



# تصميم الأدوية اعتمادا على البرامج الحاسوبية Computer Aided Drug Design (CADD)

د. زين العابدين خضار  
كلية الصيدلة - جامعة تشرين

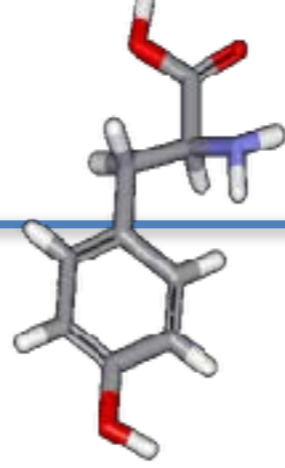
# المقدمة : اكتشاف الدواء وتطويره

اختيار المرض



تحديد البروتين  
المسؤول عن المرض  
دور البروتين في الآلية  
الإمراضية

إيجاد مركبات فعالة  
على الهدف



التجارب قبل  
السريية

التجارب السريرية  
(10 years)



FDA approval



# المقدمة : اكتشاف الدواء وتطويره

Drug development

Drug discovery

(مركب رأس Lead compound  
السلسلة): أول مركب يبدى فعالية على  
الهدف

اكتشاف  
lead

تحديد  
الهدف

# المقدمة : اكتشاف الدواء وتطويره

Drug development

Drug discovery

تحسين Lead :  
الوصول إلى مركبات  
أكثر فعالية وانتقائية

تحسين  
lead

اكتشاف  
lead

تحديد  
الهدف

# المقدمة : اكتشاف الدواء وتطويره

Drug development

Drug discovery

تجارب  
قبل سريرية

تحسين  
lead

اكتشاف  
lead

تحديد  
الهدف

اختبارات السمية: In-vitro, In-vivo

تحديد الجرعات السامة ✓

تحديد الجرعة القاتلة ✓

# المقدمة : اكتشاف الدواء وتطويره

Drug development

Drug discovery

تجارب  
سريرية

تجارب  
قبل  
سنتية

تحسين  
lead

اكتشاف  
lead

تحديد  
الهدف

Phase I : متطوعين أصحاء

✓ مصير الدواء ومستقبلاته

✓ مأمونية الدواء

# المقدمة : اكتشاف الدواء وتطويره

Drug development

Drug discovery

تجارب  
سريرية

تجارب  
قبل  
سرية

تحسين  
lead

اكتشاف  
lead

تحديد  
الهدف

Phase II : متطوعين مرضى

الفعالية العلاجية ✓

الحرآك الدوائية ✓

# المقدمة : اكتشاف الدواء وتطويره

Drug development

Drug discovery

تجارب  
سريرية

تجارب  
قبل  
سلسلة

تحسين  
lead

اكتشاف  
lead

تحديد  
الهدف

متطوعين مرضى، عدد أكبر Phase III :

التأثيرات الجانبية ✓

الجرعة المثلى ✓



# المقدمة : اكتشاف الدواء وتطويره

البدء بدراسة واصطناع عدد كبير من المركبات

فلترة المركبات خلال مراحل تطوير الدواء

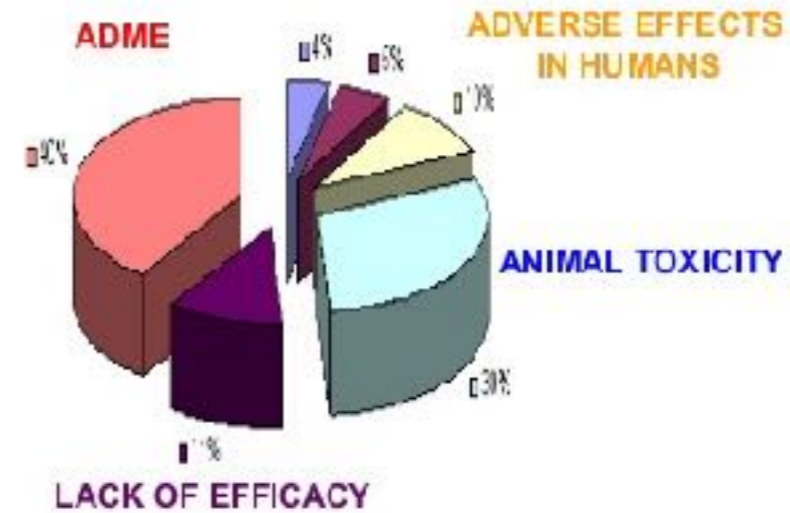
مركب واحد يصل إلى السوق

مكلفة (2.5 بليون دولار)

طويلة (حوالي 18 سنة)



## CAUSES OF FAILURE IN DRUG DEVELOPMENT



# CADD: **C**omputer **A**ided **D**rug **D**esign

أهمية CADD approaches:

دراسة عدد كبير من المركبات دون الحاجة لإصطناعها ✓

تقليل الكلفة

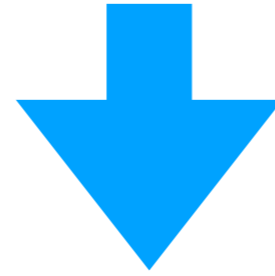


اختصار الجهد والوقت

# CADD: **C**omputer **A**ided **D**rug **D**esign

أهمية CADD approaches:

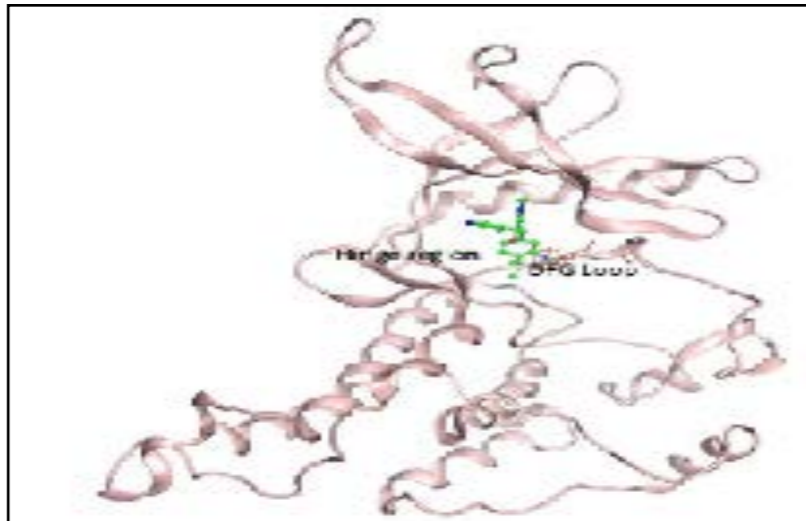
الكشف عن 60% من أسباب فشل الدواء في الدراسة السريرية



تقلل عدد المركبات التي يجب اصطناعها لكي تدخل في التجارب السريرية

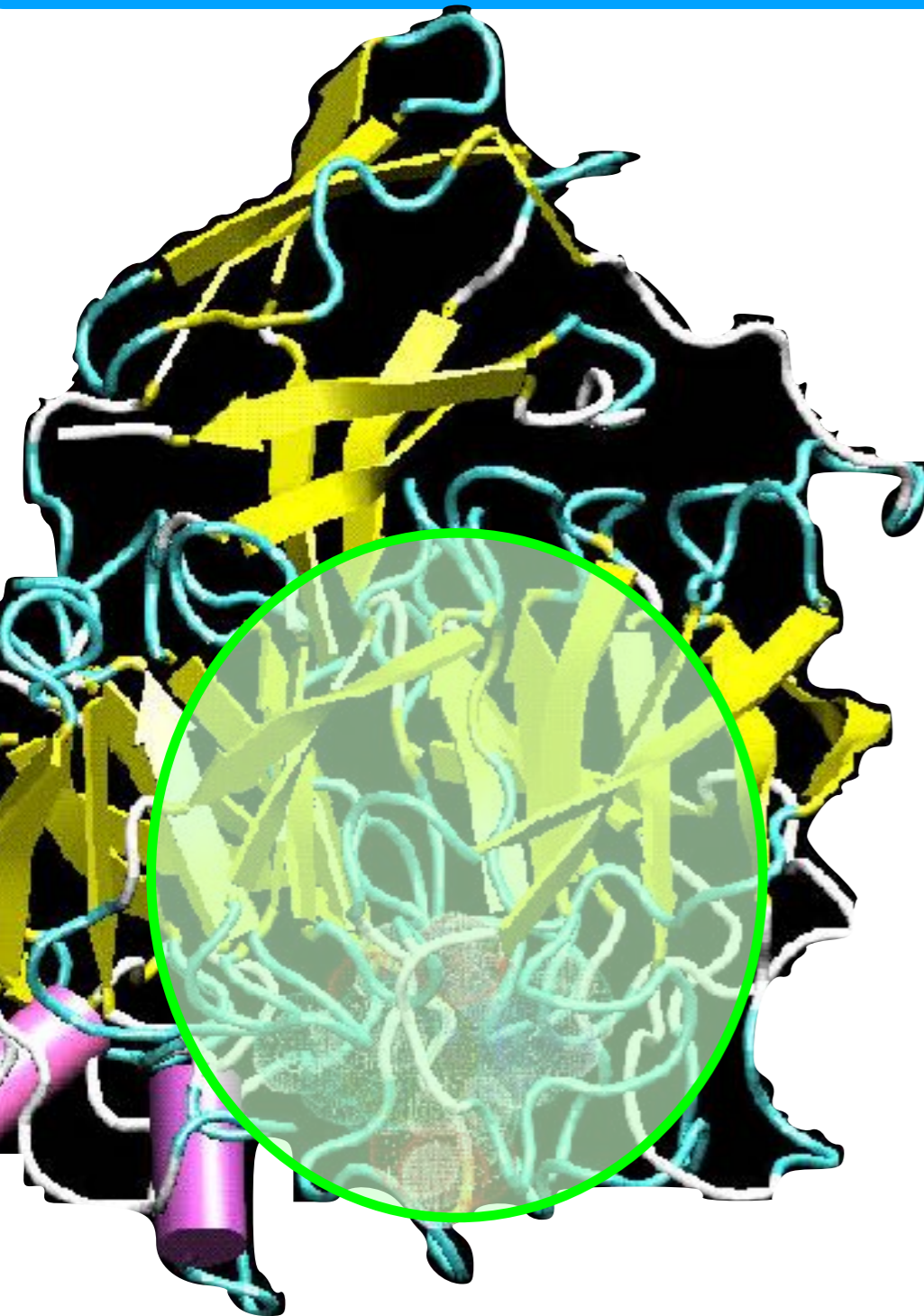
# CADD: **C**omputer **A**ided **D**rug **D**esign

## Structure Based CADD



البنية البلورية ثلاثية الأبعاد للبروتين الهدف

# Structure Based CADD



البنية البلورية للبروتين

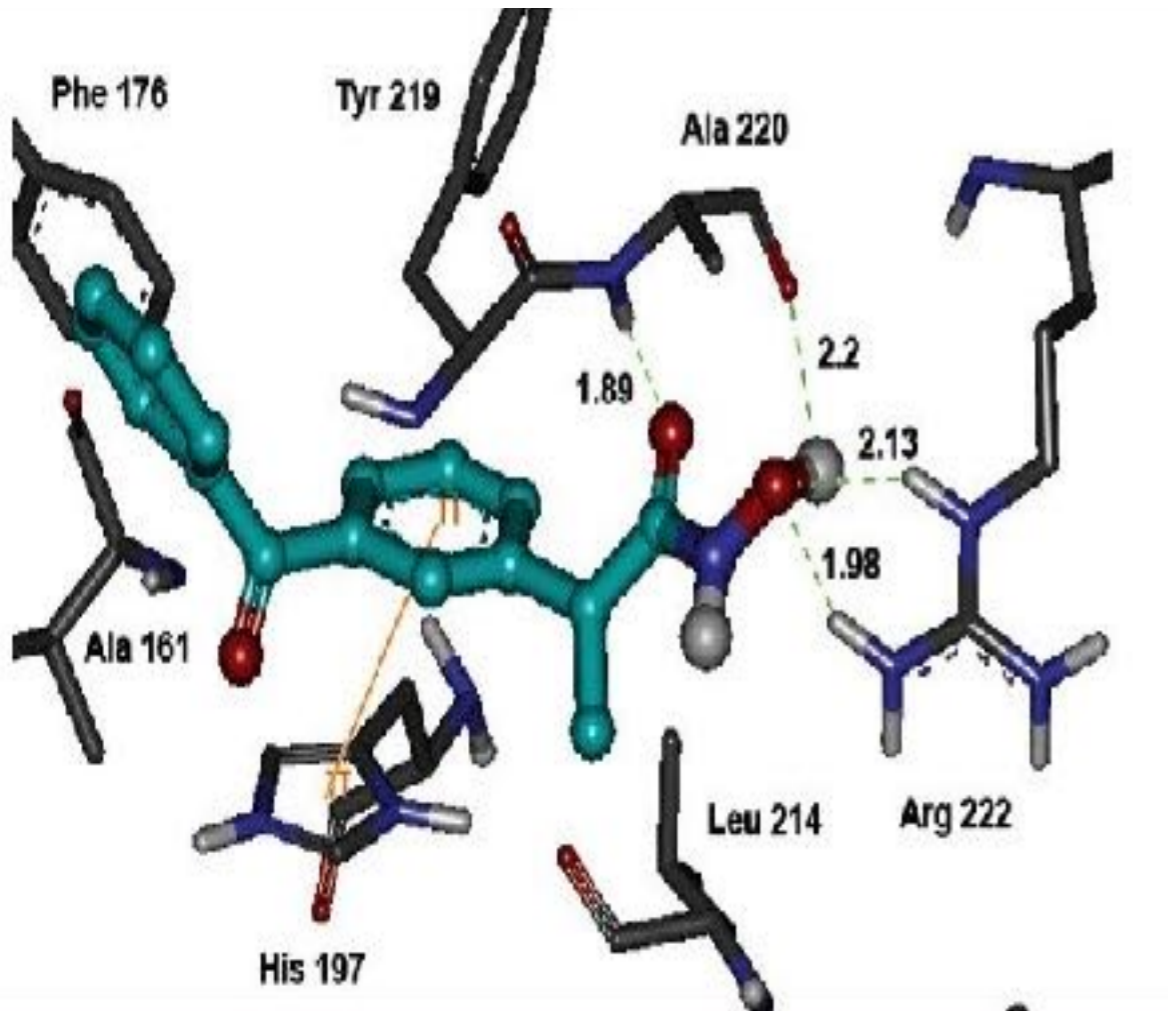
توضع فراغي محدد لسلسلة الأحماض الأمينية

الموقع الفعال: مكان ارتباط الركيزة الطبيعية



# Structure Based CADD

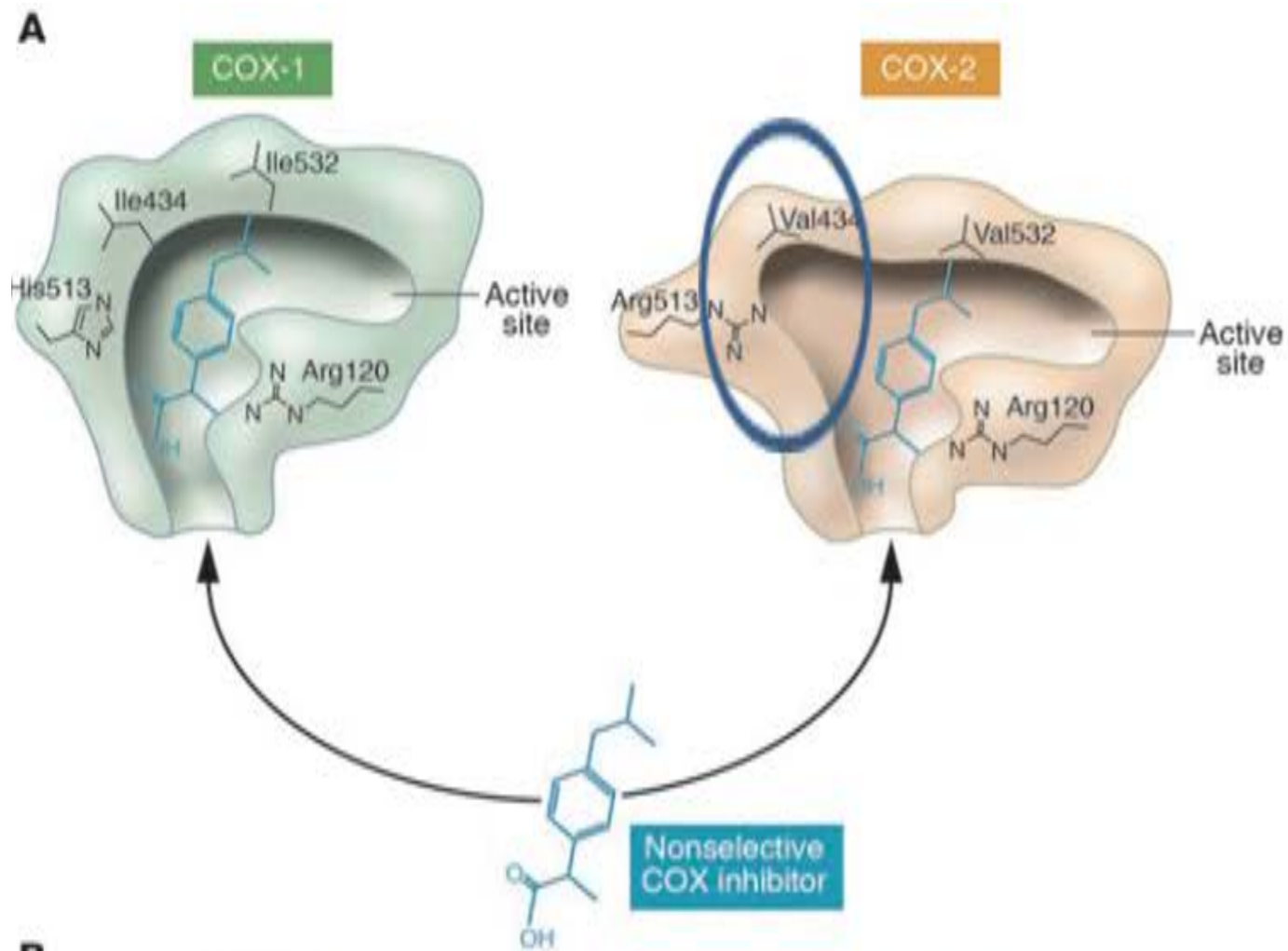
## البنية البلورية للبروتين



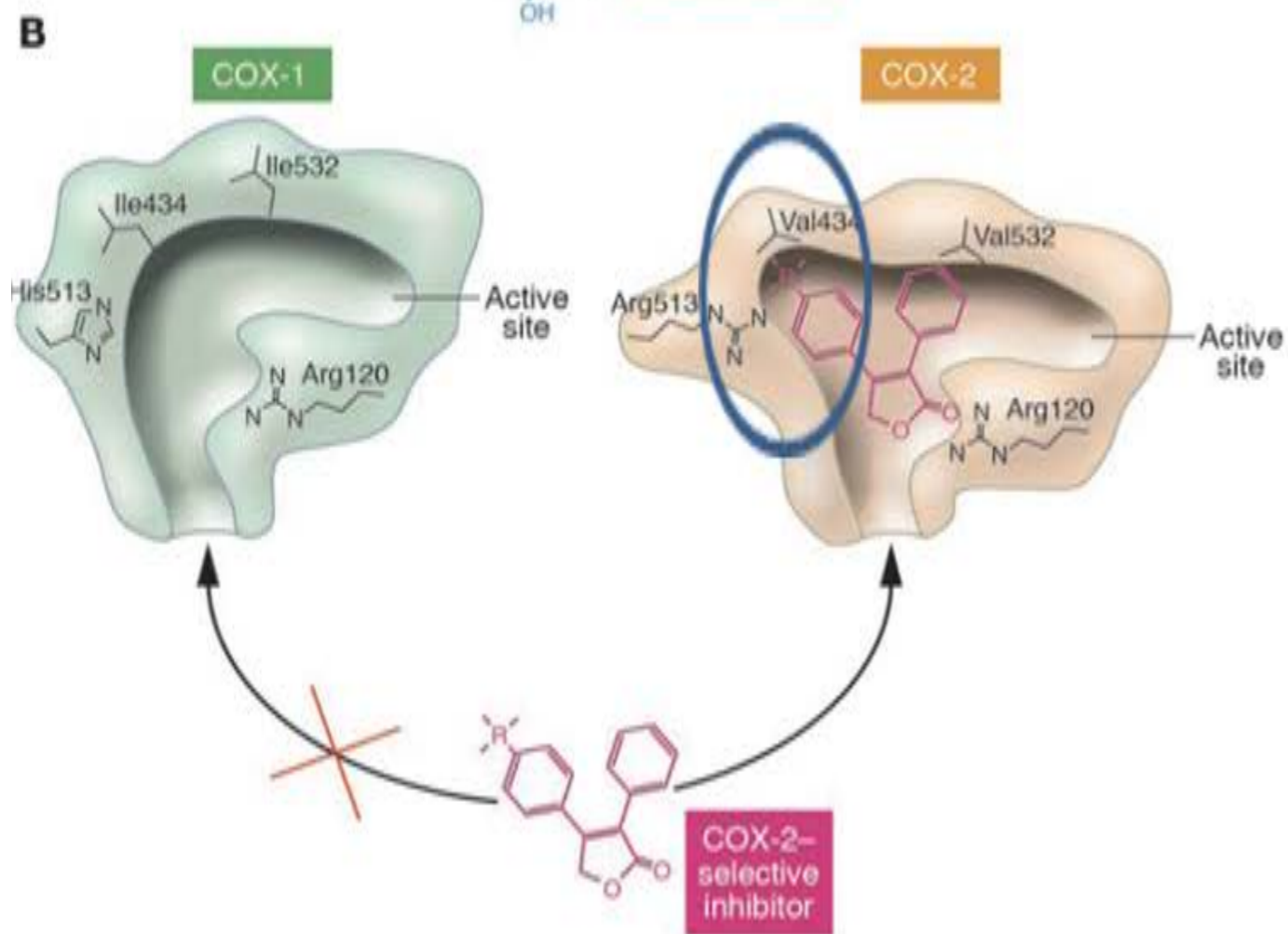
توضع فراغي محدد لسلسلة الأحماض الأمينية

الموقع الفعال: مكان ارتباط الركيزة الطبيعية

مجموعة من الأحماض الأمينية هدف للمركبات  
الدوائية



البنية البلورية للبروتين



✓ الانتقائية

✓ تأثيرات جانبية أقل

# Structure Based Process

الحصول على البنية البلورية للبروتين الهدف

موقع Protein Data Bank (PDB):

- عزل البروتينات، تصوير أشعة X
- البنى البلورية لمعظم البروتينات البشرية
- موقع مجاني



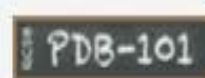


An Information Portal to 111241 Biological Macromolecular Structures

Search by PDB ID, author, macromolecule, sequence, or ligand

Go

Advanced Search | Browse by Annotations



Summary

3D View

Sequence

Annotations

Seq. Similarity

3D Similarity

Literature

Biol. & Chem.

Methods

Links

# HUMAN ERYTHROPOIETIN, NMR MINIMIZED AVERAGE STRUCTURE

## 1BUY

Display Files

Download Files

Download Citation

DOI:10.2210/pdb1buy/pdb

### Primary Citation

**NMR structure of human erythropoietin and a comparison with its receptor bound conformation.**

Cheetham, J.C., Smith, D.M., Aoki, K.H., Stevenson, J.L., Hoeffel, T.J., Syed, R.S., Egrie, J., Harvey, T.S.

Journal: (1998) Nat.Struct.Biol. 5: 861-866

PubMed: 9783743

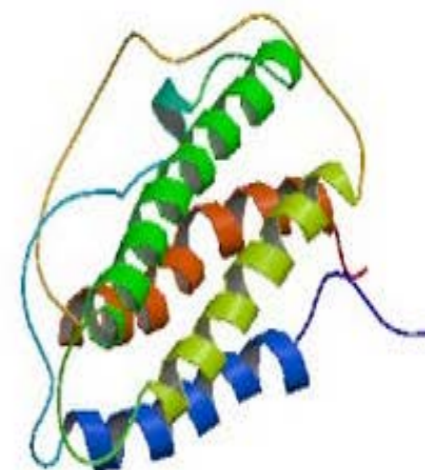
DOI: 10.1038/2302

Search Related Articles in PubMed

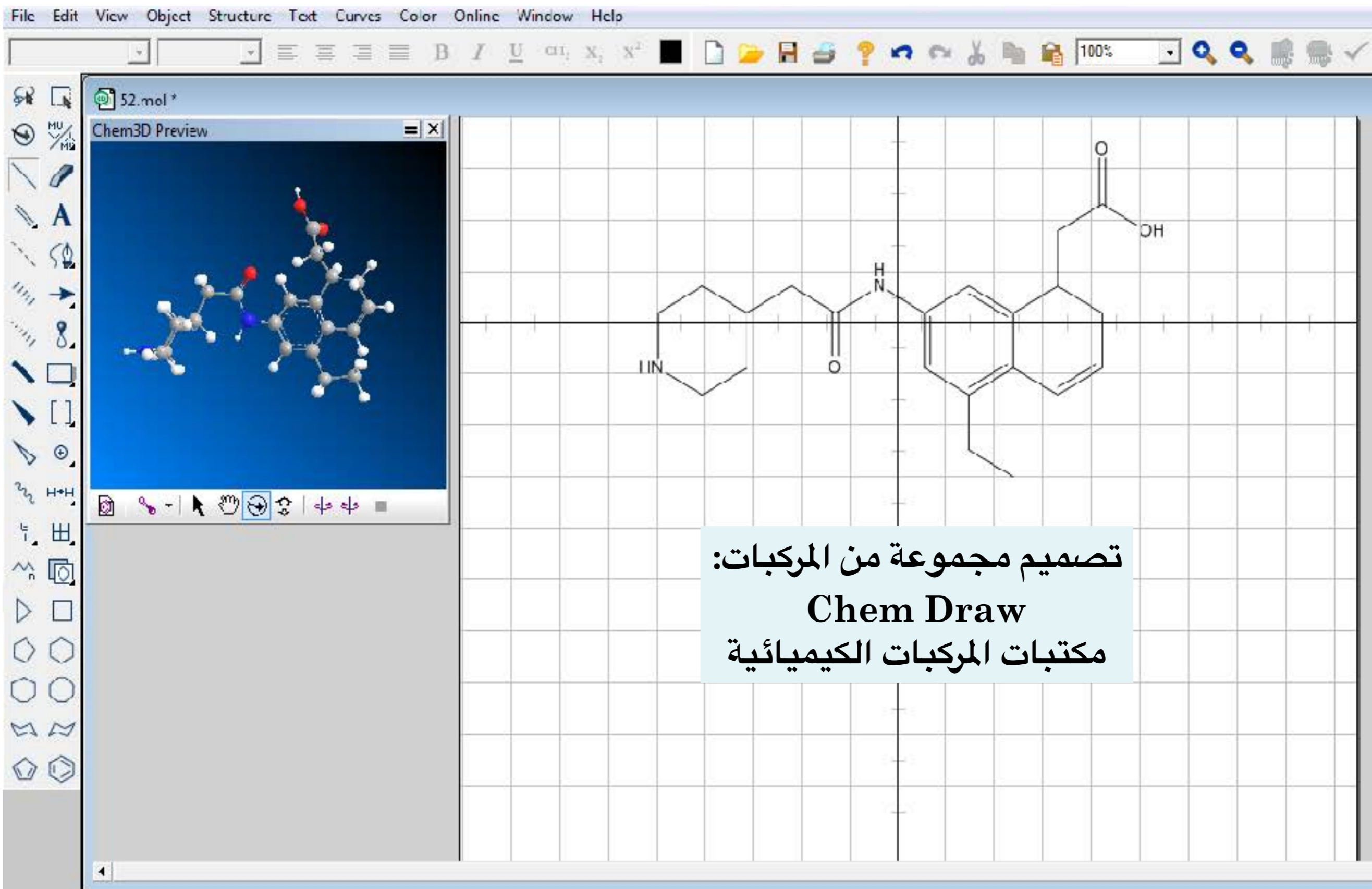
PubMed Abstract:

The solution structure of human erythropoietin (EPO) has been determined by nuclear magnetic

### Structure Image



# Structure Based Process



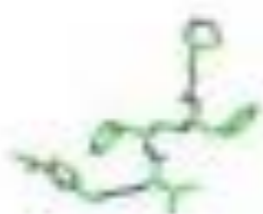
# Structure Based Process

## Ligand Docking

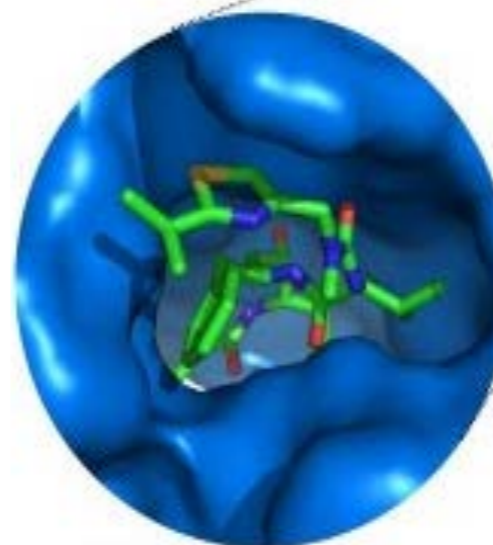
إرساء Ligand ضمن الجيب الفعال  
إيجاد التوضعات الفراغية المحتملة  
( طاقة الارتباط )

Binding site

Ligand



Complex

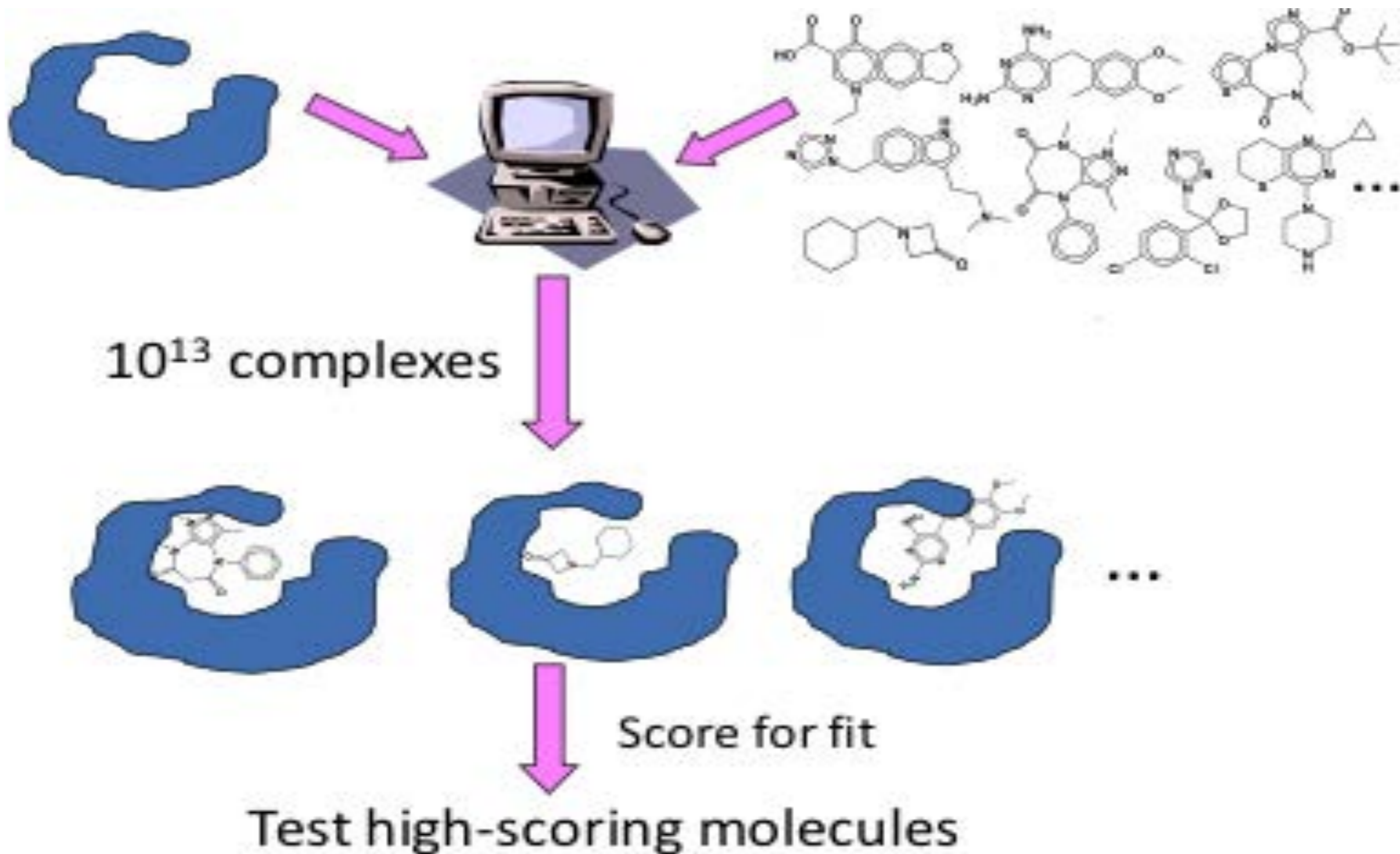


التنبؤ بالتوضع الفراغي الأفضل (الأقل طاقة)  
دراسة طريقة ارتباط المركب (الإلفة)



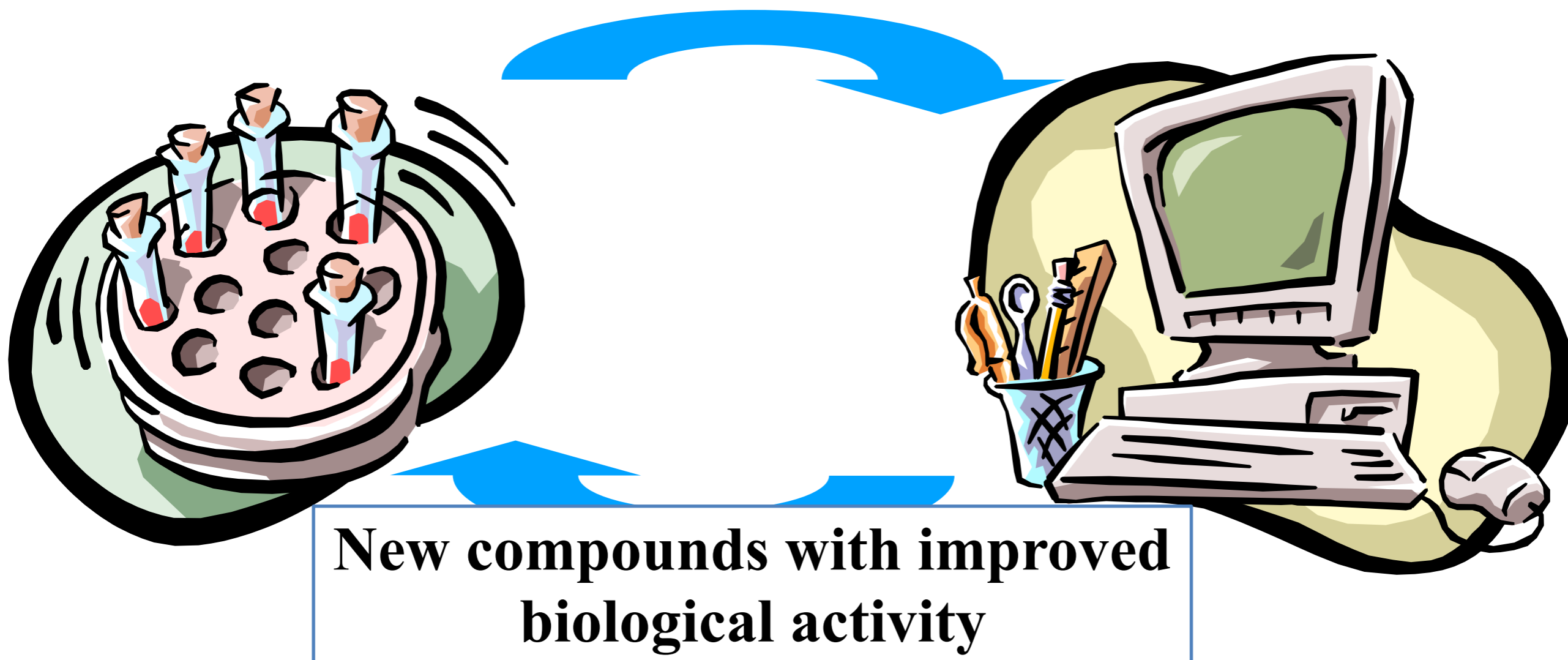
# Structure Based Process

## Ligand Docking



# Structure Based Process

**Compounds + expected biological activity**



**New compounds with improved biological activity**

## الخلاصة

- عملية تطوير الدواء طويلة ومستهلكة للوقت والمال
- دور هام في كل مراحل اكتشاف تطوير الدواء، مع تقليل للوقت والكلفة CADD
- وصول عدد من المركبات الدوائية المطورة باستخدام CADD إلى السوق الدوائية

## الخلاصة

Drug	The usage
Captopril	مثبط للأنزيم المحول للأنجيوتنسين
Indinavir	مثبط لبروتياز فيروس الإيدز
Aliskiren	مثبط للرينين
Dorzolamide	مثبط لكربونيك أنهيدراز

## المراجع

- **Computer aided drug design approaches in designing anti-cancer inhibitors, University of Gothenburg, 2016.**
- **An overview of computer aided drug design, Comineus University, 2015.**
- **An Introduction to Medicinal Chemistry, Fifth edition, 2013**
- **Computer- based drug design of various heterocyclic compounds having anti-cancer activity, SciMedCentral, 2017.**
- **Anti-cancer drug development, Pharmaceutical perspectives of cancer therapeutics, USA, 2009**
- **Medicinal chemistry and drug design, Intechopen.com, 2012**
- **Pharmacophore models and pharmacophore based virtual screening, MDPI, Austria, 2015**