

أدوية الكمبيوتر

د. هشام سليمان أبو عودة

كان يجلس أمام شاشة الكمبيوتر التي امتلأت بالدوائر الملونة والنقاط المضيئة والأسهم التي تبدو كالعاب نارية في ليلة مظلمة. إن هذه الألوان والأضواء والنقاط التي تتلأل وتتحرك وتتسابق على الشاشة ما هي إلا تمثيل لجزيئين كيميائيين وتنظيم ذراتهما في الفراغ وروابطهما الكيميائية وحقول الإلكترونات من حولهما... لمس الرجل القابع أمام الشاشة أحد الأزرار وداعب مفتاحاً آخر، فأخذ الجزيئان في الدوران إلى الأمام وإلى الخلف حتى التصق أحدهما بالآخر...

هذا الرجل هو أحد العلماء في مجال الصيدلة وبالتحديد في مجال الكيمياء الصيدلانية وأحد المتخصصين في حقل الأحياء الجزيئية. إنه يحاول اكتشاف الكيفية التي يتحد بها جزيء البروتين في الجسم البشري مع جزيء الدواء، بالإضافة إلى اكتشاف العلاقة بين التركيب الكيميائي للدواء وفعالته العلاجية.

علاقة الكمبيوتر بالدواء

لقد بنيت معظم الاكتشافات الدوائية على مشاهدات جاءت بالصدفة في المختبر أو المستشفى أو في برامج المسح الطبي التي تنطوي على التقويم الأحيائي لمركبات كيميائية تم تشييدها في المختبر أو تم استخلاصها من المصادر الطبيعية. فمنذ القدم كان الإنسان يجرب ويستكشف المصادر المحيطة به مثل سم الأفاعي ونباتات الغابة أملاً أن يجد علاجاً لإصابته والأمه، وكان تطوير الدواء يعتمد على التجربة والخطأ والكثير من الحظ.. وكان الإنسان لا يدري شيئاً عن الكيفية التي يقوم بها الدواء في علاج المرض، ولكن التقدم الحديث في مجالات العلوم الطبية والأحيائية بجميع تخصصاتها خلال العقود الزمنية الماضية عمق من فهمنا للعمليات الأحيائية التي تتم داخل جسم الإنسان على الرغم من

أن ما نعرفه عن الأسس الجزيئية للأحداث الأحيائية التي تتعلق بالأمراض ما زال محدوداً. كما أن ما نعرفه عن التركيب الجزيئي للدواء وعلاقته بالسمية وعمليات الاستقلاب وحركية الدواء داخل الجسم قليل جداً.

وبصورة عامة، فإن الدواء يحدث الأثر العلاجي المطلوب وذلك بأن يتحد مع جزيئات رئيسة في الوسط الإحيائي لها وظيفة تنظيمية هامة في العضو أو النسيج الحي... وقد أطلق على مثل تلك الجزيئات اسم المستقبل (receptor) ويسمى البعض (المُتقبل)، ويعتقد بأن هذه الجزيئات هي من مكونات الخلية البشرية بحيث يكون لها قابلية كيميائية معينة وتركيب كيميائي خاص.. ويعتقد بعض العلماء الإنزيمات (الخمائر) واحدة من هذه المستقبلات، إلا أن المستقبلات قد تكون غالباً من محتويات غشاء الخلية أو من مكونات الخلية ذاتها.. ويشبه العلماء عملية اتحاد جزيء الدواء مع المستقبل بالمفتاح والقفل حيث يعدون الدواء المفتاح الذي يتناسب تماماً مع القفل (أي المستقبل) وبالتالي يحدث الأثر العلاجي المطلوب، ولكل وظيفة من وظائف الجسم المختلفة المستقبل أو المستقبلات الخاصة بها والتي تدخل في العمليات الأحيائية، ولهذا فإن شكل جزيء الدواء وتركيبه الكيميائي وخواصه الأخرى هي التي تحدد إمكان

إرتباطه مع المستقبل. ويستطيع العلماء أن يتنبأوا بذلك من دراسة معادلات الميكانيكا الكمية (Quantum mechanics) .. فعلى سبيل المثال، يعرف العلماء أن دواء الإيثيديوم (Ethidium) يرتبط بالحامض النووي DNA ويمنع تكاثره، ولهذا فإن هذه الصفة قد تمكن من استعمال الدواء في مكافحة السرطان.

بعد ذلك قام علماء الأحياء الجزيئية ببناء نماذج للجزيئات الكيميائية من البلاستيك والحديد والأسلاك، وقد استوحى العالم المشهور لينوس بولنج (Linus Pauling) نموذج البلاستيكي للحامض النووي DNA من اكتشاف العالم واطسون (Watson) لترتيب هذا الحامض والمعروف على شكل لولب ثنائي مزدوج (double-helix) .. وشرح العلماء بعد ذلك في بناء نماذج مماثلة للمركبات الكيميائية المختلفة، ولكن تلك النماذج كانت كبيرة الحجم وتنوء تحت ثقل وزنها وتحتاج إلى دعائم صلبة للمحافظة على شكلها وتوازنها وللإبقاء على المسافات بين الذرات

الجزيئية لمعالجة توزيع الإلكترونات في الجزيئات المعزولة أو الداخلة في التفاعل . كما تحتوي الأنظمة على طرق تحريك وإدارة المركب على الشاشة لمعرفة مدى تطابقه مع المُستقبل . وعلى خطوات أخرى للتعرف على أفضل أشكال الارتباط معه وخصوصا في مواقع النشطة (أي القابلة للارتباط مع الدواء) ... ومن أبرز أنواع النماذج التي ظهرت في هذه البرامج ما يلي -

● النماذج الخطية

وهي أبسط أنواع النماذج على الإطلاق ، وفيها يتم تمثيل جزيء الدواء بوساطة خطوط تمثل الروابط الكيميائية بين الذرات. ورغم بساطتها فإنها ما زالت أكثر الأنواع شيوعا حتى الآن لسهولة عرضها على جميع أنواع شاشات الكمبيوتر ولإمكان معرفة مدى تطابق الجزيئات المختلفة بعضها مع البعض الآخر.

● نماذج الكرات والخطوط

وتختلف عن السابقة في إضافة كرات لتمثيل الذرات في الجزيء مع الاحتفاظ بالخطوط لتمثيل الروابط بينها ، ولكل كرة لون وحجم محدد يختلف باختلاف نوع الذرة.

● النماذج الفراغية

ويتم فيها تمثيل الذرة بكرة يعتمد قطرها على نوع الذرة كالسابق ولكن يتم اختيار نصف القطر بحيث يتطابق مع نصف القطر المحسوب بوساطة القوى الفيزيائية الموجودة بين كل ذرة والذرات القريبة منها والذي يطلق عليه في العادة اسم نصف قطر فان در فالس (Van der Waals) . وهكذا فإن الكرات تتقاطع بعضها مع بعض وبالتالي لا تظهر خطوط الروابط الكيميائية في الجزيء.

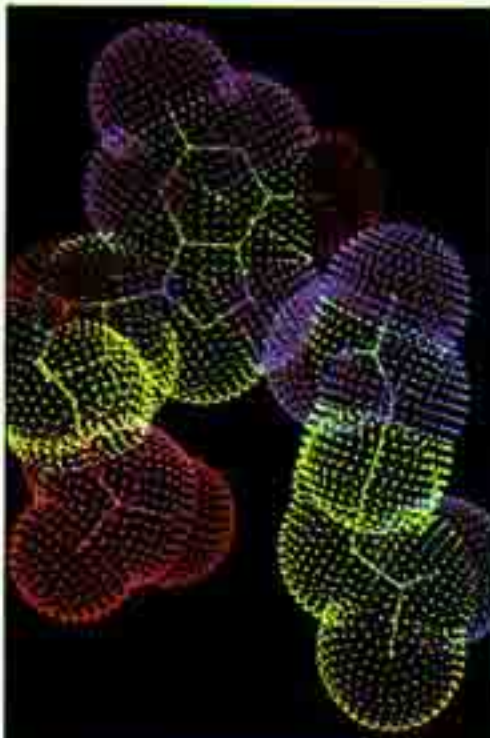
● نماذج الأسطح المنقطة

وهي مثل النوع السابق تماما ما عدا أن أسطح الكرات الممتلئة للذرات يكون منقطا بلون يختلف من ذرة إلى أخرى بدلا من إعطائه مساحة لونية. شكل (١) ولهذا تظهر خطوط الروابط الكيميائية بين الذرات . وقد قام لانغريدج بتطوير هذا النموذج واستخدامه في أبحاث الحامض النووي

DNA

الرسم الجزيئية بالكمبيوتر

إن كثيرا من معالم استخدام الكمبيوتر في إنتاج الرسوم الجزيئية يمكن إرجاعها إلى مشروع الكمبيوتر المتعدد الإستعمال ماك (MAC Multiple Access Computer) والذي قام بتطويره الباحث سايروس ليفنتال في معهد ماساتشوسيس للتقنية (MIT) بالولايات المتحدة وما زالت بعض الخوارزميات (algorithms) أو مخططات البرمجة التي اتبعتها هذا النظام مستعملة حتى الآن. وكوّن هذا النظام القاعدة الأولى لإشتقاق النماذج الخاصة بقياس الكثافة الإلكترونية لأي مركب كيميائي . وقد أخذ هذا النظام وطوره باحث يعرفه جميع العاملين في هذا الحقل واسمه روبرت لانغريدج (Langridge) في جامعة كاليفورنيا بسان فرانسيسكو لإنتاج رسوم جزيئية للحامض النووي DNA. وقد ظهرت بعد ذلك عشرات من النظم والبرامج القادرة على عملية المحاكاة وإنتاج الرسوم الجزيئية ، ولا يتسع المجال لذكرها جميعا . ولكن من أبرز خصائص هذه الأنظمة أنها استطاعت محاكاة الأشكال الفراغية التي تكون فيها الطاقة اللازمة للجزيء الكيميائي أقل ما يمكن ، بالإضافة إلى حساب المدارات



● شكل (١) نموذج الأسطح المنقطة لتفاعل DNA مع جزيئات البروتين .

ثابتة . كما أن عملية تحريكها لرؤية الأوضاع والأشكال الفراغية التي تتناسب مع المستقبلات الأحيائية صعبة جدا، وكثيرا ما كانت تتهار هذه الجسومات وتحل بالتالي كارثة على الباحث الذي قام ببنائها إذ أن عملية إعادة البناء قد تستغرق أسابيع كثيرة أو عدة أشهر في بعض الأحيان ... ولكن عندما دخل الكمبيوتر هذا الميدان تنفس الباحثون الصعداء وأصبحت العملية تتم بسهولة متناهية إذ لا يحتاج الباحث إلا لمداخلة بضعة أزره على لوحة المفاتيح حتى يظهر له على الشاشة في خلال دقائق ما كان يحاول رؤيته وحسابه خلال بضعة أشهر .

إن أنظمة الكمبيوتر الآن تقوم برسم «الخرائط الجزيئية» للدوية ويمكنها أن تهضم كميات كبيرة من المعلومات ثم توظفها في بناء نموذج مرئي للدواء. كما أن بإمكان الكمبيوتر أن يعرض التركيب الجزيئي لأي دواء من قائمة تتكون من آلاف النماذج المخزونة في ذاكرته . أو ببناء النموذج على الشاشة من الصفر بصورة ثلاثية الأبعاد، وهكذا يتمكن العلماء من استنتاج ما إذا كان ترتيب معين للذرات في الجزيء (أي المفتاح) سوف يتناسب مع المستقبل (أي القفل) في داخل الجسم ويفتحه ليجدد الأثر الدوائي المتوقع أم لا . وقد يكون هذا الدواء لخفض ضغط الدم، أو لمنع إشارة الألم العصبية من الوصول إلى الدماغ ، أو لقتل بكتيريا غازية ... لقد كانت

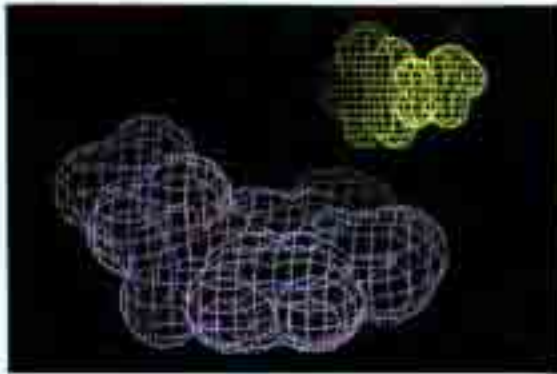
الطريقة التقليدية القديمة في تطوير الأدوية الجديدة تتمثل في القيام بتشييد آلاف من المركبات الكيميائية الجديدة في المختبر، ثم اختبار فعاليتها في حيوانات التجارب لمعرفة الحالات المرضية التي تصلح لعلاجها، ثم يلي ذلك سلسلة طويلة من الاختبارات لمعرفة فعاليتها بالنسبة للدوية الأخرى الموجودة لعلاج نفس الأمراض وتقدير سميتها وحركيتها داخل الجسم وغيرها من الأمور والتي تستغرق وقتا يزيد عن عقد كامل من الزمن، ولهذا كانت شركات الأدوية تطلق على هذه العملية اسم « الطريق المظلم » إذ لا يمكن التحقق من أن هذا المركب الكيميائي سيكون دواء في المستقبل أم لا، فمن كل ثمانية آلاف مركب تقوم الشركات بتصنيعها وفحصها للاستخدام الطبي ينتهي المطاف بمركب واحد منها فقط بين يدي المريض.

لشراء أفضل أنظمة الكمبيوتر

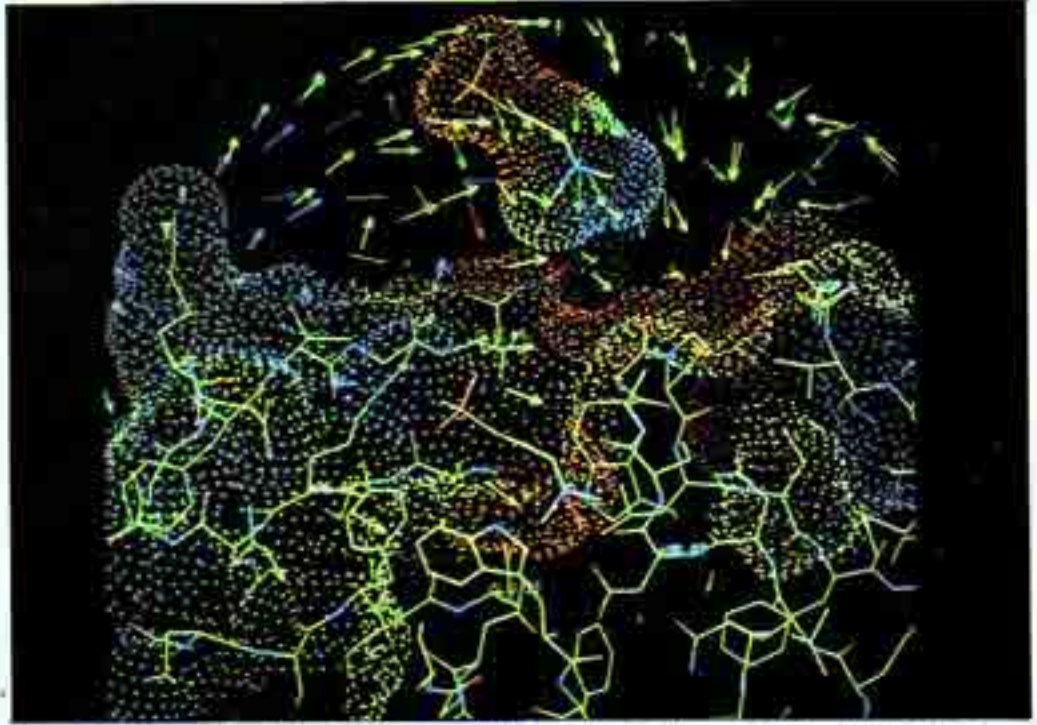
من المتوقع أن تقود هذه الخطوة إلى أدوية أكثر أماناً حيث سيقوم علماء الصيدلة بالتعرف روتينياً على التفاعلات الضارة والآثار الجانبية لهذه الأدوية ، وبوساطة القيام ببعض التحويرات في الصيغة الكيميائية للدواء سوف يتمكنون من التخلص من هذه الآثار مع الاحتفاظ بفاعلية الدواء العلاجية. فعلى سبيل المثال فإن الأدوية الجديدة المضادة للسرطان سوف يتم اختيارها لمعرفة تفاعلاتها المضادة والتي تقع تبعاتها على الكبد أو القلب وغيرهما من الأعضاء وخصوصاً عندما تُعطى تلك الأدوية مع المضادات الحيوية. ولأن معظم أدوية السرطان تثبط الجهاز المناعي، فإن مرضى السرطان يتناولون المضادات الحيوية لتلافي الإصابة بالأمراض المعدية.

ومن أمثلة استخدام الكمبيوتر في هذا المجال تصميم دواء يدعى ألوكسون (Alloxon)، وقد استطاع العلماء بوساطة الكمبيوتر التعرف على الكيفية التي يعمل بها عندما أعطي للفئران فأحدث أعراض الإصابة بمرض السكر. وبمعرفة الصيغة الكيميائية والشكل الفراغي وغمامة الإلكترونات المحيطة به، اكتشفوا أن المركب يشبه الجلوكوز، وهي المادة التي تحدث على إفراز الإنسولين في الجسم. فاستنتجوا أن مادة الألوكسون بإمكانها أن تشغل مستقبلات الجلوكوز، وبالتالي فإن الإنسولين لن يفرز ولا يتم حرق الجلوكوز في الجسم وهكذا تظهر أعراض مرض السكر.

وعندما يرغب العالم في معرفة الكيفية



● شكل (٤) مادة دوبامين Dopamine وتظهر فيها الكثافة الإلكترونية المحيطة بالجزيء.



● شكل (٣) الحقل الإلكتروني ستاتيكي (الأسهم) الناتج عن مكافحة جزيئات الأجسام المضادة لأحد الفيروسات.

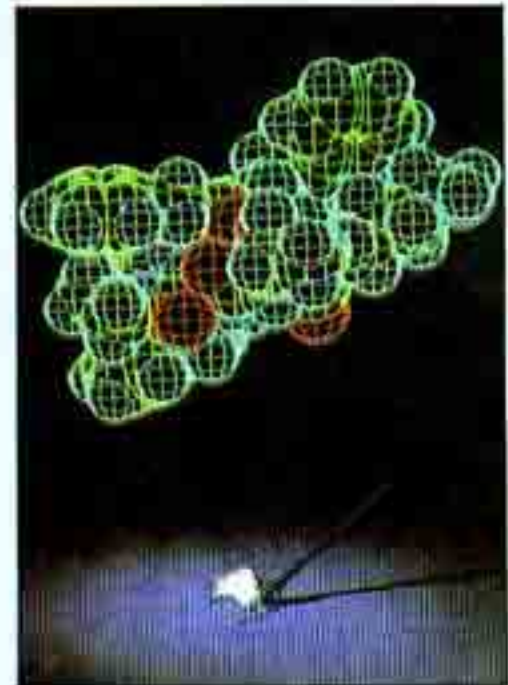
وللأنواع الخمسة عيوب ومزايا لا يتسع المجال لذكرها هنا، إلا أنها أثبتت جميعها أنها تتبع عملية المقارنة وعرض الخواص الكيميائية للجزيئات مثل الكثافة الإلكترونية، وقرق الجهد الإلكتروني الناتج من توزيع الشحنات الكهربائية على النواة والإلكترونات، شكل (٣)، والحقل الكهربائي المحيط بالجزيء، والمدارات الجزيئية وغيرها من الأمور.

أدوية أفضل وأكثر أماناً

إن برامج الكمبيوتر الحالية تمثل تطور في مجال الكيمياء الصيدلانية والطبية، وتعد مكملة لإبداعات الصيدلي المتخصص، وإذا تم دمج برامج الذكاء الاصطناعي وأنظمة الخبير التي تعتمد على قواعد معرفة متخصصة، فسيكون بإمكان الكمبيوتر القيام بدور أكبر في هذا المجال. لقد أصبح بإمكان شركات الأدوية تضيق مجال اختيار الأدوية وتوفير الوقت الذي كانت تقضيه في تشييد عشرات بل مئات المركبات أو بدائل لها. وهناك العديد من الأدوية التي تم تصميمها بالكمبيوتر قبل الشروع في تشييدها في أنابيب الاختبار، وقد وصل بعضها الآن إلى مرحلة التجارب السريرية. وقد استثمرت الشركات الكثير من المال

● نماذج الأسطح المخططة

وقد قام بتطويرها جارلاند مارشال بكلية الطب بجامعة واشنطن في سانت لويس بولاية ميزوري. وهي مثل النوع السابق وتعتمد على حساب الكثافة الإلكترونية التي يتم تمثيلها على سطح مخطط ثلاثي الأبعاد يحيط بالذرات، ولا تظهر خطوط الروابط الكيميائية في هذه النماذج. ويوضح شكل (٢) أحد نماذج هذا النوع من الأدوية التي تم تصميمها بوساطة الكمبيوتر.



● شكل (٢) أحد نماذج الأسطح المخططة.

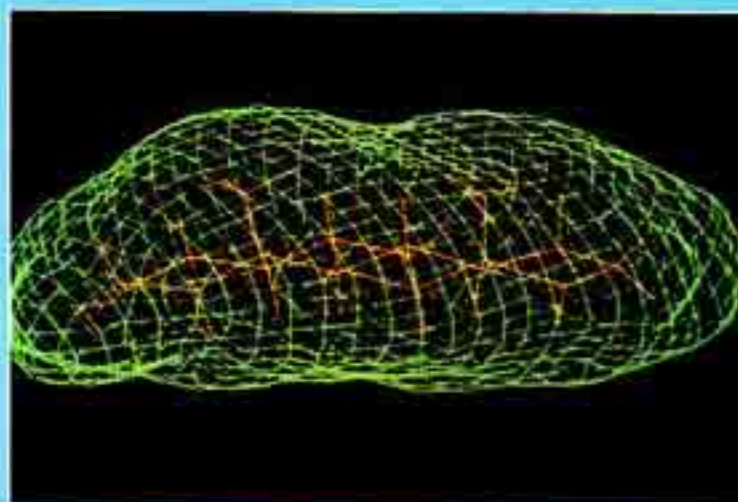
تخليص الجسم من آثاره الضارة على الخلايا السليمة، شكل (٥).

آفاق جديدة

إن استخدام الكمبيوتر في تصميم الأدوية لا يزال في أطواره الأولى حيث أنه لم يستخدم فعلا في إنتاج أدوية للإستخدام البشري، ولكن شركة ميرك الأمريكية أنتجت دواء يستخدم حاليا في حيوانات التجارب وهو شبيه بدواء سوماتستاتين (Somastatin)، وهو عبارة عن سلسلة طويلة من الأحماض الأمينية التي تساعد على تنظيم إفراز مادة الجلوكاجون (glucagon) التي تساعد بدورها على تنظيم مستوى السكر في الدم، وهكذا فإن جرعة إضافية من هذه المادة الطبيعية قد تساعد مرضى السكر لولا وجود مشكلة واحدة وهي أن الدواء لا

ويقوم أحد العلماء حاليا بتصميم جزيء دواء انتحاري باستخدام برنامج مارشال بحيث يقوم هذا الجزيء بالإرتباط بأحد الإنزيمات (الخمائر) ويدمره ويحطم نفسه أيضا، وقد صمم العالم هذا الجزيء بالكمبيوتر على غرار جزيء الإسترويد (Steroid) (مثل هرمونات الإستروجين والتستوستيرون التي تحدد الصفات الجنسية في الإناث والذكور) .. ومن حساب مواصفات هذا التفاعل الطبيعي بين جزيء الإسترويد الانتحاري، سوف يكون هذا الدواء الجديد فعالا في علاج الأورام الخبيثة والتي لها إنزيمات خاصة تساعد على النمو حيث أن استخدام الكمبيوتر سوف يمكنه من تصميم جزيء يقوم بالبحث عن تلك الإنزيمات والتي تكون متوفرة بكثرة في موقع الورم ويدمرها وبالتالي يقضي على الورم ثم يقوم الدواء بتدمير نفسه ومن ثم

التي يعمل بها دواءان مختلفا الصيغة الكيميائية على نفس المستقبل، فإنه يستخدم الكمبيوتر لمطابقة الدواءين بعضهما فوق بعض على الشاشة بحيث يمكن معرفة التماثل بين الصيغتين وحساب آثاره على المستقبل وعلى سبيل المثال، قام جارلاندر مارشال (صاحب نموذج الأسطح المخططة) بمقارنة أربعة أدوية جديدة تحاكي في تأثيرها تأثير مادة الدوبامين (Dopamine)، شكل (٤)، وهي مادة طبيعية في الجسم تقوم بنقل الإشارات العصبية ويتسبب نقصها في حدوث مرض الشلل الرعاشي (Parkinsonism)، ويمطابقتها بالكمبيوتر وجد أنها تشترك جميعا في حلقة من ثلاث الكربون وذرة نيتروجين واحدة في نفس الموقع. ويعتقد مارشال بأن هذه الذرات هي على الأقل جزء من المفتاح الذي يفتح المستقبل العصبي الخاص بالدوبامين.



● (ب) تصميم الأبريق للبروتين (الشفق القطري)



● (د) جزيء دواء



● (ج) إلقاء الضوء على موقع الإنزيم



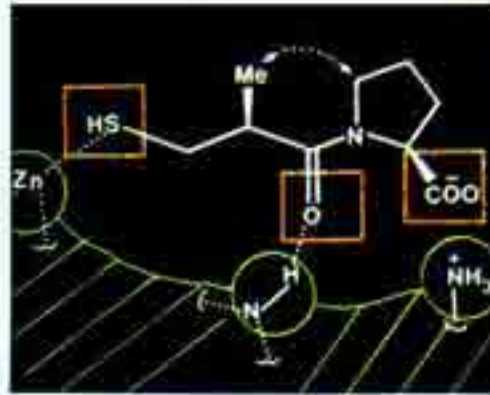
● (ح) الإنزيم وطراز الذي يحلونه

● سبي (٥) مراحل عمل الدواء الانتحاري في تدمير نفسه مع الإنزيم.

القراغية ثم تشييد مركبات أخرى لها نفس الفاعلية ولكنها أقل سمية وأقل في آثارها الجانبية وأكثر إمتصاصاً عند تناولها عن طريق الفم . ومن هذه الأدوية دواء سيلازابريل (Cilazapril) . (شكل ٧) والذي يخضع الآن لدراسات سريرية مكثفة .

وأخيراً قد لا نجانب الحقيقة إن تصورنا أن الكمبيوتر سوف يؤدي أعمالاً أقرب إلى الخيال بعد ظهور برامج متطورة وأنظمة جديدة متقدمة في المستقبل ، وقد يتسم البعض في سخرية مستترة إذا تصورنا إمكان أخذ عينة صغيرة من الخلايا السرطانية لأحد المرضى ثم وضعها في آلة خاصة لقراءة شفرتها الوراثية ثم القيام بتغذية الكمبيوتر بهذه المعلومات ليقوم بتصميم دواء مناسب لوقف تكاثر الحامض النووي DNA في الخلايا السرطانية لهذا المريض بالذات وبالتالي وقف زحف السرطان في جسده ، والله يلهم عباده لما فيه خير البشرية .

فهل يعني هذا أن أيام علماء الصيدلة والكيمياء والأحياء الجزيئية محدودة ؟ كلا ... فبالإمكان الحصول على أجمل الصور على شاشة الكمبيوتر ولكن الاختيار الحقيقي هو معرفة ما إذا كان الدواء الذي صممه الكمبيوتر يقوم بما هو مطلوب منه بأن يكون سبباً في شفاء المريض أم لا ...! فالكمبيوتر هو مجرد أداة ... والمهم قبل كل شيء هو ذلك الشخص الجالس أمام الشاشة ولوحة المفاتيح .



● شكل (٦) المجموعات الكيميائية (مربعات حمراء) القابلة للتفاعل في دواء الكابتوبريل .

لتشييدها وتقييمها .. والمثال هو عن الأدوية المنشطة للإنزيم المحول للأنجيوتنسين (Angiotensin Converting Enzyme <ACE> Inhibitors)

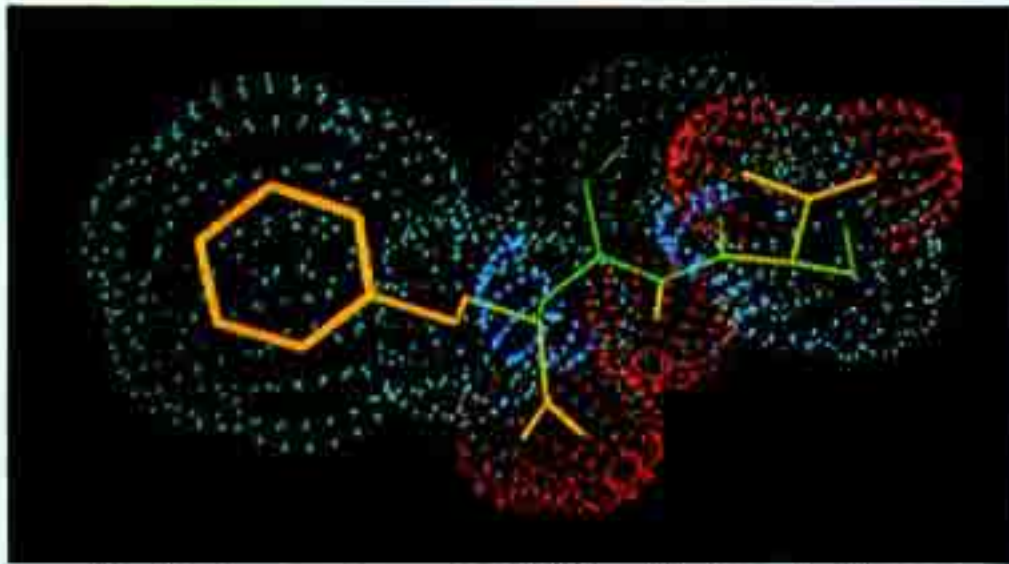
ولن نخوض في سبب البحث عن هذه الأدوية ، ولكن هذه المركبات تستعمل في علاج ضغط الدم المرتفع ويرجع ذلك إلى أن هذه المثبطات تحد من عملية تحويل مادة الأنجيوتنسين - ١ (Angiotensin-I) إلى مادة الأنجيوتنسين - ٢ (Angiotensin - II) وهاتان اللابتان تفرزان طبيعياً في جسم الإنسان وتتسبب الثانية في تضيق الأوعية الدموية مسببة إرتفاع ضغط الدم . لذلك يتم استخدام أدوية تقوم بتثبيط عملية التحويل هذه ومنع إرتفاع ضغط الدم .

ومن هذه الأدوية دواء كابتوبريل (Captopril) ، شكل (٦) ودواء إنالابريل (Enalapril) ، ولكن لهذين الدواءين آثار جانبية عديدة . وباستخدام الرسوم الجزيئية بالكمبيوتر واستغلال أشكالها

يبقى في الجسم مدة طويلة لكي يقوم بهذه المهمة .. وباستخدام رسوم الكمبيوتر وجد علماء الشركة أن الأثر الفعال لدواء سوماستاتين تقوم به أربعة أحماض أمينية فقط على جانب الجزيء ، أما بقية السلسلة فهي حمولة زائدة، لذلك أخذوا الجزء الفعال وربطوه مع شطر كيميائي آخر فكانت النتيجة الحصول على مركب كيميائي جديد يبقى في الجسم لفترة تزيد عن أربعين مرة من الفترة السابقة مع الاحتفاظ بنفس التأثيرات كما ثبت من التجارب على الفئران والكلاب والقروء .

إن الكمبيوتر هو وسيلة فعالة لاختبار الأفكار الجديدة وقبولها أو نيلها بأسرع من الوسائل التقليدية، كما أن الأبحاث التي كانت تستغرق أعواماً طويلة في مجال تصميم أدوية جديدة أصبحت لا تستغرق إلا أياماً أو أقل من ذلك مما فتح لصناعة الدواء آفاقاً جديدة . وأصبح الحصول على أدوية أقل سميةً إحدى مزايا استخدام الكمبيوتر وخصوصاً عند مقارنتها بالأدوية المستخدمة ، ومن هذه الأدوية دواء يدعي لوكانثون (Locanthone) يتميز بخواص كيميائية تجذبه ناحية الحامض النووي DNA في الخلية الحية ، إذ ينزلق في الفتحة الموجودة في اللولب الثنائي للحامض النووي ويمنعه من الإنقسام ويمتعه بالتالي من نقل الرسالة الوراثية في الخلايا السرطانية وبالتالي وقف انتشار المرض ، ولكن هذا الدواء سام جداً إذ أنه يهاجم جميع الخلايا ولا يفرق بين خلية سرطانية وأخرى سليمة ... وقد قام الكمبيوتر بتصميم خمسة مركبات جديدة يجري اختبارها الآن ويقال أنها تحتوي على الجزء الفعال في دواء لوكانثون ولكنها تتميز بأنها تهاجم الحامض النووي في الخلايا السرطانية فقط .

والمثال الأخير في هذا المضمار هو استخدام الكمبيوتر في تطوير أدوية أقل في آثارها الجانبية من الأدوية المستخدمة حالياً لنفس الغرض ، وقد تم اختيار هذا المثال لكي يوضح كيف أن بناء النموذج بالكمبيوتر يمكن أن يخدم كمساعد لوضع الصيغ الجزيئية تمهيداً



● شكل (٧) دواء سيلازابريل Cilazapril الذي تم تصميمه بالكمبيوتر بناءً على الدراسات التي أجريت على الدواء كابتوبريل .