعمل على نمذجة أو محاكاة سلوك الجزيئات، وتستخدم في مجالات الكيمياء الحاسوبية وتصميم الأدوية وعلم الأحياء الحسابي وعلوم المواد لدراسة النظم الجزيئية التي تتراوح من النظم الكيميائية الصغيرة إلى الجزيئات البيولوجية الكبيرة، والتفاعلات بين الجزيئات هي أساس معظم الآليات البيولوجية. يمكن دراسة تفاصيل هذه التفاعلات عن طريق التصوير البلوري بالأشعة السينية أو الرنين المغناطيسي النووي (RMN)، ولكن هذه التقنيات التجريبية لا تسمح لنا بتفصيل كل هذه التفاعلات نظراً لعدد لا يحصى من الجزيئات المختلفة داخل نفس الخلية، لذلك عادة نلجأ إلى النمذجة الجزيئية التي تسمح بشرح مثل هذه الآليات في وقت قصير وبأقل تكلفة، وتشمل طرق النمذجة الجزيئية: ميكانيكا الكم والميكانيكا الجزيئية والديناميكيات الجزيئية [1].

إن 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 الباحثون من فهم شكل الجزيئات الحيوية على المستوى الذري، واستخدام تلك المعرفة لتصميم أدوية جديدة.

هناك وسائل متعددة لتصميم الدواء وعلى الرغم من اختلاف المبادئ التي تعمل عليها إلا أن هناك مبدأً أساسياً تعتمد عليه هذه البرمجيات وذلك باعتبار أن الفعالية الدوائية ناشئة عن الارتباط بين الدواء والبروتين المستهدف. حيث أنه لا يمكن للدواء التأثير على الجسم ما لم يتم امتصاصه ومن ثم ارتباطه بشكل فعال مع البروتين المستهدف. لذلك تنقسم البرمجيات من حيث مبدأ العمل إلى قسمين أساسيين فقسم يعمل على تصميم الدواء بناءً على شكل البروتين المستهدف مثل الإلتحام الجزيئي والجزء الآخر يعتمد على البنية الكيميائية للدواء الذي يرتبط بالبروتين المستهدف مثل QSAR [2].

II -2. تعريف QSAR

تعتمد طرق QSAR على افتراض أن نشاط أو خاصية المركب الكيميائي مرتبطة بهيكله ، وبشكل أكثر تحديداً يؤكد هذا النهج أن نشاط وتركيب المركب الكيميائي مرتبطان بخوارزمية رياضية معينة ، إذن فإن QSAR نموذج رياضي يربط بين النشاط البيولوجي ومجموعة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية تسمى بالواصفات لأنها تصف التركيب الجزيئي للمركبات التي تم فحصها [12] وبصورة أدق ينص هذا النهج على ارتباط نشاط وتركيب المركب الكيميائي بخوارزمية معينة رياضياً، ويعتمد على الافتراض الأساسي "المركبات الكيميائية مماثلة 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 [10]، ويمكن التعبير عن المصطلح العام QSAR على النحو التالي:

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

II -3. تاريخ QSAR

لقد مضى ما يقارب من 40 عامًا منذ أن تم استخدام نمذجة QSAR أولاً في ممارسة الكيمياء الزراعية وتصميم الأدوية وعلم السموم والكيمياء الصناعية والبيئية. قد تُعزى قوتها المتزايدة في السنوات التالية أيضاً إلى التطور السريع والشامل في المنهجيات والتقنيات الحاسوبية التي سمحت بتحديد وصقل العديد من المتغيرات المستخدمة في نهج النمذجة. نشأت نمذجة QSAR في مجال علم السموم، و كانت محاولات تحديد العلاقات بين التركيب الكيميائي وفعالية السمية الحادة جزءاً من الأدبيات السمية لأكثر من 100 عام [3].

في عام 1863 دافع كروس عن أطروحته بعنوان " Action de l'alcohol amylique sur ORGANIS " في كلية الطب جامعة ستراسبورغ ، حيث أشار إلى وجود علاقة بين سمية الكحوليات الأليفاتية الأولية و ذوبانها في الماء. أظهرت هذه العلاقة البديهية المركزية للهيكل – نمذجة سمية – أي خضوع سمية المواد لخصائصها، والتي بدورها تتحدد من خلال تركيبها الكيميائي. لذلك هناك علاقات متبادلة بين البنية والخصائص والسمية [4].

وفي نفس العام لاحظ كروس [5] أن درجة الغليان ونقطة انصهار 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 كرام، براون و فرازر [6] أن " النشاط البيولوجي للجزيء هو دالة لبنيته الكيميائية ". بعد بضعة عقود ، في عام 1893 ، أظهر ريتشي [7] أن السمية الخلوية لبعض المركبات العضوية تتناسب عكساً مع قابليتها للذوبان في الماء. وفي نهاية القرن التاسع عشر ، لاحظ ماير في عام 1899 وأوفرتون في عام 1901

[8-9] علاقة خطية بين نشاط المخدرات ومعامل الفصل بين الزيت و الماء.

في عام 1962 أظهر هانسن [10] وجود علاقة ارتباط بين سمية أحماض البنزويك المستبدلة والثوابت الإلكترونية بعض تطبيقات QSAR ويعتبر عام 1964 بداية طرق QSAR الحديثة. حيث أنشأ هان و فيجيتا الارتباطات الأولى. بين الخصائص الفيزيائية والكيميائية $\log P$, SAG, MR والنشاط البيولوجي وهناك عدد كبير من التطبيقات لهذه الدراسات [11]:

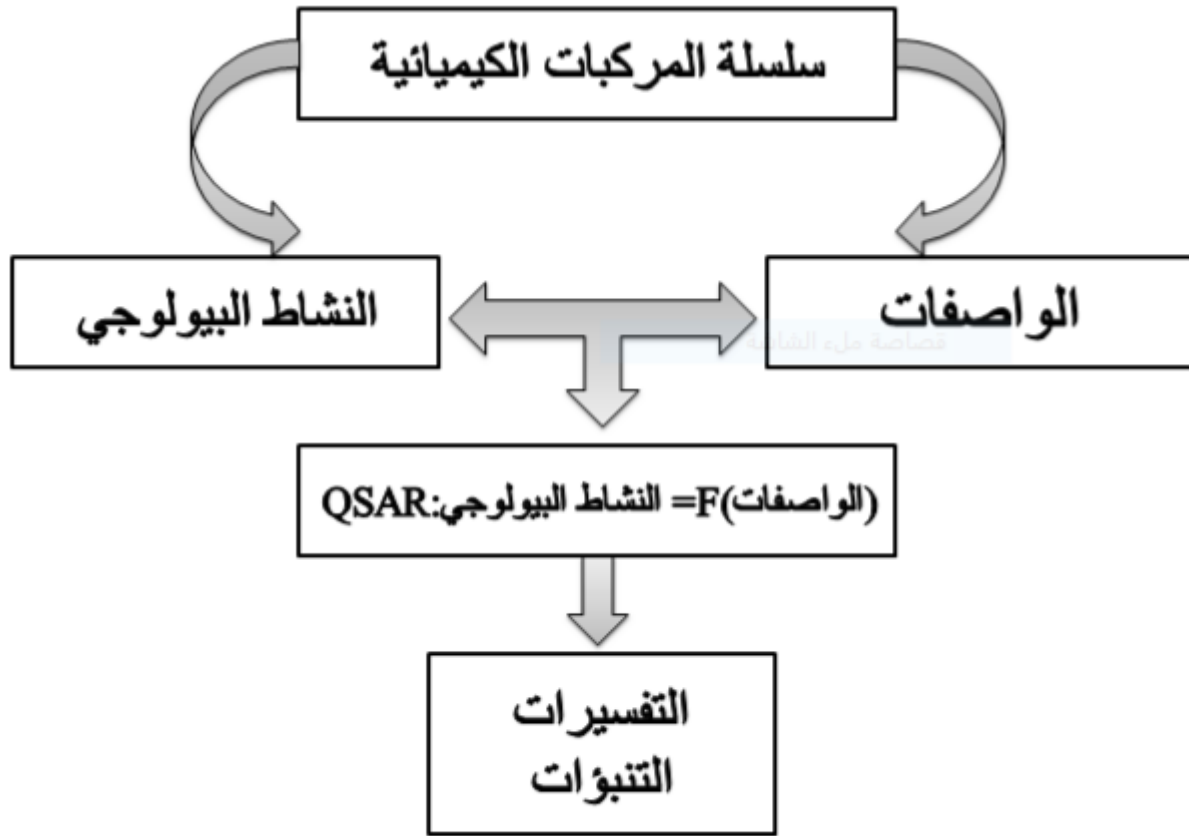
II-4. تطبيقات QSAR

هناك عدد كبير من تطبيقات نماذج QSAR في الاعدادات الصناعية، في مجال البحث الجامعي والأقتصاد وغيرها من المجالات منها :

- تحسين النشاط الدوائي. أو المبيد الحيوي أو مبيدات الآفات.
- التصميم العقلاني للعديد من المنتجات مثل المواد الخافضة للتوتر السطحي، العطور والأصبغ والمواد الكيميائية الدقيقة.
- التعرف على المركبات الخطرة في المراحل الأولى من التطور.
- التنبؤ بالسمية والآثار الجانبية للمركبات الجديدة.
- اختيار المركبات ذات الخواص الحركية الدوائية المثلى سواء كانت مستقرة أو متوفرة في النظم البيولوجية.
- التنبؤ بمصير الجزيئات التي يتم إطلاقها في البيئة [12].

II-5. مبدأ QSAR

للوصول لنموذج QSAR دقيق و موثوق هناك عدد من الشروط المتعلقة ب الجوانب المختلفة التي تتوافق مع النموذج الذي يجب تحقيقه إن النشاط البيولوجي من سلسلة المركبات يجب أن تكون مرتبطة بالخصائص الفيزيائية والكيميائية و يجب أيضا أن يتم استنباط أنشطة المواد الكيميائية الشاملة للآلية الواضحة و بنية كيميائية ذات صلة وهي ليست مطلوب بدقة ومع ذلك، غالبا ما يكون من الصعب ، إن لم يكن من المستحيل ، تحديد آلية العمل ، في حين أنه عادة ما يكون إنشاء تشابه كيميائي أقل صعوبة ومن ثم تطور بشكل عام للسلسلة الجزيئية المتجانسة أي لمجموعات متشابهة كيميائيا المركبات على أمل أن يكون لها نفس آلية العمل .



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

II – 6. الواصفات الجزيئية

الواصف الجزيئي هو قيمة عددية خاصة بتركيبية كيميائية معينة. يمكن الحصول على هذه القيم تجريبياً أو حسابها من بنية الجزيء. تسمح الواصفات المحسوبة بعمل تنبؤات دون الحاجة إلى تخليق الجزيئات، وهذا أحد أهداف النمذجة الجزيئية، وتلعب الواصفات الجزيئية دوراً أساسياً في دراسات علاقة نشاط أو خاصية التركيب الكمي. يتم استخدامها كمتغيرات مستقلة للتنبؤ بمتغير تابع (نشاط)، واستخدام الواصفات الجزيئية في تطوير نماذج QSAR ليس بالمهمة السهلة. بادئ ذي بدء، تم إدخال عدد كبير جداً من الواصفات الجزيئية ذات التعقيدات المختلفة والتصميمات المختلفة وفي السنوات الأخيرة لم يتم وضع قاعدة صارمة لاختيار الواصفات المناسبة من العدد الكبير من الواصفات المتاحة وكان هذا الاختيار يعتمد غالباً على الحدس الكيميائي للباحثين أو بالانحياز للتقاليد [13]. إن أهمية عدد الواصفات (أكثر من 6000 واصف مدرج [14]) التي يمكن أن تصف الجزيء تجعل أي تصنيف أو عرض لهذه الواصفات ليست شاملة، في ما يلي سوف نقدم فقط تصنيف الواصفات الجزيئية الأكثر استخداماً .

II- 6- 1. واصفات أحادية الأبعاد 1D

يمكن الوصول إليها من الصيغة الأولية للجزيء وتصف الخصائص العامة للمركب مثل عدد الذرات والكتلة الجزيئية ... إلخ. تستخدم هذه الواصفات بشكل شائع بسبب بساطتها الشديدة. تفسير جيد لآليات التفاعل لأنها لا تسمح بأخذ التأثيرات الفراغية في الاعتبار [14].

II- 6- 2. واصفات ثنائية الأبعاد 2D

يتم حسابها من الصيغة المطورة للجزيء .

- المؤشرات البنيوية ثنائية الأبعاد: التي تميز المكونات المختلفة للجزيء ، وهي على سبيل المثال عدد الروابط الفردية أو المتعددة ، وعدد الحلقات ، وما إلى ذلك .
- المؤشرات الطوبولوجية ثنائية الأبعاد: يمكن الحصول عليها من التركيب ثنائي الأبعاد للجزيء، وإعطاء معلومات عن حجمه وشكله العام وفروعه.

أمثلة: مؤشر Wiener ، مؤشر Randić و مؤشر Balaban [14]... إلخ. تسمح لنا الواصفات ثنائية الأبعاد هذه بالتنبؤ بالخصائص الفيزيائية ولكنها غير كافية لتوضيح بعض الخصائص والأنشطة البيولوجية مثل السمية.

II- 6- 3. واصفات ثلاثية الأبعاد 3D

يتم تقييمها من المواقع النسبية للذرات في الفضاء ، ووصف خصائصها أكثر تعقيدًا ، وبالتالي تتطلب حساباتهم معرفة الهندسة ثلاثية الأبعاد للجزيء [15].

- الواصفات الهندسية ثلاثية الأبعاد: أهمها الحجم الجزيئي و السطح الذي يمكن للمذيب الوصول إليه
- الواصفات الإلكترونية ثلاثية الأبعاد: تسمح بتحديد الأنواع المختلفة من التفاعلات بين الجزيئات وداخل الجزيئات ، ولها تأثير كبير على النشاط البيولوجي للجزيئات. يتطلب حساب معظم هذه الواصفات البحث في الهندسة التي تكون فيها الطاقة ضئيلة ، وغالبًا ما تتضمن كيمياء الكم.

II- 6- 4. واصفات رباعية الأبعاد 4D

حيث تتوافق مع قياس الخصائص ثلاثية الأبعاد (الجهد الكهروستاتيكي ، الكراهية للماء ، الرابطة الهيدروجينية... إلخ) للجزيء في أي نقطة في الفضاء. وبالتالي سنكون قادرين على التمييز بين واصفات 4D التي تتطلب محاذاة الجزيء التي تسترشد بدراسة مجمعات ligand-target قبل الحساب. يتم الحصول على هذه الواصفات من خلال حساب مجالات التفاعلات الجزيئية (CoMSIA ، CoMFA) بين جزيء ومسبار يمثله جزيء آخر (ماء، أميد ... إلخ) [15].

II -7. عموميات حول القياسات الكيميائية

القياسات الكيميائية هي أداة تستخدم لاستخراج المعلومات ذات الصلة والمفيدة من البيانات الفيزيائية والكيميائية الخام التي تم قياسها أو المعروفة وهي تعتمد على البناء ثم استغلال نموذج السلوك المعتمد على أداة إحصائية. يمكن أن يتعامل مع الأنظمة المعقدة وبالتالي متعدد المتغيرات عمومًا. حيث يغطي اليوم جميع تطبيقات الكيمياء والفيزياء وعلوم الحياة والاقتصاد وعلم الاجتماع والأساليب الإحصائية وعلوم الكمبيوتر أيضًا غالبًا ما نفضل أن المصطلح الأقل تقييدًا (بالنسبة للكيمياء) لـ "التحليل متعدد المتغيرات" في الأجهزة يتمثل في نمذجة متغيرات عدد معين من المتغيرات، والتي سنسميها متغيرات Y (التي تتطلب تحليلًا كيميائيًا على سبيل المثال) كدالة لمتغيرات أخرى تسمى متغيرات X والتي يمكن قياسها "بسهولة" حتى تتمكن من القيام بذلك دون الحصول على المتغيرات الأولى [16].

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

الانحدار هو أداة إحصائية تقوم ببناء نموذج إحصائي وذلك لتقدير العلاقة بين متغير تابع (Y) الذي يمثل الخاصية الفيزيوكيميائية ومجموعة من المتغيرات المستقلة X_1, X_2, \dots, X_k التي تمثل الواصفات الجزيئية، حيث تنتج معادلة إحصائية توضح العلاقة بين المتغيرات ويفيدنا هذا في [16]:

تحديد شكل العلاقة بين المتغيرات رياضيا وبيانيا.

• توضيح اتجاه العلاقة بين المتغيرات.

• التنبؤ بقيمة المتغير التابع بدلالة المتغيرات الأخرى.

يمكن استخدام الانحدار الخطي المتعدد في حالة توفر الشروط التالية:

1- أن تكون العلاقة خطية بين المتغيرات المستقلة و المتغير التابع.

2- أن تكون البيانات متوزعة توزيعا طبيعيا للمتغيرات المستقلة و المتغير التابع.

3- يجب أن تكون قيم المتغير التابع من المستوى الترتيبي على الأقل [17].

II - 7-2. إختبارات مهمة

بعد الحصول على نتائج معادلة الانحدار يجب علينا أن نبين هل أن هذه المعاملات مقبولة من الناحية الاحصائية أي معنوية احصائيا مع التنويه بأن المعنوية تكون لكل معامل على حدى، توجد العديد من الأساليب والطرق التي يتم من خلالها إختيار أفضل نموذج للتعبير عن العلاقة بين المتغيرات المستقلة والمتغير التابع نذكر منها: معامل الارتباط الخطي (r)، معامل التحديد (R^2)، الاختبار الاحصائي (F)... إلخ.

II - 7-2-1. معامل الارتباط الخطي (r)

يعرف معامل الارتباط الخطي الذي يرمز له بـ r بأنه عبارة عن مقياس رقمي يقيس قوة الارتباط بين متغيرين [17]، حيث تأخذ العلاقة بين المتغيرين ثلاث صور مختلفة حسب إشارة معامل الارتباط كما يلي:

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

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

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

● عندما يكون ($-1 \leq R \leq +1$) فإن القيمة تدل على وجود ارتباط إحصائي بين المتغيرين، وتكون قوته أو ضعفه حسب قرب أو بعد r من ± 1 ومنه يكون التمييز بين الارتباط الطردي أو العكسي [19].

II - 7-2-2. معامل التحديد (R^2)

يعرف معامل التحديد بأنه مربع معامل الارتباط ويرمز له بالرمز R^2 حيث $R^2 = r$ وهو معامل يستخدم لمعرفة مدى جودة التوفيق لخط الانحدار المقدر للمتغير التابع على المتغير المستقل، قيمته تكون موجبة محصورة بين الصفر والواحد أي: $0 < R^2 < 1$ ، يحسب بالعلاقة التالية [20]:

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

- يكون التقدير جيدا كلما اقتربت قيمة R^2 من الواحد.
- إذا كان $R^2 = 1$ يعني أنه يوجد علاقة تامة بين المتغيرين التابع والمستقل أي أن المتغير المستقل يساهم بنسبة 100% في التغير الحاصل في المتغير التابع.

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

هذا المعامل يستخدم في الانحدار المتعدد لأنه يأخذ في الاعتبار درجة الحرية ويحسب بالعلاقة التالية:

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

n هو عدد المشاهدات (الجزيئات) .

p هو عدد المتغيرات المستقلة (الواصفات) .

r^2 هو معامل تحديد النموذج [21] .

II - 4-2-7-7. الانحراف المعياري (SD)

يمكن أيضاً تقييم موثوقية التنبؤ بالمتغير التابع بقيمة الخطأ المعياري لتقدير "S" أو الانحراف المعياري (SD) [22].

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

II - 5-2-7-7. معامل الارتباط عبر التحقق (R^2_{cv})

يمكن استخدام الإجراء الإحصائي عبر التحقق للتقييم التنبؤي لنماذج QSAR ، ويتم إعطاء المعامل الذي يصف التحقق من خلال المعادلة أدناه [23]:

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

II - 6-2-7-7. اختبار Fisher (F)

$$F = \frac{ESS}{P} \frac{n-p-1}{RSS} \quad \text{يمكن حساب F على النحو التالي:}$$

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

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

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

يسمح لنا اختبار Fischer باختبار الفرضية الصفرية وهي علامة على وجود علاقة واضحة بين المتغير الموضح والمتغيرات التوضيحية. تكون المنطقة المرجحة لهذا الاختبار على شكل $(F < F_{\text{tab}})$ العتبة). إذا تجاوزت الكمية الملحوظة F الحد الأدنى F_{tab} ، فإننا نرفض الفرضية H_0 و إذا كان العكس فإننا نحتفظ بـ H_0 [23].

II -7-2-7. معامل التنبؤ (Q2)

إذا كانت R^2 مقياساً لصحة الارتباط ، فإن Q^2 هي مقياس لصحة التنبؤ يقيس القدرة التنبؤية للنموذج ويعطى بواسطة العلاقة [23]:

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

II -7-3. التحقق من النموذج

مهما كان الهدف النهائي لنموذج QSAR يجب التحقق من صحته قبل تفسيره أو استخدامه لأغراض تنبؤية. هناك حلول مختلفة لضمان صحة النموذج، ومنها التحقق المتقاطع و هو عملية تسمح لك باختبار الدقة التنبؤية للنموذج ، وهذه الطريقة تعتمد على حساب بعض المعايير الإحصائية مثل: مجموع المربعات المتبقية RSS ، مجموع المربعات المتنبأة $PRESS$ ، مجموع المربعات الإجمالية TSS ، حسن التوافق R_{adj}^2 معامل ارتباط التحقق المتبادل R_{CV}^2 ، التحقق القياسي من أخطاء التنبؤ (S_{PRESS}) وخطأ التنبؤ (PE) يتم حساب هذه المعلومات الإحصائية من العلاقات التالية [23]:

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

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

$$R_{adj}^2 = (1 - r^2) \left(\frac{n - 1}{n - p - 1} \right)$$

$$R_{CV}^2 = 1 - \frac{PRESS}{TSS}$$

$$S_{PRESS} = \sqrt{\frac{PRESS}{n}}$$

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

بعد هذه الدراسة وجدنا أن برنامج QSAR أضاف عدة مقاييس و بيانات الجديدة نسبيا للحكم على جودة وقوة تنبؤ وتحقق لهذه النماذج الى جانب مقاييس التحقق الأخرى نعتقد أيضا أن هذا سيشجع على استخدامه عالية الجودة و المصادقة عليها لأن عملية تنبؤ مقبولة على نطاق واسع لايجاد ارتباطات بين الهياكل الكيميائية و النشاط البيولوجي .

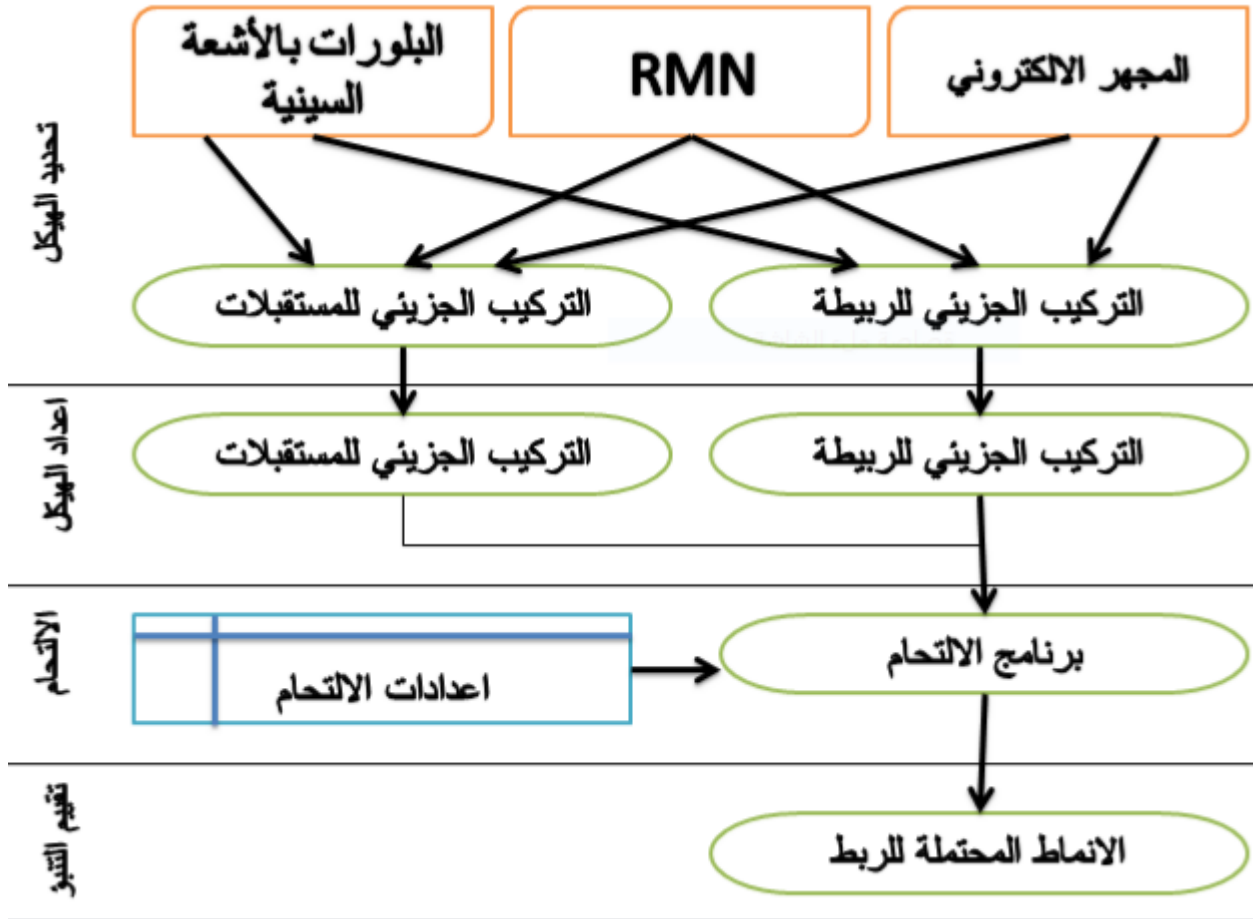
II-8. تقنية الإلتحام الجزيئي molecular docking

الإلتحام الجزيئي بالإنجليزية (molecular docking) في مجال النمذجة الجزيئية هي طريقة تتنبأ بالإتجاه المفضل لأحد الجزيئين بالنسبة للثاني عند إرتباطهما ببعضهما لتشكيل معقد [24] .

معرفة الإتجاه المفضل قد تُستخدم في التنبؤ بقوة الإقتران أو ألفة الإرتباط بين الجزيئات بإستخدام دوال رياضية. يعد الإلتحام الجزيئي أداة رئيسية في البيولوجيا الجزيئية الهيكلية وتصميم الأدوية المبني على البنية نظرا لقدرته على التنبؤ بأسلوب (أنماط) الربط السائد بين الرابطة (ligand) والمستقبل (receptor) الذي عادة ما يكون بروتين ذو بنية ثلاثية أبعاد معروفة. ويمكن إستخدام الإلتحام لإجراء فحص إفتراضي (virtual screening) على مكتبات كبيرة من المركبات وترتيب نتائج الطاقة ومن ثم إقتراح مركبات جديدة ذات فعالية بيولوجية أحسن من تلك الإبتدائية [25] .

II-8-1. الخطوات الأساسية للإلتحام الجزيئي

تضمن عملية الإلتحام الجزيئي إرتباط مركب يتفاعل مع المستقبل (عادة ذات طبيعة بروتينية) تتكون هذه التقنية من أربع خطوات رئيسية (الشكل 1) .



الشكل (II-2): الخطوات الرئيسية للإلتحام الجزيئي

II- 8- 2. تحديد الهياكل ثلاثية الأبعاد (3D) لكل من المستقبل والربطة

يتم الحصول على هذه الهياكل عن طريق الطرق التجريبية التالية: [26]

- الرنين المغناطيسي النووي (RMN).

- الفحص المجهر الإلكتروني.

- علم البلورات بالأشعة السينية (RX).

تحمل أغلبية هياكل البروتين (3D) من بنك بيانات البروتين (pdb) في حالة عدم توفر مستقبل معين في هذا البنك الإلكتروني فالحل هو اللجوء إلى طريقة النمذجة بالمقارنة (comparative modeling) [28].

II- 8- 3. تحضير المستقبل والربطة

في البداية يتم تحضير كل من المستقبل والربطة، هذه العملية تحدث إلا مرة واحدة فقط مع إتباع الخطوات التالية:

- إزالة أي جزيء ماء موجود على سطح البروتين في حالة إختيار الإلتحام في غياب جزيئات الماء.

- التحقق من أن جميع أجزاء المستقبل المدروس موجودة خصوصا تلك القريبة من الموقع الفعال.
- التحقق من وجود السلاسل الجانبية التي سيتم نمذجتها. إذا كانت السلسلة الجانبية المفقودة بالقرب من الموقع الفعال، يجب توجيهها في المكان المناسب لزيادة احتمالات التفاعلات بين الربطة والبروتين.
- التحقق من تفادي التصادم الفراغي (steric clash) بعد إضافة ذرات الهيدروجين الناقصة في كل من الربطة والبروتين.
- الأحماض الأمينية من نوع هيسثيدين (His) الملامسة للربطة (Ligand).
- إضافة مجموعات الأמיד الناقصة في بعض الأحماض الأمينية مثل الجلوتامين (Gln) والأسباراجين (Asp) [28].

II - 8 - 4. التنبؤ والتقييم

بمجرد القيام بالإلتحام الجزيئي، ينتقل البرنامج إلى خطوة التنبؤ والتقييم. هذا يسمح بإظهار جميع أنماط التفاعلات المحتملة بين الربطة والمستقبل. [28].

II - 8 - 5. أنماط التفاعلات المحتملة بين الربطة والمستقبل

يعتمد عمل الأنظمة البيولوجية على آليات تجميع تتضمن تفاعلات جزيئية منخفضة الطاقة. ومن التفاعلات التي يمكن أن توجد بين الربطة والبروتين هي تلك من النوع القطبي مثل: الروابط الهيدروجينية، الروابط الأيونية، الروابط الإلكتروستاتيكية وكذلك روابط فان دير فالز، وتلك ذات النوع الكاره للماء والتي تنتج عن التلامس بين المجموعات الكارهة للماء [30].

- 1 - الرابطة الهيدروجينية (Hydrogen bond) .
- 2 - الرابطة الأيونية (ionic bond) .
- 3 - الرابطة الكارهة للماء (Hydrophobic bond) .
- 4 - رابطة فان دير فالز (Van der Waals bond) .

II- 8- 6. البرامج المستخدمة في الإلتحام

يتوفر حالياً أكثر من 39 برنامجاً للإلتحام الجزيئي والأكثر شيوعاً هم: AutoDock و GOLD و FlexX و DOCK و برنامج MOE (Molecular Operating Environment) [31]. برامج الإلتحام الجزيئي الرئيسية ملخصة في الجدول الموالي [32]:

الجدول (II-1): برامج الإلتحام الجزيئي الرئيسية.

الموقع على الإنترنت	إسم البرنامج
https://www.chemcomp.com/Products.htm	MOE (molecular operating environment)
http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock	AutoDock Scripps
http://www.biosolveit.de/FlexX	FlexX BioSolveIT
http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html	Fred OpenEyes
http://dock.compbio.ucsf.edu	Dock UCSF
http://www.schrodinger.com/Products/glide.html	Glide Schrödinger
http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold	Gold CCDC
http://www.molsoft.com/products.html	ICM Molsoft
http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html	LigandFit Accelrys

المراجع

[1] Puzyn, T., Leszczynski, J., & Cronin, M. T. (Eds.). (2010). Recent advances in QSAR studies: methods and applications.

[2] محمود الشاعر، تصميم الأدوية وبنائها، الأردن، 2013، الصفحة 07

- [3] Hansch, C., & Lien, E. J. (1971). Structure–activity relations in antifungal agents. A survey. *Journal of Medicinal Chemistry*, 14(8), 653–670.
- [4] Roy, K. (2017). *Advances in QSAR modeling. Applications in Pharmaceutical, Chemical, Food, Agricultural and Environmental Sciences*; Springer: Cham, Switzerland, 555, 39.
- [5] Karelson, M. (2000). *Molecular descriptors in QSAR/QSPR*. Wiley–Interscience.
- [6] Todeschini, R. (2009). *Molecular Descriptors for Chemoinformatics*. Todeschini R, Consonni V, editors.
- [7] 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).
- [8] Wiener, H. (1947). Structural determination of paraffin boiling points. *Journal of the American chemical society*, 69(1), 17–20.
- [9] Randic, M. (1975). Characterization of molecular branching. *Journal of the American Chemical Society*, 97(23), 6609–6615.
- [10] Balaban, A. T. (1982). Highly discriminating distance–based topological index. *Chemical physics letters*, 89(5), 399–404.
- [11] Cramer, R. D., Patterson, D. E., & Bunce, J. D. (1988). Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. *Journal of the American Chemical Society*, 110(18), 5959–5967.
- [12] Goulon–Sigwalt–Abram, A. (2008). *Une nouvelle méthode d'apprentissage de données structurées: applications à l'aide à la découverte de médicaments* (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie–Paris VI).
- [13] Navajas, C., Poso, A., Tuppurainen, K., & Gynther, J. (1996). Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) of MX Compounds using different Semi-empirical Methods: LUMO Field and its Correlation with Mutagenic Activity. *Quantitative Structure-Activity Relationships*, 15(3), 189–193.
- [14] Bonachera, F. (2011). *Les triplets pharmacophoriques flous: développement et applications* (Doctoral dissertation, Lille 1).

- [15] O.Afoufou, étude quantitative des relations structure –activité dans les 4- aniloquinozalines, agents anticancéreux, mémoire master , université Biskra , 2013.
- [16] الانحدار الخطي المتعدد، أ.د. ثائر داود سلمان، فرع العلوم النظرية كلية التربية الرياضية، جامعة بغداد [16]
- [17] Samar Bakoben & Ahlam Houda, MEGBI Training Course Molecular Modelling, Institute for Genetic Engineering, Ecology and Health (IGEEH) Karlsruhe, Germany.16/07/2011,p120.
- [18] Martin, G., & Laffort, P. (1991). Odeurs et désodorisation dans l'environnement. Technique & Documentation Lavoisier.
- [19] 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.
- [20] Bienz, S. (2013). Short Manual to the Chemical Drawing Program ChemDraw/S. Bienz. University of Zurich.
- [21] N.Melkemi ,Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organiques, thèse doctorant, université Biskra, 2013.
- [22] GUENDOUZI, A. (2015). Élaboration des modèles QSPR prédictifs des propriétés physico-chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires (Doctoral dissertation, Université de Tlemcen–Abou Bekr Belkaid).
- [23] Belouerghi Souhila, A. S. Etude qualitative et quantitative des relations structure-activité d'une série de composés phénoliques.
- [24] زواري أحمد رشيدة، دراسة البرامترات المحبة للماء والكارهة للماء على السطح المشترك (محب للماء / كاره للماء) للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16 ذرة، مذكرة ماجستير في الكيمياء، جامعة قاصدي مرباح ورقلة –الجزائر، كلية العلوم والعلوم الهندسية، قسم هندسة . الطرائق، 2992 ، ص 2
- [25] صبرينة كباس وراضية هبال، دراسة بواسطة النمذجة الجزيئية للبنية والخصائص الفيزيوكيميائية لبعض الجزيئات النيكلوزيدية المضادة للفيروسات، مذكرة ماستر، جامعة قاصدي مرباح ورقلة الجزائر، كلية – الرياضيات وعلوم المادة، قسم الكيمياء، 2912 ، ص 23
- [26] Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. Nature reviews Drug discovery, 3(11), 935–949.

- [27] Garrett M Morris, Margarita Lim Welby, article autour de la modélisation moléculaire, Département de biologie moléculaire, Scripps Research Institute, La Jolla, Californie, États-Unis, 2008.
- [28] Howard, G. C., & Brown, W. E. (2001). Modern protein chemistry: practical aspects. CRC press.
- [29] Al-Lazikani, B., Jung, J., Xiang, Z., & Honig, B. (2001). Protein structure prediction. Current opinion in chemical biology, 5(1), 51–56.
- [30] Bouchagra, S. (2018). MODELISATION DES INTERACTIONS PROTEINE-PETITES MOLECULES: ETUDE DE LA RELATION STRUCTURE-FONCTION DANS LE CAS DES LIPASES (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat]. Annaba: Université Badji Mokhtar).
- [31] Vilar, S., Cozza, G., & Moro, S. (2008). Medicinal chemistry and the molecular operating environment (MOE): application of QSAR and molecular docking to drug discovery. Current topics in medicinal chemistry, 8(18), 1555–1572.
- [32] Muegge, I. (2001). Effect of ligand volume correction on PMF scoring. Journal of Computational Chemistry, 22(4), 418–425..

الجزء التطبيقي

الفصل الثالث:

دراسة QSAR لمشتقات

Benzimidazole

III-1- مقدمة

في العلوم والهندسة الكيميائية والبيولوجية ، تعتبر نماذج العلاقة بين التركيب والنشاط الكمي (نماذج QSAR) نماذج انحدار أو تصنيف. نماذج الانحدار QSAR ، مثل نماذج الانحدار الأخرى ، تربط مجموعة من المتغيرات "التنبؤية" (X) بفاعلية متغير الاستجابة (Y) ، بينما تربط نماذج التصنيف QSAR متغيرات التوقع بقيمة فئة متغير الاستجابة. المتنبئات في نموذج QSAR هي الواصفات الفيزيائية والكيميائية أو الواصفات الجزيئية النظرية للمواد الكيميائية [1] [2] ؛ يمكن أن يكون متغير استجابة QSAR نشاطاً بيولوجياً كيميائياً. في مجموعة بيانات للمركبات الكيميائية ، تحدد نماذج QSAR أولاً ارتباطاً مفترضا بين المركبات الكيميائية والنشاط البيولوجي. ثانياً ، يمكن لنماذج QSAR التنبؤ بقيمة الفعالية البيولوجية للمركبات الجديدة. [3] [4].

III-2- الأجهزة والبرامج المستعملة

III-2-1- الأجهزة

- تم استخدام جهاز كمبيوتر من نوع MSI ، الموجود بكلية العلوم الدقيقة قسم الكيمياء المخبر 01 ، ذو الخصائص التالية:
- 1- المعالج Intel(R) Core(TM) i5-8400 CPU@ 2.80 GHz 2.81 GHz
 - 2- سعة القرص الصلب HDD 500GB
 - 3- الذاكرة Memory installée (RAM):8.00Go بنظام تشغيل ويندوز Windows10.

III-2-2- البرامج

برنامج Gaussian 09W 9.5 [5] ، برنامج Gauss View 6.0.16 [6] ، برنامج Hybercham 8.0.10 ، [7] ChemDraw 21.0.0 [8] ، ChemSketch [9] ، قاعدة البيانات SwissADME [10] و ، برنامج SPSS 26 ، برنامج MOE (Molecular Operating Environment) [11].

III-3- المعطيات التجريبية

في هذه الدراسة إختارنا 23 مشتقا لـ benzimidazole لديهم أنشطة مشبعة لإنزيم أستيل كولينستراز و بيتيريل كولينستراز وبالتالي لها أنشطة مضادة لمرض الزهايمر [12] لدراسة 2D-QSAR.

الفصل الثالث: دراسة QSAR لمشتقات Benzimidazole

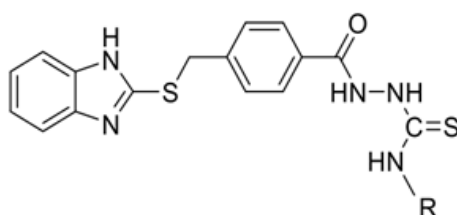
القيم التركيز المثبط النصفية (IC_{50}) للفعاليات:

✓ AChE: الفعالية البيولوجية التحريبية لتثبيط إنزيم أستيل كولينستراز. (AChE)

✓ BuChE: الفعالية البيولوجية التحريبية لتثبيط إنزيم بيتيريل كولينستراز. (BChE).

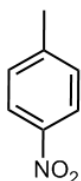
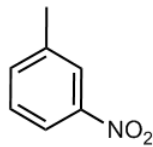
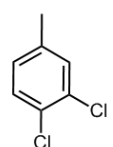
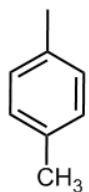
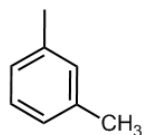
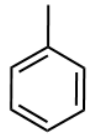
تم تحويلهم الى pIC_{50} بأخذ اللوغاريتم السلي $pIC_{50} = -\log IC_{50}$ ثم تستخدم كمتغير تابع لتطوير نموذج QSAR.

الجدول (III-1) البنية الكيميائية والفعالية البيولوجية التحريبية لمشتقات Benzimidazole Thiosemicarbazide



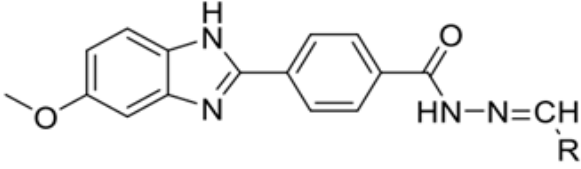
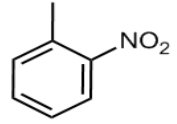
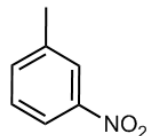
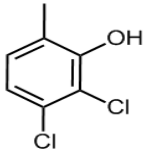
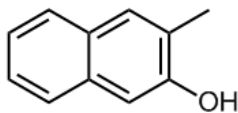
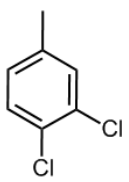
المركب	الجزر R	AChE $\log\left(\frac{1}{IC_{50}}\right)$	BuChE $\log\left(\frac{1}{IC_{50}}\right)$
1a		4.947	4.646
1b		5.886	5.620
1c		6.222	5.824
1d		5.229	4.536

الفصل الثالث: دراسة QSAR لمشتقات Benzimidazole

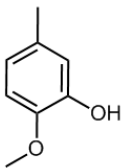
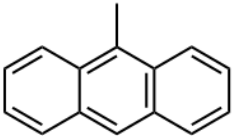
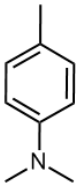
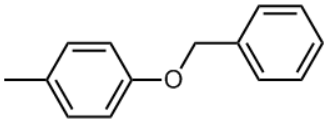
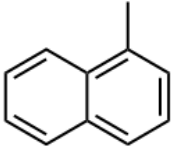
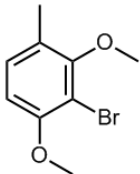
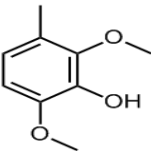
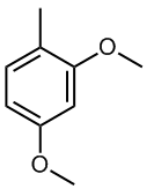
1e		5.208	4.987
1f		5.071	4.889
1g		6.097	5.620
1h		5.260	4.893
1i		5.137	4.873
1j		4.889	4.613

الفصل الثالث: دراسة QSAR لمشتقات Benzimidazole

الجدول (III-2) البنية الكيميائية والفعالية البيولوجية التحريبية لمشتقات Benzimidazole Schiff Bases

المركب	الجذر R	AChE $\log\left(\frac{1}{IC_{50}}\right)$	BuChE $\log\left(\frac{1}{IC_{50}}\right)$
			
2a		5.469	5.125
2b		5.071	4.917
2c		5.824	5.387
2d		5.509	5.208
2e		6.222	5.658

الفصل الثالث: دراسة QSAR لمشتقات Benzimidazole

2f		5.377	5.119
2g		4.971	4.646
2h		6.046	5.658
2i		4.896	4.613
2j		4.780	4.579
2k		4.724	4.529
2l		5.638	5.288
2m		4.676	4.488

III-4- طريقة العمل و إستخراج الواصفات الجزيئية

1- نقوم برسم النواة الأساسية Benzimidazole ومشتقاتها في مساحة عمل برنامج ChemDraw ، أو إذا توفر لدينا الإسم نقوم بتحويله مباشرة إلى البنية المرافقة له بواسطة نفس البرنامج. ثم نقوم بحفظه بالإمتداد (.mol) و ذلك لتسهيل فتحه بواسطة البرامج الأخرى.

2- نفتح ملف (.mol) الخاص بـ Benzimidazole بواسطة برنامج gaussview6.0.16 فتظهر لنا بنية المركب على مساحة العمل للبرنامج نقوم بإتباع خطوات محددة، بداية نختار Gaussian Calculation Setup من خلال Calculate لتظهر أيقونة 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')) ثم يبدأ برنامج Gaussian09 تلقائيا بالحساب عند الضغط على Submit . طاقة المدارات الحدودية (E_{LUMO} , E_{HOMO}) و الطاقة الكلية (Et) تحسب ببرنامج Gaussian 09W

3- بواسطة برنامج HyperChem8.0.10 نقوم بإستظهار بنية الجزيئات المحفوظة مسبقا بصيغة (.mol) من خلال شريط الادوات نضغط على أيقونة 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⁺ ومن ثم الضغط على File من نفس الشريط وإختار Start Log لنتمكن من التحصل على النتائج بعد إنتهاء العملية .

ثم نختار الأمر Géometry Optimization من خلال أيقونة compute لتبدأ عملية التحسين . ثم إعادة تحسينها مرة أخرى بواسطة PM3 المتواجدة داخل Semi-empirical Method من خلال أيقونة Setup. عند الإنتهاء نضغط على Stop Log .

ثم إجراء حساب خصائص QSAR بالذهاب إلى أيقونة compute ثم إختيار الأمر QSAR properties من خلال برنامج HyperChem (8.0.10) لحساب الواصفات التالية:

الإنكسار المولي (MR)، الإستقطابية (Pol)، الكتلة الجزيئية (MW)، السطح الجزيئي (SAG)، الحجم الجزيئي (V)، طاقة التشكل (HF) معامل التجزئة (LogP)،

ومن القواعد البيانية SwissADME و moinspiration تم الحصول على الواصفات التالية :

الفصل الثالث: دراسة QSAR لمشتقات Benzimidazole

مساحة السطح القطبية الجزيئية (TPSA)، عدد الروابط الدوارة (Nrotb)، روابط الهيدروجين الممنوحة (NHD)، روابط الهيدروجين المكتسبة (NHA) بإستعمال صيغة SMILE.

يتم إستغلال نتائج QSAR لهذه المشتقات الثلاثة والعشرين لـ Binzimidazole بواسطة أسلوب الإنحدار الخطي المتعدد (MLR) بإستخدام برنامج SPSS 26 لنظام التشغيل Windows لإنشاء نماذج QSAR. يوضح الجدول (III-3) الواصفات الأربعة عشرة المستخدمة لبناء نماذج QSAR.

الفصل الثالث: دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية لمشتقات Benzimidazole

الجدول (III-3): الواصفات الجزيئية المستخدمة في دراسة QSAR

المركبات	HF(Kcal/mol)	LogP	MR (A ³)	Pol (A ³)	MW (uma)	SAG (A ²)	V (A ³)	E _{HOMO} (eV)	E _{LUMO} (eV)	Et (eV)	NHA	NHD	TPSA	Nrotb
1a	181.386	4.440	132.420	51.616	512.450	755.490	1277.356	-5.660	-1.170	-4566.251	2	4	139.230	9
1b	83.590	4.150	124.680	48.899	451.540	737.239	1229.138	-5.660	-2.313	-2094.378	3	4	139.230	9
1c	157.186	4.870	134.740	52.846	502.440	771.534	1307.058	-5.715	-1.279	-2914.248	2	4	139.230	9
1d	109.067	4.400	134.650	52.660	461.600	772.581	1307.761	-5.742	-1.415	-2073.784	2	4	139.230	9
1e	117.909	3.310	133.540	50.831	478.550	761.625	1280.351	-6.014	-2.313	-2199.651	4	4	185.050	10
1f	126.205	3.220	133.540	50.831	478.550	741.505	1251.803	-5.796	-2.884	-2199.638	4	4	185.050	10
1g	122.734	4.800	134.740	52.846	502.440	753.762	1280.547	-5.769	.571	-2914.326	2	4	139.230	9
1h	117.286	4.150	129.680	50.825	447.580	756.488	1268.822	-5.551	-1.714	-2034.463	2	4	139.230	9
1i	119.891	4.130	129.680	50.825	447.580	764.020	1274.234	-5.524	-1.769	-2034.460	2	4	139.230	9
1j	126.715	3.870	124.720	48.990	433.550	728.885	1219.012	-5.606	-1.796	-1995.146	2	4	139.230	9
2a	60.079	2.590	124.970	43.454	417.420	687.330	1151.634	-5.578	-2.204	-1423.102	5	3	120.570	7
2b	57.268	2.570	124.970	43.454	417.420	695.435	1152.311	-5.633	-2.367	-1423.117	5	3	120.570	7

الفصل الثالث: دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية لمشتقات Benzimidazole

2c	7.153	3.830	128.190	46.106	457.310	705.876	1187.924	-5.606	-1.986	-2213.020	4	4	94.980	6
2d	43.728	3.650	135.680	48.432	438.480	725.906	1233.352	-5.524	-1.796	-1447.464	4	4	94.980	6
2e	53.246	4.190	126.170	45.469	441.310	700.911	1170.708	-5.633	-2.068	-2137.802	3	3	74.750	6
2f	-16.397	2.770	124.660	44.722	418.450	718.438	1197.000	-5.470	-1.742	-1408.354	5	4	104.210	7
2g	106.788	4.880	151.160	53.977	472.540	740.754	1305.942	-5.334	-2.204	-1525.884	3	3	74.750	6
2h	62.450	3.180	130.360	46.634	415.490	724.765	1228.660	-5.007	-1.633	-1352.583	3	3	77.990	7
2i	54.411	4.330	147.130	53.745	478.540	825.995	1386.548	-5.415	-1.633	-1564.183	4	3	83.980	9
2j	81.644	4.060	133.660	47.795	422.480	696.884	1194.677	-5.415	-1.905	-1372.256	3	3	74.750	6
2k	-5.23	3.790	136.830	49.183	511.370	759.167	1285.791	-5.524	-1.823	-4018.842	5	3	93.210	8
2l	-51.438	2.810	131.160	47.194	448.470	730.875	1251.011	-5.361	-1.714	-1522.870	6	4	113.440	8
2m	-11.413	3.200	129.130	46.557	432.470	733.589	1236.386	-5.252	-1.687	-1447.661	5	3	93.210	8

III-5- دراسة العلاقة الكمية بنية - فعالية QSAR

في الخطوة الأولى من دراستنا، سنقوم بدراسة تأثير الخصائص الفيزيائية و الكيميائية على النشاط البيولوجي باستخدام تقنية QSAR.

يتطلب تطوير نموذج QSAR مجموعة من الواصفات الخاصة بكل مركب بالإضافة إلى القيمة التجريبية للنشاط البيولوجي. إختيار الواصفات المناسبة من بين عدد كبير من الواصفات المستخدمة ، يتطلب طريقة قادرة على التمييز بين المعاملات. تم إجراء هذا التحليل على الواصفات الفيزيائية والكيميائية الجدول (III-3) باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS 26.

تسمح لنا النتائج التي تم التوصل إليها بطريقة الانحدار الخطي (MLR) بالحصول على نموذج إحصائي لكل نشاط بيولوجي:

✓ النموذج 1: نشاط مثبط لإنزيم أستيل كولينستراز. (AchE)

✓ النموذج 2: نشاط مثبط لإنزيم بيتيريل كولينستراز. (BchE).

النموذج 1

$$\log \frac{1}{IC_{50}} = 2.981 - 0.554RotB - 0.188MR + 0.009V \\ + 0.051MW + 0.001ET + 0.004HF$$

$$n= 22; r= 0.925; r^2= 0.856; ES= 0.215672; F= 14.835$$

النموذج 2

$$\log \frac{1}{IC_{50}} = 5.218 - 0.230RotB - 0.115MR + 0.2LogP \\ + 0.04MW + 0.001ET$$

$$n= 22; r= 0.896; r^2= 0.802; ES= 0.212762; F= 12.969$$

حيث:

- عدد المركبات n , معامل الارتباط الخطي ES , الخطأ المعياري المقدر, R^2 معامل التحديد , F , إختبار فيشر .
- بالنسبة للنموذج الأول فقد استخدمنا طريقة الاستبعاد (outlier) , وذلك للحصول على نموذج أفضل بمعاملات إحصائية جيدة , و تم الاستغناء على المركب 2h حيث لاحظنا أنه يتميز بأكبر فرق بين قيمة الفعالية التحريبية و المحسوبة , ثم كررنا عملية الإحصاء ب 22 مركب و تحصلنا على النموذج 1 .
- تنحصر قيم معامل التحديد r^2 بين 0 و 1, و لكي يكون نموذج QSAR صالحا يجب أن تكون قيمة $r^2 > 0.6$. [13].

✓ في نماذجنا القيم ($r^2=0.865$) $r=0.925$ و ($r^2=0.802$) $r=0.896$ أظهرت قوة الارتباط بين الواصفات

المستخدمة المختلفة والأنشطة البيولوجية على التوالي (AChE) و (BchE)

- تعتبر قيمة F ذات دلالة إحصائية بارزة عند المستوى 95% إذا كانت قيمة F المحسوبة أكبر من قيم العتبة [14][15] .
- قيم F (12.969, 14.835) للنموذجين 1, 2 على التوالي أكبر من القيم المقروءة من جدول فيشر (الملحق 2).

تفسير النتائج:

- يوضح المعامل الموجب لـ $\log P$ للنموذج 2 أن زيادة ألفة الدهون لمشتقات Benzimidazole تؤدي إلى زيادة النشاط البيولوجي .
- كما يشير المعامل الموجب للحجم في النموذج 1 أن زيادة للحجم تؤدي إلى إنخفاض في النشاط البيولوجي .
- كما يشير المعامل السالب لعدد الروابط الدوارة $Rotb$ في النموذجين إلى أن زيادة عدد الروابط الدوارة تؤدي إلى زيادة في النشاط البيولوجي .
- كما يشير المعامل الموجب للكتلة المولية MW في النموذجين إلى أن الزيادة في الكتلة المولية تؤدي إلى إنخفاض في النشاط البيولوجي .
- مصفوفة الارتباط بين الواصفات التي تم الحصول عليها من خلال تحليل (MLR) و الأنشطة البيولوجية ممثلة في الجدولين (III-4, III-5). الواصفات المتحصل عليها مرتبطة ببعضها البعض ومع النشاط البيولوجي. الواصف الذي له أكبر معامل ارتباط (%) بالنشاط البيولوجي هو الأكثر أهمية في الارتباط من بين الواصفات المختارة لمشتقات Benzimidazole.

الفصل الثالث: دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية لمشتقات Benzimidazole

الجدول (III-4): مصفوفة الارتباط للنموذج 1

	$\log \left(\frac{1}{IC_{50}} \right) \text{ exp}$	RotB	MR	V	MW	ET	HF
$\log \left(\frac{1}{IC_{50}} \right) \text{ exp}$	1.00	-0.10	-0.26	-0.18	0.08	-0.05	0.02
RotB	-0.10	1.00	0.01	0.55	0.49	-0.38	0.50
MR	-0.26	0.01	1.00	0.77	0.54	-0.08	0.17
V	-0.18	0.55	0.77	1.00	0.71	-0.32	0.32
MW	0.08	0.49	0.54	.71	1.00	-0.82	0.42
ET	-0.05	-0.38	-0.08	-0.32	-0.82	1.00	-0.40
HF	0.02	0.50	0.17	0.32	0.42	-0.40	1.00

الجدول (III-5): مصفوفة الارتباط للنموذج 2

	$\log \left(\frac{1}{IC_{50}} \right) \text{ exp}$	MW	ET	LogP	MR	RotB
$\log \left(\frac{1}{IC_{50}} \right) \text{ exp}$	1.00	0.05	-0.02	0.09	-0.31	-0.09
MW	0.05	1.00	-0.82	0.59	0.54	0.49
ET	-0.02	-0.82	1.00	-0.43	-0.08	-0.38
LogP	0.09	0.59	-0.43	1.00	0.53	0.15
MR	-0.31	0.54	-0.08	0.53	1.00	0.01
RotB	-0.09	0.49	-0.38	0.15	0.01	1.00

- الجدول (III-4) يوضح أن MR لها معامل ارتباط مهم و يرتبط بالنشاط البيولوجي المثبط لأنزيم أستيل كولينستراز بإرتباط عكسي نسبته (26%).
- الجدول (III-5) يوضح أن MR لها معامل ارتباط مهم و يرتبط بالنشاط البيولوجي المثبط لأنزيم بيتيريل كولينستراز بإرتباط عكسي نسبته (31%).

III - 6 - التحقق من نموذج QSAR

تنتج نمذجة QSAR نماذج تنبؤية مشتقة من تطبيق الأدوات الإحصائية التي تربط النشاط البيولوجي بالواصفات التي تمثل التركيب أو الخصائص الجزيئية. يتم تطبيق QSAR في العديد من التخصصات ، على سبيل المثال: تقييم المخاطر والتنبؤ بالسمية بالإضافة إلى اكتشاف الأدوية وتحسين الأداء. [16] يعتمد الحصول على نموذج QSAR عالي الجودة على العديد من العوامل ، مثل جودة بيانات الإدخال واختيار الواصفات والطرق الإحصائية للنمذجة والتحقق من الصحة. يجب أن تؤدي أي نمذجة QSAR في النهاية إلى نماذج قوية إحصائياً وتنبؤية قادرة على تقديم تنبؤات دقيقة وموثوقة للاستجابة النموذجية للمركبات الجديدة.

للتحقق من صحة نماذج QSAR ، عادة ما يتم اعتماد استراتيجيات مختلفة: [17]

1- التحقق الداخلي أو التحقق المتبادل (التحقق المتقاطع هو مقياس لمرونة النموذج أثناء استخراج البيانات ؛ كلما كان النموذج أكثر قوة (q^2 أعلى) ، قل استخلاص البيانات الذي يزعج النموذج الأصلي).

2- التحقق الخارجية عن طريق تقسيم مجموعة البيانات المتاحة إلى مجموعة تدريب لتطوير النموذج ومجموعة التنبؤ لفحص التنبؤ بالنموذج .

3- التحقق الخارجي الأعمى من خلال تطبيق النموذج على مجموعة بيانات خارجية جديدة.

4- التوزيع العشوائي للبيانات أو الخلط على شكل Y للتحقق من عدم وجود علاقة متبادلة بين الاستجابة وواصفات النمذجة.

من أجل اختبار صلاحية القدرة التنبؤية لنماذج QSAR المتحصل عليها سابقا ، تم استخدام تقنية التحقق المتقاطع بطريقة LOO . النماذج المتحصل عليها يتم التحقق من صحتها من خلال حساب المعاملات الإحصائية التالية : PRESS, TSS, Spress, R^2_{adj} , R^2_{CV} , PE, PRESS/ TSS (الجدول III-6).

الجدول (III-6) معاملات التحقق من النماذج.

النموذج	PRESS	TSS	PRESS/ TSS	Spres	R^2_{CV}	R^2_{adj}	6PE
1-AChE	0.698	4.834	0.144	0.178	0.855	0.798	0.230
2-BuChE	0.724	3.660	0.197	0.181	0.802	0.740	0.307

✓ النموذج المقبول و الصالح لـ QSAR ، يجب أن تكون نسبة PRESS / TSS أقل من 0.4 [18]. وهنا تتوافق النتائج المتحصل عليها مع الشرط اللازم (0.144 ، 0.197) للنماذج 1،2 على الترتيب.

الفصل الثالث: دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية لمشتقات Benzimidazole

✓ القيم العالية لـ R^2_{CV} (R^2_{adj}) هي معيار أساسي لتحديد كفاءة نموذج QSAR. النتائج الخاصة بهذه المعاملات التي تم الحصول عليها: (0.798) (0.855) و (0.740) (0.802) من أجل النماذج 2،1 على الترتيب.

✓ يمكن أيضًا استخدام المعامل Spress الذي يفسر فرق الخطأ في التنبؤات. تُظهر نماذج QSAR المطورة قيمًا منخفضة لـ Spress (>0.200) مما يشير إلى أن كل النماذج لها قيم متبقية صغيرة بين الأنشطة البيولوجية التجريبية والمتوقعة. ومن خلال الجدول وجد أن النتائج المتحصل عليها متطابقة مع الشرط المطلوب (0.178، 0.181) للنماذج 2،1 على الترتيب.

✓ خطأ التنبؤ بمعامل الارتباط (PE) هو معامل آخر يستخدم لتحديد القوة التنبؤية للنموذج المقترح، تم إستيفاء الشرط $r > 6PE$ في النماذج الثلاثة مما يشير إلى أن هذه الأخيرة تمتاز بقدرة تنبؤية جيدة [19]. ونتائجنا كانت محققة للشرط للنماذج 2،1 على التوالي: ($0.856 > 0.230$ ، $0.802 > 0.307$).

✓ حساب القيم المتوقعة المسجلة مسبقا $\log\left(\frac{1}{IC_{50}}\right)_{pred}$ والقيم المتبقية المسجلة مسبقا $\log\left(\frac{1}{IC_{50}}\right)_{resd}$ للأنشطة البيولوجية المثبطة لأنزيم أستيل كولينيستراز AChE و إنزيم بيتيل كولينيستراز BuChE لمشتقات Benzimidazole تعتبر طريقة أخرى لتقدير القدرة التنبؤية للنماذج المطورة (الجدول III-7).

✓ للتحقق من وجود خطأ منهجي في تطوير نماذج QSAR تم رسم القيم المتبقية والمتوقعة لكل من الأنشطة البيولوجية AChE و BuChE بدالة للقيم التجريبية، كما هو موضح في الشكلين (III-1) و (III-2). يشير توزيع البواقي على جانبي المحور السيني إلى عدم وجود خطأ منهجي. [20].

الفصل الثالث: دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية لمشتقات Benzimidazole

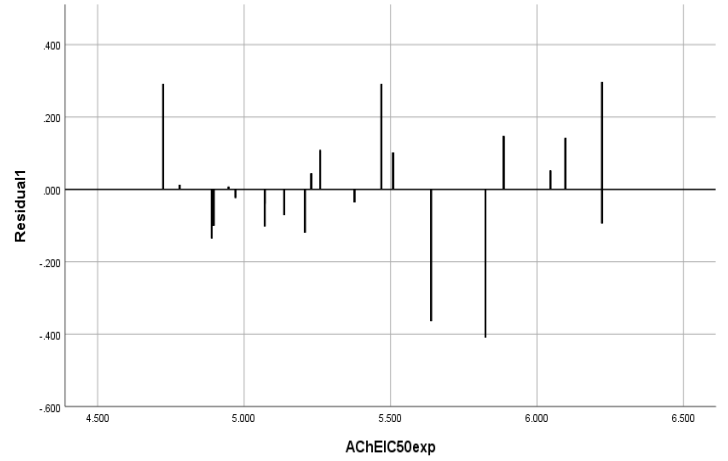
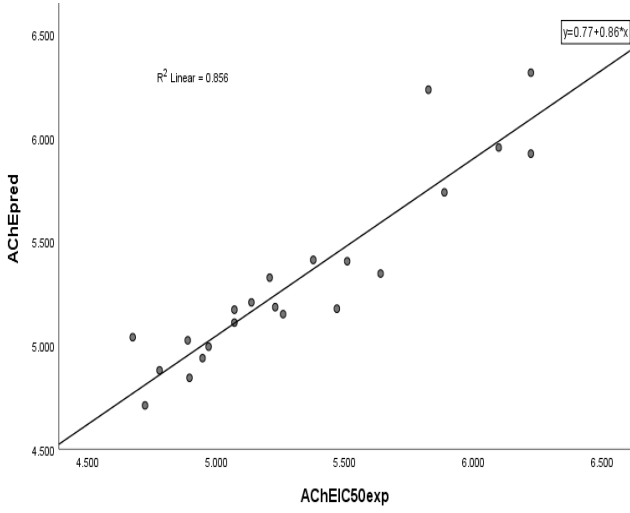
الجدول (III-7): قيم الأنشطة البيولوجية التجريبية والمتوقعة والمتبقية لمشتقات Benzimidazole

	AChE			BuChE		
	$\log \left(\frac{1}{IC_{50}} \right) \text{ exp}$	$\log \left(\frac{1}{IC_{50}} \right) \text{ pred}$	resd	$\log \left(\frac{1}{IC_{50}} \right) \text{ exp}$	$\log \left(\frac{1}{IC_{50}} \right) \text{ pred}$	resd
1a	4.947	4.94	0.01	4.646	4.53	0.11
1b	5.886	5.74	0.15	5.620	5.46	0.16
1c	6.222	6.32	-0.09	5.824	5.64	0.19
1d	5.229	5.18	0.04	4.536	4.79	-0.25
1e	5.208	5.33	-0.12	4.987	5.01	-0.02
1f	5.071	5.11	-0.04	4.889	4.99	-0.10
1g	6.097	5.95	0.14	5.620	5.62	0.00
1h	5.260	5.15	0.11	4.893	4.79	0.10
1i	5.137	5.21	-0.07	4.873	4.79	0.09
1j	4.889	5.02	-0.14	4.613	4.79	-0.17
2a	5.469	5.18	0.29	5.125	4.90	0.22
2b	5.071	5.17	-0.10	4.917	4.90	0.02
2c	5.824	6.23	-0.41	5.387	5.79	-0.41
2d	5.509	5.41	0.10	5.208	4.93	0.28
2e	6.222	5.93	0.30	5.658	5.54	0.12
2f	5.377	5.41	-0.04	5.119	5.03	0.09
2g	4.971	4.99	-0.02	4.646	4.67	-0.02
2h	6.046	-	-	5.658	-	-

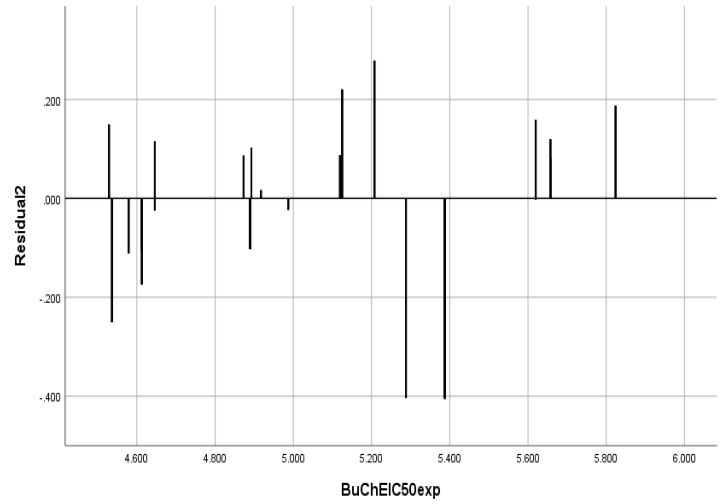
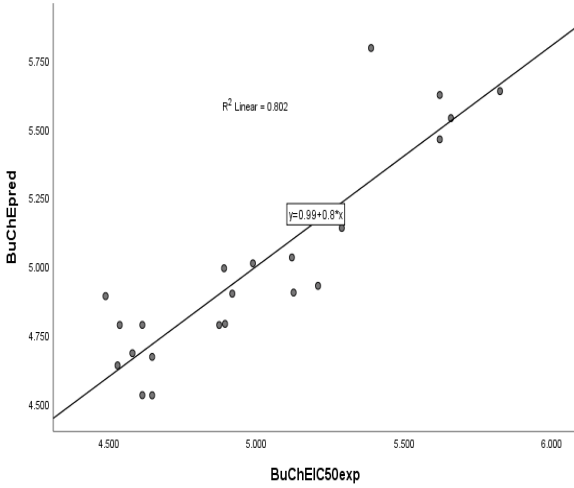
الفصل الثالث: دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية لمشتقات Benzimidazole

2i	4.896	4.84	0.05	4.613	4.53	0.08
2j	4.780	4.88	-0.10	4.579	4.68	-0.11
2k	4.724	4.71	0.01	4.529	4.64	-0.11
2l	5.638	5.35	0.29	5.288	5.14	0.15
2m	4.676	5.04	-0.36	4.488	4.89	-0.40

الفصل الثالث: دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية لمشتقات Benzimidazole



الشكل (III-1): تمثيلات بيانية تصف القيم المتبقية والمتوقعة للنشاط البيولوجي (AChE) بدلالة القيم التجريبية.



الشكل (III-2): تمثيلات بيانية تصف القيم المتبقية والمتوقعة للنشاط البيولوجي (BuChE) بدلالة القيم التجريبية.

- [1] Todeschini, D. R., & Consonni, V. Navigation Bar.
- [2] Mauri, A., Consonni, V., & Todeschini, R. (2017). Molecular descriptors. In Handbook of computational chemistry (pp. 2065–2093). Springer, Cham.
- [3] Roy, K., Kar, S., & Das, R. N. (2015). Statistical methods in QSAR/QSPR. In A primer on QSAR/QSPR modeling (pp. 37–59). Springer, Cham.
- [4] Ghasemi, F., Mehridehnavi, A., Perez–Garrido, A., & Perez–Sanchez, H. (2018). Neural network and deep–learning algorithms used in QSAR studies: merits and drawbacks. Drug discovery today, 23(10), 1784–1790.
- [5] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Fox, D. J. (2009). Gaussian 09, Revision ABCD. 0123.
- [6] Tomberg, A. (2013). Gaussian 09w tutorial. An introduction to computational chemistry using G09W and Avogadro software, 1–36.
- [7] HyperChem (Molecular Modeling System) Hypercube, mc, 1115 MV 4th Street, Gainesville, EL 32601; USA, (2007), "<http://www.hyperchem.com/>".
- [8] ChemOffice, PerkinElmer Informatics, 2010.
- [9] Young, D. (2004). Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems. John Wiley & Sons.
- [10] <http://www.swissadme.com>.
- [11] Vilar, S., Cozza, G., & Moro, S. (2008). Medicinal chemistry and the molecular operating environment (MOE): application of QSAR and molecular docking to drug discovery. Current topics in medicinal chemistry, 8(18), 1555–1572.
- [12] Adalat, B., Rahim, F., Taha, M., Alshamrani, F. J., Anouar, E. H., Uddin, N., ... & Zakaria, Z. A. (2020). Synthesis of Benzimidazole–Based Analogs as Anti Alzheimer’s Disease Compounds and Their Molecular Docking Studies. Molecules, 25(20), 4828.
- [14] Almi, Z., Belaidi, S., Lanez, T., & Tchouar, N. (2014). Structure Activity Relationships, QSAR Modeling and Drug–like calculations of TP inhibition of 1, 3,

4-oxadiazoline-2-thione Derivatives. International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy, 18, 113-124.

[15] Dermeche, K., Tchouar, N., Belaidi, S., & Salah, T. (2015). Qualitative Structure-Activity Relationships and 2D-QSAR Modeling of TNF- α Inhibition by Thalidomide Derivatives. Journal of Bionanoscience, 9(5), 395-400.

[16] Dearden, J. C. (2003). In silico prediction of drug toxicity. Journal of computer-aided molecular design, 17(2), 119-127.

[17] Wold S, Eriksson L (1995). "Statistical validation of QSAR results". In Waterbeemd, Han van de (ed.). Chemometric methods in molecular design. Weinheim: VCH. pp. 309-318. ISBN 978-3-527-30044-0.

[18] Sanja O. Podunavac-Kuzmanović, Dragoljub D. Cvetković and Dijana J. Barna, QSAR Analysis of 2-Amino or 2-Methyl-1-Substituted Benzimidazoles Against Pseudomonas aeruginosa, International Journal of Molecular Sciences, 2009 vol 10, pp.1670-1682.

[19] A. K.Srivastava, and N. Shukla. "Quantitative structure activity relationship (QSAR) studies on a series of imidazole derivatives as novel ORL1 receptor antagonists." Journal of Saudi Chemical Society, 2013, vol.17, pp.321-328.

[20] M. Jalali-Heravi and A. Kyani, J. Chem. Inf. Comput(2004). Sci., 44, 1328.

الفصل الرابع:

دراسة آلية تشييط المركبات لإنزيم

BuChE و AChE

IV -1- مقدمة

يعد الالتحام الجزيئي إحدى الطرق الأكثر استخداما في تصميم الأدوية المعتمدة على الهيكل نظرا لقدرتها على التنبؤ ببيئة الارتباط الخاصة بالربائط الجزيئية الصغيرة بالنسبة لموقع الارتباط المستهدف المناسب. يلعب توصيف سلوك الارتباط دورا مهما في التصميم المنطقي للدواء وكذلك في توضيح العمليات الكيميائية الحيوية الأساسية. [1]

في هذا الفصل ندرس التفاعلات بين سلسلة مركبات من مشتقات benzimidazole تحتوي على 23 جزيئا مع إنزيمي أستيل كولينستراز (AChE) و بيتيريل كولينستراز (BuChE) باستخدام برنامج MOE.

IV -2- طريقة العمل

IV -1-2- تحضير البنية الثلاثية للربيطة

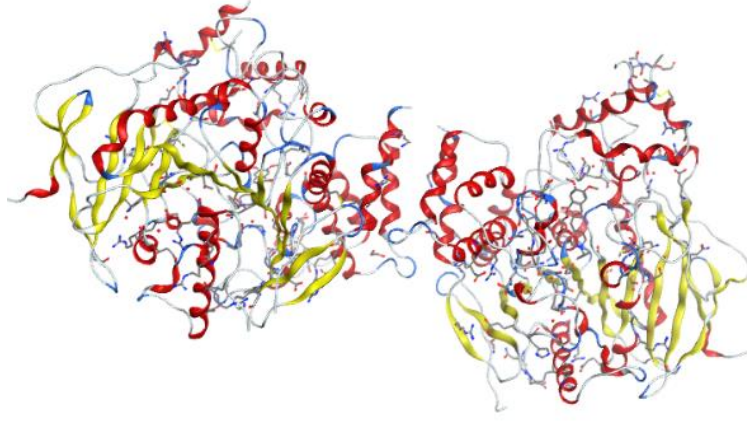
- 1- نقوم برسم النواة الأساسية benzimidazol ومشتقاتها في مساحة عمل برنامج ChemDraw ، أو إذا توفر لدينا الإسم نقوم بتحويله مباشرة إلى البنية المرافقة له بواسطة نفس البرنامج. ثم نقوم بحفظه بالإمتداد (.mol) و ذلك لتسهيل فتحه بواسطة البرامج الأخرى.
- 2- بواسطة برنامج HyperChem8.03 نقوم بإستظهار بنية الجزيئات المحفوظة مسبقا بصيغة (.mol). يتم تحسين بنية هذه الجزيئات بنفس البرنامج وذلك بواسطة طريقة PM3 النصف تجريبية Semi-empirical Method.
- 3- بواسطة برنامج Molecular Operating Environment نقوم بإستظهار بنية الجزيئات المحفوظة مسبقا بصيغة (.mol) و إعادة حفظها بصيغة (.moe) مع إستخدام مجال القوة MMFF94 لتحسين بنية المركبات أثناء الحساب.

IV -2-2- تحضير البنية الثلاثية للمستقبل

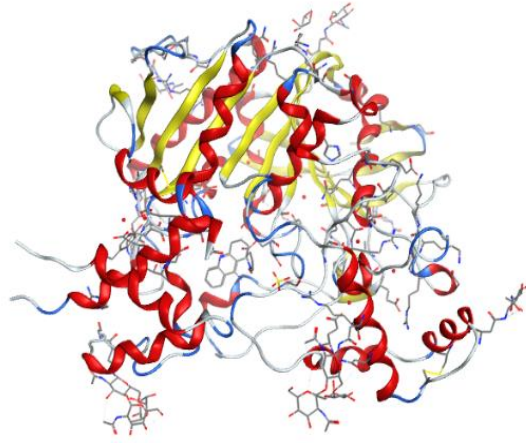
يتم الحصول على البنية الثلاثية للمستقبلات إنطلاقا من بنك بيانات البروتينات يمكن الدخول لهذا الموقع بالنقر على الرابط (<http://www.pdb.org>)

أستيل كولينستراز AchE (PDB code 4EY7).

بيتيريل كولينستراز BuChE (PDB code 4BDS).



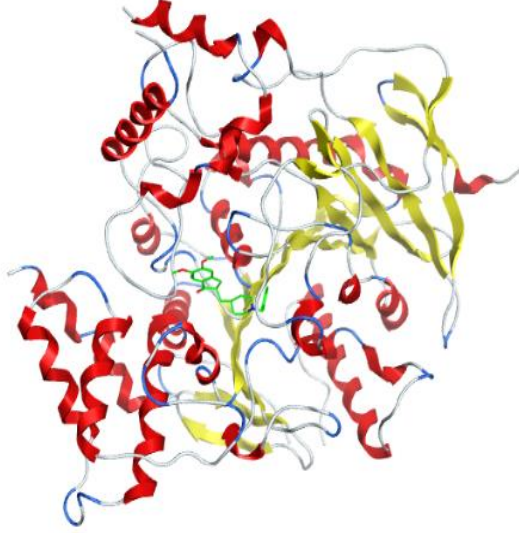
الشكل (IV-1): مجسم إنزيم أستيل كولينستراز AChE المحمل من بنك البروتينات مع جميع ملحقاته.



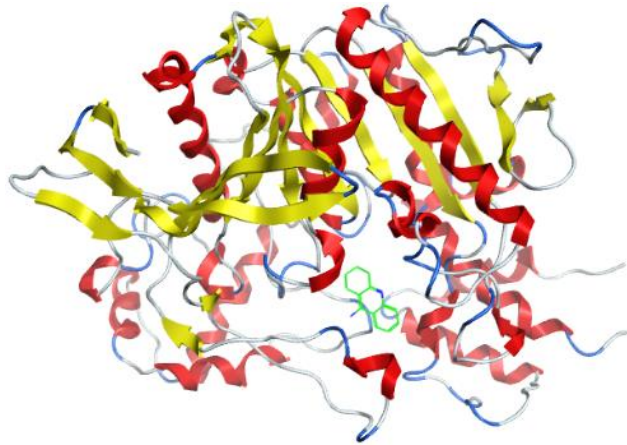
الشكل (IV-2): مجسم إنزيم بيتيريل كولينستراز BuChE المحمل من بنك البروتينات مع جميع ملحقاته.

الفصل الرابع: دراسة آلية تثبيط المركبات لإنزيمي AChE و BuChE

أولا لا بد من تبسيط المستقبل كخطوة أساسية لتسريع العمليات الحسابية. لهذا سنقوم بحذف السلاسل البروتينية المكررة، وكذلك جزيئات الماء.



الشكل (IV-3): مجسم إنزيم أستيل كولينستراز AChE المختصر



الشكل (IV-4): مجسم إنزيم بيتيريل كولينستراز BuChE المختصر

IV-2-3 الكشف عن الفجوات الموجودة في المُستقبل

يتم الكشف عن الفجوات في البرنامج المستخدم بصفة تلقائية.

بالنسبة لإنزيمي أستيل كولينستراز (AChE) و بيتيريل كولينستراز (BuChE) كشف البرنامج عن وجود ثلاث فجوات

تم ترتيبها على حسب حجمها في الجدول التالي :

الفصل الرابع: دراسة آلية تثبيط المركبات لإنزيمي AChE و BuChE

الجدول (IV-1): عدد وحجم فجوات المستقبل.

حجم الفجوة (A ⁰) ³	رقم الفجوة	المُستقبل
154	1	إنزيم أستيل كولينستراز PDB ID : 4EY7
64	2	
58	3	
192	1	إنزيم بيتيريل كولينستراز PDB ID : 4BDS
131	2	
102	3	

وفيما يلي خصائص التجويف الأول لكل من إنزيم أستيل كولينستراز AChE و إنزيم بيتيريل كولينستراز BuChE

الجدول (IV-2): الخصائص المختلفة للتجويف الأول الذي تم الكشف عنه بواسطة MOE لـ AchE

Site	Size	PLB	Hyd	Side	Residues
1	154	3.79	51	92	1 (GLN71 TYR72 VAL73 ASP74 GLY82 THR83 TRP86 ASN87 PRO88 GLY120 GLY121 TYR124 SER125 GLY126 LEU130 TYR133 GLU202 SER203 TRP286 HIS287 LEU289 GLN291 GLU292 SER293 VAL294 PHE295 ARG296 PHE297 TYR337 PHE338 TYR341 HIS447 GLY448 ILE451)

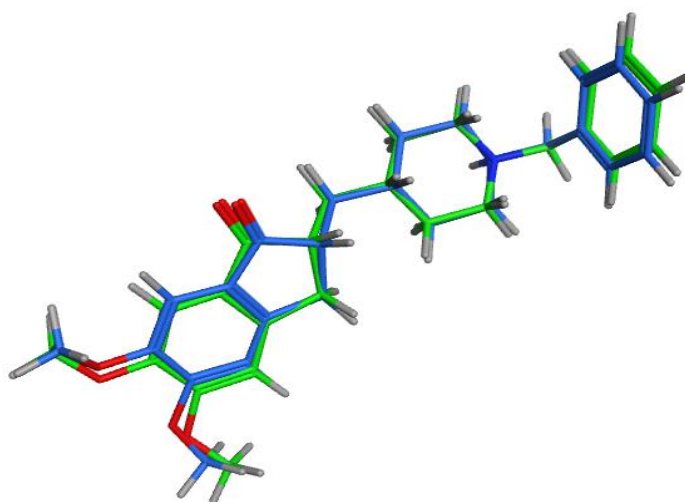
الجدول (IV-3): الخصائص المختلفة للتجويف الأول الذي تم الكشف عنه بواسطة MOE لـ BuChE

Site	Size	PLB	Hyd	Side	Residues
1	192	3.82	60	104	1 (ASN68 ILE69 ASP70 GLN71 SER72 GLY78 SER79 TRP82 TYR114 GLY115 GLY116 GLY117 GLN119 THR120 GLY121 THR122 LEU125 TYR128 GLU197 SER198 ALA199 TRP231 GLU276 ALA277 VAL280 GLY283 THR284 PRO285 LEU286 SER287 VAL288 ASN289 PHE290 ALA328 PHE329 TYR332 PHE398 TRP430 MET437 HIS448)

IV-2-4 تقييم مدى كفاءة البرنامج المستخدم

للتأكد من كفاءة البرنامج المستخدم نقوم بنزع الرابطة الموجودة في المعقد المحمل من بنك البروتينات ثم نجري لها عملية الإلتحام إذا استطاع البرنامج المستخدم إرجاع هذه الرابطة إلى نفس مكانها السابق وبنسبة تطابق كبيرة نقول أن البرنامج يمكن الوثوق بنتائجه.

رياضيا نعبر عن هذا الكلام بحساب مقدار إنحراف الجذر التربيعي (RMSD) إذا كان قيمة الجذر التربيعي أقل من 2\AA نقول أن البرنامج كفى ويمكن الوثوق في نتائجه.



الشكل (IV-5): نسبة التطابق بين النموذج المصمم بالبرنامج (الأزرق) ونموذج البنية البلورية (الأخضر) للرابطة
RMSD=0.434931993

IV-3-3 النتائج و المناقشة

IV-3-1-3 النتائج و المناقشة بالنسبة لأنزيم أستيل كولينستراز AChE

الجدول (IV-4): S- score و IC_{50} ونوع التفاعلات بين الرابطة والموقع النشط لأنزيم أستيل كولينستراز AChE

الرابطة	IC_{50} value (μM)	طاقة الربط الحرة (kcal/mol)	نوع الروابط بين الرابطة و المُستقبل
Benzimidazole Thiosemicarbazide Derivatives			
1a	11.30 ± 0.30	-8.9359684	Arene-H

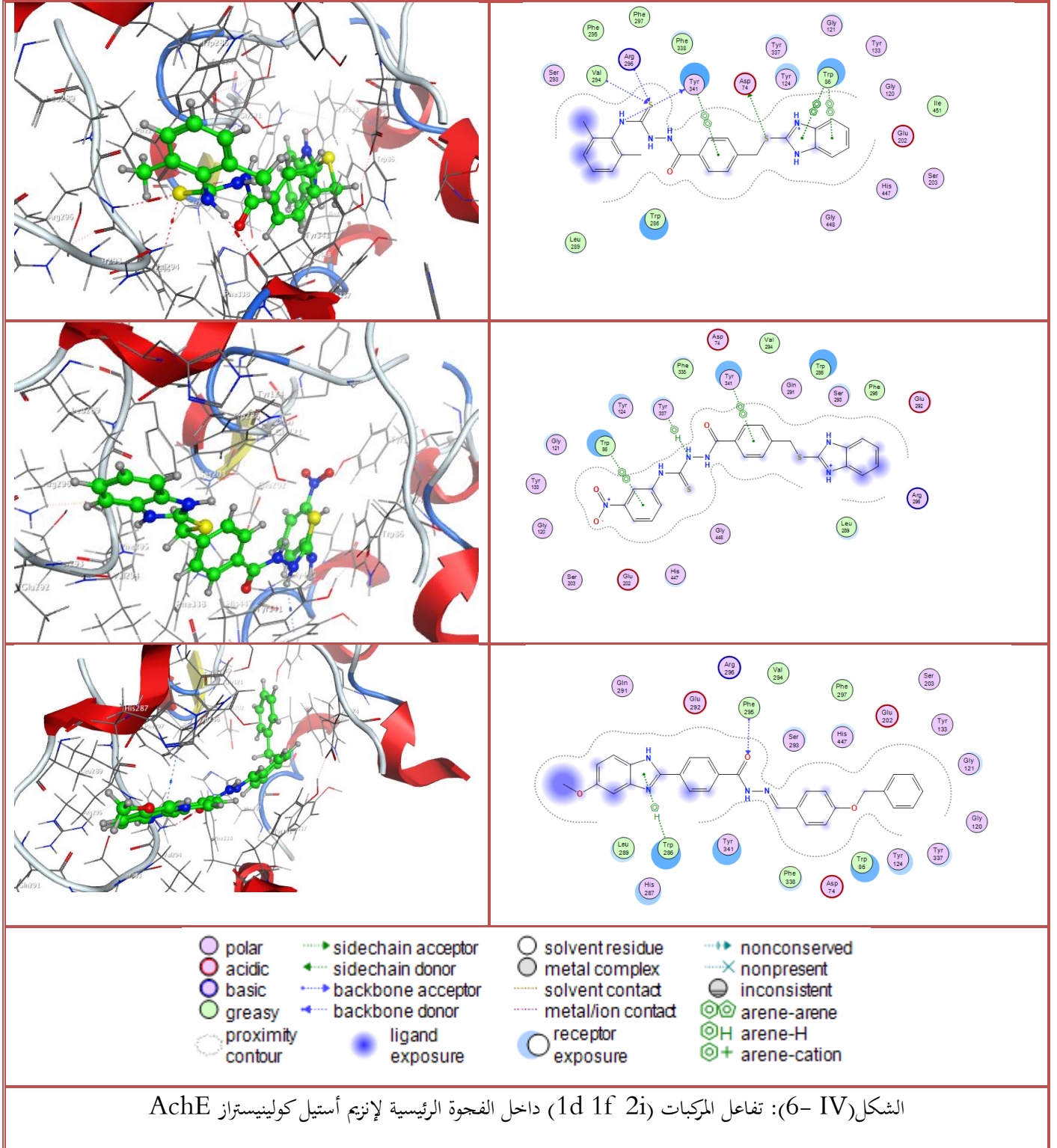
الفصل الرابع: دراسة آلية تثبيط المركبات لإنزيمي BuChE و AChE

1b	1.30 ± 0.10	-8.70323563	Arene-Arene
1c	0.60 ± 0.05	-9.24608135	Arene-Arene
1d	5.90 ± 0.10	-9.41880608	Arene-Arene
1e	6.20 ± 0.10	-9.1912384	H-Acceptor
1f	8.50 ± 0.20	-9.26288414	Arene-Arene
1g	0.80 ± 0.05	-8.90907574	Arene-H
1h	5.50 ± 0.10	-8.91823292	Arene-H
1i	7.30 ± 0.10	-9.07254124	Arene-H
1j	12.90 ± 0.20	-8.61312008	Arene-H
Benzimidazole Schiff Bases			
2a	3.40 ± 0.10	-8.22822666	Arene-Arene
2b	8.50 ± 0.20	-8.61954117	Arene-Arene
2c	1.50 ± 0.10	-8.45433903	H-Acceptor
2d	3.10 ± 0.10	-8.79525375	Arene-H
2 ^e	0.60 ± 0.05	-8.11699104	H-Acceptor
2f	4.20 ± 0.10	-8.27684021	Arene-H
2g	10.70 ± 0.20	-8.83343792	\\
2h	0.90 ± 0.05	-8.46989632	\\
2i	12.70 ± 0.20	-9.55401993	Arene-H
2j	16.60 ± 0.30	-8.83324337	Arene-Arene
2k	18.90 ± 0.40	-8.94575787	Arene-Arene
2l	2.30 ± 0.10	-8.62814999	Arene-Arene
2m	21.10 ± 0.30	-8.84804821	\\
donepezil (Std)	0.016 ± 0.12	-8.77726746	Arene-H

أظهرت النتائج الموجودة في الجدول (IV-4) أن الرابطة 1d و 1f و 2i شكلت معقدات لديها أقل طاقات ربط مقارنة بالمعقدات الأخرى ، وهذا يدل على أن هذه المعقدات أكثر استقرارًا. ويلاحظ أيضًا أن هذه المعقدات شكلت معقدات لديها أقل طاقات ربط مقارنةً بالربطة المرجعية (Donepezil).

الفصل الرابع: دراسة آلية تثبيط المركبات لإنزيمي AChE و BuChE

كما يتضح من الشكل (IV-6) والجدول (IV-4)، أن هذه الروابط ، تشكل بشكل أساسي روابط (وهذه الروابط ناتجة عن مجموعة من التفاعلات الكارهة للماء من نوع **Arene-Arene** و **H-Arene**) مع الأحماض الأمينية التالية **TRP86** ، **TRP286**، **TYR341** ، **TYR337** .



IV-3-2 النتائج و المناقشة بالنسبة لأنزيم أسيتيل كولينستراز BuChE

الجدول (IV-5): S- score و IC_{50} ونوع التفاعلات بين الربائط والموقع النشط لأنزيم بيتيريل كولينستراز

BuChE

الربطة	IC50 value (μM)	الطاقة الحرة للربط (kcal/mol)	نوع الروابط بين الربطة و المُستقبل
Benzimidazole Thiosemicarbazide Derivatives			
1a	22.60 ± 0.50	-8.01468277	Arene-H
1b	2.4 ± 0.10	-7.92107725	Arene-Arene
1c	1.5 ± 0.1	-8.36968517	Arene-Arene
1d	29.1 ± 0.3	-8.13518906	Arene-Arene
1e	10.3 ± 0.2	-8.38687611	Arene-Arene
1f	12.9 ± 0.20	-8.39253426	Arene-H
1g	2.4 ± 0.1	-8.26997757	Arene-H
1h	12.8 ± 0.2	-8.29428005	Arene-H
1i	13.4 ± 0.2	-8.38932705	Arene-Arene
1j	24.4 ± 0.3	-7.74992085	Arene-H
Benzimidazole Schiff Bases			
2a	7.5 ± 0.3	-7.39495087	Arene-Arene
2b	12.1 ± 4	\\	\\
2c	4.1 ± 0.10	\\	\\
2d	6.2 ± 0.10	\\	\\
2e	2.2 ± 0.10	\\	\\
2f	7.6 ± 0.10	\\	\\
2g	22.6 ± 0.1	-6.62998343	Arene-Arene
2h	2.2 ± 0.3	\\	\\
2i	24.4 ± 0.3	\\	\\
2j	26.36 ± 0.5	-4.21712828	Arene-Arene
2k	29.6 ± 0.5	\\	\\
2l	5.15 ± 0.10	-7.6829257	Arene-Arene

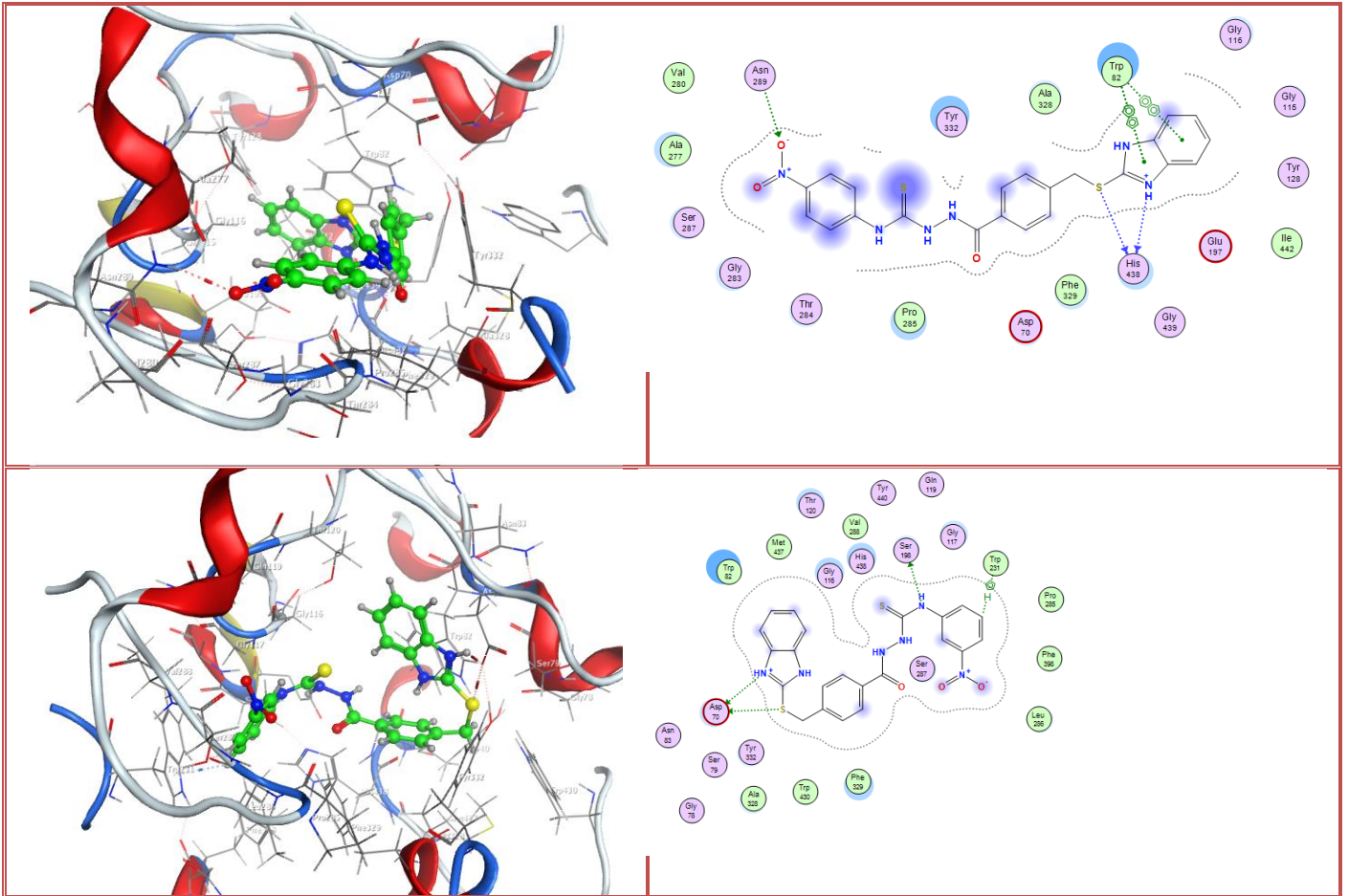
الفصل الرابع: دراسة آلية تثبيط المركبات لإنزيمي BuChE و AChE

2m	32.5 ± 0.5	\\	\\
Tacrine (Std)	4.5 ± 0.11	-7.45987687	Arene-Arene

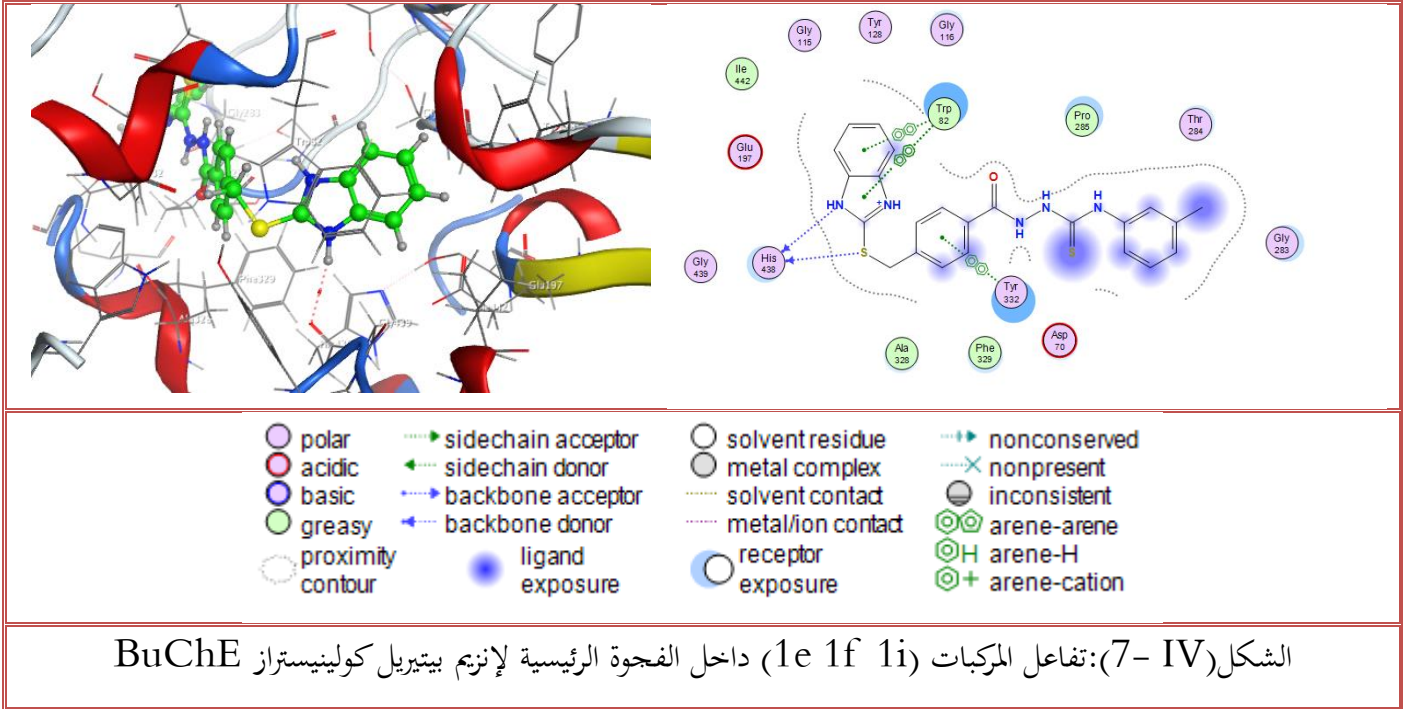
تحصلنا على طاقة ربط حرة موجبة لبعض المركبات وهذا يفسر إفتقارها للقدرة التثبيطية لإنزيم بيتيريل كولينستراز BuChE أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن الرابطة 1i و 1f و 2e شكلت معقدات لديها أقل طاقات ربط مقارنة بالمعقدات الأخرى ، وهذا يدل على أن هذه المعقدات أكثر استقرارًا.

ويلاحظ أيضًا أن هذه المعقدات شكلت معقدات لديها أقل طاقات ربط مقارنةً بالربطة المرجعية (Tacrine).

كما يتضح من الشكل (IV-6) والجدول (IV-4)، أن هذه الرابطة ، تشكل بشكل أساسي روابط (وهذه الروابط ناتجة عن مجموعة من التفاعلات الكارهة للماء من نوع **Arene-Arene** و **H-Arene**) مع الأحماض الأمينية التالية TRP82 و TRP231 ، TYR332 .

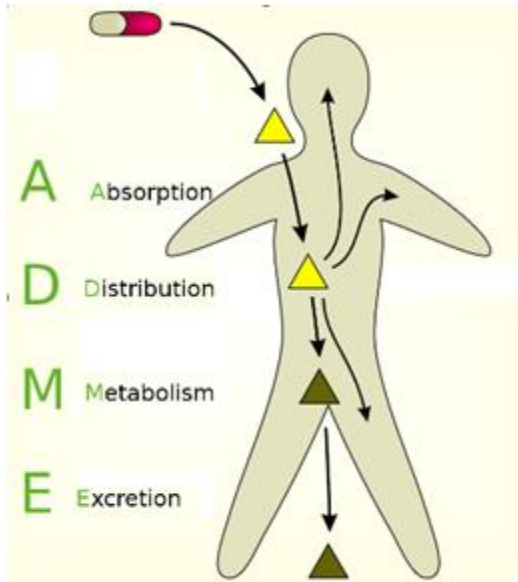


الفصل الرابع: دراسة آلية تثبيط المركبات لإنزيمي AChE و BuChE



IV-4 - دراسة الحركية الدوائية (ADME)

ADME هو اختصار في الحركية الدوائية وعلم العقاقير من أجل "الامتصاص والتوزيع و الأيض والاطرح" ، ويصف الأربعة جميعها على مستويات الدواء وحركية تعرض الأنسجة للأدوية ، وبالتالي تؤثر على الأداء والنشاط الدوائي للمركب كدواء.



الشكل (IV-8): العمليات الرئيسية في الحركية الدوائية

نلاحظ أن العديد من المركبات ذات الفعالية العلاجية المحتملة لا تصل إلى التجارب السريرية بسبب عوامل الامتصاص والتوزيع والأيض والاطرح (ADME) غير ملائمة.

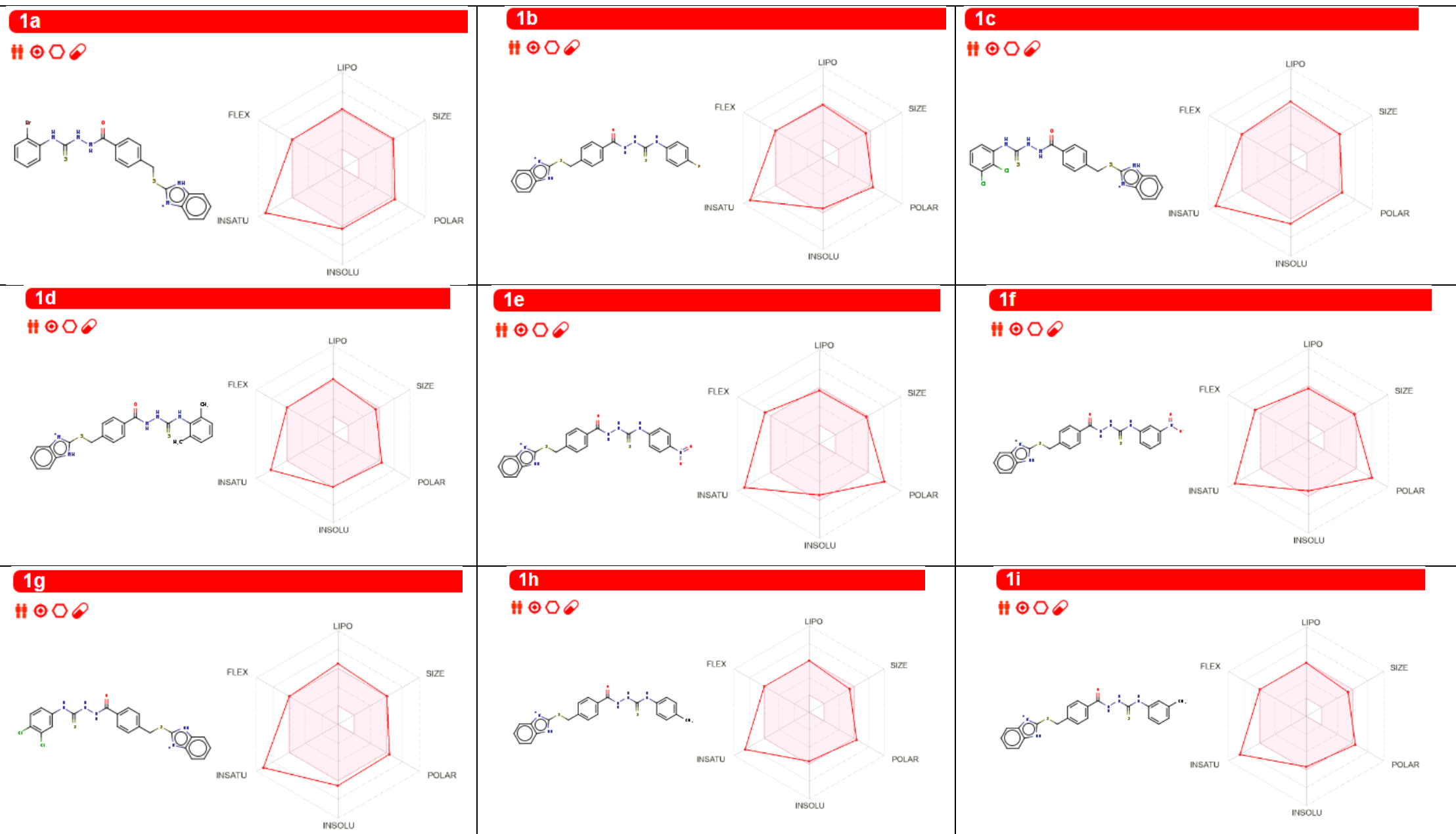
تم إجراء الدراسة المقارنة لـ ADME بين الدواء القياسي donepezil ومشتقات Benzimidazole باستخدام قاعدة البيانات SwissADME web

(تم الوصول إليه في <https://www.swissadme.ch>)

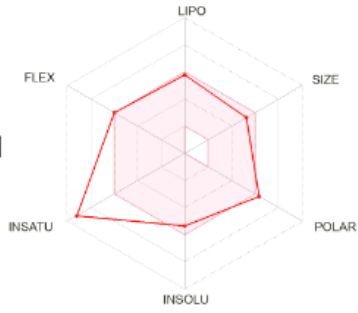
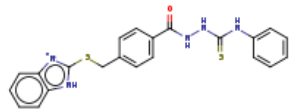
11 ديسمبر 2021].

IV- 4- 1 دراسة خاصية التشبه بالأدوية (DrugLikeness)

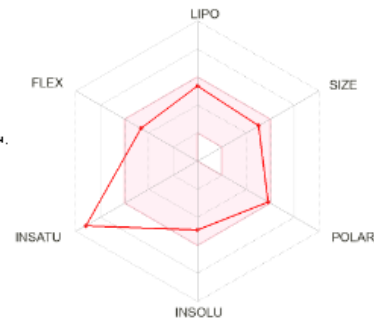
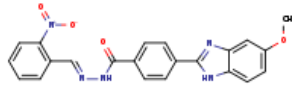
خاصية التشبه بالأدوية هو توازن معقد للخصائص الجزيئية (كره الماء ، والتوزيع الإلكتروني ، وخصائص الروابط الهيدروجينية ، وحجم الجزيء والمرونة) والسمات الهيكلية التي تحدد ما إذا كان الجزيء غير المعروف يشبه الأدوية المعروفة. [2] يتم تمثيل خصائص التشابه الدوائي لجميع المركبات بما في ذلك الأدوية القياسية بواسطة سداسي أحمر غير منتظم داخل الظل الوردي (رادار التوافر البيولوجي) الشكل (IV- 9). وكذلك حساب عدد المخالفات الخاصة بقواعد Lipinski و Gose [3] و Egan [4] و Veber [5] و Muegee [6] التي طورتها المنظمات الصيدلانية وأخصائيي العلاج الطبيعي الذين استخدمهم swissADME ل تقييم تشابه الأدوية مع الجزيئات الصغيرة، كما هو موضح في الجدول (IV-6).



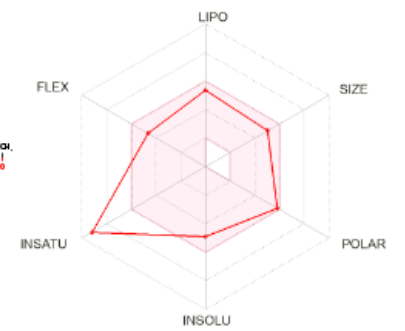
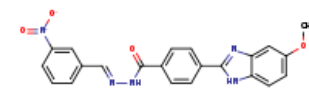
1j



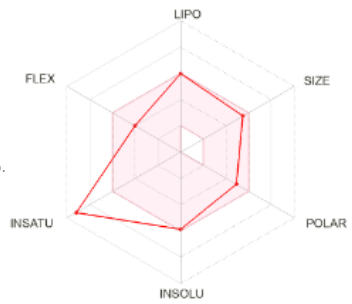
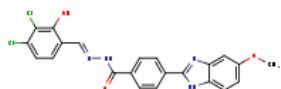
2a



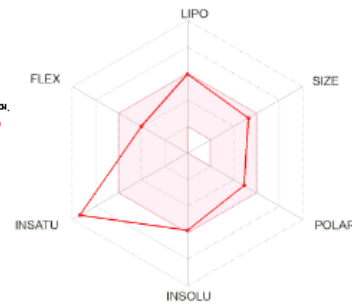
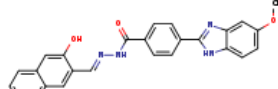
2b



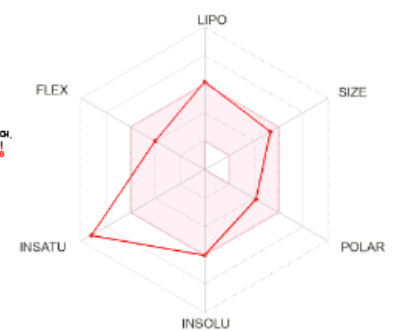
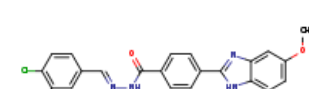
2c



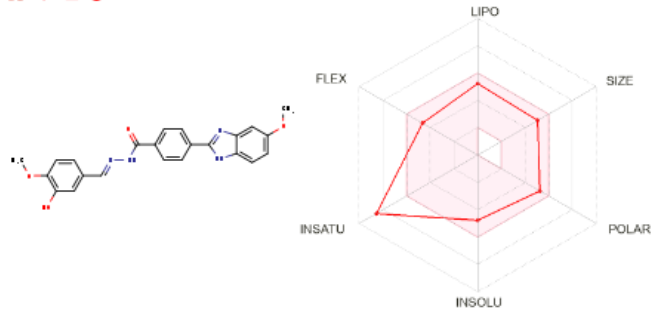
2d



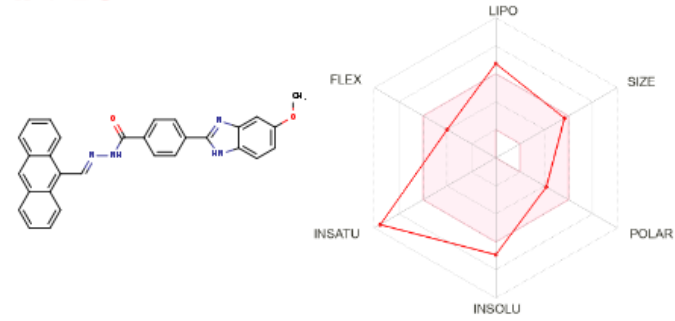
2e



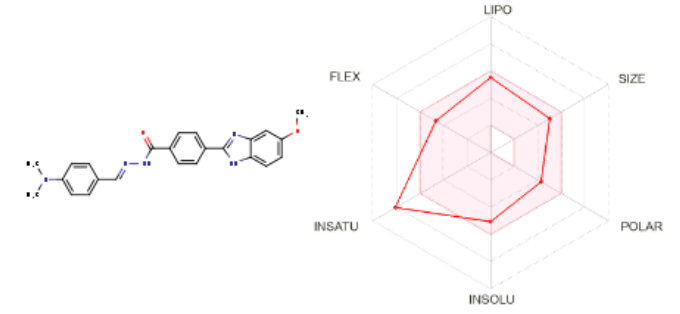
2f



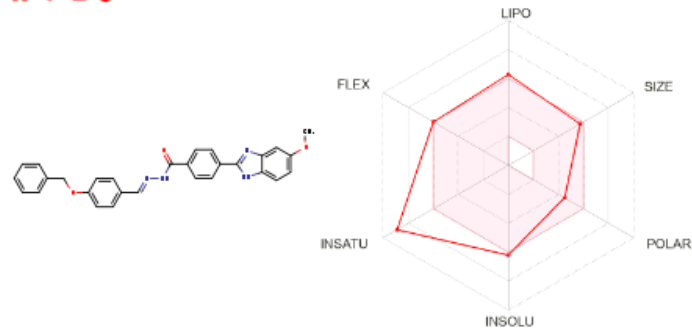
2g



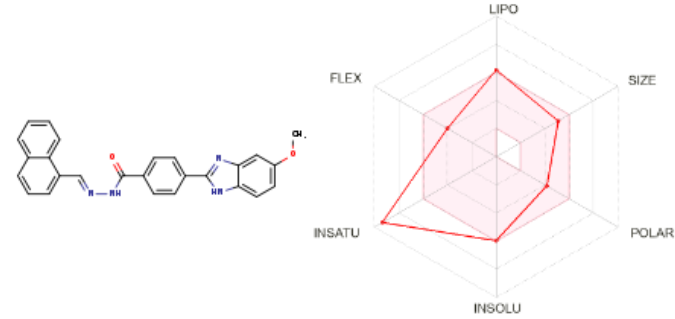
2h



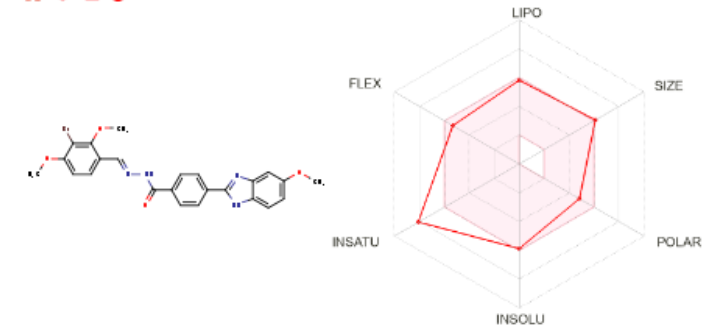
2i

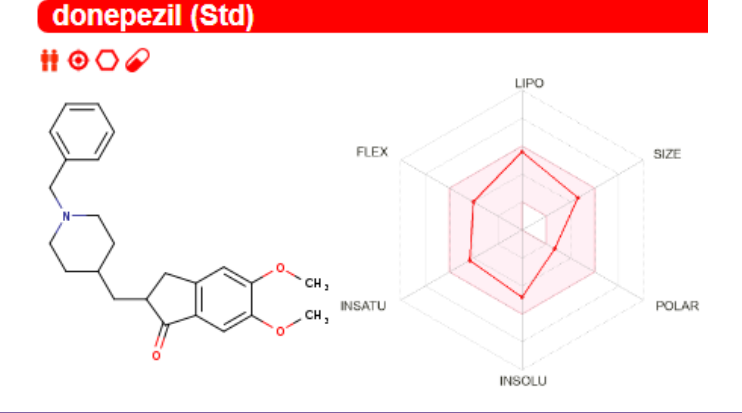
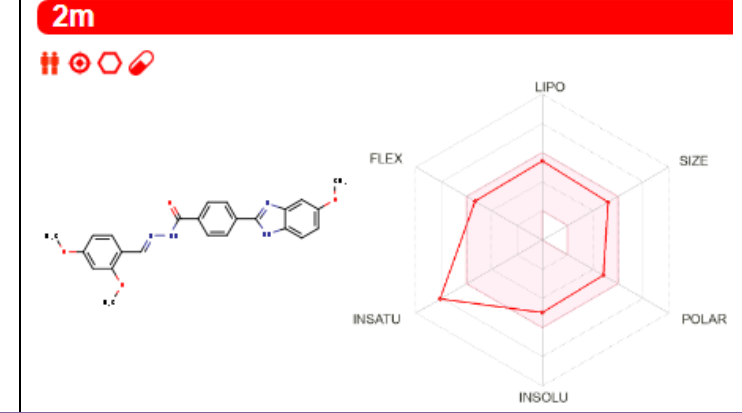
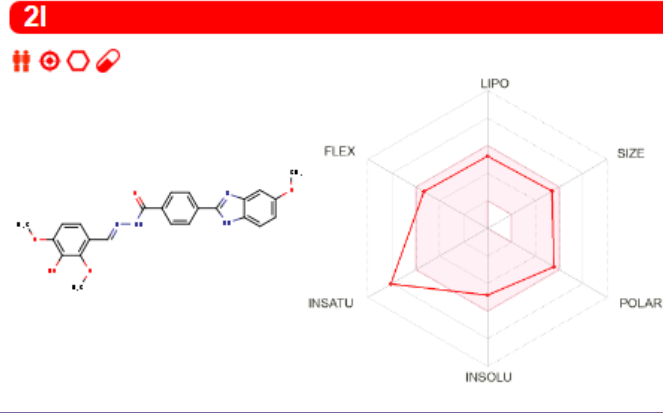


2j



2k





الشكل (IV-9): رادار التوافر البيولوجي للمركبات و المتحصل عليه باستخدام موقع الويب swissADME

الفصل الرابع: دراسة آلية تثبيط المركبات لإنزيمي BuChE و AChE

✓ تمثل المنطقة الوردية النطاق الأمثل لكل خاصية بحيث تكون قيمهم حدودهم كما يلي [2]:

- محبة الدهون (LIPO): XLOGP: بين -0.7 – 5.0+ .
- الحجم (SIZE): الكتلة بين 150 – 500 g/mol
- قطبية (POLAR): TPSA: بين 20 – 130 Å² .
- قابلية الذوبان (INSOLU): log S لا يزيد عن 6 .
- التشبع (INSATU): FCsp³ نسبة عدد ذرات الكربون المهجنة sp³ لا يقل عن 0.25
- المرونة (FLEX): لا تزيد عدد الروابط الدوارة عن 9 .

✓ نلاحظ من خلال الشكل (IV-9) أن كلا من رادار المركبين 1f و 1e بأن قيم القطبية و المرونة تقع في المنطقة البيضاء

، أي أن المركبين 1f و 1e يتمتعان بقطبية و مرونة عاليتين ، و هذا راجع لقيم $Nrotb=10$ و $TPSA=185\text{Å}^2$ الأكبر مقارنة بالمركبات الأخرى (الجدول (III-3)).

✓ كذلك المركبات 1c، 1g، و 2g من خلال رداراتها نلاحظ أنها قليل الذويانية في الماء ، كذلك تملك هذه المركبات قيم

logp (4.87، 4.88، 4.80 على التوالي) أكبر من كل المركبات (الجدول (III-3)) مما يثبت محبة هذه المركبات للدهون.

✓ كذلك يمكن أن نلاحظ من خلال الشكل (IV-9) أن كل مشتقات benzimidazole تشترك في خاصية عدم

التشبع أي أن عدد ذرات الكربون المهجنة sp³ تقل عن 0.25. ومن هنا نستطيع القول أن أي من المركبات لا تقع ضمن

معلمات الدواء المتاح بيولوجيًا مقارنة بالدواء القياسي donepezil .

الجدول (IV-6): عدد المخالفات لقواعد التشبه بالأدوية

المركبات	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge
1a	1	2	0	1	1
1b	0	0	0	1	0
1c	2	2	0	1	1
1d	0	1	0	1	1
1e	0	1	1	1	1
1f	0	1	1	1	1
1g	2	2	0	1	1

الفصل الرابع: دراسة آلية تثبيط المركبات لإنزيمي BuChE و AChE

1h	0	0	0	1	0
1i	0	0	0	1	0
1j	0	0	0	1	0
2a	0	0	0	0	0
2b	0	0	0	0	0
2c	0	0	0	0	1
2d	0	1	0	0	1
2e	0	0	0	0	1
2f	0	0	0	0	0
2g	1	1	0	0	1
2h	0	1	0	0	0
2i	0	1	0	0	1
2j	0	1	0	0	1
2k	1	2	0	0	0
2l	0	1	0	0	0
2m	0	0	0	0	0

✓ أما بالنسبة لقواعد التشبه بالأدوية (Ghose, Veber, Lipinski.....)، فلاحظ من خلال الجدول (IV - 6) أن عدد المخالفات يتراوح بين 0 و 2 مخالفة، مما يؤكد لنا أن من الناحية النظرية لن تواجه معظم المركبات مشاكل في التوافر البيولوجي عن طريق الفم، بإستثناء:

- المركبين (1g, 1c) عدد مخالفاتهم 2، إذن هذان المركبان لا يخضعان لقواعد Lipinski. لأن المركبات التي لا يتحقق فيها شرطين على الأقل من الشروط الخاصة بالقاعدة يكون لديها إمكانية كبيرة لوجود مشاكل في الإمتصاص والنفاذية [8].

- أما بالنسبة لقاعدة Veber، فنلاحظ أن جميع المركبات حققت شروط ما عدا المركبين (1f, 1e) لأن لديهم مساحة السطح القطبية (TPSA) $140 < \text{Å}^2$ (الجدول (III - 3))، مما يدل يقلل من نسبة التوافر الحيوي عن طريق الفم والانتقال عبر الأغشية.

- كذلك بالنسبة قاعدة Ghose ، جل المركبات تفي بشروط القاعدة، ما عدا بعض المركبات (1a ,1c, 1g) ، لأن لديهم كتلة تزيد عن 480 g/mol و إستقطابية أكبر من 130 \AA^3 (الجدول (III-3)) مما يدل على ضخمتهم، و ينتج عن ذلك صعوبة نفاذيتهم عبر الغشاء السيتوبلازمي.
- أما بالنسبة قاعدتي Egan و Muegge ، فإن جميع مشتقات Benzimidazole shift base تفي بشروط قاعدتين.

IV- 4- 2- التنبؤ بإحتمالية الإمتصاص المعوي HIA و الدماغى BBB

تتيح قاعدة البيانات SwissADME أيضاً تقدير " ما إذا مركب كيميائي يمكن أن يكون ركيزة من البروتين السكري (P-gp) أو مثبط لأنزيمات السيتوكروم p450 ."

■ Cytochrome P450 سيتوكروم بي 450 أكسيداز يختصر باسم CYP وهو مجموعة كبيرة ومتنوعة من الإنزيمات التي تحفز أكسدة المواد العضوية على ركائز إنزيمات سيتوكروم بي 450 مثل الدهون والهرمونات، وكذلك المواد البيولوجيا، مثل الأدوية المسكنة وغيرها والمواد السامة الكيميائية. كما تعتبر الإنزيمات الرئيسية المشاركة في عملية الأيض والتنشيط الحيوي ، حيث يعتبر استقلاب الدواء عن طريق إنزيمات CYP محددًا مهمًا للتفاعلات الدوائية التي يمكن أن تؤدي إلى تسمم الأدوية وتقليل التأثير الدوائي. [7].

■ البروتين السكري-P (بالإنجليزية: P-Glycoprotein)، هو عبارة عن بروتين موجود في غشاء الخلايا يعمل كناقل موضعي للدواء، أو مضخة تدفق خارجية عبر الغشاء الخلوي، حيث أنه يقوم بإخراج جزيئات الأدوية خارج الخلية عن طريقة عملية النقل النشط. يمتلك البروتين السكري-P تأثيراً كبيراً على عمليات توزيع، واستقلاب، والإطراح للعديد من الأدوية في الجسم، كما أن الأدوية التي تعمل على تثبيط أو تحفيز نشاط البروتين السكري-P يمكن أن تسبب حدوث تداخلات دوائية مع العديد من الأدوية الأخرى [6].

الفصل الرابع: دراسة آلية تثبيط المركبات لإنزيمي AChE و BuChE

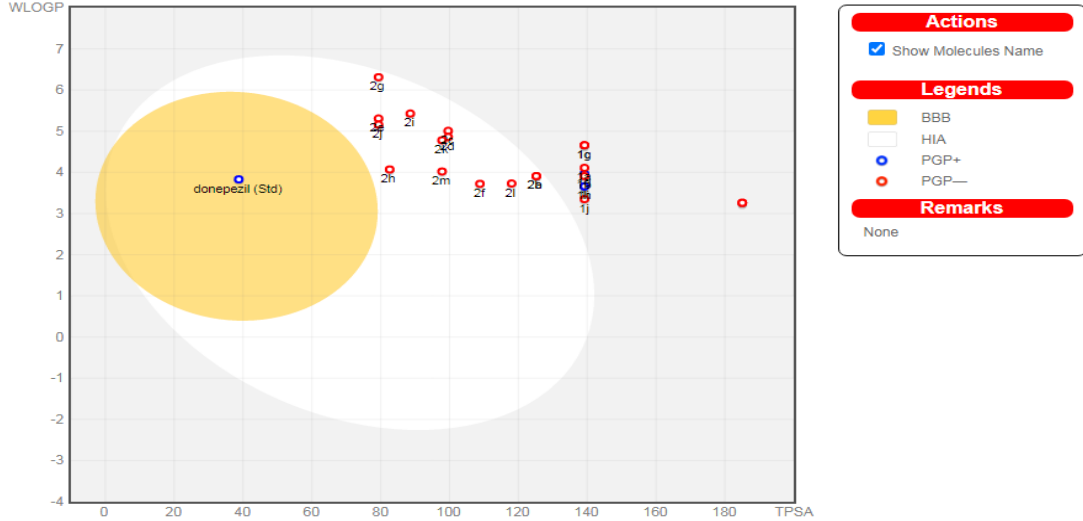
الجدول (IV-7): تقييم الحرائك الدوائية Pharmacokinetics للمركبات (1a-2m)

المركبات	GI absorption	BBB permeant	Pgp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
1a	Low	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
1b	Low	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes
1c	Low	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
1d	Low	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
1e	Low	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes
1f	Low	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes
1g	Low	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
1h	Low	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
1i	Low	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
1j	Low	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2a	High	No	No	No	Yes	Yes	No	No
2b	High	No	No	No	Yes	Yes	No	No
2c	High	No	No	No	No	Yes	No	Yes
2d	High	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
2e	High	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
2f	High	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes
2g	High	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes
2h	High	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
2i	High	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
2j	High	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
2k	High	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
2l	High	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes

الفصل الرابع: دراسة آلية تثبيط المركبات لإنزيمي AChE و BuChE

2m High No Yes No Yes Yes Yes Yes

GI gastrointestinal absorption, BBB blood-brain barrier, CYP cytochromes, P-gp P-glycoprotein,



الشكل (IV-10): مخطط BOILED-Egg لتقييم الامتصاص المعدي المعوي غير النشط (HIA) والنفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغى (BBB) ونشاط البروتين السكري. نلاحظ من خلال الجدول (IV-7) أن المركبات من 1a إلى 1j لها إمتصاص معدي معوي غير النشط (HIA) منخفض ، لذلك كان مكان تواجدها خارج نطاق البيضة المسلوقة (BOILED-Egg) كما هو موضح في الشكل (IV-10).

❖ المركبات من 2a إلى 2m لها إمتصاص معدي معوي غير النشط (HIA) عالى، لذلك نلاحظ أن مكان تواجدها في مخطط BOILED-Egg كان في المنطقة البيضاء، كما نلاحظ في الشكل (IV-10) أن أي من المركبات لم ينفذ داخل الموقع الأصفر (صفار البيض) التي تشير إلى احتمالية عالية لنفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغى (BBB).

❖ أما بالنسبة لبروتين السكري-P ، فكل المركبات لا يتوقع أن تكون ركيزة له ، بإستثناء المركبات 2i, 2h, 2j و 2m .
❖ أيضا بالنسبة لعائلة الإنزيم سيتوكروم بي 450 ، فالإجابة "Yes" تدل على التنبأ بالقدرة التثبيطية للمركبات و الإجابة "No" تدل على التنبأ بعدم إستطاعة المركبات على تثبيط إنزيمات سيتوكروم بي 450.

فمن خلال الجدول (IV-7) ، نلاحظ أن المركبات 1a, 1d, 1i, 1j, 1h تُثبّط إنزيمات CYP1A2 ، CYP2C19 ، CYP2C9 ، CYP3A4، الخمسة ، أما باقي المركبات فتُثبّط ثلاثة إنزيمات على الأقل. المركبات المثبطة من قبل الإنزيمات إما يتم تعطيلها أو تنشيطها ، و لتحديد ذلك لا بد من إجراء تجارب بيولوجية.

❖ من خلال دراسة الحركية الدوائية ، وجدنا أن معظم المركبات لها مشاكل في التوافر البيولوجي الفموي و كذلك في الإمتصاص المعوي و النفاذية عبر الغشاء الدماغى، لذا لا بد من تحسين الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات ، وذلك مثلا

الفصل الرابع: دراسة آلية تثبيط المركبات لإنزيمي AChE و BuChE

من خلال تقليل عدد الذرات ذات الكهروسالبية العالية (N, O) أو زيادة عدد السلاسل الهيدروكربونية و كذلك الإنقاص في الحجم و الكتلة.

- [1] Kitchen, D. B., Decornez, H., & Furr, J. R. and Bajorath J. (2004). Nature reviews, Drug discovery, 3(11), 935-49.
- [2] Ndombera, F., Maiyoh, G., & Tuei, V. (2019). Pharmacokinetic, physicochemical and medicinal properties of n-glycoside anti-cancer agent more potent than 2-deoxy-d-glucose in lung cancer cells.
- [3] Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., & Wendoloski, J. J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. Journal of combinatorial chemistry, 1(1), 55-68.
- [4] Egan, W. J., Merz, K. M., & Baldwin, J. J. (2000). Prediction of drug absorption using multivariate statistics. Journal of medicinal chemistry, 43(21), 3867-3877.
- [5] 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.
- [6] Muegge, I., Heald, S. L., & Brittelli, D. (2001). Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *Journal of medicinal chemistry*, 44(12), 1841-1846.
- [7] Gonzalez, F. J., & Gelboin, H. V. (1992). Human cytochromes P450: evolution and cDNA-directed expression. *Environmental health perspectives*, 98, 81-85.

[8] محمود الشاعر، تصميم الأدوية وبنائها، الأردن، 2013، الصفحة 07 .

خاتمة عامة

تتميز مشتقات Benzimidazoles المستخدمة في دراسة QSAR بنشاطها المضاد لكثير من الأمراض ركزنا في هذه الدراسة على الفعالية الشيطانية لإنزيمي (AChE) acetylcholinesterase و (BChE) butyrylcholinesterase.

في هذا العمل تم إجراء دراسة QSAR على 23 مشتقا من Benzimidazoles لديهم نشاط بيولوجي ضد مرض الزهايمر. حيث قمنا في البداية بجمع مجموعة من الواصفات الجزيئية الفيزيوكيميائية باستعمال برنامج Hyperchem، swissADME..... بينما إستخدمنا برنامج Gaussian 09 لإستخراج الواصفات الجزيئية الإلكترونية و الطاقوية، وذلك من خلال إستخدام ميكانيكا الكم بالطريقة التالية: (DFT/ B3LYP/6-31G (d').

بعد جمع الواصفات قمنا بإستخدام طريقة RML لإيجاد العلاقة بين الخصائص الجزيئية ونشاط مشتقات Benzimidazoles.

يتم تحديد صلاحية النماذج التي تم الحصول عليها من خلال تحديد المعاملات الإحصائية المناسبة. يستخدم النموذج المطبق للتنبؤ بالنشاط البيولوجي المدروس. وقد تم الحصول على قيم متوقعة قريبة من القيم التجريبية لكل من الأنشطة البيولوجية الشيطانية لأنزيمي (AChE) acetylcholinesterase و (BChE) butyrylcholinesterase القيم المتبقية المنخفضة للنشاط البيولوجي والقيم العالية لمعامل التحقق المتقاطع (R^2_{cv}) التي تم الحصول عليها تشير إلى القدرة التنبؤية الجيدة لتطوير نماذج QSAR. وبالتالي فهذا يدل على أن الأنشطة البيولوجية بالنسبة للسلسلة المدروسة لمشتقات Benzimidazoles يمكن نمذجتها بإستخدام واصفات جزيئية مختلفة.

بناءً على النتائج التي تم الحصول عليها ، تم تطوير نموذج رياضي دقيق للتنبؤ بالنشاط المثبط لمرض الزهايمر . كما قمنا بإستخدام طرق النمذجة الجزيئية، وتحديد الإلتحام الجزيئي بدراسة الأنماط المحتملة للتفاعل بين إنزيمي AChE و BuChE و 23 مشتقا من Benzimidazoles.

يوضح تحليل النتائج التي تم الحصول عليها أن المركبات الثلاثة 2i و 1f و 1d في حالة AChE والمركبات الثلاثة 2e و 1f و 1i في حالة BuChE لها تنبؤ أفضل ، وهذا سمح لنا باختيارها على الأرجح كأفضل مثبطات.

أما بالنسبة لقواعد التشبه بالأدوية (Ghose, Veber, Lipinski.....)، فلاحظ من خلال النتائج أن عدد المخالفات يتراوح بين 0 و 2 مخالفة ، مما يؤكد لنا أن من الناحية النظرية لن تواجه معظم المركبات مشاكل في

التوافر البيولوجي عن طريق الفم، بإستثناء بعض المركبات نظرا لكبر حجمهم (الكتلة، TPSA، إستقطابية...) مما تسبب لهم في صعوبة نفاذيتهم عبر الغشاء السيتوبلازمي.

أخيرا قمنا بالتنبؤ بإحتمالية الإمتصاص المعوي HIA والدماعي BBB حيث وجدنا أن جميع المركبات غير قادرة على إختراق الحاجز الدموي الدماغي (BBB) وبالتالي يمكن أن تواجه مشاكل في تشييط انزيمي أستيل كولينستراز AChE و بيتيريل كولينستراز BuChE .

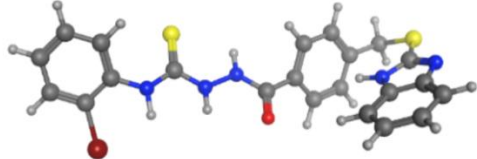
بالنسبة لبروتين السكري-P، فكل المركبات لا يتوقع أن تكون ركيزة له، بإستثناء المركبات 2i, 2h, 2j و 2m .

في النهاية، نبحثنا في التحديد النوعي والكمي للمعاملات اللازمة للتنبؤ بأقصى نشاط مضاد لمرض الزهايمر، وبالتالي التنبؤ بنشاط الجزئيات التي لم يتم تصنيعها بعد. كما تجدر الإشارة إلى أنه يمكن تحسين قدرة المركبات على إختراق الغشاء الدماغي من خلال زيادة محبتها للدهون وذلك من خلال تقليل عدد الذرات ذات الكهروسالبية العالية (N, O) أو زيادة عدد السلاسل الهيدروكربونية.

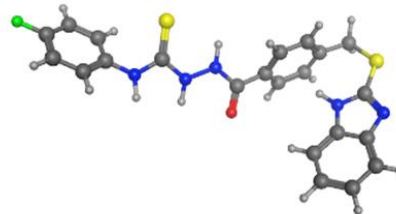
الملاحق

الملحق 01: البنية 3D لمشتقات Benzimidazole

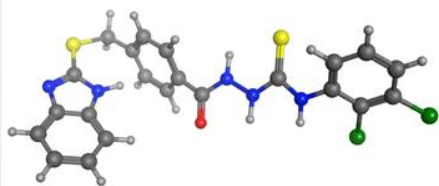
2-(4-(((1H-benzod[imidazol-2-yl]thio)methyl)benzoyl)-N-(2-bromophenyl)hydrazine-1-carbothioamide (1a)



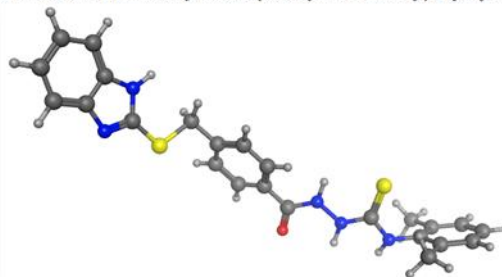
2-(4-(((1H-benzod[imidazol-2-yl]thio)methyl)benzoyl)-N-(4-fluorophenyl)hydrazine-1-carbothioamide (1b)



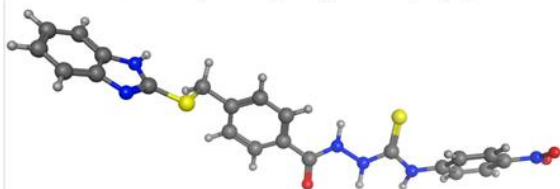
2-(4-(((1H-benzod[imidazol-2-yl]thio)methyl)benzoyl)-N-(2,3-dichlorophenyl)hydrazine-1-carbothioamide (1c)



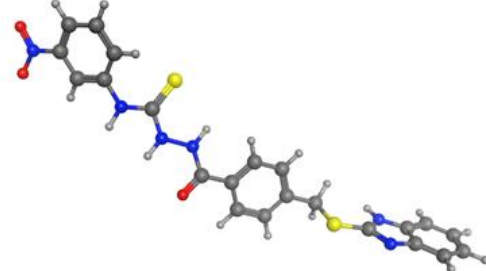
2-(4-(((1H-benzod[imidazol-2-yl]thio)methyl)benzoyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)hydrazine-1-carbothioamide (1d)



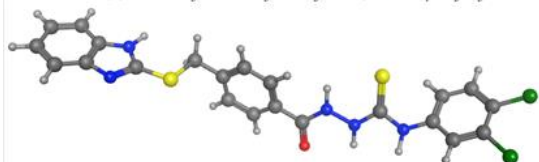
2-(4-(((1H-benzod[imidazol-2-yl]thio)methyl)benzoyl)-N-(4-nitrophenyl)hydrazine-1-carbothioamide (1e)



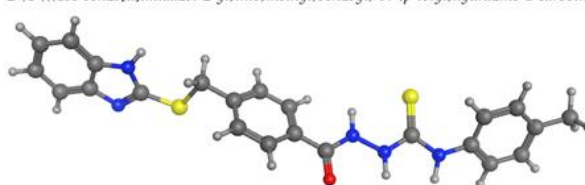
2-(4-(((1H-benzod[imidazol-2-yl]thio)methyl)benzoyl)-N-(3-nitrophenyl)hydrazine-1-carbothioamide (1f)



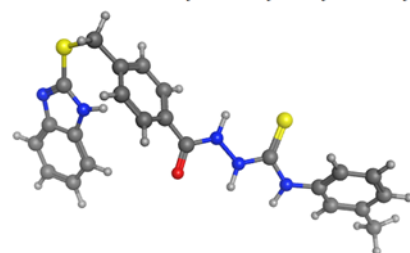
2-(4-(((1H-benzod[imidazol-2-yl]thio)methyl)benzoyl)-N-(3,4-dichlorophenyl)hydrazine-1-carbothioamide (1g)



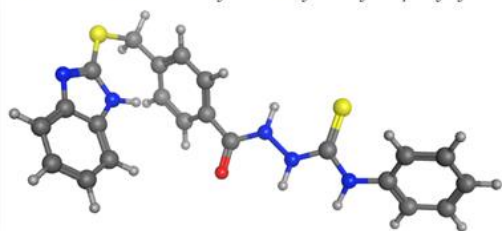
2-(4-(((1H-benzod[imidazol-2-yl]thio)methyl)benzoyl)-N-(p-tolyl)hydrazine-1-carbothioamide (1h)



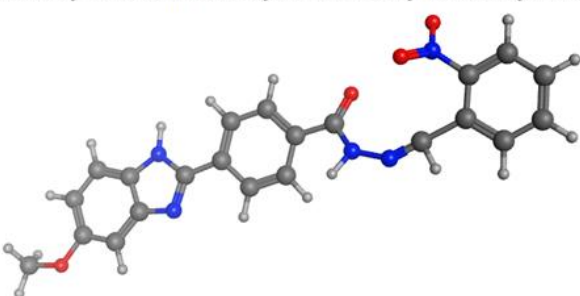
2-(4-(((1H-benzod[imidazol-2-yl]thio)methyl)benzoyl)-N-(m-tolyl)hydrazine-1-carbothioamide (1i)



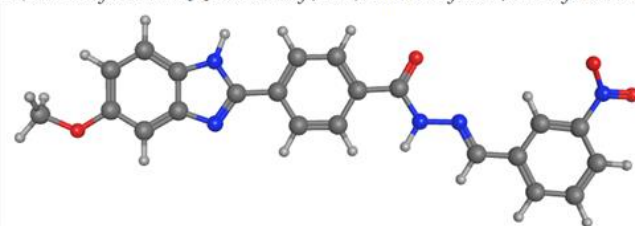
2-(4-(((1H-benzod[imidazol-2-yl]thio)methyl)benzoyl)-N-phenylhydrazine-1-carbothioamide (1j)



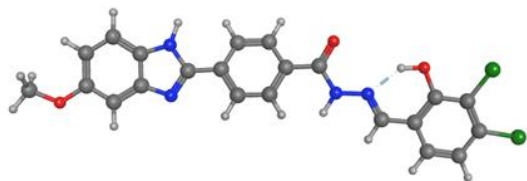
4-(5-methoxy-1H-benzod[imidazol-2-yl]-N'-(2-nitrobenzylidene)benzohydrazide (2a)



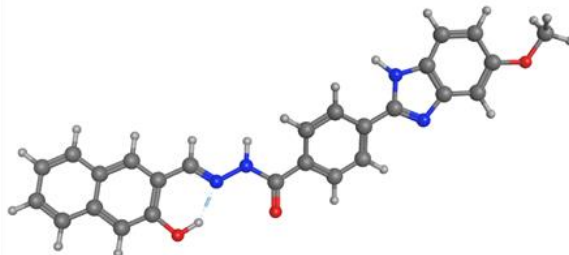
4-(5-methoxy-1H-benzod[imidazol-2-yl]-N'-(3-nitrobenzylidene)benzohydrazide (2b)



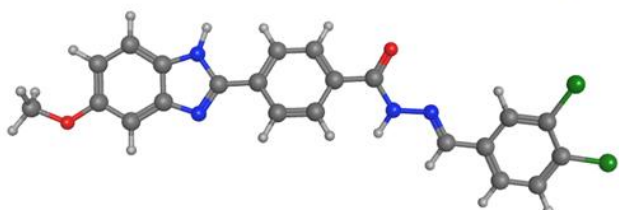
N'-(3,4-dichloro-2-hydroxybenzylidene)-4-(5-methoxy-1H-benzod[imidazol-2-yl]benzohydrazide (**2c**):



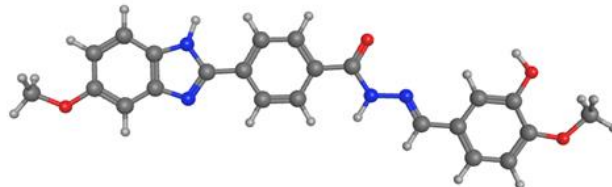
N'-(3-hydroxynaphthalen-2-yl)methylene)-4-(5-methoxy-1H-benzod[imidazol-2-yl]benzohydrazide (**2d**):



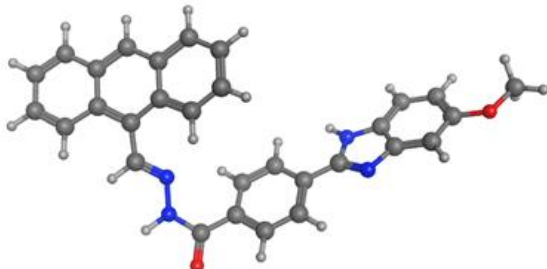
N'-(3,4-dichlorobenzylidene)-4-(5-methoxy-1H-benzod[imidazol-2-yl]benzohydrazide (**2e**):



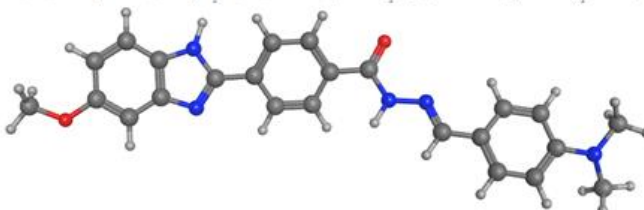
N'-(3-hydroxy-4-methoxybenzylidene)-4-(5-methoxy-1H-benzod[imidazol-2-yl]benzohydrazide (**2f**):



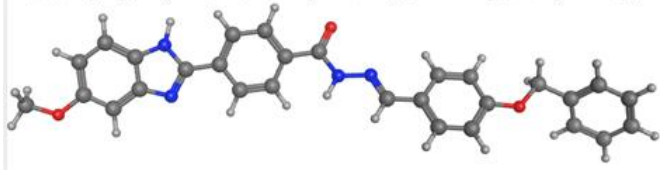
N'-(anthracen-9-ylmethylene)-4-(5-methoxy-1H-benzod[imidazol-2-yl]benzohydrazide (**2g**):



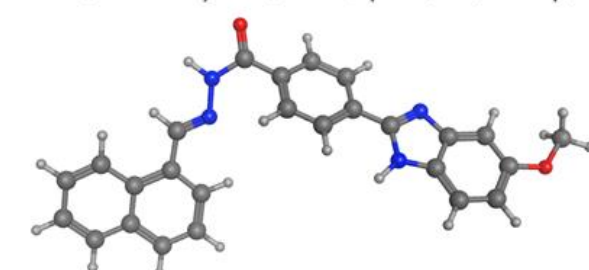
N'-(4-(dimethylamino)benzylidene)-4-(5-methoxy-1H-benzod[imidazol-2-yl]benzohydrazide (**2h**):



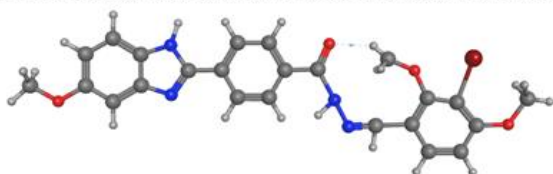
N'-(4-(benzyloxy)benzylidene)-4-(5-methoxy-1H-benzod[imidazol-2-yl]benzohydrazide (**2i**):



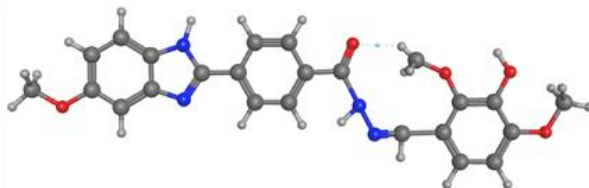
4-(5-methoxy-1H-benzod[imidazol-2-yl]-*N'*-(naphthalen-1-ylmethylene)benzohydrazide (**2j**):



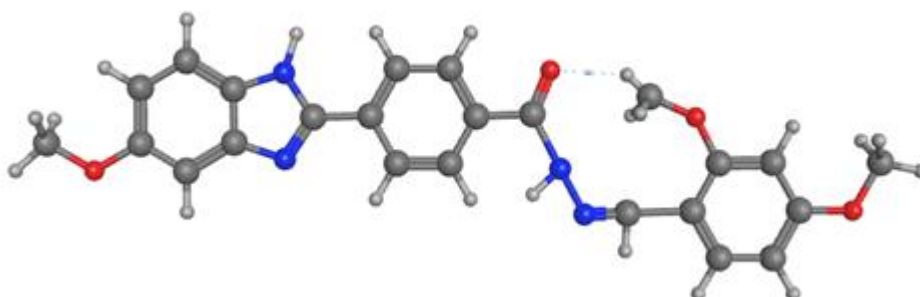
N'-(3-bromo-2,4-dimethoxybenzylidene)-4-(5-methoxy-1H-benzod[imidazol-2-yl]benzohydrazide (**2k**):



N'-(3-hydroxy-2,4-dimethoxybenzylidene)-4-(5-methoxy-1H-benzod[imidazol-2-yl]benzohydrazide (**2l**):



N'-(2,4-dimethoxybenzylidene)-4-(5-methoxy-1H-benzod[imidazol-2-yl]benzohydrazide (**2m**):



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	

فِي سَبْعِينَ
سَاعَةً
لَا يَأْتِي
مِنْهَا
مَوْتٌ