

# پیش‌بینی سمیت دارو بر اساس خواص شیمیایی

دکتر محمود قاضی خوانساری، رضوان زنده‌دل

## مقدمه

امروزه طراحی یک مولکول با ویژگی مشخص توجه بسیاری از داروسازان را به خود جلب کرده است. برای این منظور روش حدس و خطا به کار می‌رود و گاهی با تشخیص جایگاه‌های فعال پروتئین یا ساختار لیگاندی مورد نظر مولکول خاصی با بالاترین فعالیت طراحی می‌شود اما همیشه ایجاد ساختاری با بالاترین فعالیت مفید نیست چون بیشتر اوقات این مولکول‌های بسیار فعال بسیار سمی نیز هستند. بنابراین، تشخیص سمیت مواد شیمیایی قبل از آن که به صورت تجربی آزمایش شوند، زمان و هزینه تحقیقات را کاهش می‌دهد (۱).

در سال ۱۸۹۳، Richard مشاهده کرد که خاصیت مخدری بعضی از آلکالوئیدها با میزان حلالیت آنها در آب رابطه معکوس دارد. در سال ۱۹۵۱، یکی دیگر از محققان متوجه شد که بین میزان رشد یک گیاه و غلظت مشتقات فنوکسی استیک اسید با دانسیته الکترونی متفاوت ارتباط وجود دارد به طوری که ترکیبات با دانسیته

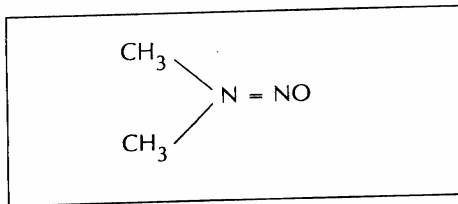
الکترونی کمتر سبب تحریک رشد گیاه می‌گردند (۲). این یافته‌ها ایده پیش‌بینی فعالیت و سمیت ترکیبات را بر اساس ساختار شیمیایی تقویت نمود.

## عوامل مؤثر بر سمیت

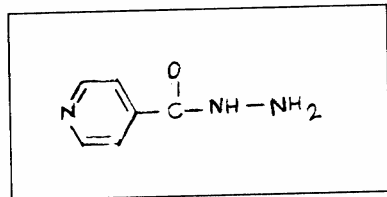
نحوه بروز اثر یک ترکیب شیمیایی به دو عامل وابسته است:

- ۱- اثرات بدن بر سم شامل جذب، توزیع، متابولیسم و دفع.
- ۲- اثرات سم بر بدن به معنی تأثیر سم بر جایگاه هدف.

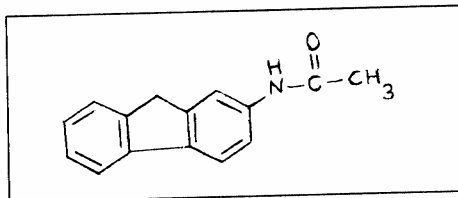
اگر ترکیب سمی جذب و توزیع خوبی داشته باشد و کمتر دفع گردد یا با کارآیی بالاتر به محل اثر خود متصل گردد سمیت آن افزایش می‌یابد. لازمه جذب و توزیع داروها عبور از سد غشای سلول است، بخش اصلی ساختار غشای سلول فسفولیپید می‌باشد که ساختاری غیر قطبی دارد، بنابراین مواد غیر قطبی که در چربی بهتر حل می‌شوند، جذب و توزیع بالاتری دارند. از طرفی،



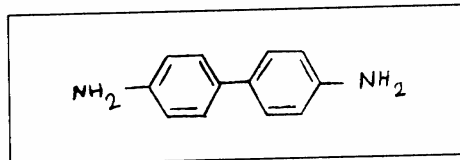
دی‌متیل N-نیتروز آمین



ایزونیازید



آمینواستیل فلورن



بنزیدین

در همه مولکولهای مذکور متابولیت سمی یک گروه هیدروکسی بر روی عامل آمین دار است به طوری که با هیدروکسیلاسیون آمینواستیل فلورن و بنزیدین و دمتیلاسیون دی‌متیل نیتروز آمین متابولیت فعال حاصل می‌شود. از طرفی، گروه هیدروکسی ترک کننده شیمیایی مناسبی می‌باشد و با اتصال به گروههای استیل یا سولفونیل در واکنشهای فاز II متابولیسم،

دفع آنها کمتر است چون بعد از ترشح توپولی در کلیه‌ها به راحتی بازجذب می‌شوند و به جریان خون برگشت می‌کنند.

### افزایش حلالیت ترکیبات در چربی

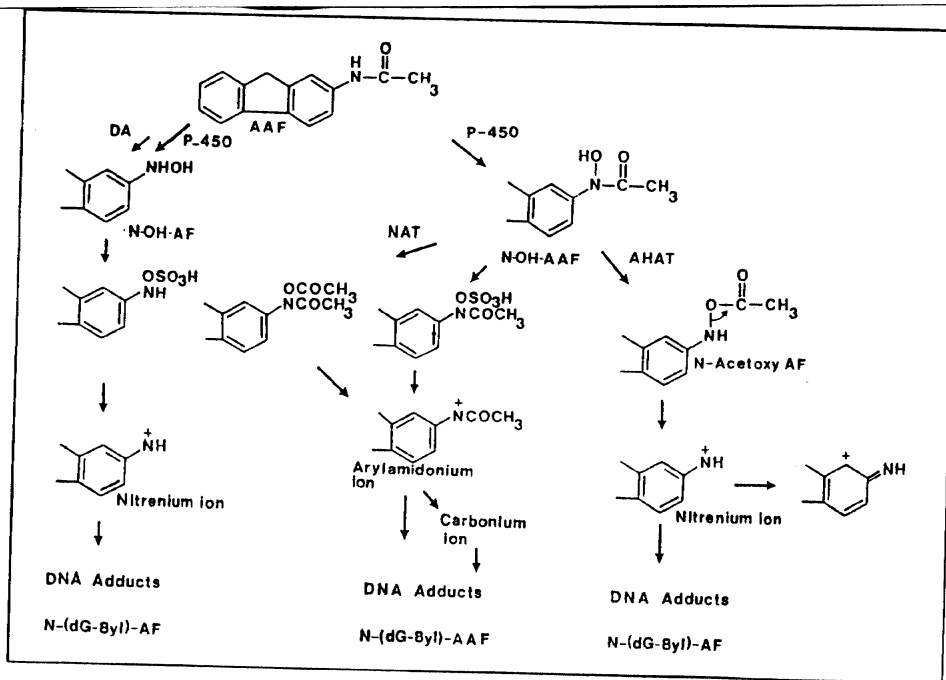
۱- تشکیل شکل‌های باردار در یک مولکول سبب کاهش حلالیت آن در چربی می‌گردد. بنابراین، وجود گروههایی مثل  $\text{NH}_2$ ،  $\text{COOH}$  و  $\text{OH}$  که در pHهای متفاوت باردار می‌گردند سبب کاهش حلالیت وابسته به pH می‌شوند، مثلاً گروه  $\text{NH}_2$  در pH قلیایی و گروههای  $\text{COOH}$  و  $\text{OH}$  در pH اسیدی چون شکل مولکولی دارند بهتر از غشای سلول عبور می‌کنند در نتیجه مؤثرتر عمل می‌نمایند (۳).

۲- وجود دانسیته الکترونی غیر مستقر در یک مولکول مثل بنزن سبب کاهش حلالیت آن ماده در چربی می‌گردد چون این دانسیته غیر مستقر مثل یک بار اضافی در مولکول عمل می‌کند و مانع از نزدیک شدن آن به مولکولهای غیرقطبی در سطح غشا می‌گردد. حال اگر در چنین مولکولهایی استخلافی الکترون کشنده همچون هالوژن و نیترو وجود داشته باشد، دانسیته الکترونی آزاد را بر روی خود مستقر می‌کند و سبب بالا رفتن حلالیت آن ماده در چربی می‌گردد و در نهایت سمیت چنین ترکیباتی افزایش می‌یابد (۳، ۴).

### سمیت داروها در مرحله متابولیسم

اکثر ترکیبات شیمیایی به خودی خود سمی نیستند ولی بعد از متابولیسم، متابولیت‌های سمی به وجود می‌آورند. به عنوان مثال، متابولیت ترکیبات زیر کارسینوژن قوی می‌باشند (۵).





متابولیت‌های فعال

یک ترک کننده شیمیایی مناسب مثل OH.  
۲- وجود گروهی با قابلیت رزونانس.

### سمیت داروها در مرحله اتصال مولکول به جایگاه هدف

وقتی ترکیب سمی به بافت هدف خود رسید از سه طریق ممکن است عمل کند:  
۱- پیوند با DNA که سبب موتاژنیسیته می‌گردد.  
۲- اثر بر اجزای سلولهای بافتی که به دو صورت امکان پذیر می‌باشد:

الف- پیوند با ماکرومولکولهای مختلف موجود در سلول مثل پروتئینها، هیدراتهای کربن و لیپیدها که در نهایت به نکروز منتهی می‌گردد.  
ب- شباهت با اجزای موجود در بافت هدف و

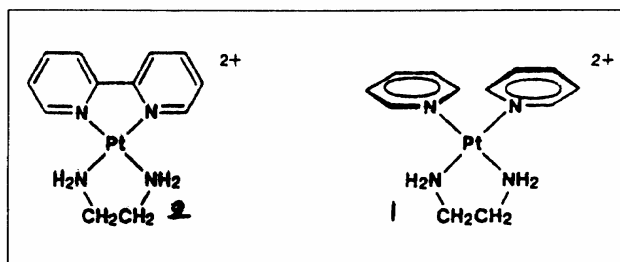
امکان جداسدن از مولکول را پیدا می‌کند و ترکیبات الکتروفیل فعالی مثل یونهای کربونیم و نیترونیم را به وجود می‌آورد (شکل ۱).

یونهای کربونیم و نیترونیم با جایگاههای نوکلئوفیلی در اسیدهای نوکلئیک یا پروتئینها واکنش می‌دهد و سبب آسیب می‌گردند.

مسأله مهم دیگر این است که در تمامی ترکیبات مذکور با وجود حلقه بنزنی یا بند دوگانه امکان پخش بار الکتریکی در متابولیت فعال فراهم شده است که سبب پایداری و باقی ماندن متابولیت‌های فعال و سمی آنها می‌گردد (۳).

به طور خلاصه می‌توان گفت دو عامل سمیت این ترکیبات را افزایش می‌دهند:

۱- وجود گروهی مثل نیتروژن برای قرار گرفتن



(بین لایه‌ای) Inter Calation

پیوند وجود بار مثبت در مولکول الزامی است.  
**۳ - Inner Sphere binding:** تعدادی از یونهای فلزی آب دار مثل ترکیبات نقره و جیوه با بازهای DNA پیوند کووالانسی می‌دهند (۴).

### بر هم کنش مواد شیمیایی با بافتها

وجود ساختارهای نوکلئوفیل در ساختار پروتئینها و هیدراتهای کربن، آنها را جایگاه مناسبی جهت پیوند می‌سازد مثلاً وجود گروههای سولفیدی در سیستئین و متیونین پروتئینها و گروههای هیدروکسی در قندها آنها را جهت واکنش‌پذیری مناسب کرده است. جنتامایسین ترکیب دارویی است که به علت تجمع در کلیه‌ها سبب آسیب کلیوی می‌گردد. از طرفی، دارای پنج گروه آمینی قابل یونیزه در pH اسیدی است که با بخش آنیونی فسفولیپیدها در غشای توپولی پیوند می‌یابد و سمیت آن ارتباط مستقیم با تعداد گروههای آمینی قابل یونیزه دارد (۳).

پیش‌بینی سمیت براساس مدل QSAR (Quantitative Structure activity relationship) با بررسی عوامل شیمیایی که در مراحل عمل یک ماده موثر است، ارتباط بین فعالیت بیولوژیکی با دو واقعیت مهم غیرقابل انکار می‌باشد:

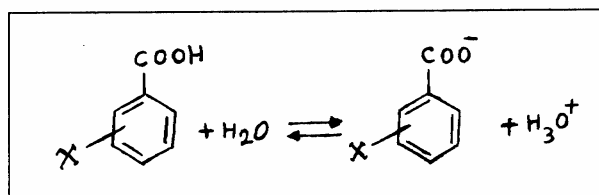
تداخل با عمل رسپتورها و کانالهای سلولی.  
**۳- پیوند با آنتی‌بادیها** که سبب واکنشهای حساسیت‌زایی می‌گردد (۳).

### بر هم کنش مواد شیمیایی با مولکولهای DNA

**۱ - Inter Calation (بین لایه‌ای):** در این حالت مولکول با قرار گرفتن بین جفت باز همسایه در مولکول DNA با آنها پیوند واندروالس می‌دهد، که جهت قرار گرفتن بین دو مارپیچ مولکول DNA لازم است مولکول مسطح باشد.

در شکل [۲] دو کمپلکس از Pt وجود دارد که از لحاظ فرمول شیمیایی بسیار شبیه هستند. در فرمول [۱] به دلیل دو دندانهای بودن لیگاند مولکول مسطح است ولی در مولکول (۲) ممانعت فضایی در دو لیگاند تک‌دندانهای پیریدین ساختاری غیر مسطح به وجود آورده است و آزمایشهای تجربی، غیر سمی بودن فرمول [۲] را تأیید می‌کنند.

**۲ - Outer Sphere (کره خارجی):** ساختار مارپیچ DNA به دلیل داشتن بار منفی اکسیژن در گروه فسفات با بارهای مثبت بر هم کنش الکترواستاتیک می‌دهد. بنابراین، جهت این نوع



فرمول (معادله Hammett)

به دست می آید:

$$\sigma_x = P_{ka}(\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}) - P_{ka}(\text{XC}_6\text{H}_4\text{COOH})$$

به نظر می رسد اگر X یک گروه الکترون

گیرنده نسبت به هیدروژن باشد ثابت تعادل اسیدی افزایش می یابد، چون X دانسیته الکترونی اسید کربوکسیلیک را می کاهد و سبب پایدار شدن گروه باردار در حالت واسطه می گردد، در نتیجه  $\sigma_x$  منفی می شود.

Hammett مشاهده کرد که  $\log ka$  به ازای

استخلافهای مختلف با  $\sigma_x$  ارتباط مستقیم دارد و ضریب ثابت آن با P مشخص می گردد که به دما، نوع حلال و شرایط آزمایش وابسته است و به همین دلیل ثابت واکنش نامیده می شود.

P و  $\sigma$  ثابت هایی هستند که اثرات الکترونی

استخلاف را مشخص می کنند. به این ترتیب جدول هایی طراحی شد که P و  $\sigma$  به ازای استخلافهای متفاوت مشخص گردیدند (۸).

#### پیش بینی لیئوفیلیسیته یک مولکول (معادله Hansch)

با توجه به ساختار غشای سلول و مدل موزاییکی غشا می توان گفت که شاخه های آلکیلی موجود در ساختار چربیهای غشا آزادانه حرکت می کنند در نتیجه غشا مثل یک هیدروکربن مایع عمل می کند و با توجه به سیال بودن هیدروکربنها

۱- لیئوفیلیسیته (رسیدن دارو به محل اثر)

۲- فاکتورهای الکترونیکی (اثر دارو بر محل اثر) (۲).

با پیش بینی دو عامل مذکور برای یک ترکیب سمی فعالیت آن مشخص می گردد. در مدل مذکور میزان سمیت ترکیبات شناخته شده بررسی و نزدیکی آن با مقادیر تجربی مشخص می شود. در صورت نزدیکی مقادیر تجربی و مقادیر محاسبه شده این اطلاعات به صورت بانک در اختیار متخصصان قرار می گیرد تا امکان مقایسه با ترکیبات جدید فراهم گردد (۵، ۷).

#### پیش بینی اثرات الکترونی (معادله Hammett)

Hammett فرض کرد اثرات الکترونی یک استخلاف در ترکیبات آلی مختلف یکسان است. بنابراین، اگر عددی جهت استخلاف مورد نظر در یک واکنش استاندارد طراحی شود برای همه موارد قابل استفاده است (۲).

Hammett واکنش هیدرولیز اسید بنزوئیک در آب با دمای ۲۵ درجه سانتی گراد را به عنوان استاندارد انتخاب نمود به طوری که پیشرفت آن با وسیله ثابت تعادل اسیدی مشخص گردد.

قدرت گروه X برای افزایش هیدرولیز اسید بنزوئیک با  $\sigma$  مشخص می شود و از معادله زیر

بردن ثابتهای P و  $\sigma$  و  $K'$  و  $K''$  و K و  $\pi$  می‌توان مقدار NOAEL (No observed activity effect level) یا LD<sub>50</sub> و... را به دست آورد.

### پیش‌بینی سمیت مشتقات ۲ - فوریل اتیلین بر اساس ساختار الکترونی

مشتقات ۲ - فوریل اتیلین اثرات ضد میکروبی و ضد سرطانی بالایی دارند. اکثر این مشتقات در موقعیت ۵ بر روی حلقه فورانی دارای گروه نیترو می‌باشند (شکل ۳). بنابراین فکر می‌کردند گروه نیترو در ایجاد خواص ضد میکروبی این ترکیبات نقش بسزایی دارد. از طرفی، در سال ۱۹۷۰ گزارش شد که گروه نیترو در ترکیبات آروماتیک، به خصوص نیترو فوران، خواص موتاژنیسته و کارسینوژن دارد. یک مساله مهم این است که موقعیت گروه نیترو بر روی اسکلت ساختار فوریل اتیلین در نحوه عمل آن بسیار مؤثر می‌باشد به طوری که وجود گروه نیترو روی کربن شماره ۵ حلقه خاصیت سرطانزایی آن را تقویت می‌کند، در حالی که ترکیباتی که نیترو در کربن  $\beta$  بند دوگانه دارند موتاژن نمی‌باشند. این واقعیتها با توجه به ساختار الکترونی مولکولها قابل توجیه است.

استرادا با محاسبه بار الکترونی ۱۲ مشتق از این ترکیب نشان داد (شکل ۳) که متوسط بار موجود بر گروه نیترو در موقعیت ۵، ۰/۰۴۴۷ - می‌باشد، در حالی که بار منفی بر روی گروه نیترو در  $\beta$  سه برابر کمتر و ۰/۱۲۴۸ - می‌باشد. وجود بار کمتر بر روی NO<sub>2</sub> - 5 آنرا احیاپذیرتر می‌سازد و در نتیجه راحت‌تر رادیکال فعال به وجود می‌آورد. به همین ترتیب با تعیین انرژی پایین‌ترین سطح اربیتالهای پر نشده در مورد

در ساختار چربیهای غشا، میزان حلالیت ماده در یک محلول هیدروکربنی معادل میزان عبور ماده از غشا می‌باشد (۲).

Hansch متوجه شد که قدرت مستقیم یک ماده بین ۱ - اکتانل و آب شباهت زیادی با حلالیت ماده در غشای سلول دارد.

$$P = \frac{[\text{Compound}]_{\text{oct}}}{[\text{compound}]_{\text{aq}}^{(1-\alpha)}}$$

مقدار P در دمایی با تغییرات ۵ درجه سانتی گراد تقریباً ثابت است.

Hansch با کمک معادله Hammett یک ضریب ثابت برای تأثیر استخلافهای شیمیایی بر لیپوفیلیسته تعریف نمود (۷).

$$\pi = \log P_X - \log P_H$$

$P_H$  ضریب تقسیم ماده در ۱ - اکتانل و آب بدون ماده استخلافی و  $P_X$  ضریب تقسیم ماده استخلاف در ۱ - اکتانل و آب می‌باشد.

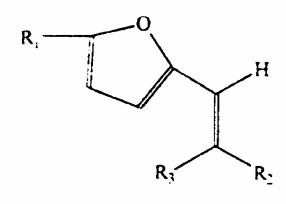
کولاندر مشخص نمود برای رسیدن به غلظت مشخصی از یک ماده در سلول بین غلظت و میزان ضریب تقسیم رابطه زیر برقرار است:

$$\log 1/c = -K(\log P)^2 + K'(\log P) + k''$$

بنابراین با قراردادن  $\pi$  به جای P در معادله فوق میزان اثریک استخلاف در لیپوفیلیسته پیش‌بینی می‌گردد. اگر کارایی یک ترکیب سمی با  $\log 1/c$  مشخص گردد با توجه به این که فعالیت بیولوژیک یک ترکیب معادل مجموع اثرات الکترونی و لیپوفیلیسته آن ترکیب است، ارتباط زیر حاصل می‌گردد (۸، ۷، ۵):

$$\log 1/c = -K\pi^2 + K'\pi + K'' + P\sigma$$

با استفاده از اصل QSAR و نحوه به کار



No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
1	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H
2	H	NO <sub>2</sub>	H
3	Br	COOCH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>
4	NO <sub>2</sub>	COOCH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>
5	H	COOCH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>
6	NO <sub>2</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
7	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
8	NO <sub>2</sub>	COOCH <sub>3</sub>	CN
9	H	COOCH <sub>3</sub>	CN
10	Br	COOCH <sub>3</sub>	CN
11	NO <sub>2</sub>	CN	CN
12	H	CN	CN
13	NO <sub>2</sub>	COOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

شکل ۲

احتمال موثر بودن مشتقات ۲- فوریل اتیلن را فرموله نمود.

$$Y = 12.26E_{LUMO} + 15.68 \Sigma Q - 13.88$$

$\Sigma Q$  = کل بار الکترونی مولکول

$Y$  = احتمال سرطانزا بودن ترکیبات

در جدول زیر درستی معادله مذکور با مقادیر تجربی مقایسه شده است (شکل ۴).

مشتقات نیترودار نشان داد که تمایل آنها برای جذب الکترونی بالاتر است.

مقدار متوسط انرژی پایین‌ترین سطح

اربیتالهای پر نشده  $E_{LUMO}$  برای مولکولهای با

NO<sub>2</sub>-5، ۲/۱۹۰۴- و برای مولکولهای دیگر

۱/۵۹۷۲- می‌باشد. استرادا با ارتباط دادن

مقادیر مذکور بر اساس مدل‌های آنالیز خطی



Results of the classification of 2-furylethylenes as mutagenic or non-mutagenic according to the model (1)

No.	Prob. mutagenic	Prob. not mutagenic	Predicted	Observed
1	99.8	0.2	+	-
2	0.1	99.9	-	-
3	5.2	94.8	-	-
4	99.98	0.02	-	-
5	0.3	99.7	-	-
6	97.3	2.7	-	-
7	99.5	0.5	-	-
8	99.99	0.01	-	-
9	0.7	99.3	-	-
10	3.2	96.8	-	-
11	99.99	0.01	+	-
12	2.5	97.5	-	-
13	24.7	75.3	-	-

Compound in an external prediction data set.

شکل ۴

منابع:

- Gombar V. Computer-assisted toxicity assessment: Criteria for acceptance, [www.netsci.org/science/special/feature05.html](http://www.netsci.org/science/special/feature05.html). 1998: 1-7.
- Richard B. The organic chemistry of drug design and drug action. First ed. London: academic press. 1992: 23-48.
- Timbrell J. Principles of biochemical toxicology. second ed. London: Taylor & Francis. 1991: 285-324.
- Ernesto E. Structure - mutagenicity relationship in 2 - furyl ethylene derivatives molecular orbital study of the role of nitro groups. *Mut Res.* 1998; 420: 67-75.
- Klopman G. Toxicity estimation by chemical substructure analysis. Tox II program. *Toxicol letters.* 1995; 79: 145-155.
- Nicholas F. Transition metal complexes as drugs and chemotheropetic agent. First ed. London: Kluwer academic; 1989: 8-40.
- Masahiro N. Toxicity prediction of chemical basedon structure activity relationship. *Toxicol letters.* 1998; 102-103: 627-629.
- Howard M. Structure and reactivity in organic chemistry. second ed. USA: Oxford; 2000: 27-34.
- Yin-Tak W. David Y. Development of structure activity relationship rules for predicting carcinogenic potential of chemical. *Toxicol letters.* 1995; 79: 219-228.
- Marie G. Interactive effects of three structurally different poly chlorinated biphenyls in a rat liver tumor promotion Bioassay. *Toxicol Appl pharmacol.* 1998; 152: 153-165.