



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
المدرسة العليا لأساتذة التعليم التكنولوجي – سكيكدة -



قسم التكنولوجيا

التخصص: هندسة طرائق

بعنوان:

غربة افتراضية بتطبيق نموذج QSAR لتثبيط بروتين ناقلات
الصوديوم والغلوكوز نوع-2-(SGLT2) لعلاج داء السكري

من اعداد:

• جيلح سفيان

لجنة المناقشة:

| الدور | الجامعة | الدرجة | الاسم واللقب |
|--------|------------------|----------------------|---------------|
| رئيسة | م.ع.أ.ت.ت.سكيكدة | أستاذ محاضر -ب - | بوجدير اعتدال |
| مشرفا | م.ع.أ.ت.ت.سكيكدة | أستاذ محاضر -أ - | سايجي يوسف |
| مناقشا | م.ع.أ.ت.ت.سكيكدة | أستاذ التعليم العالي | بن جفال حسان |

السنة الجامعية: 2024/2023

إهداء

الحمد لله الذي وفقني لإتمام هذا العمل أما بعد:

" **أمي الغالية**"، قلبي وروحي، شكراً لكِ على كلِّ دعمكِ اللامتناهي وحنانكِ العميق. كنتِ دائماً الشمعة التي تنير
طريقي في الظلام، والمصدر الذي يمنحني القوة والشجاعة لمواجهة التحديات. بفضلكِ، تمكّنت من تحقيق هذا
الإنجاز، وهذه المذكرة تكون اهداءً خاصاً لك ولحبكِ اللامتناهي.

يا عذبة الروح فابنك اليوم وبكل تواضع قد صار خريج بكل نفرة.

"**الأبي العزيز**"، رمز التضحية والإلهام، كنت لي مصدراً للحكمة والقوة، ونجماً يضيء سماء حياتي. تحقيقي لهذه المرحلة
يرجع إليك بشكل كبير، فأنت الذي علمتني قيمة العمل الجاد والاجتهاد في تحقيق الأحلام.

إلى أخوتي الأعمام "**نجوى**"، "**إيمان**"، "**محمد**"، "**عادل**"، وبرعمتنا وسعادة العائلة "**وداد**"، هذا الإنجاز ليس لي فقط،
بل لنا جميعاً. شكراً لكم على دعمكم اللامتناهي وتشجيعكم الدائم.

إلى أصدقائي الأعمام وخاصةً "**محمد أمين**"، "**زكري**"، "**يونس**"، "**رشيد**"، ورفيقي في الثانوية "**بومدين**" وزملائي
الأفاضل في القسم، ها أنا أشارككم فرحة تخرجي، أنتم من ساندوني في لحظات التعب، وشاركتكم معي
فرحة النجاح. شكراً لكم على وجودكم الدائم في حياتي، ومساندتكم التي لا تُنسى. أنتم من جعلتم رحلتي
الدراسية أكثر متعة وجمالاً.

إلى الأستاذ المشرف "**سايحي يوسف**" الذي لم يبخل علي بالمساعدة.

وكل الشكر للأستاذ "**خير الدين كرايم**" على توجيهاته وارشاداته لإتمام هذا العمل.

شُكْرٌ وَعِزٌّ

بعد بسم الله الرحمن الرحيم

قال الله تعالى: "ولئن شكرتم لأزيدنكم"، الحمد لله والشكر له كما يليق بجلال وجهه وعظيم سلطانه، على عدد خلقه ورضا نفسه وزنة عرشه ومداد كلماته. ونحن نشعر بالامتنان العميق لكرمه وفضله علينا بإتمام هذه المذكرة، ونصلي على خير الخلق نبينا محمد صلى الله عليه وسلم .

أود أن أعبّر عن شكري الجزيل وتقديري واعترافي لكل من ساهم في إتمام هذه المذكرة، بدءًا من أستاذي المشرف الكريم "سايحي يوسف" الذي كان لي الدعم الأساسي والإرشاد بعد الله -عز وجل، ولولاه لما تمكنت من إنجاز هذا البحث العلمي المتواضع، فله كل الشكر والتقدير. كما أود أن أشكر وأعرب عن امتناني العميق لأستاذي الفاضل "كرايم خير الدين" على المعلومات القيمة التي ساهمت في إثراء محتوى المذكرة في جوانبها المتعددة.

كما أشكر الأستاذة "بوجدير اعتدال" على قبولها رئاسة لجنة المناقشة، وأشكر الأستاذ "بن جفال حسان" على مناقشة البحث وتقديم ملاحظاته القيمة.

بالمثل، أود أن أعبّر عن خالص الشكر والامتنان إلى رئيس قسم التكنولوجيا، الأستاذ "صالح رحموني" وإلى جميع أساتذة القسم وطاقم الإدارة، بما في ذلك معالي المدير الدكتور "الأستاذ بوجعدار جمال" على الجهود الجبارة التي بذلوها لنا خلال هذه الخمس سنوات من العلم والمعرفة والخدمة.

في الختام، لا يمكننا إلا أن نسأل الله عز وجل أن يرزقنا السداد والتوفيق والنجاح في

جميع مساعيها ومسيرتنا الحياتية.

ملخص:

يُصنف مرض السكري كواحد من أبرز الأمراض غير المعدية الرئيسية التي تشكل تحدياً صحياً عالمياً، يحدث نتيجة عدم قدرة الجسم على إنتاج أو استخدام الأنسولين بشكل فعال، مما يؤدي إلى ارتفاع مستوى السكر في الدم.

قنا بإجراء دراسة حاسوبية عن طريق غريلة افتراضية بتطبيق نموذج QSAR وذلك من أجل تثبيت مشتقات داباغليفلوزين لبروتين SGLT2 حيث يساعد تثبيت هذا الأخير في تقليل مستويات السكر في الدم عن طريق تسريع طرح السكر من الجسم عبر البول.

قنا ببناء نموذج QSAR الذي هو عبارة على نموذج رياضي يحتوي على ستة واصفات جزيئية وتم التحقق من الاستقرار، المتانة والقوة التنبئية للنموذج من خلال التحقق الداخلي واختبار التوزيع العشوائي والتحقق الخارجي. تؤكد النتائج التي تم الحصول عليها من التحقق موثوقية وقوة النموذج المتحصل عليه.

قنا بتجميع مكتبة كيميائية من قاعدة بيانات Pupchem وتطبيق نموذج QSAR للتنبؤ بنشاط الجزيئات الموجودة فيها. بعد ذلك، تم ترتيب أفضل 100 جزيء بناءً على توقعات النشاط، واختيار أفضل 10 مركبات من بينها، كما تم مناقشة وتحليل للنتائج المتحصل عليها.

الكلمات الدالة: النمذجة الجزيئية، السكري، تثبيت، غريلة افتراضية، SGLT2، QSAR، PubChem.

Abstract :

Diabetes is classified as one of the major non-communicable diseases posing a global health challenge. It occurs due to the body's inability to produce or effectively use insulin, leading to elevated blood sugar levels. We conducted a computational study through virtual screening by applying a QSAR model to inhibit dapagliflozin derivatives of the SGLT2 protein. Inhibiting this protein helps reduce blood sugar levels by accelerating the excretion of sugar from the body through urine.

We built a QSAR model, which is a mathematical model containing six molecular descriptors. The stability, robustness, and predictive power of the model were verified through internal validation, randomization testing, and external validation. The results obtained from the validation confirm the reliability and strength of the developed model.

We assembled a chemical library from the PubChem database and applied the QSAR model to predict the activity of the molecules within it. Subsequently, the top 100 molecules were ranked based on activity predictions, and the best 10 compounds were selected for further discussion and analysis of the obtained results.

Key Word : Molecular modeling, Diabetes, inhibition, virtual screening, SGLT2, QSAR, Pubchem.

قائمة الاختصارات:

| معنى الاختصار بالعربية | معنى الاختصار | الاختصار |
|---|---|----------|
| امتصاص وتوزيع وتمثيل الغذاء وإفرازه | Absorption, distribution, métabolisme et excrétion des aliments | ADMETox |
| الهيئة الوطنية للسكر | Commission Nationale du Sucre (DCN) | DCN |
| السكري من النوع 2 | diabète de type 2 | DT2 |
| الفحص عالي الإنتاجية | Criblage à haut débit | HTS |
| الببتيد الشبيه بالجلوكاجون 1 | Glucagon-like peptide1 | GLP1 |
| الإنحدار الخطي المتعدد | Multiple Linear Regression | MLR |
| اختبار تحمل الجلوكوز الفموي | Oral Glucose tolerance test | OGTT |
| منبهات مستقبلات تكاثر البيروكسينوم | peroxisome proliferator-activated receptor | PPAR |
| اللوغاريتم العشري السالب لتركيز المثبط الذي يقلل النشاط البيولوجي بنسبة 50% | the negative decimal logarithm of the concentration of an inhibitor that reduces biological activity by 50% | pIC50 |
| انحدار المربعات الصغرى الجزئية | Partial Least Squares | PLS |
| العلاقة الكمية بنية - فعالية | Relation quantitative entre structure-activity | QSAR |
| الناقل المشترك لجلوكوز الصوديوم 1 | Sodium-Glucose Co-Transporter 1 | SGLT1 |
| الناقل المشترك لجلوكوز الصوديوم 2 | Sodium-Glucose Co-Transporter 2 | SGLT2 |
| السلفونيل يوريا | Sulfonyl Urea | SUR |
| الانحدار باستخدام آلات ناقلات الدعم | la régression par les machines à vecteur de support | SVM |

قائمة الرموز:

| الرمز | معنى الرمز |
|-------------|---|
| B12 | α -(5,6-dimethylbenzimidazolyl) cobamidcyanide |
| Q_{CV}^2 | معامل الارتباط عبر التحقق الداخلي |
| Q_{ext}^2 | معامل الارتباط عبر التحقق الخارجي |
| R^2 | معامل التحديد |
| S | الانحراف المعياري |
| S_{CV} | الانحراف المعياري للتحقق من صحة SCV |

قائمة الأشكال

- 9 الشكل 01: يمثل الصيغة العامة والمفصلة لدواء الميتورفين
- 13 الشكل 02: يمثل مثبطات SGLT2 وآلية عملها
- 16 الشكل 03: يمثل المواقع وآليات العمل الرئيسية للطبقات المختلفة من مضادات السكر عن طريق الفم.
- 20 الشكل 04: يمثل أورورا كيناز-3-IN من مصدر حيواني.
- 21 الشكل 05: البنية الجزيئية للباراسيتامول.
- 21 الشكل 06: البنية الجزيئية للأموكسيلين.
- 24 الشكل 07: مراحل التجارب السريرية
- 31 الشكل 08: يمثل إجراءات اختيار الواصف
- 33 الشكل 09: يمثل مخطط الانحدار الخطي المتعدد MLR
- 37 الشكل 10: خطوات بروتوكول الغرلة الافتراضية المستخدم لتحديد مثبطات إنزيم SGLT2
- 43 الشكل 11: هياكل مشتقات SGLT2 المستعملة في بناء النموذج
- 50 الشكل 12: تمثيل معاملات التحديد، التي حصلت عليها GA، كدالة لعدد الواصفات
- 51 الشكل 13: الطرق المختلفة المستخدمة للتحقق من صحة نموذج QSAR الخاص بنا
- 53 الشكل 14: قيم Q^2 cv-100 كدالة لـ R^2 من اختبار التوزيع العشوائي
- 54 الشكل 15: القيم المرصودة مقابل القيم المتوقعة للأنشطة لمجموعات التدريب والتنبؤ
- 55 الشكل 16: البنية الجزيئية لـ dapagliflozin

قائمة الجداول

- 10 الجدول 01: يمثل أدوية الجيل الأول
- 11 الجدول 02: يمثل أدوية الجيل الثاني.
- 15 الجدول 03: الادوية المتوفرة من فئة مثبطات SGLT2
- 19 الجدول 04: أمثلة من بعض الأدوية ذات مصدر نباتي.
- 25 الجدول 05: يمثل قواعد بيانات الجزيئات الصغيرة الأكثر شهرة وأهمية.
- 30 الجدول 06: يمثل قائمة الكتل الواصفة التي يوفرها برنامج - Dragon.6.0
- 44 الجدول 07: قيم pI50 التجريبية والمحسوبة مع واصفات مختارة من مجموعة التدريب (TRAINING) ومجموعة (TSET) التحقق من الصحة.
- 46 الجدول 08: قيم pI50 التجريبية والمحسوبة مع واصفات من مجموعة (TSET) التحقق من الصحة.
- 49 الجدول 09: سلسلة من النماذج المثلى بأبعاد مختلفة تم اختيارها بطريقة الخوارزمية الجينية.
- 52 الجدول 10: R^2 و Q^2_{cv-100} من اختبار التوزيع العشوائي
- 53 الجدول 11: مقارنة معاملات نموذج QSAR مع تلك التي يتطلبها تروبشا (Tropsha).
- 55 الجدول 12: الواصفات الجزيئية الستة التي تشكل نموذج QSAR
- 57 الجدول 13: مساهمات السطح المدرجة لأنواع الذرات القطبية
- 62 الجدول 14: أفضل 100 مركب مرتبة بترتيب تنازلي لقيم pI50
- 64 الجدول 15: الهياكل ثنائية الأبعاد لأفضل 10 مركبات تم اختيارها عن طريق الغرلة الافتراضية.

1

الفصل الأول: عموميات حول مرض السكري

4

1. لمحة تاريخية عن مرض السكري

4

2. تعريف مرض السكري

5

3. أنواع مرض السكري

5

1.3. داء السكري من النمط الأول

5

2.3. داء السكري من النمط الثاني

5

4. أسباب مرض السكري

7

5. أعراض داء السكري

7

1.5. الاعراض الجسمية

7

2.5. الاعراض النفسية

7

6. تشخيص مرض السكري

8

7. استراتيجيات علاج مرض السكري من النوع الثاني

8

1.7. مقدمة

8

2.7. مفرزات الأنسولين

9

3.7. البغوانيدات

9

1.3.7. مميزات البغوانيدات

9

4.7. محفزات حساسية الأنسولين

10

1.4.7. أنواع محفزات حساسية الأنسولين

12

5.7. مثبطات ألفا جلوكوزيداز

12

1.5.7. فوائد مثبطات ألفا جلوكوزيداز

12

6.7. مثبطات SGLT2 (ناقل الصوديوم المشترك). الجلوكوز من النوع الثاني

| | |
|----|--|
| 12 | 1.6.7. الية عملها |
| 13 | 2.6.7. تأثيرات مثبطات SGLT2 |
| 15 | 3.6.7. الأدوية المتوفرة |
| 16 | 4.6.7. استخدامات مثبطات / مضادات SGLT2 |
| 16 | 7.7. العلاج المشترك لمرض السكري من النوع 2 |

الفصل الثاني: طرق تصميم الأدوية

| | |
|----|---|
| 18 | 1. مقدمة |
| 18 | 2. مفاهيم أساسية |
| 18 | 1.2. تعريف الدواء |
| 19 | 2.2. مصادر الدواء |
| 19 | 1.2.2. الأدوية من أصل نباتي |
| 20 | 2.2.2. الأدوية من أصل حيواني |
| 21 | 3.2.2. مركبات عضوية مصنعة (التركيب العضوي) |
| 22 | 3.2. مراحل صناعة وتطوير الدواء |
| 22 | 1.3.2. اختيار الهدف العلاجي |
| 22 | 2.3.2. تحديد المركبات النشطة (الفعالة) |
| 22 | 1.3.2. توليد وتحسين الجزيئات القائدة |
| 23 | 4.3.2. الاختبارات قبل السريرية والسريرية |
| 23 | 1. اختبارات ما قبل السريرية |
| 23 | 2. الاختبارات السريرية |
| 24 | 3. طرق تصميم الدواء حاسوبيا |
| 24 | 1.3. مبدأ الغرلة الافتراضية |
| 25 | 1.1.3. إعداد قواعد المركبات الكيميائية (chimio thèques) |

| | |
|----|---|
| 26 | 2.1.3. التصفية المسبقة لقواعد المركبات الكيميائية |
| 27 | 2.3. الطرق المختلفة للغربلة الافتراضية |
| 27 | 1.2.3. تطوير نماذج العلاقة الكمية - بنية جزيئية-فعالية (QSAR) |
| 28 | أ. جمع ومعالجة كافة البيانات |
| 29 | ب. استخدام الواصفات الجزيئية |
| 31 | ت. مرحلة اختيار أحسن الواصفات الجزيئية |
| 32 | ث. بناء نموذج QSAR |
| 33 | ج. التحقق من صحة النموذج |
| 35 | 3. خاتمة الفصل |

الفصل الثالث: الدراسة التجريبية

| | |
|----|---|
| 37 | 1. بروتوكول الغربلة الافتراضية Protocole de criblage virtuel |
| 37 | 2. إنشاء وإعداد قواعد المركبات الكيميائية Création et préparation de la chimio thèque |
| 38 | 3. تطوير نموذج QSAR |
| 38 | 1.3. مجموعة الجزيئات والنشاط البيولوجي Ensemble de molécules et activité biologique |
| 47 | 2.3. انشاء الواصفات الجزيئية Génération des descripteurs |
| 47 | 3.3. اختيار الواصفات الجزيئية Sélection des descripteurs |
| 48 | 4.3. بناء النموذج Construction du modèle |
| 50 | 5.3. تحليل دقة النموذج الأمثل Analyse de la justesse du modèle optimal |
| 51 | 6.3. التحقق الداخلي والخارجي من نموذج QSAR |
| 54 | 7.3. شرح وتفسير الواصفات الجزيئية |
| 62 | 4. حساب فعالية الجزيئات في المكتبة الكيميائية: تطبيق نموذج QSAR |
| 64 | 1.4. انتقاء أفضل الهياكل الجزيئية |
| 66 | 5. خاتمة الفصل |

المقدمة العامة

يعتبر مرض السكري من أبرز التحديات الصحية التي تواجه المجتمعات العالمية في العصر الحديث. يتسبب هذا المرض في زيادة مستوى السكر في الدم، مما يؤدي إلى مضاعفات خطيرة مثل أمراض القلب والأوعية الدموية، ومشاكل في الكلى، وضعف البصر، وغيرها من المشاكل الصحية المزمنة [1]. وبالتالي يعمل الباحثون والعلماء بجد لتطوير علاجات فعالة لهذا المرض فقد تبين في عام 2021 أن أكثر من 1 من كل 10 بالغين في جميع أنحاء العالم يعانون من مرض السكري، أي ما يعادل 537 مليون شخص مصاب. تُوقع أن يرتفع هذا العدد إلى 643 مليون بحلول عام 2030 و783 مليون بحلول عام 2045. [2]

وفي الآونة الأخيرة ظهرت أدوية جديدة لعلاج مرض السكري من بينها السلفونيل يوريا والبغوانيدات ومثبطات ألفا جلوكوزيداز [3] وكذلك مثبطات SGLT2 والتي تعتبر فئة جديدة من أدوية السكري تُقدم أملاً جديداً، فقد أثبتت فعاليتها في تحسين التحكم في مستويات السكر في الدم وتقليل مخاطر المضاعفات، حيث تتميز مثبطات SGLT2 بألية عمل فريدة وآمنة، حيث تعمل على تقليل مستويات السكر في الدم عن طريق تسريع طرح السكر من الجسم عبر البول. [4].

وفي هذا السياق تعتبر صناعة الأدوية تحدياً كبيراً بالنسبة للصيادلة، حيث تكلف تصنيع دواء واحد أكثر من مليار دولار، بالإضافة إلى أنها تستغرق ما بين 10 إلى 15 سنة للانتقال من مرحلة التطوير إلى المرحلة السريرية. في السنوات الأخيرة، شهدت التقنيات الحديثة في مجال الكيمياء الحيوية والنمذجة الجزيئية تطوراً كبيراً، حيث أصبحت أدوات قوية لتسريع عملية اكتشاف الدواء وتطويره. تبرز من بين هذه التقنيات الغرلة الافتراضية باستخدام نماذج QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship)، التي تسمح للباحثين بتحليل العلاقة بين البنية الجزيئية للمركبات الكيميائية ونشاطها البيولوجي المرتبط بعلاج مرض السكري. تعتمد النماذج QSAR على تحليل البنية الجزيئية لمجموعة من المركبات الكيميائية المعروفة، ومن ثم استخدام هذه البيانات لتنبؤ بفعالية وسلامة مركبات كيميائية جديدة تماماً، أو تعديلات على المركبات الحالية. يتيح هذا النهج توفير وقت وجهد كبيرين في مراحل مبكرة من تطوير الدواء، مما يسمح بترشيح المركبات الأكثر وعداً للاختبارات السريرية.

ارتأينا في مذكرتنا هذه بدراسة فعالية بعض مشتقات من مثبطات SGLT2 باستعمال الغرلة الافتراضية عن طريق تطبيق نموذج QSAR حيث احتوت هذه المذكرة على ثلاث فصول، يتضمن الفصل الأول

عموميات حول مرض السكري DT2 (أنواعه أسبابه، استراتيجيات العلاج)، الفصل الثاني احتوى على مفاهيم أساسية حول الأدوية إضافة الى طرق تصميم الأدوية وكانت لنا دراسة تجريبية في الفصل الثالث تضمن تطبيق نموذج QSAR ناقشنا فيه مختلف النتائج المتحصل عليها.

الفصل الأول :

عموميات حول مرض السكري

1. لمحة تاريخية عن مرض السكري:

مرض السكري مأخوذ من الكلمة اليونانية Diabetes، والتي تعني سيفون - للهرور، والكلمة اللاتينية Mellitus التي تعني الحلو. تظهر مراجعة للتاريخ أن مصطلح "السكري" استخدم لأول مرة من قبل أبولونيوس من ممفيس حوالي 250 إلى 300 قبل الميلاد.

وصف المصريون القدماء ظهور السكر في البول، كما تحدث الصينيون القدماء عن أعراض مرض السكري، مثل زيادة البول والعطش والجوع.

وفي القرن الأول الميلادي، وصف الطبيب اليوناني أرتيوس مرض السكري بأنه "ذوبان لحم الجسم والأطراف ثم خروجه عن طريق البول". وأطلق عليه اسم "الماء الجاري"، وهو الاسم الذي يُعرف به مرض السكري اليوم.

وفي عام 1000 ميلادي، وصف الطبيب ابن سينا علاقة مرض السكري بالغرغرينا في الأطراف، وبين أن سببها الإصابة بمرض السكري.

أما في العصر الحديث فقد توالى الأبحاث والاكتشافات العلمية في مجال السكر بشكل لم يسبق له مثيل. حتى توصل العلماء إلى أدق التفاصيل عن مرض السكري، وما زال البحث متواصلاً ومستمراً. [5,6]

2. تعريف مرض السكري :

يعرف بأنه حالة تتمثل باضطرابات في تمثيل وهضم الكربوهيدرات الناتجة بسبب نقص إفراز الأنسولين بالجسم. مما يؤدي إلى زيادة نسبة الجلوكوز بالدم مع ظهوره بالبول [7].

كما يعرف أيضاً بأن "داء السكري في الأساس هو زيادة السكر في الدم ويحدث عندما يكون إنتاج البنكرياس من الأنسولين معدوماً أو غير كافٍ أو غير فعال.

وعليه يمكن القول إن مرض السكري هو مرض مزمن ينتج عن عدم قدرة الجسم على استخدام الأنسولين بشكل صحيح، أو عدم قدرة البنكرياس على إنتاج الأنسولين هذا الأخير هو هرمون ينظم مستويات السكر في الدم [7].

3. أنواع مرض السكري:

1.3. داء السكري من النمط الأول :

مرض السكري من النوع الأول هو مرض مزمن يصيب الأطفال والبالغين، يحتاج الجسم إلى الأنسولين للبقاء على قيد الحياة، ولكن في مرض السكري من النوع الأول، لا يستطيع الجسم إنتاج الأنسولين. يبدأ المرض فجأة، ويتميز بأعراض مثل فقدان الوزن الشديد، والعطش الشديد، وكثرة التبول، والتعب، والغثيان، والقيء.

يلعب الجهاز المناعي دوراً مهماً في حدوث مرض السكري من النوع الأول. يهاجم الجهاز المناعي خلايا البنكرياس التي تنتج الأنسولين. يمكن أن تساعد مضخة الأنسولين في توفير الأنسولين بشكل مستمر ودقيق، مما يساعد على التحكم في مستوى السكر في الدم.

2.3. داء السكري من النمط الثاني :

غير معتمد على الأنسولين أي ان الجسم يستطيع إنتاج الأنسولين، ولكن لا يستطيع استخدامه بشكل فعال.

إفراز الأنسولين متأخر أو مضطرب: بمعنى أن البنكرياس يفرز الأنسولين بشكل متأخر أو غير كافٍ، مما يؤدي إلى ارتفاع مستوى السكر في الدم. [8]

4. أسباب مرض السكري :

السبب الرئيسي للإصابة بمرض السكري غير معروف ولكن هناك عدة عوامل تساعد على حدوثه ومنها:
أ. المناعة الذاتية: في الحالة الطبيعية، تعمل خلايا الجسم، وخاصة الكريات البيضاء، على حماية الجسم من الأجسام الغريبة، مثل الفيروسات والبكتيريا. وتسمى هذه الخلايا بالهفاويات.

أما في حالة الإصابة بمرض المناعة الذاتية، فإن هذه الخلايا تهاجم خلايا الجسم نفسها بدلاً من مهاجمة الأجسام الغريبة. فتقوم الأجسام المضادة في الدم بمهاجمة خلايا جزر البنكرياس التي تنتج الأنسولين، مما

يؤدي إلى تدميرها. وبالتالي، تؤدي هذه الإصابة إلى مرض السكري. [9]

ب. الوراثة: أثبتت الدراسات أن العامل الوراثي له دور مهم في انتقال مرض السكري، وذلك من خلال استعدادات وراثية مرتبطة ببعض المجموعات النسيجية.

إذن يتبين من ذلك أنه عندما يكون كلا الوالدين مصاباً، هناك احتمال 50% أن يكون أحد الأبناء مصاباً أيضاً. كما أن هناك إمكانية أن يكون هناك طفل ثانٍ ضعيف البنية، نظراً لوجود عامل وراثي واضح في انتقال مرض السكري.

ووفقاً للباحث أيمن الحسيني، فإن الوراثة لها دور هام في الإصابة بمرض السكري، حيث أن الأفراد الذين ينحدرون من أبوين أصيب أحدهما بداء السكري هم أكثر عرضة للإصابة من غيرهم. [10]
ت. العمر: تزداد نسبة الإصابة بالسكري مع تزايد في العمر. [11]

ث. الأسباب النفسية: التفاعل بين بدن الإنسان ونفسه أو بين قواه النفسية والبدنية هو تفاعل متبادل، حيث يتأثر كل منهما بالآخر، مما يشكل علاقة ثنائية مترابطة.

وقد أقر الكونجرس الأمريكي في عام 1974 قانوناً يقضي بإجراء البحوث القومية والتعليم في مجال السكر. وقد شكلت الهيئة الوطنية للسكر (D.C.N) لوضع خطة شاملة لمعالجة مشكلة السكر، باعتبارها مشكلة اجتماعية وصحية ونفسية أيضاً.

ومن أبرز ما أظهرته هذه الهيئة هو ضرورة القضاء على فكرة أن مرض السكر مرض مستقر، وذلك من خلال التعليم الطبي أو الثقافة الطبية أو التثقيف الصحي.

وقد تبين من خلال البحوث أن نسبة الإصابة بالسكر آخذة في الارتفاع، حيث تصل إلى 6% سنوياً. لهذا يعد مرض السكر هو أحد أمراض العصر، في عالم متوتر مليء بالانفعالات الحادة والتوترات والتنافس [12].

مستوى السكر في الدم يعتمد على قدرة الأمعاء الدقيقة على امتصاص الكربوهيدرات، وقدرة الأنسجة على امتصاصها واستخدامها. ويزيد مستوى السكر في الدم عند زيادة إفراز هرمونات قشرة الكظر والغدة الدرقية، والتي تفرز بكثرة عند الانفعال النفسي. ويقل مستوى السكر في الدم عند نقص إفراز هذه الهرمونات، خاصة هرمون قشرة الكظر، والذي يفرز بكثرة تحت تأثير هرمون ACTH، الذي يفرزه الفص الأمامي للغدة النخامية عند الانفعال النفسي. [13]

ج. السمنة: أثبتت الإحصائيات العلاقة الطردية الوطيدة بين البدانة ومرض السكري، فقد وجد أن ثلث البدناء مصابون بالسكري، وأن 22% من مرضى السكري النوع الثاني هم بدناء، ويرجع السبب في ارتفاع مخاطر الإصابة بالسكري في البدناء إلى عدم استجابة الخلايا لمفعول الأنسولين بشكل فعال، ويمكن فك هذا الارتباط وتراجع معدل الخطورة عند إنقاص الوزن إلى حدوده الطبيعية. [14]

5. أعراض داء السكري :

1.5. الأعراض الجسمية:

- انخفاض الوزن: بسبب إخراج الجلوكوز الزائد في البول، مما يؤدي إلى فقدان الطاقة.
- زيادة الشهية: بسبب نقص الجلوكوز في الدم، مما يدفع الجسم إلى طلب المزيد من الطعام.
- الشعور بالتعب والوهن: بسبب عدم وصول الجلوكوز إلى الخلايا، مما يقلل من قدرتها على إنتاج الطاقة.

- العطش الشديد: بسبب إخراج الجلوكوز في البول، مما يؤدي إلى فقدان الماء.
- كثرة التبول: بسبب إخراج الجلوكوز في البول، مما يزيد من حجم البول [15].

2.5. الأعراض النفسية:

- الاكتئاب: بسبب التغييرات الجسدية والنفسية التي يسببها مرض السكري.
- انخفاض تقدير الذات: بسبب الشعور بعدم القدرة على التحكم في المرض.
- سوء التوافق النفسي: بسبب عدم القدرة على ممارسة الأنشطة اليومية.
- الخجل: بسبب الشعور بالاختلاف عن الآخرين.
- القلق الزائد: بسبب الخوف من المضاعفات الخطيرة لمرض السكري [16].

6. تشخيص مرض السكري:

أ. فحص السكري في الدم أثناء الصيام: (Fasting Plasma Glucose -FPG) يتم قياس مستوى الجلوكوز في الدم بعد صيام لمدة 8 ساعات على الأقل. إذا كان مستوى الجلوكوز في الدم 126 ملغ/دل (7.0 مليمول/ل) أو أعلى في اختبارين منفصلين، فإنه يشير إلى الإصابة بمرض السكري.

ب. فحص تحمل الجلوكوز الفموي (Oral Glucose Tolerance Test -OGTT) يتم قياس مستوى الجلوكوز في الدم بعد صيام لمدة 8 ساعات، ثم يتناول المريض محلولاً يحتوي على 75 غرام من الجلوكوز، ويتم قياس مستوى الجلوكوز في الدم بعد ساعتين. إذا كان مستوى الجلوكوز في الدم بعد ساعتين 200 ملغ/دل (11.1 مليمول/ل) أو أعلى، فهذا يشير إلى الإصابة بمرض السكري.

ت. فحص الهيموغلوبين الغليكوزيلاتي (HbA1c) يقيس هذا الفحص متوسط مستوى الجلوكوز في الدم على مدى 2-3 أشهر الماضية. إذا كانت النسبة 6.5% أو أعلى، فهذا يشير إلى الإصابة بمرض السكري [17].

7. استراتيجيات علاج مرض السكري من النوع الثاني:

1.7. مقدمة: لقد تنوع علاج مرض السكري من النوع 2 (DT2) بشكل كبير خلال العقد الماضي، مما يوفر العديد من الحلول الدوائية القادرة على تحسين التحكم في نسبة السكر في الدم وخفض خطر حدوث المضاعفات.

الآليات الفيزيولوجية المرضية التي يمكن تصحيحها متنوعة. يمكن تقسيم الأدوية بشكل تخطيطي إلى عوامل تعمل على تحسين إفراز الأنسولين، وتقليل مقاومة الأنسولين، أو ممارسة تأثيرها بشكل مستقل عن الأنسولين.

على الرغم من هذه الإمكانيات المختلفة، فمن الواضح أن العديد من مرضى DT2 لا يزالون متحكمين بشكل غير كامل أو سيئ، وهو ما يتوافق مع ما يسمى بالمقاومة الدوائية. يمكن تفسير ذلك من خلال وصف غير مناسب للأدوية المتاحة و/أو عدم الالتزام بالعلاج، ولكن أيضاً من خلال الأدوية المتاحة غير الفعالة بشكل كافٍ [18].

2.7. مفرزات الأنسولين:

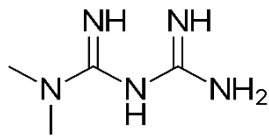
تعمل هذه الفئة من الأدوية عن طريق زيادة إفراز الأنسولين من البنكرياس عن طريق الارتباط بمستقبل السلفونيل يوريا (SUR) لقناة البوتاسيوم الحساسة للأدينوزين ثلاثي الفوسفات ($C_{10}H_{16}N_5O_{13}P_3$) على خلايا بيتا البنكرياسية. الجيل الأول من السلفونيل يوريا هو تولبوتاميد ($C_{12}H_{18}N_2O_3S$)، كلوروروباميد ($C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$)، تولزاميد ($C_{14}H_{21}N_3O_3S$)،

أسيتهيكساميد ($C_{15}H_{20}N_5O_4S$) ويشمل الجيل الثاني من السلفونيل يوريا جليبنكلاميد ($C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$)، جليبيزيد ($C_{21}H_{27}N_5O_4S$)، جليمبيريد ($C_{24}H_{34}N_4O_5S$). تشمل الآثار الجانبية الشائعة للسلفونيل يوريا علامات انخفاض مستوى السكر في الدم مثل الدوخة والتعرق والارتباك والعصبية. كما أنه قد يتضمن الجوع وزيادة الوزن وردود فعل الجلد واضطراب المعدة والبول الغامق.

3.7. البغوانيدات:

تعمل هذه الفئة من الأدوية عن طريق تحسين استجابة الجسم للأنسولين الطبيعي عن طريق زيادة نشاط مستقبلات الأنسولين، وتقليل امتصاص الجلوكوز من الأمعاء، وتقليل كمية الجلوكوز التي ينتجها الكبد عن طريق تقليل تكوين الجلوكوز ($C_6H_{12}O_6$) وتثبيث تحلل الجليكوجين ($C_{24}H_{42}O_{21}$) على عكس مفرزات الأنسولين، لا تؤثر هذه الأدوية بشكل مباشر على إفراز الأنسولين.

من بين الادوية في هذه الفئة هو الميتفورمين



ميتفورمين
(Metformin)

الشكل 01: يمثل الصيغة العامة والمفصلة لدواء الميتورفين

1.3.7 مميزات البغوانيدات:

- تحكم آمن في سكر الدم دون هبوط.
- تحسين الوزن أو الحفاظ عليه.
- صحة قلبية وعائية أفضل.
- آلية عمل فريدة تُحسِّن حساسية الأنسولين. [19]

4.7. محفزات حساسية الأنسولين:

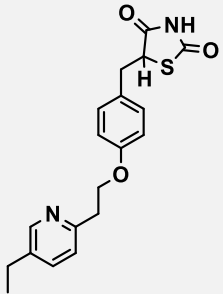
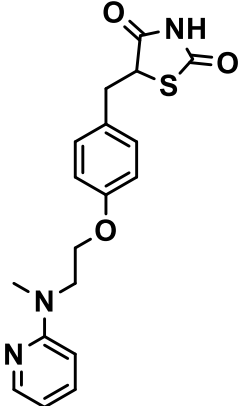
محفزات حساسية الأنسولين، المعروفة أيضاً باسم منبهات مستقبلات تكاثر البيروكسيكوم (PPAR)، هي فئة من أدوية السكري تُستخدم لعلاج مرض السكري من النوع 2. تعمل هذه الأدوية على زيادة حساسية الخلايا للأنسولين، مما يساعد الجسم على استخدام الأنسولين بشكل أكثر كفاءة لتنظيم مستويات

الجلوكوز في الدم. تعمل على تنشيط محفزات حساسية الأنسولين مستقبلات PPAR γ الموجودة في الخلايا، مما يؤدي إلى تحسين عملية التمثيل الغذائي للجلوكوز والدهون.

1.4.7. أنواع محفزات حساسية الأنسولين:

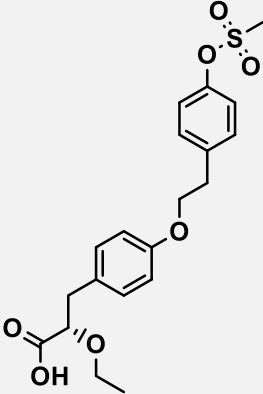
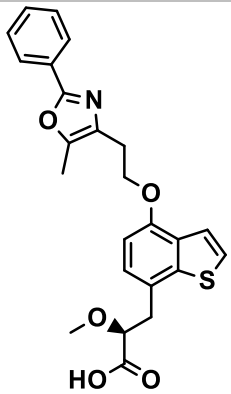
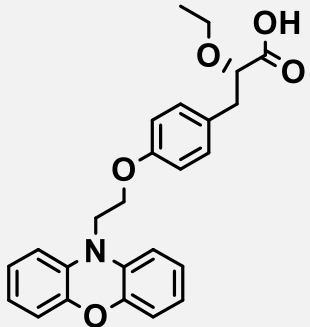
- أدوية الجيل الأول.

الجدول 01: يمثل أدوية الجيل الأول

| البنية الجزيئية | الاسم العلمي | اسم الدواء |
|--|-----------------------|----------------------|
|  | $C_{19}H_{20}N_2O_3S$ | Pioglitazone |
|  | $C_{18}H_{19}N_3O_3S$ | Rosiglitazone |

• أدوية الجيل الثاني:

الجدول 02: يمثل أدوية الجيل الثاني.

| البنية الجزيئية | الاسم العلمي | اسم الدواء |
|---|---------------------|---------------------|
|  | $C_{20}H_{24}O_7S$ | Tesaglitazar |
|  | $C_{24}H_{23}NO_5S$ | Aeglitzar |
|  | $C_{25}H_{25}NO_5$ | Ragaglitazar |

تعد هذه الادوية مهمة في تحسين حساسية الخلايا للأنسولين وخفض مستويات الجلوكوز في الدم كذلك على تحسين استقلاب الدهون [19].

5.7. مثبطات ألفا جلوكوزيداز:

هي أدوية سكرية تُستخدم لعلاج داء السكري من النوع 2. تعمل على تأخير امتصاص الكربوهيدرات في الجهاز الهضمي، مما يساعد على التحكم في مستويات السكر في الدم بعد الوجبات. تُقَدِّم مثبطات ألفا جلوكوزيداز بنية الكربوهيدرات، مما يُنَافَس إنزيمات ألفا جلوكوزيداز في الأمعاء الدقيقة. يؤدي ذلك إلى إبطاء عملية هضم الكربوهيدرات، مما يساعد على دخول الجلوكوز إلى مجرى الدم بشكل أبطأ، من بينها دواء أكاربوز $C_{25}H_{43}NO_{18}$ (أول مثبط تم استخدامه). [19]

1.5.7. فوائد مثبطات ألفا جلوكوزيداز:

- تقلل من مستويات السكر في الدم بعد الوجبات.
- تُحسِّن من مستويات الهيموجلوبين.
- تُساعد على رفع مستويات هرمون GLP-1، مما يساعد على التحكم في الشهية. [20]

6.7. مثبطات SGLT2 (ناقل الصوديوم المشترك). الجلوكوز من النوع الثاني:

يُعد الفلوريزين ($C_{21}H_{24}O_{10}$)، المكتشف عام 1835 في شجر التفاح، أول مثبط طبيعي لنقل الصوديوم والجلوكوز. تتميز بفعاليتها العالية وانتقائيتها في تثبيط كل من ناقل الصوديوم والجلوكوز 1 و2، مما جعله علاجاً واعداً للأمراض المعدية.

مع مرور الوقت، اتضح أن الفلوريزين يُسبب البول السكري، مما أدى إلى البحث عن مشتقات أكثر حداثة، وفي عام 2008، ظهر داباغليفلوزين، وهو مشتق من الفلوريزين يتمتع بفعالية أعلى 1200 مرة تجاه SGLT2 مقارنة بـ SGLT1، تبعه مشتقات أخرى ذات فاعلية وانتقائية أعلى. [21]

مثبطات الناقل المشترك للصوديوم والجلوكوز 2 (SGLT-2) هي فئة دوائية جديدة نسبياً ظهرت كسلاح قوي في مكافحة ارتفاع السكر في الدم، خاصة في مرض السكري من النوع 2. [22]

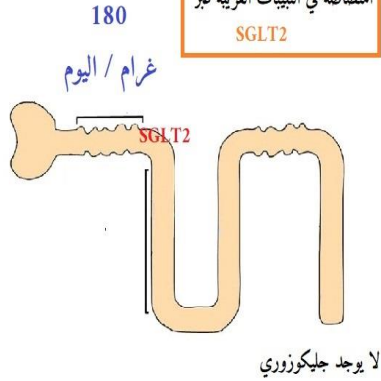
1.6.7. آلية عملها:

لها طريقة عمل تعتمد على التخلص من الجلوكوز عن طريق الكلى. وهي تعمل على ناقلات SGLT 2 القنوات الموجودة في الأنابيب القريبة من الكلى. يمنع هذا الإجراء إعادة امتصاص الجلوكوز مما يؤدي

مثبطات
SGLT2

شخص غير مريض بالسكري

يتم ترشيح السكر ثم إعادة امتصاصه في النبيبات القريبة عبر SGLT2

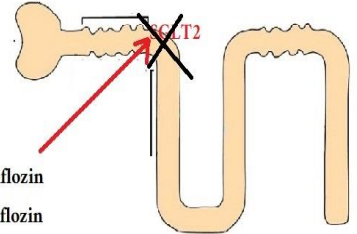


مثبطات
SGLT2

شخص مريض بالسكري

خفض نسبة السكر في الدم عن طريق تحفيز البنكرياس (فقد الجلوكوز والسرعات الحرارية) ادرار البول لم يعد يتم اعاده امتصاص الجلوكوز المفلتر وبالتالي يتم طرحه في البول

اقل من 200 غرام في اليوم



Dabagliflozin
Canagliflozin
Empagliflozin
Luseogliflozin
Tofogliflozin

الشكل 02: يمثل مثبطات SGLT2 وآلية عملها.

إلى تعطيل ترشيحه بواسطة المرشحات الكلوية وفقدان الجلوكوز عن طريق الكلى، وبالتالي يؤدي إلى انخفاض نسبة الجلوكوز في الدم. [22]

التأثير الرئيسي لمثبطات SGLT2 هو خفض مستويات الجلوكوز في الدم. يحدث هذا لأن إفراز الجلوكوز في البول يزيل الجلوكوز من الدورة الدموية [22, 23].

2.6.7. تأثيرات مثبطات SGLT2:

إن مثبطات SGLT2 لها أيضاً تأثيرات غير مباشرة أخرى. بعض هذه الآثار إيجابية، مثل تحسين وظيفة خلايا بيتا ومقاومة الأنسولين المحيطية. وبعض الآثار غير المباشرة لمثبطات SGLT2 قد تكون سلبية، مثل زيادة إنتاج الجلوكوز في الكبد وزيادة تناول الطعام [24].

بشكل عام، فإن الآثار الإيجابية لمثبطات SGLT2 تفوق الآثار السلبية. تشير الدراسات إلى أن مثبطات SGLT2 فعالة في خفض مستويات الجلوكوز في الدم وتحسين السيطرة على مرض السكري.

التأثيرات [25] غير المباشرة لمثبطات SGLT2 وهي:

أ. تأثير تحسين وظيفة خلايا بيتا: تنتج خلايا بيتا في البنكرياس الأنسولين، وهو هرمون يساعد على تنظيم مستويات الجلوكوز في الدم. في مرض السكري من النوع 2، لا تنتج خلايا بيتا ما يكفي من الأنسولين أو لا تستجيب الأنسجة للأنسولين بشكل فعال.

تشير الدراسات إلى أن مثبطات SGLT2 يمكن أن تحسن وظيفة خلايا بيتا بشكل غير مباشر. تفعل ذلك عن طريق خفض مستويات الجلوكوز في الدم، مما يقلل من الضرر الذي يلحق بخلايا بيتا.

ب. تأثير خفض مقاومة الأنسولين المحيطة

مقاومة الأنسولين هي حالة لا تستجيب فيها الأنسجة للأنسولين بشكل فعال. في مرض السكري من النوع 2، تكون الأنسجة مقاومة للأنسولين، مما يتطلب إنتاج المزيد من الأنسولين للحفاظ على مستويات الجلوكوز في الدم تحت السيطرة.

تشير الدراسات إلى أن مثبطات SGLT2 يمكن أن تخفض مقاومة الأنسولين المحيطة بشكل غير مباشر. تفعل ذلك عن طريق خفض مستويات الجلوكوز في الدم، مما يقلل من الإجهاد التأكسدي على الأنسجة.

ت. تأثير زيادة إنتاج الجلوكوز في الكبد

ينتج الكبد الجلوكوز من خلال عملية تسمى الالتقاط. يزيد مثبطات SGLT2 من إنتاج الجلوكوز في الكبد عن طريق زيادة إفراز الجلوكاجون، وهو هرمون يعزز إنتاج الجلوكوز في الكبد.

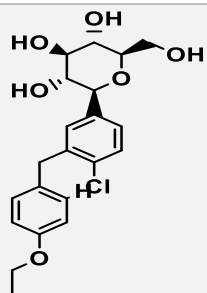
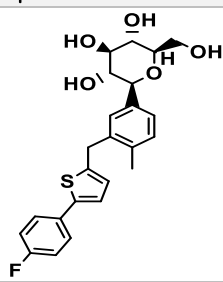
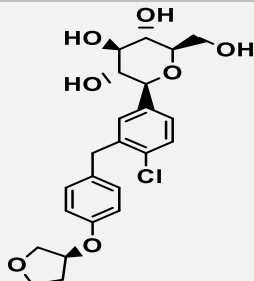
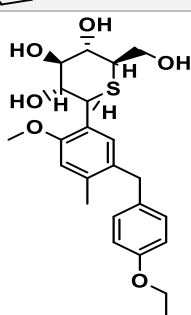
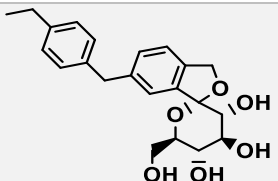
ث. تأثير زيادة تناول الطعام

يمكن أن يؤدي فقدان الجلوكوز في البول إلى زيادة تناول الطعام. يحدث هذا لأن فقدان الجلوكوز في البول يمكن أن يؤدي إلى انخفاض مستويات الجلوكوز في الدم. عندما تنخفض مستويات الجلوكوز في الدم، يرسل الجسم إشارات إلى الدماغ لطلب المزيد من الطعام. [25]

3.6.7. الأدوية المتوفرة:

تشمل الأدوية المتوفرة في هذه الفئة في الجدول التالي [25,26]:

الجدول 03: الادوية المتوفرة من فئة مثبطات SGLT2

| اسم الدواء | الاسم العلمي | البنية الجزيئية |
|----------------|---------------------|---|
| Dabagliflozin | $C_{21}H_{25}ClO_6$ |  |
| Canagliflozin | $C_{24}H_{25}FO_5S$ |  |
| Empagliflozin | $C_{23}H_{27}ClO_7$ |  |
| Luseogliflozin | $C_{23}H_{30}O_6S$ |  |
| Tofogliflozin | $C_{22}H_{28}O_7$ |  |

4.6.7. استخدامات مثبطات SGLT2:

تستخدم مثبطات / مضادات SGLT2 في العلاج الأحادي أو بالاشتراك مع الميتفورمين $C_4H_{11}N_5$ ، أو سلفونيل يوريا، أو الثيازوليدينونات C_3H_7NS ، أو كعلاج إضافي مع الأنسولين [27].

7.7. العلاج المشترك لمرض السكري من النوع 2:

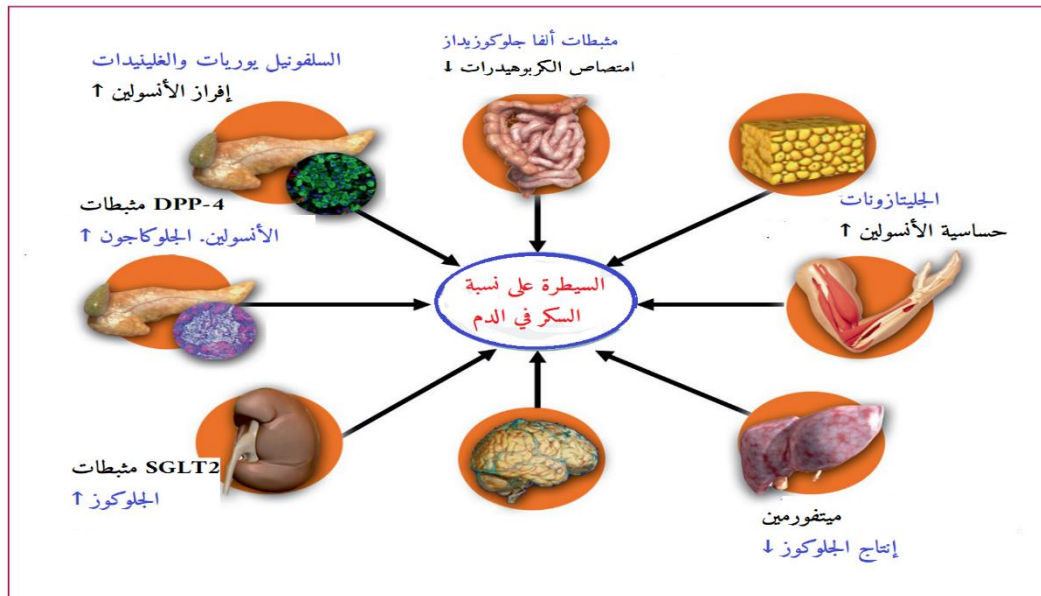
في بعض الأحيان يتم الجمع بين خافضات السكر الفموية مع علاج الأنسولين. يتطلب العلاج المشترك الأولي لمرضى السكري من النوع 2 بعض الاعتبارات مثل:

✚ فعالية العلاج المشترك: هل سيكون العلاج المشترك فعالاً في تقليل الحاجة إلى تكثيف العلاج لاحقاً، حيث يصبح الحفاظ على السيطرة على نسبة السكر في الدم أكثر صعوبة على المريض باتباع نظام غذائي وممارسة الرياضة.

✚ تحسين وظيفة خلايا بيتا: هل يؤدي الجمع بين أدوية مختلفة إلى تحسين الحالة الصحية لمرضى السكري عن طريق تعديل وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية؟ قد يعمل العلاج المشترك على تحسين الحالة المرضية للسكري.

✚ الالتزام بالعلاج: إمكانية ملاءمة العلاج المشترك للمريض من حيث القبول، وتكرار الجرعات، والسلامة.

✚ كلفة العلاج: تعتبر تكلفة العلاج المشترك عاملاً رئيسياً آخر بالنسبة للمريض ليتمكن من تحمله.



الشكل 3: المواقع وآليات العمل الرئيسية للطبقات المختلفة من مضادات السكر عن طريق الفم.

الفصل الثاني: طرق تصميم الأدوية

1. مقدمة :

في الماضي، كان الناس يعتمدون على العلاجات التقليدية، مثل الأعشاب والأدوية العشبية والعلاجات الروحية. كانت هذه العلاجات فعالة في بعض الأحيان، ولكن لم يكن هناك فهم علمي لكيفية عملها. في القرن الثامن عشر، أدى تطوير علم الكيمياء إلى تقدم كبير في فهم الأدوية. بدأ العلماء في تحديد التركيب الكيميائي للمواد الفعالة في الأدوية العشبية، مما أتاح لهم تطوير أدوية أكثر فعالية وأماناً. في القرن التاسع عشر، تم اكتشاف العديد من الأدوية الجديدة، بما في ذلك البنسلين والسلفوناميد. كانت هذه الأدوية فعالة بشكل خاص في علاج الأمراض المعدية. في القرن العشرين، تم تطوير العديد من الأدوية الجديدة، بما في ذلك مضادات الهيستامين ومضادات الاكتئاب. ساعدت هذه الأدوية في علاج مجموعة واسعة من الأمراض. استمر البحث عن أدوية جديدة، وتم تطوير العديد من الأدوية المهمة، بما في ذلك البنسلين والمضادات الحيوية الأخرى، والأدوية المضادة للسرطان، والأدوية المضادة للاكتئاب. لقد ساعدت هذه الأدوية في إنقاذ ملايين الأرواح وتحسين جودة حياة الملايين. اليوم، يستمر البحث عن أدوية جديدة، ويركز العلماء على تطوير أدوية أكثر فعالية وأماناً لعلاج مجموعة واسعة من الأمراض [28].

2. مفاهيم أساسية:

1.2. تعريف الدواء:

الدواء هو مادة أو تركيبة يتم استخدامها لعلاج أو منع الأمراض في البشر أو الحيوانات. يمكن أن يكون الدواء مكوناً واحداً أو مزيجاً من عدة مكونات. وبصدور قانون الصحة العامة الفرنسي الجديد رقم (303) لسنة 2002، فقد عُرف الدواء الطبي بموجب المادة (1 - 5111 L) منه بأنه :

أي مادة أو تركيبة يتم تقديمها على أنها تمتلك خصائص علاجية أو وقائية ضد الأمراض البشرية أو الحيوانية، وكذلك أي مادة أو تركيبة يمكن استخدامها لدى الإنسان أو الحيوان أو يمكن إعطاؤها لهم، بهدف إجراء تشخيص طبي أو استعادة أو تصحيح أو تعديل وظائفهم الفسيولوجية من خلال ممارسة عمل دوائي أو مناعي أو استقلابي. [29]

يتكون الدواء من:

- المادة الفعالة: مادة من أصل كيميائي أو طبيعي تعمل ضد المرض، إما عن طريق علاجه أو عن طريق الحد من تفاقه.
- مواد غير فعالة: مواد من أصل كيميائي أو طبيعي تسهل استخدام الدواء ولكنها لا تمتلك تأثيراً علاجياً أو وقائياً. ومن بين المواد غير الفعالة النكهات والسكريات والمواد التي تسمح بالحصول على شكل يسهل إعطاؤه للمريض (قرص، كبسولة، شراب). [29]

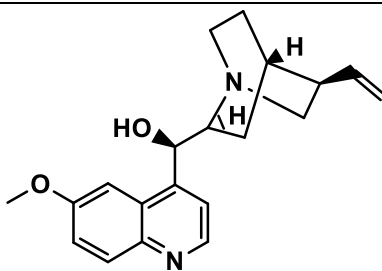
2.2. مصادر الدواء:

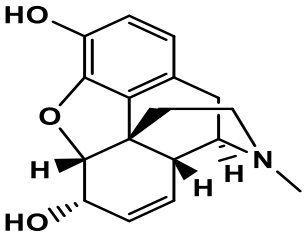
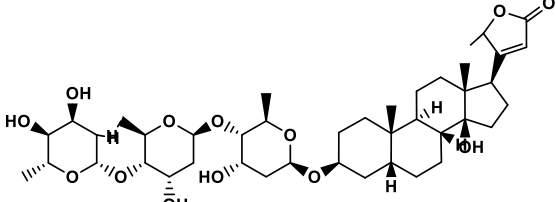
يمكن أن تأتي الأدوية من مصادر مختلفة، بما في ذلك النباتات والحيوانات والمعادن. وتختلف باختلاف فعالية الدواء والتي تعتمد على المادة الأولية التي يتم الحصول عليها، منها [30, 31]:

1. الأدوية من أصل نباتي:

يُعدّ المصدر النباتي أقدم مصدر لاستخلاص الأدوية، ولا يزال ذا أهمية كبيرة حتى يومنا هذا. ومن بين المنتجات النباتية الأكثر شيوعاً نذكر أمثلة منها في الجدول التالي [32]:

الجدول 04: أمثلة من بعض الأدوية ذات مصدر نباتي.

| القلويات | | |
|----------|----------------------|---|
| الدواء | الاسم العلمي | البنية الجزيئية |
| Quinine | $C_{20}H_{24}N_2O_2$ |  |

| | | |
|--|----------------------|-----------|
|  | $C_{17}H_{19}NO_3$ | Morphine |
| الجليكوسيدات | | |
| البنية الجزيئية | الاسم العلمي | الدواء |
|  | $C_{41}H_{64}O_{13}$ | Digitoxin |

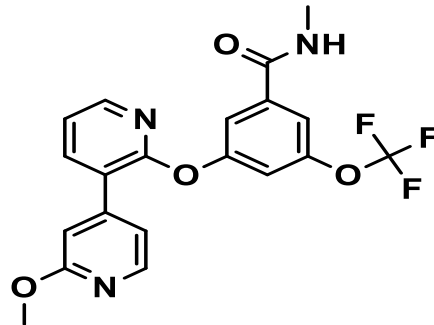
2. الأدوية من أصل حيواني:

هناك أيضاً مصادر حيوانية لبعض الأدوية، وأشهر مثال على ذلك هو مادة (الأنسولين)

المعروفة في علاج الداء السكري ($C_{51}H_{76}N_{116}O_{14}S$)

الإنزيمات: مثل التريسين $C_{249}H_{391}N_{75}O_{75}S_6$ والكينازات $C_{20}H_{16}F_3N_3O_4$

المواد المساعدة الصيدلانية: مثل اللانولين $C_{30}H_{50}O$. [33].



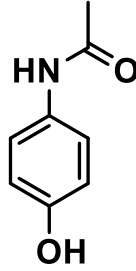
الشكل 04: يمثل أورورا كيناز-IN-3 من مصدر حيواني.

3. مركبات عضوية مصنعة (التركيب العضوي):

تُصنع المركبات العضوية الاصطناعية من خلال تفاعلات كيميائية معقدة، تُحوّل المواد الكيميائية الأساسية (ذرات الكربون، الهيدروجين، الأكسجين، النيتروجين، ...) إلى جزيئات عضوية ذات خصائص محددة، وقد يكون طرق التصنيع اما عبر تركيب كامل حيث يُعدّ هذا النهج الأكثر دقةً، حيث يتم بناء جزيء الدواء بالكامل من مكوناته الأساسية دون الاعتماد على أي مادة طبيعية موجودة مسبقاً. يتطلب ذلك معرفة عميقة ببنية الجزيء وخصائص التفاعلات الكيميائية.

مثال:

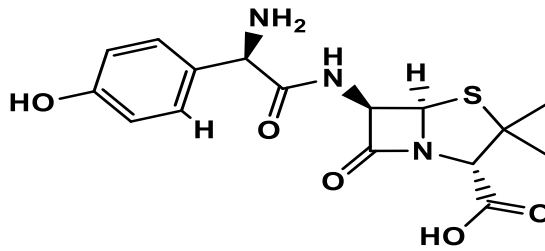
- الباراسيتامول: $C_8H_9NO_2$ مسكن للألم وخافض للحرارة، يتم تصنيعه من خلال تركيب كيميائي كامل من مكوناته الأساسية مثل الشكل:



الشكل 05: البنية الجزيئية للباراسيتامول.

أو عبر تخليق نصف اصطناعي: في هذه الطريقة، يتم تعديل جزيء موجود مسبقاً في الطبيعة، مثل مركب نباتي أو حيواني كيميائياً لإنتاج دواء ذو خصائص محددة. يتطلب ذلك فهماً دقيقاً لبنية الجزيئة القائدة وتحديد التعديلات الكيميائية اللازمة لتحقيق الخصائص المرجوة. [33]

مثال: الأموكسيسيلين: $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ مضاد حيوي من مجموعة البنسلين، يتم الحصول عليه من خلال تعديل بنية البنسلين الطبيعي المشتق من فطر *Penicillium notatum*. [34]:



الشكل 06: البنية الجزيئية للأموكسيسيلين.

3.2. مراحل صناعة وتطوير الدواء:

1.3.2. اختيار الهدف العلاجي:

اختيار الهدف العلاجي هو اختيار جزيء حيوي (عادةً ما يكون بروتيناً كالألزيمات) يشارك في عملية مرضية معينة.

يمكن اكتشاف الهدف العلاجي (أو إثبات وجوده) من خلال آلية عمل الأدوية، أو من خلال العوامل الطبيعية، أو من خلال فهم العمليات الخلوية والפיولوجية، أو بشكل عشوائي.

قبل البحث عن جزيئات قادرة على العمل على الهدف البيولوجي المحدد، يجب إجراء تقييم لهذا الهدف. يتكون هذا التقييم من التأكد من تأثير تعديل الهدف على المرض المدروس، مع التحقق أيضاً من أن عواقب هذه التغييرات لن تكون ضارة. تنظم هذه المعايير ما يسمى بـ "قابلية الدواء" للهدف. [35]

2.3.2. تحديد المركبات النشطة (الفعالة):

في الخطوة الثانية من عملية اكتشاف وتطوير الأدوية، يعمل الباحثون على إيجاد جزيئات قادرة على الارتباط بالهدف العلاجي وتعديل آثاره على العملية البيولوجية المعنية. غالباً ما يتم استخدام تقنيات الكشف التجريبي عالي الإنتاجية (HTS) لاختبار آلاف الجزيئات في وقت قصير جداً، إلا أن هذه الاختبارات التجريبية تكون صعبة ومكلفة وتبقى محصورة عند الشركات الصيدلانية الكبرى فقط.

بالمقابل، أصبحت الغرلة الافتراضية أكثر استخداماً في السنوات الأخيرة كبديل للكشف التجريبي عالي الإنتاجية. إذ توفر مجموعة من المزايا، أهمها انخفاض التكلفة وسهولة التنفيذ وسرعة أوقات الحساب. يقوم مبدأ عمل الغرلة الافتراضية على تحديد الجزيئات الفعالة افتراضياً بعد غرلة قواعد البيانات الضخمة للجزيئات، ثم يليها التحقق تجريبياً من مدى فعاليتها مخبرياً. هذا الأخير يكون على عدد من الجزيئات متحكم فيه، فهو بذلك يساعد في التحكم في التكلفة والوصول إلى أدوية جديدة في زمن قياسي.

3.3.2. توليد وتحسين الجزيئات القائدة:

في هذه المرحلة، سيتم تحويل عدد من المركبات النشطة (الفعالة) من المرحلة الأولى، والتي تسمى "المركبات الفعالة افتراضياً hits"، إلى جزيئات قائدة leads تملك نتائج لا بأس بها من الخصائص الفارماكو ديناميكية والحركية. الهدف من هذه المرحلة هو تحسين هذه الخصائص وذلك من خلال تركيب مشتقات لهذه الجزيئات القائدة ذات النشاط المثبط على الهدف العلاجي قيد الدراسة.

تحسين الجزيئة القائدة يهدف إلى:

- تعزيز نشاط التثبيط ضد الهدف العلاجي وكذلك تعزيز الاختيارية تجاه الهدف المختار مقارنة بباقي البروتينات الأخرى (والتي لا تمثل هدفا علاجيا).
- التحسين في خصائص الجزيئة الفعالة من ناحية الامتصاص، التوزيع أو الانتشار، الأيض، والطرح، السمية وهو ما يعرف إختصارا بـ ADMETox و "drug-like" للجزيء. [36]

4.3.2. الاختبارات قبل السريرية والسريرية:

عند عبور مرحلة التحسين، نكون قد قطعنا شوطا لا بأس به في طريق اكتشاف الدواء ولهذا تسمى الجزيئة المؤهلة بالدواء المرشح لتدخل بذلك مرحلة جديدة وهي مرحلة الاختبارات ما قبل السريرية والسريرية. يتم خلالها إجراء سلسلة من الاختبارات المتعلقة بالسلامة، قدر الجرعة، متابعة طريقة انتشار الجزيئة، وكذلك قياس الخصائص الدوائية والسمية.

1. اختبارات ما قبل السريرية :

تعتبر مرحلة البحث ما قبل السريري مرحلة أساسية في تصنيع دواء. فهي تسمح بفهم طريقة عمل الدواء واختبار فعالية وسمية الجزيئات على الحيوانات قبل إعطائها للإنسان. تسمح الدراسة بتحديد ملف الأمان لدى الحيوان، وكذلك توفر معلومات مهمة حول الامتصاص (كيف يدخل الدواء المرشح إلى الجسم)، التوزيع (كيفية انتقال أو انتشار الدواء المرشح في الجسم)، تفاعلات الأيض التي تحدث للجزيئة الفعالة (تفكيك الدواء المرشح من قبل الجسم)، الطرح (إزالة الدواء المرشح من الجسم).

2. الاختبارات السريرية

تُجرى الاختبارات السريرية على البشر لتأكيد السلامة والفعالية للعقار المرشح. تشمل المراحل السريرية الأربعة ما يلي:

- المرحلة الأولى: تُجرى تجارب المرحلة الأولى للأدوية المرشحة لتقييم سلامتها وتحديد الجرعة المناسبة، حيث يتم فيها إعطاء الدواء المرشح لعدد صغير من الأشخاص الأصحاء ثم يتم مراقبة ردود أفعالهم بعناية. يهدف هذا الاختبار إلى تحديد الحد الأدنى من الجرعة التي تسبب آثاراً جانبية، وتحديد كيفية انتشار الدواء في الجسم وكيفية إخراجه.

- المرحلة الثانية: تُجرى تجارب المرحلة الثانية للأدوية الجديدة لتقييم فعاليتها على المرضى الذين يعانون من الحالة التي يستهدفها الدواء. خلالها يتم إعطاء الدواء قيد الدراسة لحوالي 100 مريض وبجرعات مختلفة ويقومون تحت المراقبة الصحية. يهدف هذا الاختبار إلى تحديد الجرعة المثلى للدواء التي تقدم أفضل النتائج العلاجية.
- المرحلة الثالثة: تبدأ تجارب المرحلة الثالثة للأدوية المرشحة بتقييم فعاليتها على عينات أكبر من المرضى، حيث يتم إعطاء الدواء وفقاً لبروتوكول محدد، ويتبع بمقارنة النتائج التي تم الحصول عليها من العينة المعالجة مع نتائج المجموعة الضابطة. يهدف هذا الاختبار إلى تحديد ما إذا كان الدواء فعالاً في علاج الحالة المستهدفة، وما إذا كان آمناً وأكثر كفاءة على المدى الطويل.
- المرحلة الرابعة: تُجرى تجارب المرحلة الرابعة بعد تسويق الدواء، وهي دراسات واسعة النطاق تركز على تحسين سلامة وفعالية الدواء وتحديد عدد الأفراد التي يمكن أن يستفيدوا من الدواء. [37]



الشكل 07: مراحل التجارب السريرية

3. طرق تصميم الدواء حاسوبياً:

1.3. مبدأ الغرلة الافتراضية:

الغرلة الافتراضية هي أداة أساسية في البحث عن أدوية جديدة. فهي تسمح بالاستكشاف من مكتبات كيميائية كبيرة بسرعة وكفاءة بحثاً عن مركبات نشطة ضد أهداف علاجية معينة. يمكن أن تؤدي الغرلة الافتراضية إلى تقليل عدد المركبات التي يجب اختبارها في المختبر بشكل كبير. هذا يعني أنه يمكن تسريع عملية البحث عن أدوية جديدة وتقليل تكاليفها. [38]

1.3.1. إعداد قواعد المركبات الكيميائية (chimio thèques):

قواعد المركبات الكيميائية هي مجموعات من المعلومات حول المركبات الكيميائية. يمكن أن تشمل هذه المعلومات الهيكل ثلاثي الأبعاد، والفعالية البيولوجية المقاسة للمركبات، وأهدافها البروتينية، والأمراض المستهدفة.

هناك نوعان رئيسيان من قواعد المركبات الكيميائية:

قواعد المركبات الهيكلية: تحتوي فقط على معلومات حول هيكل المركبات واحتمالية تحميل القاعدة على عدة أوجه منها خاصة أحادية البعد على شكل سمائل، او ثلاثية البعد (sdf).

قواعد المركبات الكاملة: تحتوي على معلومات إضافية مثل النشاط الحيوي المقاس للمركبات وأهدافها البروتينية والأمراض المستهدفة.

تعتبر أهمية قواعد البيانات الكيميائية المستخدمة من شروط نجاح الغلبة الافتراضية. كلما كانت قواعد المركبات الكيميائية أكثر تنوعاً، زادت فرص العثور على مركبات جديدة ذات نشاط علاجي محتمل [39].

الجدول 05: يمثل قواعد بيانات الجزيئات الصغيرة الأكثر شهرة وأهمية.

| Database | Type of license | publisher |
|-------------------|--------------------|--|
| NCI Open database | Publicly available | NationalCancer Institute |
| MDDR | Commercial | AccelrysInc |
| Binding DB | Publicly available | University of Maryland USA |
| Relibase | Commercial | Cambridge cristalographic data center |

| | | |
|---------------------------------------|-----------------------|---|
| Chem spider | Publicly available | Royal society of chemistry ,UK |
| DrugBank | Publicly available | University of alberia canada |
| PubChem | Publicly available | National center for biotechnologie information |
| TherapeuticTragetDatab ase | Publicly available | National University of Singapore, Singapore |
| ZINC | Publicly available | University of California san Francisco, USA |
| ChEMBL | Publicly available | European bioinformatics Institute, KU |
| World Drug Index | Commercial | Thomson Reuters |

2.1.3. التصفية المسبقة لقواعد المركبات الكيميائية:

من أجل الاستثمار الجيد في الوقت من أجل الحصول على مركبات ذات فعالية ضد الهدف العلاجي المختار، نقوم بإجراء غربلة أولية لقاعدة المركبات. خلال هذه العملية يتم استبعاد المركبات السامة أو القابلة للتفاعل أو التي لا تلي المعايير المطلوبة في الجزيئة الدوائية أو ما يعرف بقاعدة الخماسية لبينسكي. فيما يلي نذكر أهم المعايير التي يتم أخذها في الاعتبار أثناء الترشيح الأولي: التكلفة: يجب أن تكون تكلفة إنتاج المركب مقبولة.

الاستقرار: يجب أن يكون المركب مستقرًا بيولوجيًا وكيميائيًا.

الخصائص الدوائية: يجب أن يكون للمركب القدرة على الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والإفراز أو الطرح.

السمية: يجب أن يكون المركب غير سام للبشر.

بعدها يتم اختبار المركبات المتبقية بشكل أكثر تفصيلاً. خلال هذه المرحلة، يمكن استخدام مرشحات إضافية لتحديد المركبات ذات الاحتمال الأكبر للنجاح، مثل "قاعدة 5" التي وضعها ليبينسكي. تحدد هذه القواعد بعض الخصائص الهيكلية التي يعتقد أنها مرتبطة بالنشاط الدوائي.

ينبغي التنبيه هنا إلى أن قواعد التصنيف المسبقة هذه قد تؤدي إلى إقصاء بعض المركبات ذات الإمكانيات العلاجية، حيث نجد أن هناك العديد من الأدوية المسوقة قواعد ليبينسكي. لذلك، غالباً ما يتم تطبيق هذه القواعد بطريقة متساهلة إلى حد ما. [40]

2.3. الطرق المختلفة للغرلة الافتراضية:

حسب طبيعة المعلومات التجريبية المتاحة، يمكن تقسيم الغرلة الافتراضية إلى قسمين أساسيين، الأول يعتمد على معرفة بنية الهدف العلاجي من أجل تحديد التجاذبات المحتملة مع الجزيئة القائدة داخل موقع الارتباط، وبالتالي اختيار أكفأ الجزيئات القادرة على الارتباط به، وتعرف باسم "الغرلة الافتراضية القائمة على البنية".

أما القسم الثاني يستخدم فيه معرفة البنية الجزيئية للمركبات المقاسة تجريبياً على الهدف العلاجي مرفقة بالوصف الكمي/والكيفي لعمل هذه الجزيئات على الهدف العلاجي والذي غالباً ما نجهل بنيته ثلاثية البعد. من هنا جاءت التسمية بالغرلة الافتراضية القائمة على الليغاند أو البنية الهيكلية للجزيئات وأهم الأمثلة عن هذا النوع هي العلاقة الكمية فعالية-بنية جزيئية أو ما يعرف باختصاراً بـ QSAR، وهي الطريقة التي سنتطرق إليها بجانب من التفصيل بحكم أنها المنتهجة في مذكرتنا هذه.

1.2.3. تطوير نماذج العلاقة الكمية - بنية جزيئية-فعالية (QSAR):

تهدف هذه الطريقة إلى إيجاد العلاقة (خطية أو غير خطية) بين تغير البنية الهيكلية للجزيئات مع الفعالية البيولوجية. العلاقة تكون في شكل معادلات رياضية مبنية على الواصفات الجزيئية الفيزيائية والكيميائية وتسمى هذه المعادلات بالنماذج QSAR. للوصول إلى هذه النماذج نستعين بطرق إحصائية مناسبة

وخوارزميات التعلم الآلي من أجل التوصل إلى تطوير نموذج قوي وبأقل عدد من المتغيرات المستقلة (الواصفات الجزيئية).

بناء نموذج QSAR يمر بعدة مراحل رئيسية:

يتم جمع مجموعة البيانات (مجموعة الجزيئات) المستخدمة في دراسة QSAR إما مباشرة من القياسات التجريبية، أو من الأدبيات، أو من قواعد البيانات.

يتم تقسيم مجموعة البيانات التي تم جمعها إلى مجموعتين فرعيتين:

- مجموعة التدريب "Training Set": تستخدم لبناء النموذج
 - مجموعة الاختبار "Test Set": تستخدم لتقييم وقياس جودة النماذج التي تم تشكيلها.
- يتم تقسيم مجموعة البيانات إلى مجموعتين فرعيتين لأن مجموعة التدريب ستستخدم لتدريب النموذج، ومجموعة الاختبار ستستخدم لتقييم النموذج.

مجموعة التدريب هي مجموعة من البيانات التي سيتم استخدامها لتدريب النموذج. يتم اختيار هذه المجموعة بحيث تكون ممثلة بشكل جيد لبيانات العالم الحقيقي التي سيتم تطبيق النموذج عليها.

مجموعة الاختبار هي مجموعة من البيانات التي لن يتم استخدامها لتدريب النموذج. يتم استخدام هذه المجموعة لتقييم النموذج بعد التدريب.

يتم استخدام مجموعة الاختبار لتقييم النموذج من خلال مقارنة قيم النشاط البيولوجي أو الخاصية التي تنبأ بها النموذج مع القيم الحقيقية.

إذا كان النموذج يُظهر أداءً جيداً على مجموعة الاختبار، فمن المرجح أنه سيؤدي أداءً جيداً على بيانات العالم الحقيقي.

أ. جمع ومعالجة كافة البيانات:

تعتمد نماذج QSAR بشكل كبير على البيانات التجريبية المستخدمة لبنائها. لذلك، يجب مراعاة البيانات المراد نمذجتها وكذلك اختيار مجموعة البيانات التي تمثل خطوة مهمة للغاية في بناء نماذج QSAR.

يجب أن تكون البيانات ذات جودة عالية وموثوقة ومتجانسة، مع وجود مستويات عدم يقين منخفضة لتقليل الأخطاء التجريبية. يجب التأكد من أن الاختبارات على مختلف المركبات المشكلة للعينة المراد دراستها قد خضعت لنفس البروتوكول التجريبي فيما يخص الفعالية البيولوجية. تعتمد كفاءة نموذج QSAR المطور أيضاً على نوع الجزيئات التي نستعين بها في بناء هذا النموذج، فكما كان النموذج يستخدم مركبات ذات هياكل قريبة ومتشابهة، زادت احتمالية أدائه الجيد. كما يمكن أن تؤثر وجود مركبات ذات بنية هيكلية بعيدة عن المجموعة المختارة كلها أدى ذلك إلى ضعف نتائج النموذج وبالتالي فقدانه لقوة التنبؤ بمركبات جديدة. عادةً ما يتم تحميل أو اختيار الهياكل الجزيئية من قواعد البيانات مثل قاعدة بيانات ZINC، ChEMBL و PubChem أو يتم أخذها من الأوراق العلمية المنشورة.

يجب تقسيم مجموعة الجزيئات المراد نمذجتها إلى مجموعتين فرعيتين: مجموعة فرعية للتعليم تتكون من 70 إلى 80٪ من الجزيئات، وتستخدم لبناء نموذج QSAR ومجموعة فرعية للاختبار تتكون من حوالي 20 إلى 30٪ من الجزيئات تستعمل لاحقاً من أجل تقييم النموذج المبني [41].

ب. استخدام الواصفات الجزيئية:

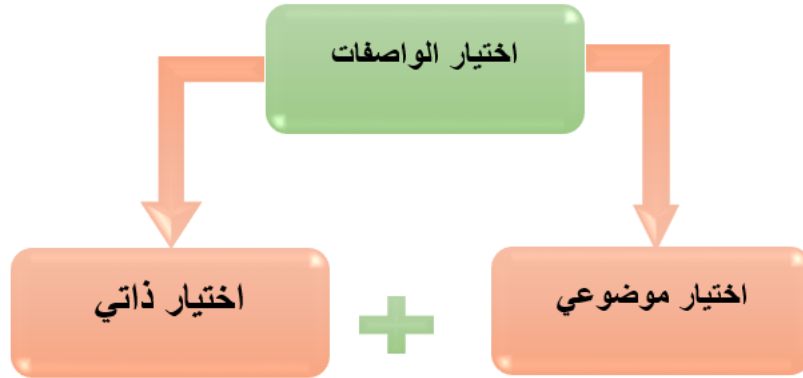
لا يمكن ربط النشاط البيولوجي مباشرة بالبنية الجزيئية، لهذا يستند بترجمة البنيات المستعملة في بناء النموذج من أجل تحرير الخصائص الفيزيائية والكيميائية والتي تعرف بالمؤشرات الجزيئية أو الواصفات الجزيئية. هناك العديد من البرمجيات التي يمكنها حساب هذه الواصفات الجزيئية، كما يمكن الحصول عليها تجريبياً. لعل من أهم البرامج المستعملة من أجل حساب هذه الواصفات نجد: OASIS و ADAPT و CODESSA و DRAGON. في هذه المذكرة نستخدم برنامج DRAGON.6.0، والذي يمكنه توليد أكثر من 4800 واصف جزيئي مقسمة إلى 29 مجموعة وهي معروضة في الجدول التالي:

الجدول 06: يمثل قائمة الكتل الواصفة التي يوفرها برنامج - Dragon.6.0

| N° | Nom du bloc | N° | Nom du bloc |
|----|----------------------------|----|---------------------------|
| 1 | Constitutional descriptors | 16 | RDF descriptors |
| 2 | Ring descriptors | 17 | 3D-MoRSE descriptors |
| 3 | Topological indices | 18 | WHIM descriptors |
| 4 | Walk and pathcounts | 19 | GETAWAY descriptors |
| 5 | Connectivity indices | 20 | Randicmolecular profiles |
| 6 | Information indices | 21 | Functional group counts |
| 7 | 2D matrix-baseddescriptors | 22 | Atom-centred fragments |
| 8 | 2D autocorrelations | 23 | Atom-type E-state indices |
| 9 | Burdeneigenvalues | 24 | CATS 2D |
| 10 | P_VSA-likedescriptors | 25 | 2D Atom Pairs |
| 11 | ETA indices | 26 | 3D Atom Pairs |
| 12 | Edgeadjacency indices | 27 | Charge descriptors |
| 13 | Geometricaldescriptors | 28 | Molecular properties |
| 14 | 3D matrix-baseddescriptors | 29 | Drug-like indices |
| 15 | 3D autocorrelations | | |

ت. مرحلة اختيار أحسن الواصفات الجزئية:

تعتبر هذه المرحلة من أهم الخطوات التي تمر عليها عند بناء نموذج العلاقة بنية-فعالية بيولوجية. ويعود ذلك إلى حساسية اختيار أهم مجموعة الواصفات أو المتغيرات المستقلة والتي يمكن أن تؤثر على شعاع الفعالية البيولوجية. كما يجذب هنا العمل على اختيار أقل عدد ممكن من الواصفات مع قدرة النموذج على شرح أكبر قدر من تغير الفعالية البيولوجية كلما تغيرت هذه الواصفات. مما سبق وعند التعامل مع عدد أكبر من الواصفات الجزئية والتي قد يصل عددها يفوق الألف يصير بالصعوبة عزل مجموعة صغيرة قادرة على تحقيق ما تم عرضه آنفاً. لهذا من المهم استبعاد الواصفات التي يكون تأثيرها ضعيفاً، والاحتفاظ فقط بالواصفات الأكثر صلة. بشكل عام، يتم الاحتفاظ بالواصفات عندما يلاحظ أن إزالته تؤدي إلى انخفاض كبير في أداء النموذج. عموماً عملية اختيار وتخفيض المتغيرات المستقلة (الواصفات) تمر بمرحلتين: اختيار موضوعي واختيار ذاتي: [42]



الشكل 08: يمثل إجراءات اختيار الواصف الجزئي

• اختيار موضوعي:

تمثل الخطوة الأولى في هذا الإجراء في استبعاد جميع الواصفات التي تحتوي على نسبة عالية من القيم المتطابقة لجميع المركبات (تباين غير معنوي). وهذا يضمن عدم تضمين هذه الواصفات عن طريق الخطأ في النموذج النهائي. وبالمثل، عندما يكون هناك ارتباط قوي بين واصفين ويكون لمجموعهما معامل تحديد أكبر من العتبة المطلوبة ($R > 0.90$)، يتم الاحتفاظ فقط بالواصف الذي يمثل أكبر تباين. تتجنب هذه الإجراءات إدخال واصفات غير مناسبة وتجعل بقية التحليل أقل تكلفة من حيث وقت الحساب.

• اختيار ذاتي:

تتضمن هذه الطريقة المتغير التابع (النشاط البيولوجي) لاختيار أفضل المجموعات الفرعية للواصفات والبحث عنها باستخدام الأساليب الإحصائية والحاسوبية مثل: الطرق الحاسوبية (الخوارزميات الجينية والشبكات العصبية) والطرق الإحصائية (الاختيار خطوة بخطوة).

ث. بناء نموذج QSAR:

الهدف من دراسة QSAR هو إنشاء نموذج رياضي يجعل من الممكن ربط النشاط كميًا أو نوعيًا بالبنية الجزيئية، لهذا نلجأ لاستخدام طرق التعلم الإحصائية والآلية المختلفة من أجل نمذجة الفعالية البيولوجية، ولعل أهم هذه الطرق الشائعة:

- الانحدار الخطي المتعدد (MLR) يستخدم MLR لإنشاء نموذج خطي يربط بين الواصفات الجزيئية بحكم أنها تمثل المتغيرات المستقلة (المستخلصة من المركبات الجزيئية) ومؤشر الفعالية البيولوجية كالمقدار البيولوجي IC50 والذي يمثل التركيز اللازم لتثبيط 50 بالمائة من نشاط الإنزيم (الهدف العلاجي). الانحدار الخطي المتعدد هو أبسط طريقة للنمذجة الإحصائية والأكثر تطبيقًا في دراسات العلاقة بين البنية والنشاط. [44]

ويستند إلى فرضية وجود علاقة خطية بين النشاط البيولوجي والواصفات الجزيئية (المعادلة 1).

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n \quad \text{المعادلة 1}$$

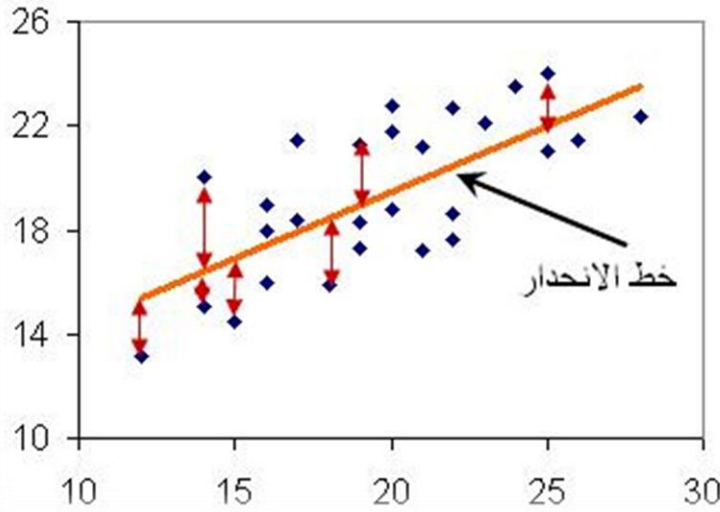
تمثل a_i ($i = 0, 1, \dots, n$) معاملات الانحدار

- الانحدار باستخدام آلات ناقلات الدعم (SVM) يُستخدم SVM لإنشاء نموذج يفصل بين فئات البيانات المختلفة.

- الشبكات العصبية: تستخدم الشبكات العصبية لإنشاء نموذج يتعلم من البيانات.

- انحدار المربعات الصغرى الجزئية (PLS) يُستخدم PLS لإنشاء نموذج يربط بين متغيرات التنبؤ

والهدف بطريقة تحافظ على العلاقة بين المتغيرات. [43]



الشكل 09: يمثل مخطط الانحدار الخطي المتعدد MLR

ج. التحقق من صحة النموذج:

تهدف النمذجة إلى توفير نموذج لا يتم تعديله وفقاً للبيانات التجريبية فحسب، بل يمكن تعميمه أيضاً على الأمثلة الجديدة. للقيام بذلك، يتم استخدام العديد من طرق التحقق، مثل التحقق الداخلي والتحقق الخارجي واختبار التوزيع العشوائي، لتقدير موثوقية نموذج QSAR وتحديد مدى ملاءمته. وبالتالي يتم استخدام مؤشرات إحصائية مختلفة لتحديد قوة نموذج QSAR، وسنذكر أدناه أكثرها شيوعاً.

• التحقق الداخلي:

غالباً ما يكون التحقق الداخلي هو الأسلوب الأكثر استخداماً في دراسات QSAR لتحديد مدى استقرار النموذج واختبار تأثير كل عينة من مجموعة التدريب على النموذج النهائي. للقيام بذلك، نستخدم تقنيات التحقق من الصحة المتقاطعة بالإضافة إلى اختبار التوزيع العشوائي [45].
يتم تقدير أداء نماذج الانحدار باستخدام المعاملات الإحصائية للتحقق المتبادل الموضحة في المعادلات أدناه: الانحراف المعياري للتحقق من صحة SCV:

$$S_{CV} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - y_{icv})^2}$$

معامل تحديد التحقق من الصحة Q_{CV}^2 :

$$Q_{cv}^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2 - \sum_{i=1}^N (y_i - y_{icv})^2}{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}$$

y_{icv} : يمثل قيمة نشاط الجزيء الذي حسبته بطريقة التحقق المتبادل

\bar{y} : متوسط قيمة الفعالية البيولوجية.

y_i : القيم المقاسة للفعالية البيولوجية.

يتم استخدام اختبار التوزيع العشوائي من قبل المصمم للتأكد على أن الارتباطات الجيدة، بين الواصفات الجزيئية والفعالية البيولوجية التي يقدمها نموذج QSAR ليست نتيجة للصدفة. وللقيام بذلك، يتم ترتيب القيم بشكل عشوائي، على سبيل المثال عشر مرات، عن طريق تغيير عمود الفعالية البيولوجية بشكل عشوائي، ولكن تظل أعمدة الواصفات الجزيئية دون تغيير. إذا أدى التوزيع العشوائي للقيم إلى نماذج تنبؤ ضعيفة، فهذا يعني أن القدرات التنبؤية لنموذج QSAR المنشأ لا ترجع إلى ارتباطات الصدفة.

• التحقق الخارجي:

من أجل اختبار القدرة التنبؤية لنموذج QSAR بشكل موثوق، من الضروري استخدام مجموعة تحقق خارجية لم تستخدم أثناء بناء النموذج ثم تطبيق نموذج QSAR على الجزيئات التي يتكون منه وتحديد العلاقة بين الفعالية المحسوبة والفعالية التجريبية. كلما زاد هذا الارتباط، زادت قدرة النموذج على التنبؤ بفعالية الجزيئات خارج مجموعة التدريب. [46]

$$Q_{ext}^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - y_{iext})^2}{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}$$

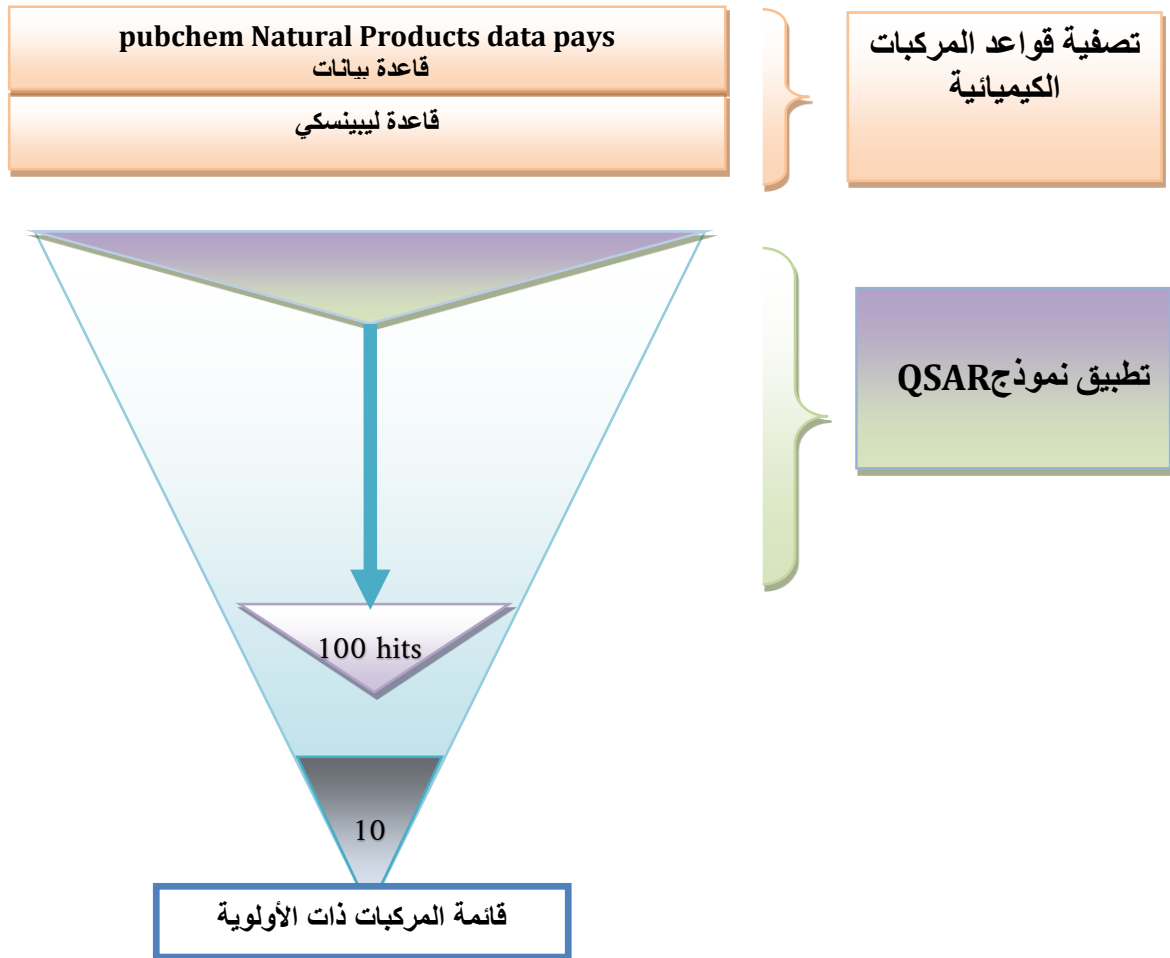
3. خاتمة الفصل:

في هذا الفصل، تناولنا تعريف الدواء ومصادره، بما في ذلك الأدوية النباتية والحيوانية والمركبات العضوية المصنعة. استعرضنا مراحل صناعة وتطوير الدواء بدءًا من اختيار الهدف العلاجي وتحديد المركبات النشطة، وصولاً إلى توليد الجزيئات القائدة وإجراء الاختبارات قبل السريرية والسريرية. كما تطرقنا إلى طرق تصميم الدواء حاسوبياً، مع التركيز على مبدأ الغربلة الافتراضية وتطوير نماذج QSAR، مما يبرز دور التقنيات الحديثة في تسريع عملية اكتشاف وتطوير الأدوية وفتح آفاق جديدة للأبحاث المستقبلية.

الفصل الثالث: الدراسة التجريبية

1. بروتوكول الغربلة الافتراضية: **Protocole de criblage virtuel**

في هذا العمل، قُنا بعملية الفحص الافتراضي الذي يعتمد على بنية المركب « ligand-based » من خلال تطبيق نموذج QSAR على المركبات الموجودة في قاعدة بيانات PubChem، يهدف هذا العمل إلى البحث عن مركبات وهياكل جزيئية جديدة يحتمل أن تكون نشطة بيولوجياً تعمل على تثبيط البروتين الناقل للغلوكوز، الموجود على مستوى الكليتين، وبالتالي إثراء الفئة العلاجية من الأدوية المضادة للسكري. يمكن تلخيص عملية الغربلة الافتراضية في أربع مراحل، كما هو موضح في الشكل 10.



الشكل 10: خطوات بروتوكول الغربلة الافتراضية المستخدم لتحديد مثبطات SGLT2

2. إنشاء وإعداد قواعد المركبات الكيميائية **Création et préparation de la chimio thèque**

يتم تنزيل الهياكل ثلاثية الأبعاد للجزيئات التي تشكل مكتبة الغربلة الكيميائية (944 بنية) من قاعدة بيانات PubChem بنسبة تشابه تبلغ 80%. PubChem هي قاعدة بيانات كيميائية مجانية (مفتوحة

المصدر) تم إطلاقها في عام 2004، تحتوي بشكل أساسي على جزيئات صغيرة (أكثر من 111 مليون مركب)، ولكنها تحتوي أيضاً على جزيئات أكبر مثل النيوكليوتيدات والكربوهيدرات والدهون والبتيدات والجزيئات الكبيرة المعدلة كيميائياً. كما أن لديها معلومات عن الهياكل الكيميائية والمعرفات والخصائص الكيميائية والفيزيائية والأنشطة البيولوجية وبراءات الاختراع والصحة والسلامة وبيانات السمية وغيرها الكثير.

لقد اعتمدنا معامل تانيموتو كمقياس بحث بنسبة 80% كعينة تشابه فيما يتعلق بالهيكل الأساسي لمجموعة التدريب ، والذي يمثله المركب: dapagliflozin.

يعد معامل جا كارد/تانيموتو أحد المقاييس لمقارنة التشابه والاختلاف بن مجموعات من العينات. في حالتنا المجموعات تمثل التركيبات الجزيئية و عناصرها تمثل الذرات المتميزة بإحداثياتها وأنواعها الكيميائية. فهو يساوي صفراً إذا لم تقاطع العناصر ويساوي واحداً إذا تقاطعت جميع العناصر.

$$T = \frac{N_c}{N_a + N_b - N_c}$$

N_a - عدد العناصر في المجموعة A

N_b - عدد العناصر في المجموعة B

N_c - عدد العناصر في المجموعة المتقاطعة

يتم حفظ جميع الهياكل التي تم الحصول عليها ككلمات "sdf" ثم يتم تحضيرها وتنقيتها ببرنامج "ligand Préparation" في برنامج STUDIO وحفظها. يتم بعد ذلك إنشاء الواصفات الجزيئية للهياكل باستخدام برنامج Dragon 6.0 وحفظها في ملف Texte.

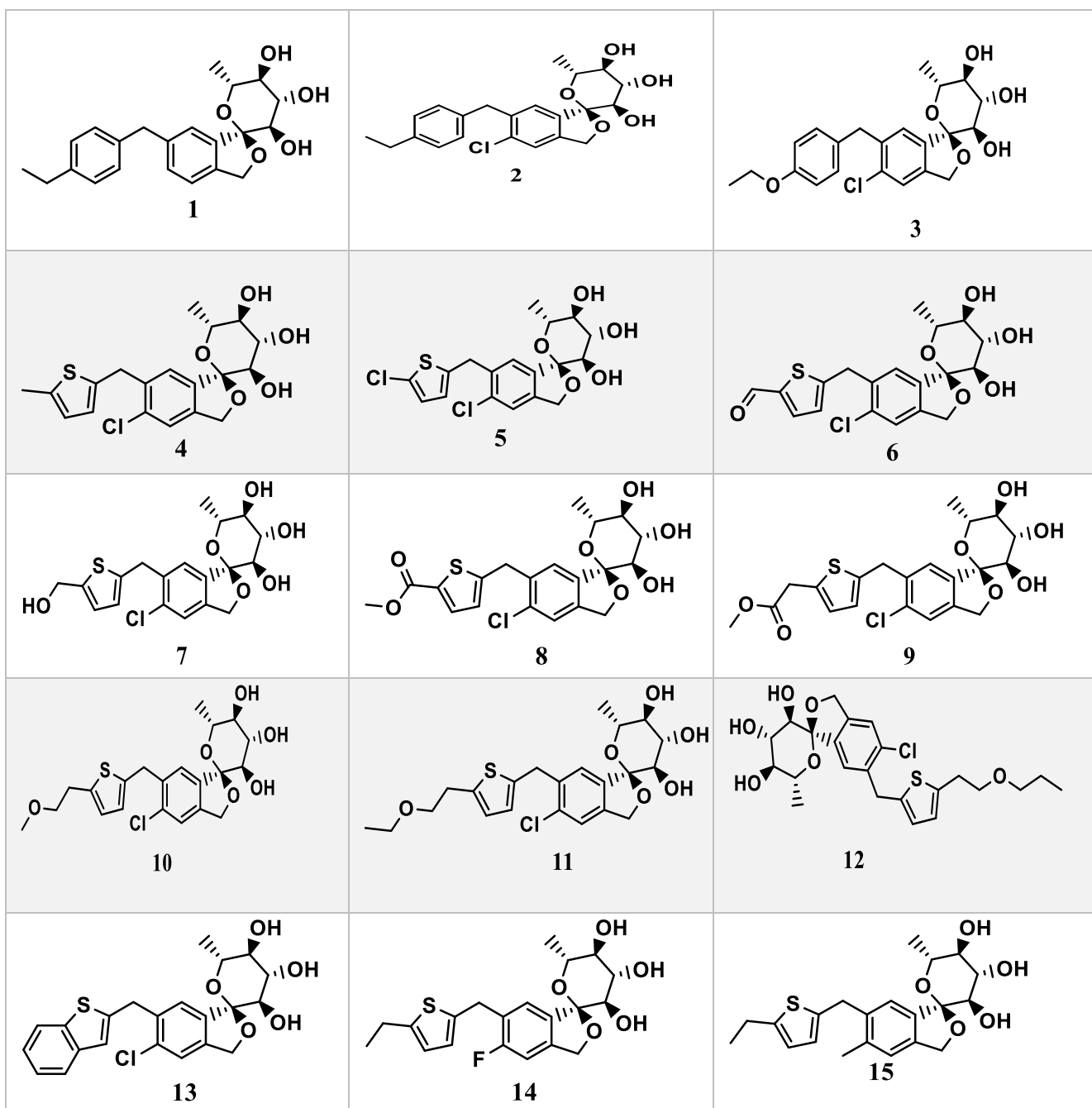
3. تطوير نموذج QSAR:

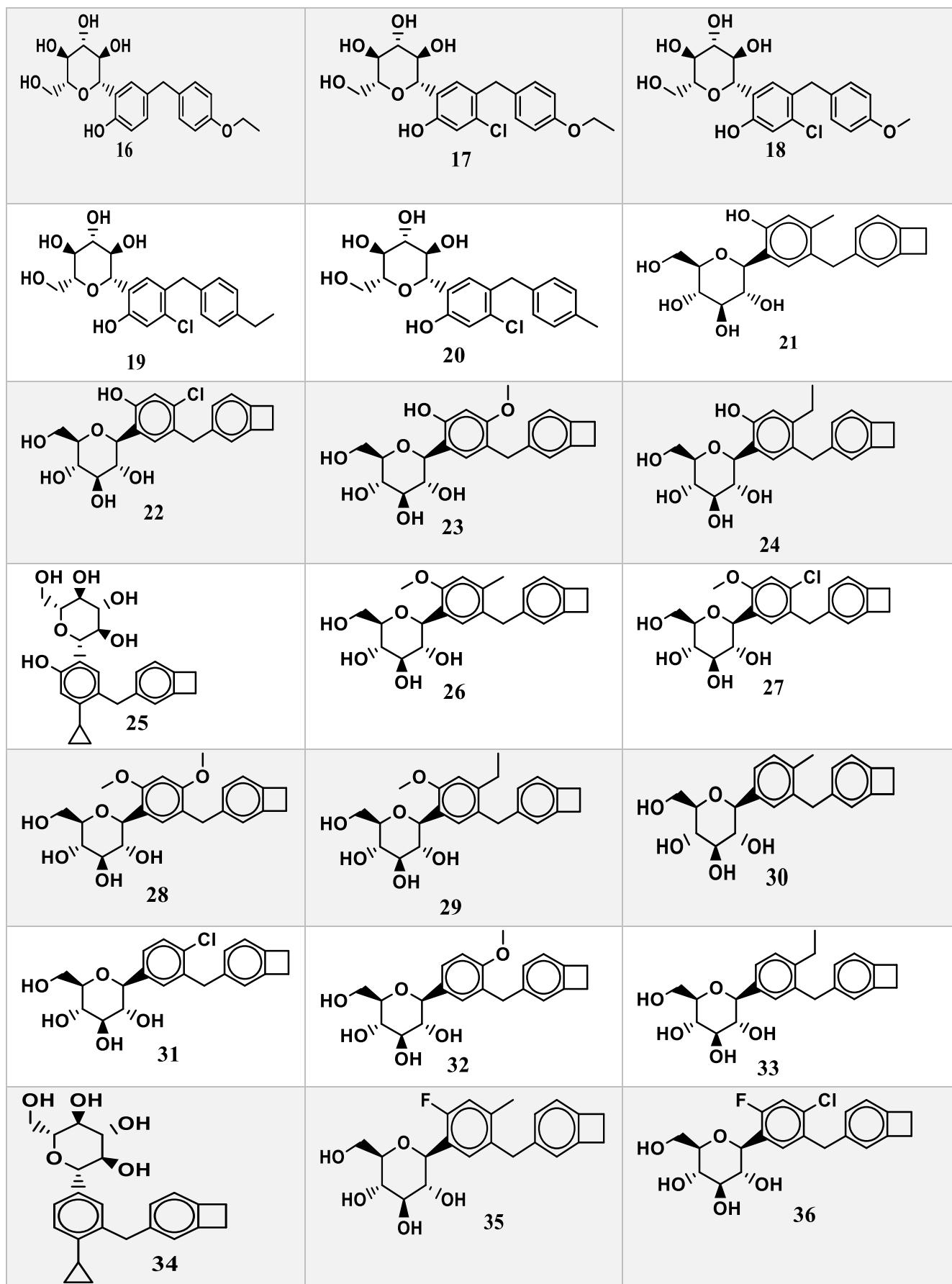
3. 1. مجموعة من الجزيئات والنشاط البيولوجي:

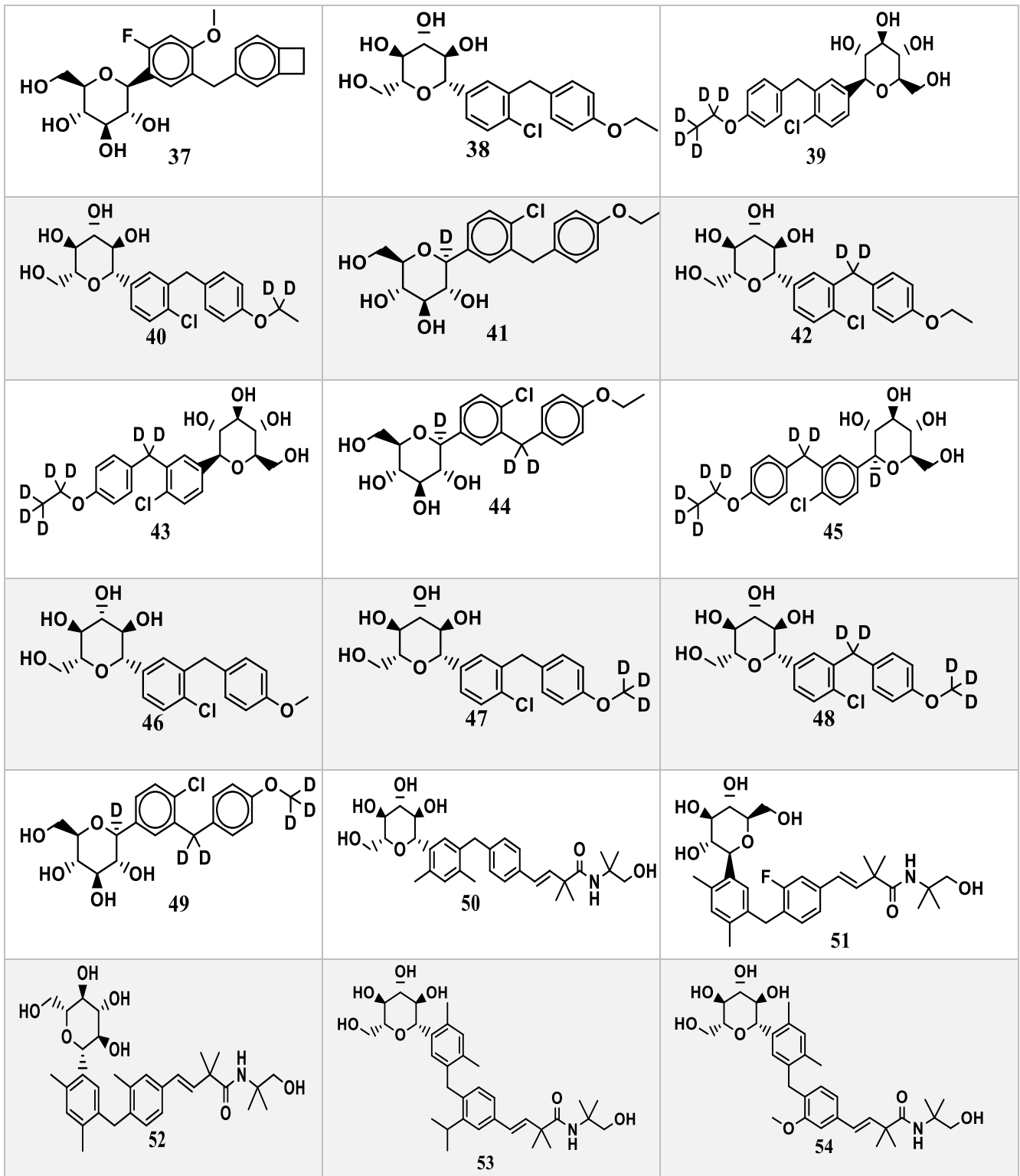
تتكون المجموعة التي تمت دراستها في هذا العمل من 90 جزيء مشتق للمركب: dapagliflozin

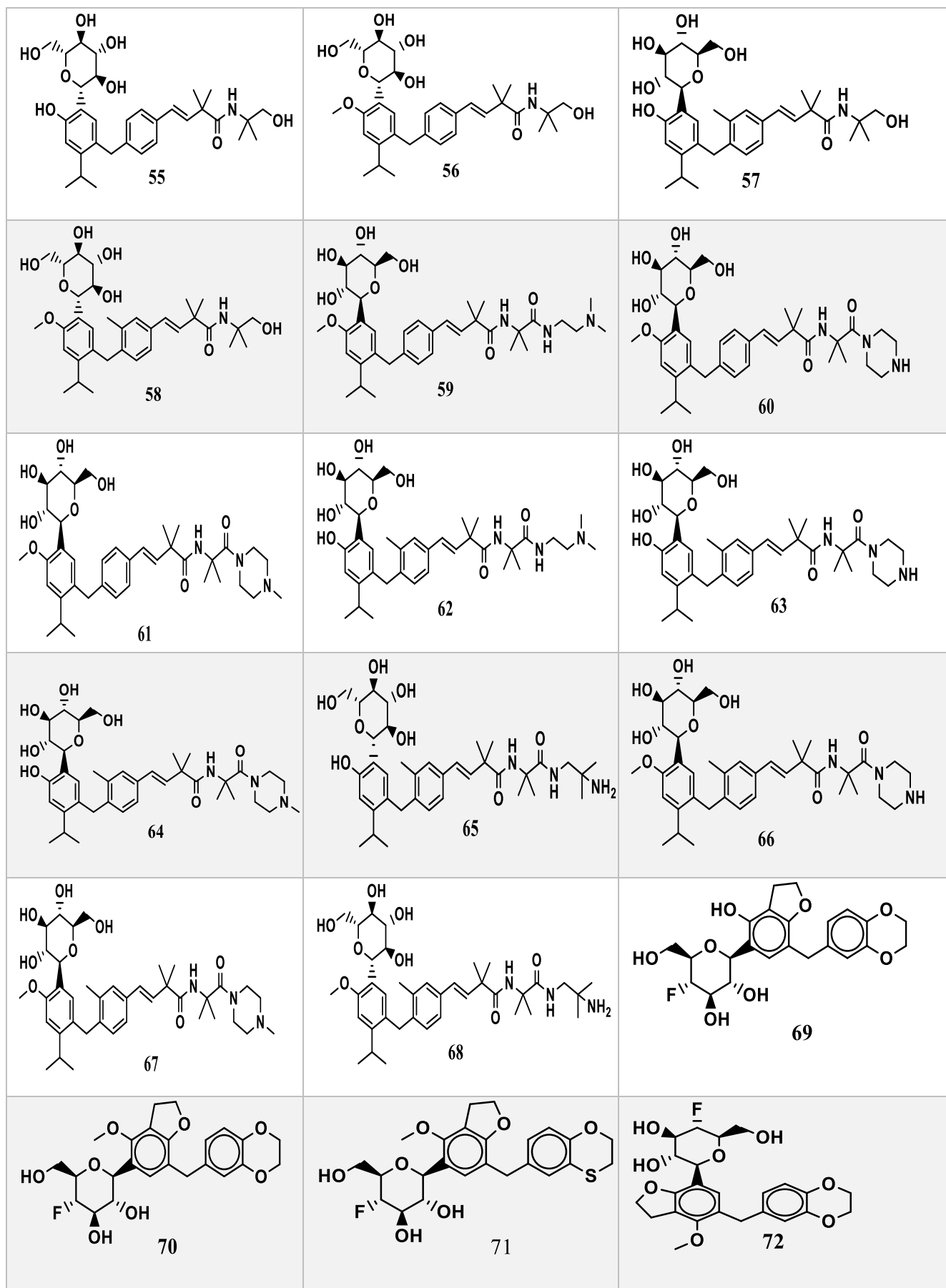
[(3S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-chloro-5-[(4-ethoxyphenyl) methyl]-6'-methylspiro Ramesh Mukkamala [1H-2-benzofuran-3,2'-oxane]-3',4',5'-triole] الذي وصفه الباحث Ramesh Mukkamala .et all

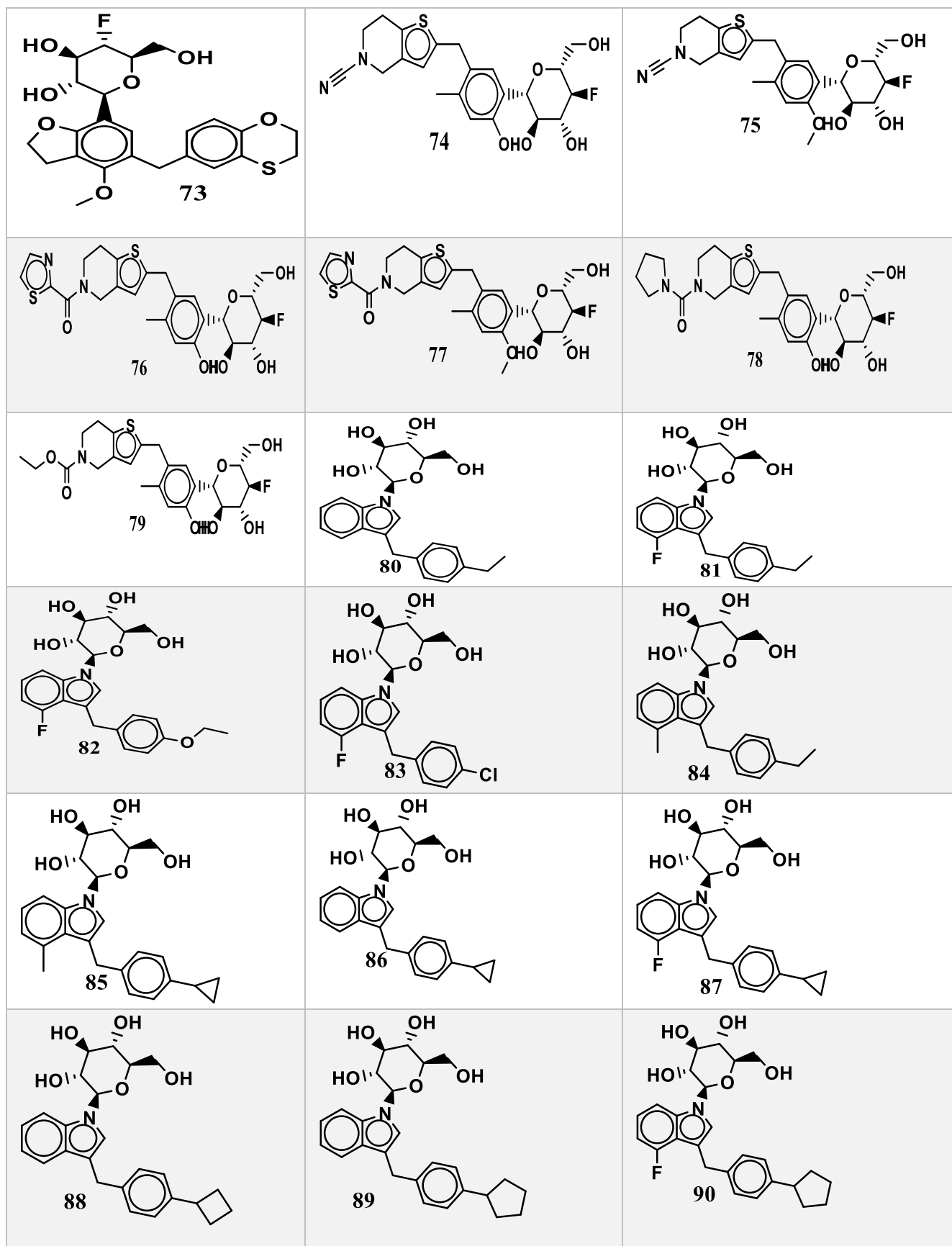
تحتوي جزيئات هذه المجموعة في بنيتها على ذرات C، N، O، S، H وهالوجينين F و Cl، مع عدد إجمالي من الذرات يتراوح ما بين 53 و103 ذرة، ووزن جزيئي يتراوح بين 370.4 جم/مول و695.9 جم/مول. تنقسم هذه المجموعة عشوائياً إلى مجموعتين فرعيتين: مجموعة فرعية مكونة من 23 جزيء (حوالي 25%) تم اختيارها كمجموعة التحقق (VSET) لتقييم القوة التنبؤية للنماذج المقترحة، وبقية المجموعة والمكونة من 67 جزيء (حوالي 75%) تشكل مجموعة التدريب (TSET) المستخدمة في بناء نموذج QSAR. [47].











الشكل 11: هياكل مشتقات SGLT2 المستعملة في بناء النموذج

وفقاً لعمل Ramesh Mukkamala et all ، يتم إعطاء الاستجابة البيولوجية من خلال الكمية IC50 التي تقيس التركيز المولي للجزيء المثبط، الضروري لتثبيط 50% من النشاط الأنزيمي. بالنسبة لحالتنا، عبرنا عن النشاط المثبط من خلال النسبة اللوغاريتمية [Log(1/IC50)] والتي تعبر بشكل مباشر عن القدرة التثبيطية. تتراوح قيم pIC50 لمجموعة الجزيئات من 5.672 = pIC50 إلى 9.201. يتم عرض قيم pIC50 التجريبية والمحسوبة للتركيبات الجزيئية في الجدول 7.

الجدول 07: قيم pI50 التجريبية والمحسوبة مع واصفات مختارة من مجموعة التدريب (TRAINING) ومجموعة (TSET) التحقق من الصحة.

| No. | pIC50 | SpDiam_B(m) | ATSC2e | GATS7e | F05[O-O] | TPSA(Tot) | ALOGP2 | pIC50pred |
|-----|-------|-------------|--------|--------|----------|-----------|--------|-----------|
| 53 | 5.672 | 5.641 | 0.332 | 0.786 | 2 | 139.48 | 17.749 | 5.89233 |
| 58 | 6.451 | 5.65 | 0.375 | 0.799 | 3 | 148.71 | 13.766 | 6.80448 |
| 68 | 6.492 | 5.651 | 0.439 | 0.944 | 3 | 183.6 | 10.735 | 6.84441 |
| 67 | 6.551 | 5.651 | 0.517 | 0.986 | 3 | 152.03 | 13.587 | 7.00475 |
| 89 | 7.032 | 5.74 | 0.225 | 0.96 | 1 | 95.08 | 15.082 | 7.60018 |
| 52 | 7.076 | 5.631 | 0.312 | 0.81 | 2 | 139.48 | 12.284 | 6.80101 |
| 64 | 7.092 | 5.653 | 0.447 | 0.966 | 3 | 163.03 | 11.8 | 7.1471 |
| 10 | 7.159 | 5.916 | 0.532 | 0.732 | 1 | 116.62 | 5.76 | 7.67471 |
| 57 | 7.161 | 5.651 | 0.312 | 0.772 | 3 | 159.71 | 11.967 | 6.91161 |
| 11 | 7.171 | 5.916 | 0.489 | 0.744 | 1 | 116.62 | 7.556 | 7.52954 |
| 1 | 7.197 | 5.594 | 0.272 | 0.742 | 1 | 79.15 | 9.095 | 7.76139 |
| 73 | 7.206 | 5.76 | 0.619 | 0.851 | 2 | 122.91 | 7.502 | 7.61948 |
| 8 | 7.288 | 5.942 | 0.706 | 0.694 | 1 | 133.69 | 5.84 | 6.90648 |
| 7 | 7.326 | 5.918 | 0.51 | 0.712 | 1 | 127.62 | 3.829 | 7.73797 |
| 9 | 7.373 | 5.92 | 0.679 | 0.761 | 1 | 133.69 | 6.009 | 7.07928 |
| 12 | 7.374 | 5.916 | 0.464 | 0.724 | 1 | 116.62 | 10.709 | 7.05113 |
| 79 | 7.444 | 5.968 | 0.694 | 0.727 | 2 | 147.93 | 6.294 | 7.26345 |
| 56 | 7.469 | 5.628 | 0.369 | 0.819 | 3 | 148.71 | 10.395 | 7.33034 |
| 2 | 7.527 | 5.75 | 0.333 | 0.788 | 1 | 79.15 | 13.544 | 7.45385 |
| 14 | 7.582 | 5.925 | 0.422 | 0.802 | 1 | 107.39 | 6.882 | 8.14287 |
| 61 | 7.585 | 5.629 | 0.503 | 1.007 | 3 | 152.03 | 10.239 | 7.54681 |
| 13 | 7.62 | 6.013 | 0.379 | 0.731 | 1 | 107.39 | 12.038 | 7.45669 |
| 77 | 7.635 | 5.973 | 0.588 | 0.809 | 2 | 168.83 | 5.264 | 7.46839 |

| | | | | | | | | |
|----|-------|-------|-------|-------|---|--------|--------|---------|
| 59 | 7.699 | 5.629 | 0.497 | 1.043 | 3 | 160.82 | 10.083 | 7.50993 |
| 55 | 7.721 | 5.629 | 0.32 | 0.794 | 3 | 159.71 | 8.839 | 7.37732 |
| 51 | 7.77 | 5.634 | 0.374 | 0.945 | 2 | 139.48 | 10.395 | 7.34813 |
| 60 | 7.77 | 5.629 | 0.463 | 0.947 | 3 | 160.82 | 7.097 | 7.75485 |
| 5 | 7.799 | 6.026 | 0.504 | 0.747 | 1 | 107.39 | 7.446 | 7.9597 |
| 16 | 7.915 | 5.516 | 0.355 | 0.89 | 2 | 119.61 | 2.185 | 8.59148 |
| 88 | 7.959 | 5.741 | 0.238 | 0.965 | 1 | 95.08 | 11.747 | 8.09044 |
| 37 | 8 | 5.641 | 0.424 | 1.021 | 1 | 99.38 | 4.853 | 8.5811 |
| 70 | 8.046 | 5.707 | 0.745 | 0.874 | 2 | 106.84 | 4.756 | 8.0339 |
| 3 | 8.056 | 5.75 | 0.45 | 0.742 | 1 | 88.38 | 9.426 | 7.51034 |
| 4 | 8.071 | 5.92 | 0.4 | 0.751 | 1 | 107.39 | 5.834 | 8.18895 |
| 40 | 8.125 | 5.653 | 0.355 | 0.905 | 1 | 99.38 | 5.808 | 8.2777 |
| 43 | 8.125 | 5.653 | 0.355 | 0.905 | 1 | 99.38 | 5.808 | 8.2777 |
| 72 | 8.125 | 5.707 | 0.745 | 0.825 | 2 | 106.84 | 4.756 | 7.89357 |
| 80 | 8.149 | 5.739 | 0.261 | 0.957 | 1 | 95.08 | 9.554 | 8.34409 |
| 49 | 8.167 | 5.653 | 0.399 | 0.936 | 1 | 99.38 | 4.248 | 8.50847 |
| 44 | 8.187 | 5.653 | 0.355 | 0.905 | 1 | 99.38 | 5.808 | 8.2777 |
| 75 | 8.276 | 5.966 | 0.486 | 0.905 | 2 | 134.42 | 5.957 | 8.5262 |
| 81 | 8.284 | 5.819 | 0.359 | 1.073 | 1 | 95.08 | 10.867 | 8.45651 |
| 34 | 8.301 | 5.598 | 0.155 | 0.919 | 1 | 90.15 | 8.046 | 8.46025 |
| 15 | 8.347 | 5.935 | 0.297 | 0.793 | 1 | 107.39 | 8.433 | 8.1693 |
| 38 | 8.495 | 5.653 | 0.355 | 0.905 | 1 | 99.38 | 5.808 | 8.2777 |
| 42 | 8.495 | 5.653 | 0.355 | 0.905 | 1 | 99.38 | 5.808 | 8.2777 |
| 33 | 8.523 | 5.582 | 0.162 | 0.932 | 1 | 90.15 | 8.74 | 8.34194 |
| 35 | 8.523 | 5.64 | 0.281 | 1.011 | 1 | 90.15 | 7.32 | 8.66449 |
| 36 | 8.523 | 5.757 | 0.376 | 1.049 | 1 | 90.15 | 8.316 | 8.69211 |
| 41 | 8.538 | 5.653 | 0.355 | 0.905 | 1 | 99.38 | 5.808 | 8.2777 |
| 74 | 8.585 | 5.968 | 0.437 | 0.918 | 2 | 145.42 | 4.794 | 8.62527 |
| 39 | 8.602 | 5.653 | 0.355 | 0.905 | 1 | 99.38 | 5.808 | 8.2777 |
| 86 | 8.658 | 5.739 | 0.253 | 0.969 | 1 | 95.08 | 8.828 | 8.50429 |
| 24 | 8.699 | 5.635 | 0.22 | 0.914 | 2 | 110.38 | 7.23 | 8.64282 |
| 46 | 8.721 | 5.653 | 0.399 | 0.936 | 1 | 99.38 | 4.248 | 8.50847 |
| 87 | 8.854 | 5.82 | 0.35 | 1.086 | 1 | 95.08 | 10.091 | 8.63147 |
| 84 | 8.959 | 5.822 | 0.252 | 1.023 | 1 | 95.08 | 12.796 | 8.25496 |

| | | | | | | | | |
|----|-------|-------|-------|-------|---|--------|-------|---------|
| 18 | 8.967 | 5.724 | 0.482 | 0.949 | 2 | 119.61 | 3.217 | 8.81492 |
| 21 | 9 | 5.636 | 0.24 | 0.952 | 2 | 110.38 | 4.985 | 9.04918 |
| 22 | 9 | 5.755 | 0.326 | 0.962 | 2 | 110.38 | 5.812 | 9.04545 |
| 23 | 9 | 5.637 | 0.376 | 0.931 | 2 | 119.61 | 2.993 | 8.82035 |
| 27 | 9 | 5.753 | 0.375 | 1.004 | 2 | 99.38 | 7.086 | 9.08723 |
| 28 | 9 | 5.636 | 0.423 | 0.959 | 2 | 108.61 | 3.925 | 8.87989 |
| 29 | 9 | 5.634 | 0.268 | 0.927 | 2 | 99.38 | 8.643 | 8.58506 |
| 31 | 9 | 5.709 | 0.253 | 0.952 | 1 | 90.15 | 7.173 | 8.73426 |
| 20 | 9.092 | 5.725 | 0.331 | 0.959 | 2 | 110.38 | 5.273 | 9.03868 |
| 48 | 9.097 | 5.653 | 0.399 | 0.936 | 1 | 99.38 | 4.248 | 8.50847 |

مجموعة التحقق من الصحة (TSET):

الجدول 08: قيم pI50 التجريبية والمحسوبة مع واصفات من مجموعة (TSET) التحقق من الصحة.

| No. | pIC50 | SpDiam_B(m) | ATSC2e | GATS7e | F05[O-O] | TPSA(Tot) | ALOGP2 | pic50pred |
|-----|-------|-------------|--------|--------|----------|-----------|--------|-----------|
| 54 | 6.098 | 5.632 | 0.389 | 0.877 | 2 | 148.71 | 9.014 | 7.1543 |
| 66 | 6.699 | 5.651 | 0.476 | 0.927 | 3 | 160.82 | 9.924 | 7.31041 |
| 62 | 7.131 | 5.652 | 0.441 | 1.002 | 3 | 171.82 | 11.632 | 7.1245 |
| 65 | 7.194 | 5.652 | 0.368 | 0.923 | 3 | 194.6 | 9.153 | 6.96811 |
| 6 | 7.29 | 5.927 | 0.512 | 0.725 | 1 | 124.46 | 5.385 | 7.63518 |
| 76 | 7.444 | 5.975 | 0.535 | 0.809 | 2 | 179.83 | 4.175 | 7.54214 |
| 63 | 7.553 | 5.652 | 0.406 | 0.906 | 3 | 171.82 | 8.405 | 7.40749 |
| 90 | 7.62 | 5.82 | 0.311 | 1.074 | 1 | 95.08 | 16.721 | 7.69759 |
| 83 | 7.745 | 5.821 | 0.474 | 1.034 | 1 | 95.08 | 9.111 | 8.38468 |
| 78 | 7.866 | 5.968 | 0.542 | 0.734 | 2 | 141.94 | 4.751 | 7.96831 |
| 50 | 8 | 5.606 | 0.297 | 0.831 | 2 | 139.48 | 9.113 | 7.32615 |
| 71 | 8.081 | 5.761 | 0.619 | 0.906 | 2 | 122.91 | 7.502 | 7.79245 |
| 45 | 8.143 | 5.653 | 0.355 | 0.905 | 1 | 99.38 | 5.808 | 8.29037 |
| 25 | 8.222 | 5.654 | 0.212 | 0.899 | 2 | 110.38 | 6.6 | 8.768 |
| 82 | 8.319 | 5.819 | 0.482 | 1.004 | 1 | 104.31 | 7.217 | 8.377 |
| 32 | 8.523 | 5.584 | 0.302 | 0.948 | 1 | 99.38 | 3.99 | 8.63934 |
| 69 | 8.523 | 5.709 | 0.705 | 0.883 | 2 | 117.84 | 3.724 | 8.09509 |
| 47 | 8.602 | 5.653 | 0.399 | 0.936 | 1 | 99.38 | 4.248 | 8.52063 |
| 85 | 8.796 | 5.822 | 0.245 | 1.036 | 1 | 95.08 | 11.954 | 8.44714 |
| 17 | 8.987 | 5.724 | 0.436 | 0.922 | 2 | 119.61 | 4.59 | 8.64058 |

| | | | | | | | | |
|----|-------|-------|-------|-------|---|--------|-------|---------|
| 26 | 9 | 5.635 | 0.288 | 0.951 | 2 | 99.38 | 6.169 | 8.99826 |
| 30 | 9 | 5.582 | 0.178 | 0.955 | 1 | 90.15 | 6.251 | 8.76063 |
| 19 | 9.201 | 5.725 | 0.306 | 0.982 | 2 | 110.38 | 7.576 | 8.82417 |

2.3. إنشاء الواصفات الجزئية :Génération des descripteurs

الواصفات المستخدمة هي تلك التي تم حسابها بواسطة برنامج Dragon الإصدار 6.0، وهو تطبيق يستخدم لحساب الواصفات الجزئية، والذي يتضمن 4887 واصفاً موزعة على 29 كلمة 10.

3.3. اختيار الواصفات الجزئية :Sélection des descripteurs

يمثل اختيار الواصفات (المتغيرات) الجزء الأكثر أهمية عند بناء نموذج QSAR وهذا لتقليل عدد الواصفات واختيار أفضلها والتي تضمن ارتباطاً جيداً بالفعالية البيولوجية. يتم تنفيذ هذا الإجراء على مرحلتين متتاليتين: الاختيار الموضوعي والاختيار الذاتي.

أ. التحديد الموضوعي : Sélection objective

في هذه المرحلة، نعمل مع مصفوفة الوصف (المتغيرات المستقلة) دون استخدام المتغير التابع، والذي يتم تمثيله بواسطة ناقل الفعالية البيولوجية $pI50$ ثم سيتم إزالة جميع الواصفات التي تعتبر غير مفيدة في الواقع:

- يتم إزالة جميع الواصفات التي لها نفس القيم لجميع الجزئيات.
- بالنسبة لأي زوج من الواصفات لهما معامل ارتباط أكبر من أو يساوي $0.9 (R \geq 0.9)$ ، سيتم القضاء على الواصف الذي يحتوي على تباين أصغر.

ب. التحديد الذاتي : Sélection subjective

تُستخدم هذه العملية لتقليل عدد الواصفات مرة أخرى، ولكن هذه المرة باستخدام المتغير التابع ($pI50$) لتحديد أفضل مجموعة فرعية من الواصفات الغنية بالمعلومات. يتم اختيار مجموعة فرعية مثالية من الواصفات باستخدام الخوارزميات الجينية.

شروط محاكاة الخوارزميات الجينية في هذا السياق:

- عدد الأجيال: 10^4
- عدد عمليات التقاطع: 5.10^3

• عامل المرونة:1

• احتمال الطفرة لإضافة مصطلح جديد: 50٪.

• حجم السكان : 100 نموذج

يتم تكرار عملية الخوارزميات الجينية عدة مرات للتأكد من أن الواصفات المختارة تمثل أفضل مجموعة فرعية لشرح النشاط البيولوجي

4.3. بناء النموذج: Construction du modèle :

استخدمنا الانحدار الخطي المتعدد لخوارزمية التعلم الخاضع للإشراف لبناء النموذج، وذلك باستخدام تدريب المجموعة الفرعية (TSET). يتم إنشاء المعلمات الإحصائية مثل: قيم معاملات التحديد R^2 والانحراف المعياري "s" وجدول ANOVA تلقائياً باستخدام برنامج الإحصاء MINITAB (الإصدار [14] [48])

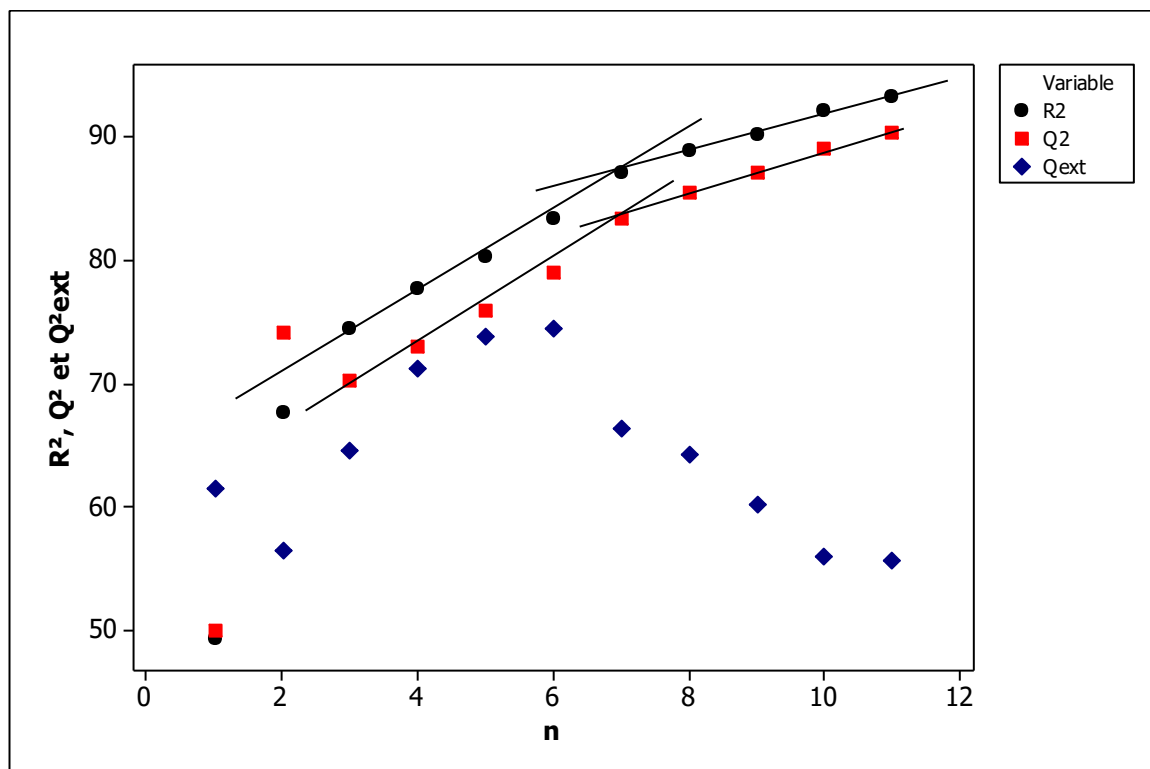
يتكون نموذج QSAR الذي تم تطويره بشكل أساسي من واصفات محسوبة نظرياً باستخدام برنامج Dragon على مجموعة من الجزيئات المشتقة من dapagliflozin (الجدول 7).

نظراً للعدد الكبير من الواصفات الموجودة في مصفوفة الواصفات، فمن الضروري تقليل حجم المصفوفة واختيار أفضل مجموعة فرعية تقدم الارتباط الجيد مع النشاط البيولوجي. $pI50$ للقيام بذلك، استخدمنا طريقة الخوارزميات الجينية. هذا الأخير يسمح لنا بتحديد أفضل المجموعات الفرعية بأبعاد مختلفة. لقد أنشأنا على التوالي عدة نماذج ذات أبعاد مختلفة تتراوح من 1 إلى 11 من الواصفات لكل نموذج. يجمع الجدول 9 أفضل مجموعة فرعية من الواصفات لكل بعد، بالإضافة إلى معاملات التحديد R^2 والتحقق Q^2_{cv-100} و Q^2_{ext} والتي تتراوح من 0.4937 إلى 0.9325 ومن 0.4595 إلى 0.904 ومن 0.5568 إلى 0.7442 على التوالي.

الجدول 09 : سلسلة من النماذج المثلى بأبعاد مختلفة تم اختيارها بطريقة الخوارزمية الجينية.

| Dimension du modèle | Descripteurs constituant le modèle | R2 | Q ² cv- loo | Q ² ext |
|---------------------|---|--------------|---------------------------|--------------------|
| 11 | nO SpDiam_X SpDiam_B(m) ATSC2e GATS5m GATS7e GATS5i SpMax5_Bh(s) TPSA(To | 93.25 | 90.4 | 55.68 |
| 10 | nO SpDiam_X SpDiam_B(m) ATSC2e MATS7s GATS2m GATS5m GATS7e TPSA(Tot) AL | 92.13 | 89 | 56.03 |
| 9 | nO nR06 SpDiam_B(m) ATSC2e GATS7e SdssC T (N.S) TPSA(Tot) ALOGP2 | 90.21 | 87.06 | 60.15 |
| 8 | nO SpDiam_X SpDiam_B(m) ATSC2e GATS5m GATS7e TPSA(Tot) ALOGP2 | 88.89 | 85.44 | 64.2 |
| 7 | nO SpDiam_X SpDiam_B(m) ATSC2e GATS7e TPSA(Tot) ALOGP2 | 87.11 | 83.32 | 66.33 |
| 6 | SpDiam_B(m) ;ATSC2e ;GATS7e ;F05 [O-O] ; TPSA(Tot) ;ALOGP2 | 83.33 | 78.94 | 74.42 |
| 5 | nHet SpDiam_B(m) GATS7e F05 [O-O] ALOGP2 | 80.38 | 75.96 | 73.89 |
| 4 | MW GATS7e F05 [O-O] ALOGP2 | 77.71 | 73.09 | 71.3 |
| 3 | nHet GATS7e ALOGP2 | 74.54 | 70.44 | 64.63 |
| 2 | VE2_A GATS7e | 67.62 | 64.17 | 56.52 |
| 1 | SM13_AEA (ri) | 49.37 | 45.95 | 61.54 |

يتم تحديد اختيار البعد الأفضل لنموذجنا من خلال تقنية نقطة التوقف، والتي تتكون من تمثيل المعلمات الإحصائية (R^2 و Q^2_{cv-100}) بيانياً كدالة لعدد الواصفات ويبين الشكل 4 إسقاط R^2 و Q^2_{cv-100} و Q^2_{ext} كدالة لعدد الواصفات التي تستخدم الخوارزميات الجينية. البعد الذي يتوافق مع نقطة التحول يساوي ستة ($n = 6$) كما هو مبين في (الشكل 12). وفقاً لتقنية نقطة التحول، يتم تعيين العدد الأمثل وهو ستة واصفات، مع $R^2 = 0.8333$ و $Q^2_{cv-100} = 0.7894$ و $Q^2_{ext} = 0.7442$.



الشكل 12: تمثيل معاملات التحديد، التي حصلت عليها GA، كدالة لعدد الواصفات

5.3. تحليل دقة النموذج الأمثل : Analyse de la justesse du modèle optimal

بعد تحديد أبعاد المجموعة الفرعية المثالية التي تم اختيارها بواسطة الخوارزميات الجينية، قمنا ببناء النموذج باستخدام الانحدار الخطي المتعدد (MLR) باستخدام برنامج MINITAB.14. يربط نموذج QSAR الفعالية البيولوجية المعبر عنها بحجم pI50 بالواصفات الستة (ATSC2e ; SpDiam_B(m) ; GATS7e ; F05 [O-O] ; TPSA(Tot) ; ALOGP2

يُوصف النموذج، مع معايير الإحصائية، بما في ذلك معامل التحديد R² ومعامل الارتباط المتعدد R والانحراف المعياري s، كما يلي في المعادلة 1.

$$pIC50 = - 4.17 + 2.29 \text{ SpDiam_B(m)} - 2.10 \text{ ATSC2e} + 2.86 \text{ GATS7e} + 0.531 \text{ F05 [O-O]} - 0.0200$$

$$\text{TPSA(Tot)} - 0.150 \text{ ALOGP2} \quad (\text{المعادلة 1})$$

$$N = 67 ; \quad R = 91,28\% ; \quad R^2 = 83,33\% ; \quad R^2_{cv-l-out} = 78,94\% ; \quad s = 0,324572$$

تشير القيمة العالية لمعامل الارتباط المتعدد $R = 0.913$ إلى وجود ارتباط قوي بين القيم التجريبية للنشاط البيولوجي وتلك المحسوبة بواسطة نموذج الانحدار الخطي المتعدد.

يُشير معامل التحديد R^2 إلى أن 78.94٪ من تباين القيم التجريبية يتم تفسيره بواسطة الواصفات الستة

• $(SpDiam_B(m) ; ATSC2e GATS7e ; F05 [O-O] ; TPSA(Tot) ; ALOGP2)$

القيمة المنخفضة للانحراف المعياري $s=0.324572$ تخبرنا عن الجودة الجيدة لتشتت البيانات.

القيم العالية للمعاملات المذكورة أعلاه تلخص ارتباط الواصفات الستة بالنشاط البيولوجي.

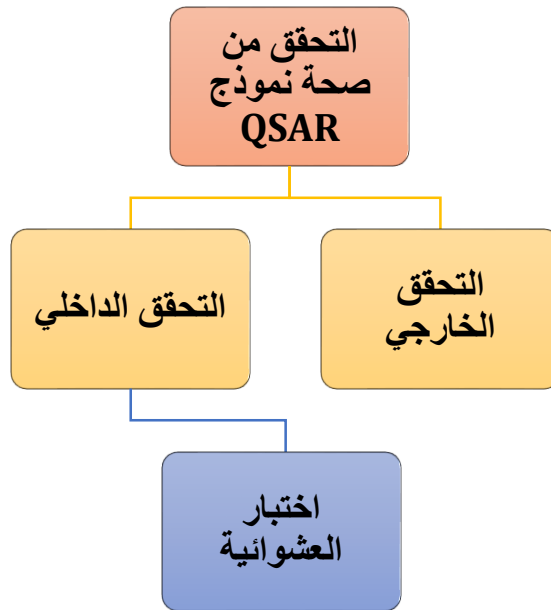
6.3. التحقق الداخلي والخارجي من نموذج QSAR :

• التحقق الداخلي:

يمثل التحقق من صحة نموذج QSAR خطوة أساسية لتقدير موثوقية النموذج وتحديد مدى ملاءمته

وقوته. وللقيام بذلك استخدمنا عدة طرق للتحقق، مثل التحقق الداخلي والتحقق الخارجي واختبار

التوزيع العشوائي.



الشكل 13: الطرق المختلفة المستخدمة للتحقق من صحة نموذج QSAR الخاص بنا

يتم إجراء التحقق المتبادل من خلال إجراء الإجازة الواحدة: تتم إزالة كل جزيء على التوالي من مجموعة

التدريب. يتم تكرار هذا الإجراء n مرات (

n هو عدد الجزيئات التي تشكل مجموعة التدريب (من أجل التنبؤ بخصائص جميع الجزيئات).

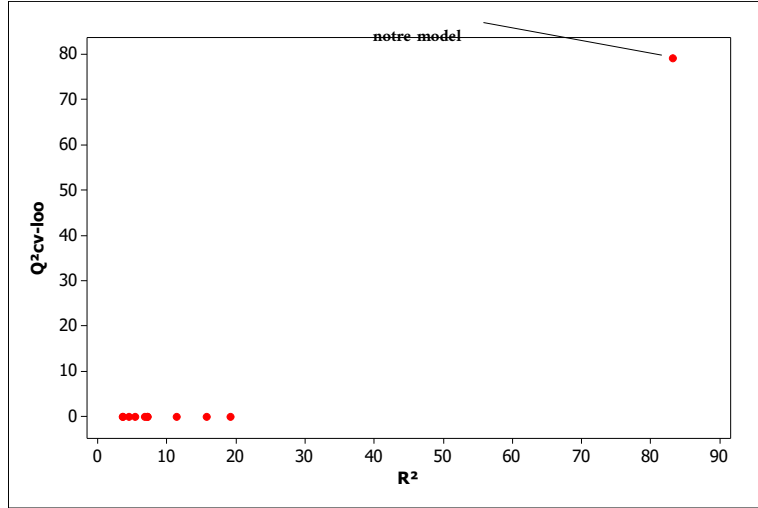
نُتبت القيمة العالية لمعامل التحديد ($Q^2_{cv-100} = 0.7894$) والقيمة الصغيرة للانحراف المعياري ;
 ($s = 0.324572$) الناتجة عن التحقق من صحة النموذج الذي تم الحصول عليه والتي تؤكد القوة التنبؤية
 لهذا النهج واستقرار النموذج.

للتأكد من متانة نموذجنا، يتم إعادة بناء هذا الأخير عشر مرات وفي كل مرة، يتم تصنيف مكونات
 pI50 بطريقة عشوائية عن طريق تثبيت المصفوفة X المكونة من الواصفات الستة.

الجدول 10: R^2 و Q^2_{cv-100} من اختبار التوزيع العشوائي

| Itération | R^2 | Q^2_{cv-100} |
|-----------|-------|----------------|
| 1 | 11.4 | 0,0 |
| 2 | 19.2 | 0,0 |
| 3 | 7.2 | 0,0 |
| 4 | 6.8 | 0,0 |
| 5 | 15.8 | 0,0 |
| 6 | 7.2 | 0,0 |
| 7 | 4.5 | 0,0 |
| 8 | 5.5 | 0,0 |
| 9 | 3.7 | 0,0 |
| 10 | 3.7 | 0,0 |
| 11* | 83.33 | 78.94 |

يؤكد التمثيل البياني لقيم معامل التحديد المتقاطع Q^2_{cv-100} كدالة لمعامل التحديد (الشكل 14) على أن
 النموذج المقدم بواسطة (المعادلة 1) أكثر قوة وليس نتيجة للصدفة.



الشكل 14: قيم Q^2_{cv-100} كدالة لـ R^2 من اختبار التوزيع العشوائي

• التحقق الخارجي:

يتم استخدام التحقق الخارجي لاختبار القوة التنبؤية لنموذج QSAR الخاص بنا بشكل موثوق. لهذا، استخدمنا المعادلة النموذجية (المعادلة 1) للتنبؤ بفعالية تثبيط مشتقات SGLT2 لمجموعة التحقق الخارجية. يتم عرض قيم الفعالية المتوقعة للجزيئات من المجموعة الخارجية في العمود الثالث من الجدول 1. قيمة معامل التحديد الناتج عن المصادقة الخارجية تساوي $Q^2_{ext}=0.7442$.

لتأكيد القدرة التنبؤية لنموذج QSAR الخاص بنا، قمنا بالتحقق من بعض الشروط التي تتطلبها Tropsha (الجدول 11: مقارنة معاملات نموذج QSAR مع تلك التي تتطلبها تروبشا (Tropsha)).

| | Q^2_{cv-100} | R^2 | R^2_0 | k |
|------------------------|------------------|----------------|---------------------------------|-------------------------|
| بحسب تروبشا Tropsha | > 0.50 | >0.6 | $\frac{R^2 - R^2_0}{R^2} < 0.1$ | $0,85 \leq k \leq 1,15$ |
| نموذجنا | 0.7894 | 0.8333 | 0.027 | 0.99 |

R^2 : يمثل معامل التحديد بين القيم التجريبية وتلك المحسوبة بنموذج QSAR فقط للمجموعة التدريبية:

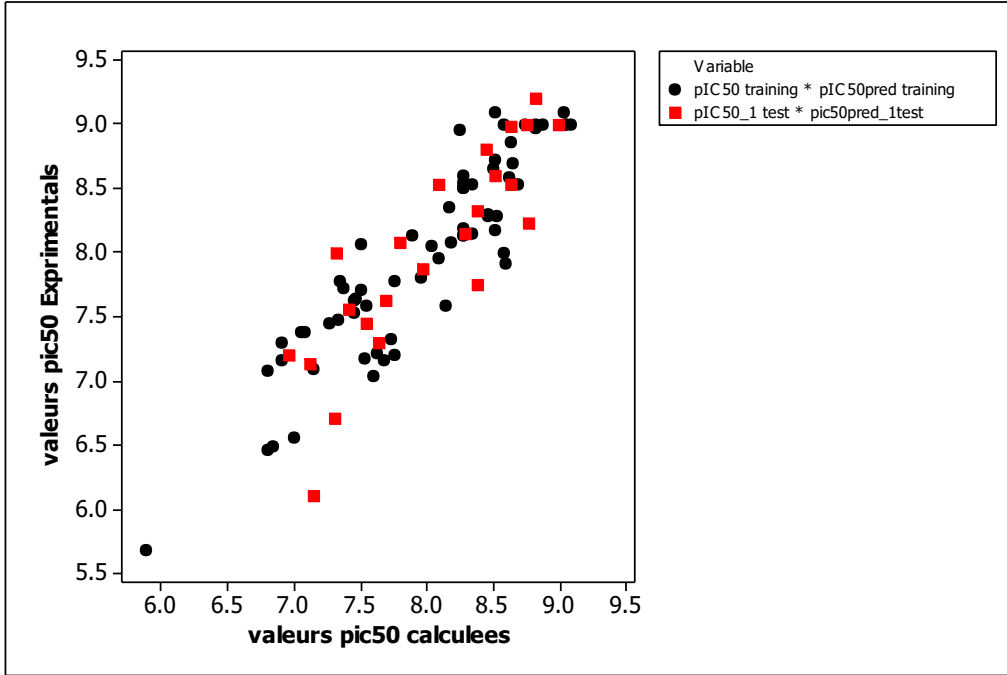
(67 جزيء).

R^2_0 : يمثل معامل التحديد الناتج عن الانحدار الخطي للقيم التجريبية للنشاط حسب تلك المحسوبة للمجموعة

الكاملة (90 جزيء) لالتنا $R^2_0 = 0.81$

K : يمثل ميل خط الانحدار الذي يمر عبر نقطة الأصل.

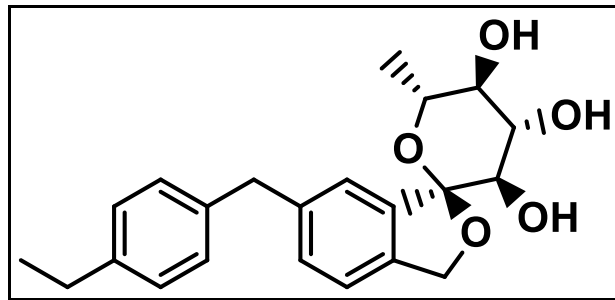
يمثل الشكل 14 التمثيل الخطي للقيم المحسوبة كدالة للقيم التجريبية لمجموعتي التدريب والتحقق الفرعيتين (TSET و VSET). أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن تقنية MLR الخطية مع الخوارزميات الجينية كطريقة اختيار متغيرة كافية لإنتاج نموذج QSAR فعال، قادر على نمذجة والتنبؤ بالنشاط المثبط لناقلات الصوديوم والغلوكوز نوع -2-.



الشكل 15: القيم المرصودة مقابل القيم المتوقعة للأنشطة لمجموعات التدريب والتنبؤ

7.3. شرح و تفسير الواصفات الجزيئية :

من وجهة نظر هيكلية، تتميز جميع مركبات المجموعة المدروسة بنفس الهيكل الأساسي المكون ل dapagliflozin (الشكل 16).



الشكل 16: البنية الجزيئية ل dapagliflozin

وفقاً لمعادلة نموذج QSAR التي تم الحصول عليها (معادلة 1)، نلاحظ أن النشاط المثبط لعمل بروتين ناقل الجلوكوز والصبوديوم نوع 2 (SGLT2) يتأثر بالواصفات الستة SpDiam_B(m) ; ATSC2e ; ALOGP2 ; TPSA(Tot) ; F05 [O-O] ; GATS7e والتي تم تعريفها في الجدول 13. الوصفات ATSC2e ، ALOGP2 ، و TPSA(Tot) لها تأثيرات سلبية على النشاط المثبط بينما SpDiam_B(m) و F05 [O-O] و GATS7e ترتبط بشكل إيجابي بالفعالية.

الجدول 12: الوصفات الجزيئية الستة التي تشكل نموذج QSAR

| العائلة | الإسم الكامل للواصف | الإسم المختصر للواصف |
|------------------------------|---|----------------------|
| Moléculaire propretés | topological polar surface area using N,O,S,P polar contributions | TPSA(Tot) |
| Moléculaire propretés | Squared Ghose-Crippen octanol-water partition coeff. (logP^2) | ALOGP2 |
| 2D Atome Pairs | Frequency of O - O at topological distance 5 | F05 [O-O] |
| 2D autocorrélations | Geary autocorrelation of lag 7 weighted by Sanderson electronegativity | GATS7e |
| 2D matrix-based descripteurs | spectral diameter from Burden matrix weighted by mass | SpDiam_B(m) |
| 2D autocorrélations | Centred Broto-Moreau autocorrelation of lag 2 weighted by Sanderson electronegativity | ATSC2e |

✓ تفسير الواصف AlogP معامل التوزيع أوكتانول-ماء لغوس- كريبن- فيشواناثان:

الـ Log P وهو اللوغاريتم العشري لمعامل التوزيع بين الأوكتانول والماء (Pow) ، يعد مؤشراً على مدى محبة الجزيء للدهون، مما يؤثر على التوافر الحيوي للدواء.

يمثل Pow نسبة تركيز مادة ما بين مرحلتين غير قابلتين للامتزاج: الأوكتانول (وهو مرحلة عضوية) والماء (وهو مرحلة مائية). بتعبير آخر، يتم تعريفه بواسطة المعادلة التالية:

$$P_{ow} = \frac{[substance]_{octanol}}{[substance]_{eau}}$$

حيث $[substance]_{octanol}$: هي تركيز المادة في الأوكتانول.

$[substance]_{eau}$: هي تركيز المادة في الماء.

يُعتبر أن القيمة المثالية لـ $\log P$ لامتصاص الأدوية في الأمعاء تتراوح بين 1 و 3. إذا كانت قيمة $\log P$ منخفضة جداً، فإن الجزيئات تكون شديدة المحبة للماء، مما يجعلها غير قادرة على عبور الأغشية الدهنية في خلايا الأمعاء بكفاءة. أما إذا كانت قيمة $\log P$ مرتفعة جداً، فإن الجزيئات تكون شديدة المحبة للدهون، مما يجعلها قليلة الذوبان في الماء وبالتالي تكون عملية امتصاصها في الجسم ضعيفة.

يلعب معامل التوزيع الأوكتانول-الماء دوراً أساسياً في التنبؤ بالتوافر الحيوي الفموي للأدوية. المركبات التي تُصمم بحيث تحقق توازناً مثالياً بين محبة الدهون ومحبة الماء يجب أن تتميز بقدرة مناسبة على الامتصاص والتوزيع والاستقلاب والطرح.

من ناحية الحركة الدوائية:

- الأدوية التي تكون لديها قيمة عالية لمعامل التوزيع أوكتانول-ماء ينتشر عادة بشكل أكبر في الدهون في الجسم. هذا يمكن أن يؤثر على كمية الدواء في الدم وقدرته على الوصول إلى الجسم.
- الجزيئات الليبوفيلية (التي لديها قيمة عالية لمعامل التوزيع أوكتانول-ماء) يمكن أن تكون أكثر عرضة للتحلل بواسطة الإنزيمات في الكبد. هذا يمكن أن يؤثر على كمية الدواء في الجسم وفترة بقائه فيه.
- المركبات ذات الليبوفيلية العالية قد تعاد امتصاصها في الكلى مرة أخرى، مما يمكن أن يقلل من كمية الدواء التي يتم التخلص منها عبر البول.

من ناحية الديناميكية الدوائية:

عندما يكون لدى الأدوية قيمة عالية لمعامل التوزيع أوكتانول-ماء، فإنها قد تتفاعل مع أجزاء غير قطبية في الهدف العلاجي، وهي عادة الأجزاء الداخلية له. هذا يمكن أن يؤثر على كيفية عمل الدواء داخل الجسم. ومن خلال معادلة QSAR⁰¹ في نموذج QSAR، نجد أن متغير $\log P$ يؤثر بشكل سلبي على قدرة الدواء على التثبيط. هذا يعني أن الدواء الذي يمتلك قيمة عالية لـ $\log P$ قد لا يرتبط بشكل فعال مع الهدف العلاجي.

لأن بقايا موقع الربط في البروتين SGLT2 تكون غالباً من الطبيعة الهيدروفوبية. وهذا يعني أن الجزيئات التي تكون لديها قيم عالية لـ AlogP قد لا تظهر أعلى درجات الترابط مع الهدف العلاجي.

✓ تفسير الوصف (Topological Polar Surface Area) TPSA:

TPSA هو مقياس لقطبية الجزيء. يُعرف عن طريق جمع مساحات الذرات القطبية (عادة الأوكسجين والكبريت والفوسفور والنيتروجين) والهيدروجينات المتصلة بهذه الذرات، وذلك باستخدام الهيكل الثنائي الأبعاد للجزيء. يتم تحديد TPSA للجزيء من خلال جمع مساهمات السطح المدرجة لأنواع الذرات القطبية في الجدول المرجعي.

$$TPSA = \sum_i n_i c_i$$

حيث يتم جمع المساهمات السطحية على أنواع معينة من الأجزاء القطبية في الجزيء. n_i يمثل تكرار ظهور نوع الذرة i في الجزيء، و c_i تمثل مساهمة السطح لهذا النوع من الذرة.

الجدول 13: مساهمات السطح المدرجة لأنواع الذرات القطبية

| No. | Atome type | PSA contrib. | No. | Atome type | PSA contrib. |
|-----|------------------------|--------------|-----|-------------------|--------------|
| 1 | [N] (-*) (-*) -* | 3.24 | 23 | [nH] (:*) :* | 15.79 |
| 2 | [N] (-*) =* | 12.36 | 24 | [n+] (:*) (:*) :* | 4.10 |
| 3 | [N] #* | 23.79 | 25 | [n+] (-*) (:*) :* | 3.88 |
| 4 | [N] (-*) (=*) =* | 11.68 | 26 | [nH+] (:*) :* | 14.14 |
| 5 | [N] (=*) #* | 13.60 | 27 | [O] (-*) -* | 9.23 |
| 6 | [N] 1 (-*) -*- -1 | 3.01 | 28 | [O] 1 -*- -1 | 12.53 |
| 7 | [NH] (-*) -* | 12.03 | 29 | [O] =* | 17.07 |
| 8 | [NH] 1 -*- -1 | 21.94 | 30 | [OH] -* | 20.23 |
| 9 | [NH] =* | 23.85 | 31 | [O-] -* | 23.06 |
| 10 | [NH2] -* | 26.02 | 32 | [o] (:*) :* | 13.14 |
| 11 | [N+] (-*) (-*) (-*) -* | 0.00 | 33 | [S] (-*) -* | 25.30 |

| | | | | | |
|----|-------------------|-------|----|-------------------|-------|
| 12 | [N+](-*)(-*)=* | 3.01 | 34 | [S]=* | 32.09 |
| 13 | [N+](-*)#* (e) | 4.36 | 35 | [S](-*)(-*)=* | 19.21 |
| 14 | [NH+](-*)(-*)-* | 4.44 | 36 | [S](-*)(-*)(=*)=* | 8.38 |
| 15 | [NH+](-*)=* | 13.97 | 37 | [SH]-* | 38.80 |
| 16 | [NH2+](-*)-* | 16.61 | 38 | [s](:*):* | 28.24 |
| 17 | [NH2+]=* | 25.59 | 39 | [s](=*)(:*):* | 21.70 |
| 18 | [NH3+]-* | 27.64 | 40 | [P](-*)(-*)-* | 13.59 |
| 19 | [n](:*):* | 12.89 | 41 | [P](-*)=* | 34.14 |
| 20 | [n](:*)(:*):* | 4.41 | 42 | [P](-*)(-*)(-*)=* | 9.81 |
| 21 | [n](-*)(:*):* | 4.93 | 43 | [PH](-*)(-*)=* | 23.47 |
| 22 | [n](=*)(:*):* (f) | 8.39 | | | |

(*) يمثل كل ذرة غير الهيدروجينية، (-) تمثل الروابط الفردية، (=) تمثل الروابط المزدوجة، (#) تمثل الروابط الثلاثية، (:*) تمثل الروابط العطرية؛ ويشير الرمز الذري بأحرف صغيرة إلى أن الذرة جزء من نظام عطري.

مؤشر TPSA هو مؤشر على قطبية الجزيء. كلما زادت قيمة TPSA، زادت قطبية الجزيء، مما يعني أنه يتمتع بقدرة أكبر على تكوين روابط هيدروجين مع الماء والجزيئات الأخرى ذات التي تمتلك قطبية. القيمة العالية لـ TPSA تشير إلى أن الجزيء هو أكثر قابلية للذوبان في الماء. قيمة عالية لـ TPSA قد تشير إلى صعوبة الجزيء في اختراق أغشية الخلايا، التي تتألف في الغالب من الدهون وبالتالي تكون مقاومة للماء.

الجزيئات التي تمتلك TPSA أقل من 140 Å² عادة ما تُعتبر لديها توافر فوي أفضل، حيث يُحتمل أن تعبر أكثر عبر الغشاء الدهني للخلايا القنوية.

الجزيئات التي تمتلك TPSA أقل من 90 Å² تُعتبر أكثر قابلية لاختراق الغشاء الخلوي عبر الانتشار السليبي، وهذا يشمل القدرة على اختراق الحواجز الحيوية مثل حاجز الدماغ الدموي. قيمة معتدلة لـ TPSA تعزز

الامتصاص عبر الخلايا القنوية بالانتشار السليبي. الجزيئات ذات قطبية كبيرة (TPSA عالية) قد تواجه صعوبة في اختراق الغشاء الخلوي، مما يقلل من امتصاصها. يمكن أن تؤثر قيمة TPSA أيضاً على توزيع الدواء في الجسم وقدرته على الإخراج. الجزيئات ذات القطبية العالية قد تُوزع بشكل أفضل في الأقسام المائية للجسم ويمكن إخراجها بسهولة أكبر عن طريق الكلى. وفقاً لمعادلة النموذج، يؤثر TPSA بشكل سلبي على النشاط المثبط، مما يعني أن تفضيل البروتين SGLT2 يتجه نحو الجزيئات ذات القطبية الأقل.

✓ تفسير الوصف $SpDiam_B(m)$:

متغيرات $SpDiam_B(m)$ تمثل قطر الطيف للجزيء في فضاء طوبولوجي معين، حيث يُعرف القطر الطيفي بأنه أطول مسافة بين نقطتين (ذرتين) في رسم بياني للجزيء، حيث تُعتبر الذرات نقاطاً والروابط الكيميائية هي الحواف. يعطي $SpDiam_B(m)$ فكرة عن "حجم" الجزيء من حيث أبعاده القصوى بين ذراته في النواحي الطوبولوجية، ويمكن أن يرتبط ذلك بتعقيد وتفرع الجزيء. هذا المتغير يتربط بشكل إيجابي مع فعالية مثبط SGLT2، مما يعني أن الجزيء ذو قيمة كبيرة لـ $SpDiam_B(m)$ قد يشير إلى حجم أكبر، أو تفرع أكثر، أو هيكل ممتد، مما قد يؤثر على قدرته على التفاعل مع الـ SGLT2. بالإضافة إلى ذلك، قد يشير ذلك إلى وجود سطح اتصال أكبر لهذا الجزيء مع الهدف البيولوجي، مما يزيد من إمكانية التفاعل معه.

✓ تفسير الوصفين $ATSC2e$ و $GATS7e$:

الوصفين $ATSC2e$ و $GATS7e$ هما عبارة عن أدوات يستخدمان لوصف الخصائص الإلكترونية والهيكلية للجزيء. وهما جزء من "واصفات الارتباط الذاتي ثنائية الأبعاد" ويتم حسابها من التمثيل الطوبولوجي للجزيء.

يرمز $ATSC2e$ إلى "Autocorrelation Topological Structure -lag 2 -weighted by Sanderson Electronegativity"

- A: Autocorrelation
- T: Topological
- S: Structure
- C: Weighted by Sanderson Electronegativity
- 2 : Lag (distance) de 2 bonds (liaisons)
- e : Électronégativité

يرمز GATS7e إلى " -lag 7 -weighted by Geometric and Topological Structure إلى " Sanderson Electronegativity

- GATS: Geometric and Topological Structure
- 7 : Lag (distance) de 7 bonds (liaisons)
- e : Électronégativité

يقيس واصف ATSC2e ارتباط الكهرو سلبية بين الذرات المفصولة برابطتين في البنية الطوبولوجية للجزيء.

الواصف GATS7e يقيس الارتباط بين الخواص الإلكترونية، خصوصاً الكهرو سلبية للذرات المفصولة بمسافة طوبولوجية تساوي سبعة روابط في التركيب الجزيئي. يتم تمثيل الجزيء كرمم بياني حيث تمثل العقد الذرات وتمثل الحواف الروابط بين الذرات. حساب ATSC2e :

نعتبر جميع الأزواج من الذرات المفصولة بالضبط باثنتين من الروابط (تأخير 2). تُوزن كل زوج من الذرات بنتيجة الكهرو سلبية المقاسة (وفقاً لمقياس ساندرسون). يتم بعد ذلك جمع المنتجات الموزونة للحصول على قيمة واصف ATSC2e . حساب GATS7e :

يتم قياس المسافة الطوبولوجية من حيث عدد الروابط الكيميائية بين أزواج الذرات. يتم أخذ جميع أزواج الذرات المفصولة بسبعة روابط بالضبط بعين الاعتبار. يتم وزن كل زوج من الذرات بنتيجة الكهرو سلبية وفقاً لمقياس ساندرسون. يتم بعد ذلك جمع المنتجات الموزونة للحصول على قيمة واصف

.GATS7e

ATSC2e يستخدم في تحليل الجزئيات، وهو يقيس كيفية توزيع الكهرو سلبية بين الذرات داخل الجزيء. يعتمد هذا القياس على العلاقة بين الذرات التي ترتبط ببعضها بروابط بينهما تسمى "روابط طوبولوجية" والتي يمكن أن تؤثر على الخصائص الكيميائية والبيولوجية للجزيء. بمعنى آخر، يساعد ATSC2e في فهم كيفية توزيع الشحنات الكهربائية داخل الجزيء، وكيف يؤثر ذلك على تفاعلاته مع الجزئيات الأخرى، مما يمكن أن يكون له تأثير على نشاطه البيولوجي وتأثيره على الكائنات الحية. يؤثر هذا الوصف سلباً على النشاط المثبط، وهذا يعني أن الجزئيات ذات قيمة ATSC2e الأعلى، أي الذرات المفصولة برابطتين، من هذه الجزئيات، لها فرق أكبر في الكهرو سلبية في المتوسط، مما يشير إلى وجود قطبية أكثر وضوحاً في أجزاء معينة من الجزيء، مما يؤثر سلباً على تفاعلاته مع الهدف البيولوجي (SGLT2).

يلتقط GATS7e معلومات حول توزيع الخصائص الإلكترونية على مسافة طوبولوجية طويلة نسبياً (سبعة روابط) في الجزيء. وهذا يمكن أن يكشف عن التفاعلات الإلكترونية طويلة المدى والتأثيرات الهيكلية. وفقاً لمعادلة النموذج، يرتبط ووصف GATS7e بشكل إيجابي بالنشاط المثبط لـ SGLT2. وهذا يعني أن الذرات المفصولة بسبع روابط، في الجزئيات ذات قيم GATS7e العالية، لديها اختلاف كبير في الكهرو سلبية في المتوسط، مما قد يشير إلى قطبية أكثر وضوحاً في أجزاء معينة من الجزيء، مما قد يؤثر على تفاعلاته الكيميائية والبيولوجية طويلة المدى.

✓ تفسير الوصف الجزيئي [O-O] F05:

يمثل الوصف [O-O] F05 عدد أزواج ذرات O-O المتصلة على خمسة مسافات طوبولوجية. على سبيل المثال $[O-O] = 2$ F05 إذا كان الجزيء يحتوي على زوجين من ذرات O-O متصلة على خمسة مسافات طوبولوجية.

يرتبط هذا الوصف بشكل إيجابي بالنشاط المثبط (وفقاً لنموذج المعادلة 01)، فكلما زاد عدد اتصالات O-O، زادت قوة التثبيط. يمتلك الجزيء.

4. حساب فعالية الجزيئات في المكتبة الكيميائية: تطبيق نموذج QSAR

$$pIC50 = - 4.17 + 2.29 \text{ SpDiam_B(m)} - 2.10 \text{ ATSC2e} + 2.86 \text{ GATS7e} + 0.531 \text{ F05}$$

$$[\text{O-O}] - 0.0200 \text{ TPSA(Tot)} - 0.150 \text{ ALOGP2 (المعادلة 1)}$$

بمجرد إنشاء واصفات الهياكل التي تتكون منها المكتبة الكيميائية، فإننا نطبق نموذج QSAR الذي تم تطويره مسبقاً، والممثل بالمعادلة 1:

تم توضيح أفضل 100 جزيء مرتبة، بترتيب تنازلي من حيث النشاط المثبط في الجدول 14.

الجدول 14: أفضل 100 مركب مرتبة بترتيب تنازلي لقيم pI50

| N° | Molécule | Activité prédite pI ₅₀ | N° | Molécule | Activité prédite pI ₅₀ | N° | Molécule | Activité prédite pI ₅₀ |
|----|-----------|-----------------------------------|----|-----------|-----------------------------------|----|-----------|-----------------------------------|
| 01 | 141485378 | 22.1242 | 35 | 68043875 | 9.5691 | 69 | 72490099 | 9.2478 |
| 02 | 118647829 | 21.6849 | 36 | 66691065 | 9.5691 | 70 | 45488067 | 9.2295 |
| 03 | 134469359 | 20.7867 | 37 | 140316789 | 9.5415 | 71 | 71768866 | 9.2251 |
| 04 | 80531966 | 15.8150 | 38 | 59278987 | 9.5244 | 72 | 66624951 | 9.2244 |
| 05 | 68338467 | 15.1426 | 39 | 57556393 | 9.5159 | 73 | 57556398 | 9.2165 |
| 06 | 58242567 | 14.8912 | 40 | 23654900 | 9.4983 | 74 | 45488037 | 9.2138 |
| 07 | 134469487 | 14.1046 | 41 | 57554584 | 9.4979 | 75 | 58242536 | 9.2109 |
| 08 | 134469489 | 13.1910 | 42 | 58507571 | 9.4976 | 76 | 59278970 | 9.2051 |
| 09 | 163747714 | 11.4237 | 43 | 54267074 | 9.4675 | 77 | 59279030 | 9.1895 |
| 10 | 65239340 | 11.0142 | 44 | 23581834 | 9.4602 | 78 | 59279089 | 9.1802 |
| 11 | 63743693 | 10.9068 | 45 | 167070325 | 9.4596 | 79 | 68509574 | 9.1792 |
| 12 | 63019737 | 10.8799 | 46 | 59278908 | 9.4497 | 80 | 25025406 | 9.1723 |
| 13 | 63743869 | 10.7096 | 47 | 24831634 | 9.4380 | 81 | 23654898 | 9.1643 |
| 14 | 170630394 | 10.6588 | 48 | 45488055 | 9.4352 | 82 | 113319538 | 9.1523 |
| 15 | 63020610 | 10.3718 | 49 | 153570005 | 9.4308 | 83 | 58507572 | 9.1368 |
| 16 | 155172046 | 10.3287 | 50 | 166969032 | 9.4269 | 84 | 59279100 | 9.1331 |
| 17 | 58507574 | 10.2698 | 51 | 144213135 | 9.4268 | 85 | 23654901 | 9.1108 |

| | | | | | | | | |
|----|-----------|---------|----|-----------|--------|-----|-----------|--------|
| 18 | 141485392 | 10.2311 | 52 | 58446437 | 9.3990 | 86 | 71768764 | 9.0925 |
| 19 | 68743793 | 10.0349 | 53 | 45488018 | 9.3868 | 87 | 129064413 | 9.0887 |
| 20 | 155129111 | 9.9738 | 54 | 24831479 | 9.3865 | 88 | 146349890 | 9.0846 |
| 21 | 66624898 | 9.7835 | 55 | 118242474 | 9.3725 | 89 | 58507585 | 9.0640 |
| 22 | 155172048 | 9.7677 | 56 | 59279021 | 9.3680 | 90 | 155172050 | 9.0620 |
| 23 | 80530458 | 9.7255 | 57 | 25024817 | 9.3647 | 91 | 143617412 | 9.0584 |
| 24 | 139354306 | 9.6711 | 58 | 59278942 | 9.3602 | 92 | 135360416 | 9.0572 |
| 25 | 134469577 | 9.6659 | 59 | 66989874 | 9.3530 | 93 | 76157078 | 9.0474 |
| 26 | 11531285 | 9.6571 | 60 | 59278909 | 9.3481 | 94 | 153570062 | 9.0435 |
| 27 | 142995848 | 9.6424 | 61 | 143617416 | 9.3332 | 95 | 66607936 | 9.0337 |
| 28 | 71498197 | 9.6258 | 62 | 45488025 | 9.3292 | 96 | 135360742 | 9.0285 |
| 29 | 118647674 | 9.6185 | 63 | 72239605 | 9.3128 | 97 | 76285627 | 9.0198 |
| 30 | 66690814 | 9.6124 | 64 | 76391747 | 9.3112 | 98 | 70479754 | 9.0163 |
| 31 | 155129104 | 9.6090 | 65 | 130316139 | 9.2956 | 99 | 59278983 | 9.0075 |
| 32 | 24831316 | 9.5842 | 66 | 46906366 | 9.2886 | 100 | 115785968 | 9.0047 |
| 33 | 81157609 | 9.5713 | 67 | 59278936 | 9.2824 | | | |
| 34 | 163701329 | 9.5691 | 68 | 113319563 | 9.2685 | | | |

1.4. انتقاء أفضل الهياكل الجزيئية

الجدول 15: الهياكل ثنائية الأبعاد لأفضل 10 مركبات تم اختيارها عن طريق الغرلة الافتراضية.

| الوزن الجزيئي g/mol | الاسم العلمي | البنية الجزيئية | معرف الجزيء | الرقم |
|------------------------|--|-----------------|-------------|-------|
| 462.7 | (R)-[5-chloro-2-(2-iodoethyl) phenyl]-[5-(1,3-dioxol-2-yl)-2-methylthiophen-3-yl] methanol | | 141485378 | 1 |
| 464.7 | [5-chloro-2-(2-iodoethyl) phenyl]-[5-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-methylthiophen-3-yl] methanol | | 118647829 | 2 |
| 494.7 | (3S, 4'S, 6'R)-5-[(5-chlorothiophen-2-yl) methyl]-6-fluoro-3'-iodo-6'-methylspiro [1H-2-benzofuran-3,2'-oxane]-4'-ol | | 134469359 | 3 |
| 345.64 | (5-bromo-4-chlorothiophen-2-yl)-(1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl) methanol | | 80531966 | 4 |
| 495.8 | (5S)-2-[3-[(5-bromothiophen-2-yl)-hydroxymethyl]-4-chlorophenyl]-6-(hydroxymethyl)-2-methoxyoxane-3,4,5-triol | | 68338467 | 5 |

| | | | | |
|-------|---|--|-----------|----|
| 449.7 | (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-[(5-bromothiophen-2-yl) methyl]-4-chlorophenyl]-6-(hydroxymethyl) oxane-3, 4,5-triol | | 58242567 | 6 |
| 455.4 | (3S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-bromo-5-[(5-ethylthiophen-2-yl) methyl]-6'-methylspiro [1H-2-benzofuran-3,2'-oxane]-3,4,5'-triol | | 134469487 | 7 |
| 439.4 | (3S, 3'R)-6-bromo-5-[(5-ethylthiophen-2-yl) methyl]-6'-methylspiro [1H-2-benzofuran-3,2'-oxane]-3',4'-diol | | 134469489 | 8 |
| 448.5 | (3S, 3'R, 5'S, 6'R)-6'-(hydroxymethyl)-5'-methoxy-5-[[4-(methyl-methylidene-oxo-λ ⁶ -sulfanyl) phenyl] methyl] spiro [1H-2-benzofuran-3,2'-oxane]-3',4'-diol | | 163747714 | 9 |
| 260.4 | 1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl-(4,5-dimethylthiophen-2-yl) methanol | | 65239340 | 10 |

5. خاتمة الفصل:

في هذا الفصل، استعرضنا بروتوكول الغربلة الافتراضية، حيث تم استخدام طريقة الانحدار الخطي المتعدد والحوارزيمات الجينية في تطوير النموذج. قمنا بتحديد أبعاد النموذج المطور باستخدام تقنية نقطة النهاية، ويتألف النموذج من ستة واصفات جزيئية (SpDiam_B(m)، ATSC2e، GATS7e، F05، [O-O]، ALOGP2، TPSA(Tot). إضافة الى تفسير الواصفات الجزيئية حيث تشير القيم العالية لمعاملات التحديد والقيم المنخفضة للانحراف المعياري إلى وجود ارتباط جيد بين النشاط والواصفات الجزيئية التي يتألف منها النموذج. تم تقييم الاستقرار والمتانة والقوة التنبئية للنموذج من خلال التحقق المتبادل، اختبار التوزيع العشوائي، والتحقق الخارجي. تؤكد النتائج التي تم الحصول عليها من التحقق موثوقية وقوة النموذج الناتج.

قمنا بجمع مكتبة كيميائية من قاعدة بيانات PubChem واستخدام نموذج QSAR لتوقع نشاط الجزيئات. بعد ذلك، تم ترتيب أفضل 100 جزيء بناءً على توقعات النشاط، واختيار أفضل 10 مركبات.

خاتمة عامة:

يظهر بوضوح أن استخدام التقنيات الحديثة في النمذجة الجزيئية، مثل الغرلة الافتراضية باستخدام نماذج QSAR، يمثل تطوراً هاماً في مجال تطوير الأدوية لعلاج مرض السكري. من خلال فهم عميق للعلاقة بين البنية الجزيئية للمركبات الكيميائية ونشاطها البيولوجي وهذا ما يمكننا من تسريع عملية اكتشاف الدواء وتطويره، مما يسهم في تحسين جودة الحياة للأشخاص المصابين بمرض السكري وتقليل مضاعفاته. إن إعداد هذه المذكرة سمح لنا بفهم أعمق لمرض السكري، الذي يمثل تحدياً كبيراً للعديد من المرضى حول العالم. بفضل هذه الجهود، حصلنا على نظرة شاملة حول هذا المرض، وتمكننا من التعرف على أنواعه المختلفة، والعوامل المسببة له، وأحدث استراتيجيات العلاج المبتكرة، بما في ذلك مثبطات SGLT2 التي أظهرت فعالية ملحوظة. تم استخدام طريقة الانحدار الخطي المتعدد والخوارزميات الجينية في تطوير النموذج.

قمنا بتحديد أبعاد النموذج المطور باستخدام تقنية نقطة النهاية، ويتألف النموذج من ست واصفات جزيئية (SpDiam_B(m)، ATSC2e، GATS7e، F05 [O-O]، ALOGP2، TPSA(Tot) تشير القيم العالية لمعاملات التحديد والقيم المنخفضة للانحراف المعياري إلى وجود ارتباط جيد بين النشاط والواصفات الجزيئية التي يتألف منها النموذج. تم تقييم الاستقرار والمتانة والقوة التنبؤية للنموذج من خلال التحقق المتبادل واختبار التوزيع العشوائي والتحقق الخارجي. تؤكد النتائج التي تم الحصول عليها من التحقق موثوقية وقوة النموذج الناتج.

تم تجميع مكتبة كيميائية من قاعدة بيانات PubChem وتطبيق نموذج QSAR للتنبؤ بنشاط الجزيئات الموجودة فيها. بعد ذلك، تم ترتيب أفضل 100 جزيء بناءً على توقعات النشاط، واختيار أفضل 10 مركبات من بينها.

وبناءً على ذلك، نطمح إلى أن تُؤخذ النتائج التي توصلنا إليها في هذه المذكرة بعين الاعتبار وتطبيقها تجريبياً عند تطوير الأدوية وذلك من أجل إيجاد أدوية واستراتيجيات علاجية لهذا المرض.

المراجع

- [1] A. Tentolouris, P. VlachakisORCID, E. Tzeravini,I.Eleftheriadou and N. Tentolouris (SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects) *Int. J. Environ. Res. Public Health* , 16(16), 2965). (2019)
- [2] A ,Kumar, R. Gangwar, A. A. Zargar, R. Kumar* and A. Sharma . (Prevalence of diabetes in India: review of the 10th edition of the IDF Diabetes) *Atlas. V20*, (1), 19 May,(2023).
- [3]R.R .Watson, B.B.dokken, (Glucose Intake and Utilization in Pre Diabetes and Diabetes Implications for Cardiovascular Disease) ,University of Arizona, Tucson, AZ, USA , Elsevier (2015)
- [4] P. Akshyaya , V. Shweta, V. Pravesh, S. Rishi (Review on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) in diabetes mellitus and heart failure) : *Journal of Family Medicine and Primary Care* 8(6):p 1855-1862, June (2019)
- [5]M. Karamanou, A . Protogerou, G. Tsoucalas, G. Androutsos, R. Karamanou ,M. Protogerou, A. Tsoucalas ,G. Androutsos ,G. Poulakou-Rebelakou ,E. (Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors). *World J Diabetes* 7(1):17 (2016)
- [6] Abdulfatai B. Olokoba, Olusegun A. Obateru, Lateefat B. Olokoba (Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends) *Oman Medical Journal* Vol. 27, No. 4: 269-273(2012)
- [7] بركات ل، لصب أ، مذكرة التخرج لنيل شهادة الماستر تأثير منقوع القرنفل على مرضى السكري [7] المصابين بكوفيد 19 جامعة الاخوة منتوري قسنطينة ص39، (2022)

قائمة المراجع

- د, مصطفى محمد شوا(كتاب الافاق الحديثة في دراسة ومعالجة مرض السكري)،شوا[8]
وشعاع .حلب ،الطبعة الأولى ، (2005)
- عبد الله احمد جنيد (كيف تعيش سعيدا بالرغم من داء السكري)،الطبعة 1دار الحكمة[9]
اليمالية ،صنعاء(1988)
- [10]Joanne B. Cole & Jose C. Florez(Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications) Nature Reviews Nephrology volume 16, pages377–390
(2020)
- [11] Y. Wu, Y. Ding, Y. Tanaka and W .Zhang(Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention International Publishe) 11(11) (2014)
- [12] العيساوي عبد الرحمان (الصحة النفس جسدية، دار الراتب الجامعية لبنان ،ط.1 (2000) [12]
- [13] عطوف محمد ياسين (الأمراض السيكوسوماتية) الأمراض النفس جسدية ، منشورات جسون[13]
الثقافية ، لبنان،ط(1988)
- [14] منير لطفي (كتاب سكر داء ودواء) , مؤسسة شروق للترجمة والنشر, دار البدر للنشر[14]
والتوزيع الطبعة الثانية،187صفحة.(2015) .
- [15] I.J Med Res.(Know the signs and symptoms of diabetes) 140, November
pp 579-581(2014)
- [16] Ducat, L., Philipson, L. H., & Anderson, B. J.(The mental health comorbidities of diabetes). *JAMA*, 312(7), 691-692. (2014).
- [17] American Diabetes Association. (Standards of Medical Care in Diabetes—2023.) *Diabetes Care*.Supplement_1 46 :S1-S19(2023)

- [18] A, Artasensi, A, Pedretti, G, Vistoli, and L, Fumagalli, (Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs) *Molecules* 2020, 25(8), (1987)
- [19] A. M. Dirir, M. Daou, F. Ahmed, Yousef & Lina F. Yousef (A review of alpha-glucosidase inhibitors from plants as potential candidates for the treatment of type-2 diabetes) 21(4): 1049–1079 (2022)
- [20] Int. J. Environ. Res. Public Health, 16, 2965, (2019)
- [21] Bauduceau, B., Monnier, L. (Impact des nouvelles classes d'antidiabétiques sur le risque cardiovasculaire dans le diabète de type 2, in: Diabète et Maladies Cardiovasculaires), 1. pp. 42–49. (2019)
- [22] Imam, S.K., (Diabetes: A New Horizon and Approach to Management, in: Glucose Intake and Utilization in Pre-Diabetes and Diabetes). USA, pp. 29. (2015)
- [23] Charbonnel, B. (Les nouveaux traitements du diabète). Arch Mal Coeur Vaiss Prat 14–20. (2018)
- [24] A.-J. Scheen (Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique) Médecine des maladies Métaboliques Belgique - Mars - Vol. 9 - N°2, (2015)
- [25] Y. Wu, Y. Ding , Y. Tanaka and W. Zhang (Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention) nt. J. Med. Sci., Vol. (11) , 1185-1200, (2014)
- [26] PubChem قاعدة بيانات

- [27] A.-J. Scheen (Perspectives dans le traitement pharmacologique du diabète de type 2 pour les 10 prochaines années) Médecine des maladies Métaboliques Belgique - Mars - Vol. 12 - N°2, (2018)
- [28] S. M. Paul, D. S. Mytelka, C. T. Dunwiddie, C. C. Persinger, B. H. Munos, S. R. Lindborg, (How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge) Mar;9(3):203-14, (2010)
- [29] O. abd-el-ali, (automédication à l'officine dans la région de l'orientale (enquête auprès 121 pharmacies), université Mohammed V, (2010)
- [30] Mémoire de Projet de Fin d'études Master (ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES DES MEDICAMENTS) (Vitamine C, Paracétamol, Neurovit) Université de 08 Mai Guelma (1945)
- [31] N, MOORE, M, MOLIMARD, A, F, K, LATRY, F, HARAMBURU Ghada M, -SALAME, K, TITIER (Pharmacologie générale), Université Victor se galen - Bordeaux 2, (2006).
- [32] G. Samuelsson, G. Drugs of Natural Origin: A Treatise of Pharmacognosy. Swedish Pharmaceutical Press. (2004).
- [33] D. zineb. B. oussama. mémoire du projet du fin d'étude 2ème master (Etude de l'effet des conditions de stockage sur la stabilité d'un médicament du système cardiovasculaire Mono-Tildiem 300 mg LP) Université 08 mai 1945 Guelma - (2017)
- [34] P. LECHAT, . Pharmacologie médicale. 3ème Edition Masson .page 6,7, (1978)

- [35] J. Owens, Nat. Rev. (Determining druggability) Drug Discov, 6, , 187. (2007)
- [36] N. Moitessier, P. Englebienne, D. Lee, J. Lawandi, C.R. Corbeil, Br. J. Pharmacol, (Towards the development of universal, fast and highly accurate docking/scoring methods: a long way to go) 153, 7–26. (2008)
- [37] G. Vistoli, A. Pedretti, B. Testa, (Assessing drug-likeness – what are we missing) Drug Discov. Today, 13, , 285–294. (2008)
- [38] J. Waszkowycz, B. Perkins, T. D. J. Sykes, R. A. Li, IBM Syst. J, (Large-scale virtual screening for discovering leads in the postgenomic Era) 40, 360–376. (2001)
- [39] K.H. Bleicher, H. Bohm, K. Muller, A.I. (Alanine, Nature reviews Drug discovery), 2, 369–378, (2003)
- [40] Tudor I Oprea , Hans Matter (Integrating virtual screening in lead discovery) Aug;8(4):349-58, (2004)
- [41] K. Roy, P. P. Roy, and J. T. Leonard, Chem. Cent. J, 2(S1) p. P9. (2008)
- [42] N. Naceiri, Mrabti and M. Elhallaoui, (QSAR study and molecular docking of benzimidazole derivatives as potent activators of AMP-activated protein kinase)Univ. Sci, 11(1), 18–39. (2017)
- [43] L. J. de Campos and E. B. de Melo, J. Mol. Struct (SMILES-based 2D-QSAR and similarity search for identification of potential new scaffolds for development of SARS-CoV-2 MPRO inhibitors) 1141, 252–260, (2017)

- [44]K. Roy and R. Narayan Das, Curr. Drug Metab, (A review on principles, theory and practices of 2D-QSAR) 15 (4), 346–379.(2014)
- [45]J. G. Topliss and R. J. Costello, J. Med. Chem,(Chance correlations in structure-activity studies using multiple regression analysis) 15(10), 1066–1068. (1972)
- [46]A. Golbraikh and A. Tropsha, J. Mol. Graph.(Beware of q²) Model, 20(4), 269–276 , (2002)
- [47] R. Mukkamala, R. Kumar, S. K. Banerjee,(Synthesis of Benzyl C-Analogues of Dapagliflozin as Potential SGLT2 Inhibitors) .Indrapal Singh Aidhen European Journal of Organic Chemistry(12)P 1828-1839(2020).
- [48]www.minitab.com