Design of new potential DPP-4 inhibitors derived from benzene using molecular modeling

Yazan Naser[*]
Dr.Faten Alchab[**]

(Received 6 / 10 / 2025. Accepted 24 / 2 / 2026)

□ ABSTRACT □

Diabetes is a chronic disease that has become widespread in recent decades. The enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) plays an important role in the pathogenesis of diabetes, as it degrades incretin hormones secreted from the small intestines, which are responsible for stimulating insulin secretion from pancreatic beta cells and promoting the proliferation of these cells. This has drawn attention to the ability of inhibiting this enzyme to reduce blood glucose levels after meals. Therefore, this study aimed to find effective inhibitors of the DPP-4 enzyme using molecular modeling studies. Inhibitors derived from the benzene scaffold were designed to meet the unique structural requirements of the active site. A molecular docking study was conducted for these compounds to evaluate their binding to the enzyme's active site. The docking study indicated a good binding between the active site and compound number 1, derived from benzene. The kinetic and toxicological properties of these compounds were also evaluated.

Keywords: Molecular modeling, Computer-Aided Drug Design CADD, Diabetes, DPP-4, Molecular Docking.

Copyright **:** Latakia University Journal (formerly Tishreen) - Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

[*] **MSc Student, Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control, Faculty of Pharmacy, Latakia University (Formerly Tishreen), Syria** yazannaser97@latakia-univ.edu.sy
[**] **Assistant Profeesor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control, Faculty of Pharmacy, Latakia University (Formerly Tishreen), Syria** faten.alchab@latakia-univ.edu.sy

تصميم مثبطات جديدة محتملة لأنزيم DPP-4 مشتقة من البنزن باستخدام النمذجة الجزيئية

يزن ناصر *

د.فاتن الشب **

(تاريخ الإيداع 6 / 10 / 2025. قبل للنشر في 24 / 2 / 2026)

□ ملخّص □

يعتبر داء السكري من الأدواء المزمنة التي انتشرت على نطاق واسع في العقود الأخيرة ويلعب أنزيم الديبتيديل ببتيداز 4 (DPP-4) دوراً مهما في الآلية الإمراضية لداء السكري حيث يقوم بتخريب هرمونات الإنكريتين (incretins) التي تفرز من الامعاء الدقيقة والمسؤولة عن زيادة إفراز الانسولين (Insulin) من خلايا بيتا بالإضافة الى تعزيز تكاثر هذه الخلايا. مما لفت النظر الى قدرة تثبيط هذا الأنزيم على خفض مستويات الغلوكوز في الدم بعد الوجبات الغذائية بالتالي هدفت هذه الدراسة الى ايجاد مثبطات فعالة لأنزيم DPP-4 باستخدام النمذجة الجزيئية حيث تم تصميم مثبطات مشتقة من نواة البنزن بحيث تلبي المتطلبات البنيوية الفريدة للموقع الفعال وتم اجراء دراسة الإرساء الجزيئي لهذه المركبات وتقييم طريقة ارتباطها بالموقع الفعال للأنزيم. وقد أشارت دراسة الإرساء إلى وجود ارتباط جيد بين الموقع الفعال والمركب ذو الرقم 1 المشتق من البنزن وتم تقييم الخواص الحركية والسمية لهذه المركبات.

الكلمات المفتاحية :النمذجة الجزيئية، تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب، السكري، DPP-4، الإرساء الجزيئي.

حقوق النشر : مجلة جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً)- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

* **طالب ماجستير- قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية، كلية الصيدلة، جامعة اللاذقية(تشرين سابقاً)، اللاذقية، سوريا**
yazannaser97@latakia-univ.edu.sy

** **مدرس- قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية، كلية الصيدلة، جامعة اللاذقية(تشرين سابقاً)، اللاذقية، سوريا**
faten.alchab@latakia-univ.edu.sy

1- المقدمة

تفرز الإنكريتينات مثل (Glucagon Like Peptide) GLP–1 و GIP (Glucose dependent insulinotropic polypeptide) من الأمعاء بعد تناول الوجبة الغذائية وتؤدي إلى تفعيل خلايا بيتا في البنكرياس وزيادة إفراز الإنسولين بالإضافة إلى تعزيز تكاثر هذه الخلايا مما يؤدي إلى خفض مستويات الغلوكوز الدموية بعد الوجبات الغذائية ولكن تتصف هذه المركبات بنصف عمرها القصير نتيجة تخريبها بوساطة أنزيم الديبتيديل ببتيداز 4 (DPP–4) حيث يتداخل هذا الأنزيم في الآلية الإمراضية لداء السكري ويعتبر هذا الأنزيم من أهم أنزيمات السيرين بروتياز حيث يبلغ وزنه 110 KD وهو غليكوبروتين غشائي ويحوي 766 حمض أميني كما يحتوي على 3 مناطق رئيسية أولها النهاية الأمينية N والجزء العابر للغشاء وآخرها النهاية الكربوكسيلية C وهي الأكبر حجماً.[1]

إنزيم DPP4 هو بروتين سكري غشائي يشكل ثنائيًا متجانسًا أو رباعيًا على غشاء البلازما، ويقوم بفصل ثنائيات الببتيد الطرفية N من البروتينات التي تحتوي على البرولين أو الألانين كحمض أميني قبل الأخير (P1).

يتميز الأنزيم بدرجة عالية من الحفظ بين الأنواع من حيث تسلسل الأحماض الأمينية ويحتوي على نطاق سيتوبلازمي طرفي N مكون من 6 أحماض أمينية (AA1–6)، ونطاق غشائي مكون من 22 حمضًا أمينيًا (AA7–29)، ونطاق خارجي كبير طرفي C.

يحتوي المكون الخارجي على نطاق هيدرولاز α/β ونطاق مروحة β ثماني الشفرات. هذا النطاق مسؤول عن نشاط ثنائي ببتيديل ببتيداز وارتباطه ببروتينات مثل أدينوزين دي أميناز والفيبرونيكتين.[1]

يتواجد الموقع الفعال في جيب يحوي على 3 حموض أمينية مهمة للفعل التحفيزي هي السيرين 630SER والأسبارتيك 708ASP والهستيدين 740HIS ويمكن أن يحل الأسبارجين 710ASN أو الفالين 711VAL محل الأسبارتيك 708ASP حيث تشكل مجموعة NH_2 الرابطة الهيدروجينية عوضاً عن ذرة الهيدروكسيل الثانية في الأسبارتيك 708ASP يتكون الموقع الفعال من عدة جيوب يرمز لها S1، S1'، S2، S2'، 2S الممتد extensive وترتبط جميع المثبطات بالموقع 1S و 2S حيث يحتوي الجيب 1S على الثلاثي التحفيزي.[2]

في تسعينيات القرن الماضي، طُوِّرت عدة مثبطات مستقرة ومحددة وفعالة فمويًا للموقع التحفيزي لـ DPP–4، وذلك لإجراء دراسات أولية عليها ضمن العضوية الحية (in vivo). مثبطات DPP–4 المُطوَّرة هي جزيئات صغيرة تدخل الجيب التحفيزي للبنية الثنائية لـ DPP–4 وترتبط بالموقع التحفيزي، مما يمنع النشاط التفكيكي للبروتين. بعض مثبطات DPP–4 هي ركائز لـ DPP–4، بينما يرتبط بعضها الآخر بالموقع التحفيزي دون أن يتحلل.[3]

يوجد عدد من مثبطات DPP–4 حاليًا في الاسواق، يعد سيتاغليبتين (Sitagliptin) أول مثبط لـ DPP–4 منحته إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) ترخيصاً، يليه فيلداغليبتين (Vildagliptin)، وساكساغليبتين (Saxagliptin)، وألوغليبتين (Alogliptin)، ولیناغليبتين(Linagliptin). ولا تزال أدوية جديدة قيد الموافقة: أناغليبتين (Anagliptin)، وغيميغليبتين (Gemigliptin)، وتينيليغليبتين (Teneligliptin) في عام 2012؛ وإيفوغليبتين (Evogliptin) وأوماريغليبتين (Omarigliptin) وتريلاغليبتين (Trelagliptin) في عام 2015، وغوسوغليبتين (Gosogliptin) في عام 2016.

من بين هذه الأدوية يُعد كلٌ من تريلاغليبتين (Trelagliptin) وأوماريغليبتين (Omarigliptin) مثبطات جديدة لـ ديبتيديل ببتيداز 4 تُعطى مرة واحدة أسبوعيًا. بالإضافة إلى ذلك، كان هذان المركبان متفوقين على الدواء الوهمي

(placebo) ومماثلين لمثبطات DPP–4 التي يتم إعطاؤها مرة واحدة أسبوعيًا من حيث التحكم في نسبة السكر في الدم، ولم يرتبطا بأي آثار جانبية محددة.[4]

بالرغم من فعالية وأمان هذه المثبطات والخطورة المنخفضة للتعرض لنوبات نقص السكر وازدياد الوزن عند استخدامها إلا أنه تم الابلاغ عن خطورة زائدة للإصابة بفشل القلب والتهاب البنكرياس وسرطان البنكرياس.[5]

تشتق هذه المركبات من بنى كيميائية مختلفة ومتنوعة والتي يمكن تقسيمها إلى فئتين اثنتين، أولهما المركبات التي تشابه الركيزة الطبيعية للأنزيم مثل ساكساغلبتين (Saxagliptin) وسيتاغلبتين (Sitagliptin) والمركبات التي لا تشابه الركيزة الطبيعية مثل الوغلبتين(Alogliptin)، تختلف هذه المركبات نتيجة لذلك بطريقة ارتباطها مع الموقع الفعال للأنزيم.

يشتق سيتاغلبتين (Sitagliptin) من مجموعة Beta–Amino Acid بينما يحوي فيلداغلبتين (Vildagliptin) وساكساغلبتين (Saxagliptin) مجموعة سيانوبيروليدين ويشتق لیناغلبتين (Linagliptin) من نواة الكزانتين.[6]

2- أهمية البحث وأهدافه

برزت الحاجة لإيجاد مثبطات انتقائية لـDPP–4 دوناً عن الأنزيمات الأخرى و وهذا يقودنا إلى دراسة الجزيئات الجديدة من خلال تقنية النمذجة الجزيئية التي تعتبر أهم تقنيات تصميم الأدوية المعتمد على الحاسوب وتكمن أهميتها في قدرتها على تقليل الزمن اللازم والكلفة الضرورية لتطوير أدوية مرشحة ذات خواص جيدة، تستخدم النمذجة الجزيئية تقنيات متخصصة لمحاكاة التداخلات التي تحدث بين الدواء والمستقبل لكشف امكانية ارتباط المركبات المصممة بالهدف الدوائي المرغوب أم لا بالإضافة إلى قياس ألفة الارتباط، تعتبر القدرة التنبؤية لهذه الطريقة أهم صفات التصميم الحاسوبي للأدوية التي تمكنه من توليد نماذج حاسوبية لتقييم معالم الحركية الدوائية والسمية للمركبات المرشحة.[7]

تساعد هذه الدراسات في ترشيح المركبات التي من المحتمل أن تعطي فعالية على الهدف المطلوب وعزل تلك المركبات التي لا تلبي معايير ADMET (الامتصاص والتوزع والاستقلاب والاطراح والسمية) مما يساعد في توفير الوقت والجهد.[8]

يهدف البحث إلى تصميم مثبطات جديدة لأنزيم DPP–4 بالاعتماد على نواة البنزن الرخيصة الثمن باستخدام تقنية النمذجة الجزيئية ودراسة طريقة ارتباط المركبات المرشحة للاصطناع في مراحل لاحقة.

3- طرائق البحث ومواده

اختيار البنية البلورية المناسبة (Selecting suitable crystal structure)

تم إجراء الدراسات الحاسوبية بشكل كامل باستخدام جهاز حاسوب من نوع HP ضمن مخبر البحث العلمي التابع لكلية الصيدلة في جامعة اللاذقية حيث تم الحصول على جميع البنى البلورية الخاصة بأنزيم DPP–4 الموجودة في قاعدة بيانات بنك المعطيات البروتينية RCSB.org) PDB) الذي يعتبر أكبر قاعدة بيانات للبنى البلورية للبروتينات والأنزيمات والجزيئات الكبرى التي يحتوي بعضها على ربائط مرتبطة بها.[9]

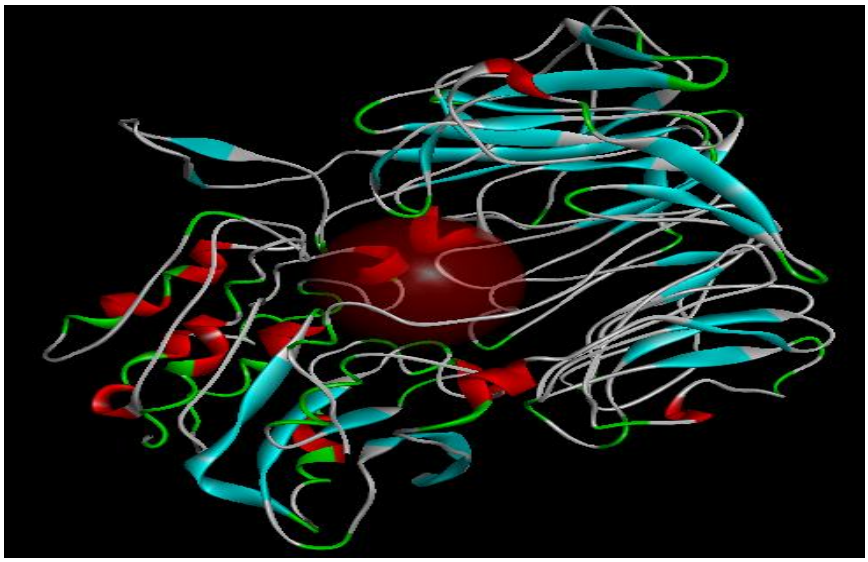
وقع الاختيار على البروتين ذو الرمز (PDB:2FJP) وتم التحقق من صلاحية البنية للدراسة من خلال اجراء اختبار للمصدوقية (validation) حيث تم عزل الربيطة المتبلورة مع الأنزيم الهدف ثم إعادة ارسائها باستخدام بروتوكول الإرساء المناسب ثم التأكد من مصدوقية الطريقة بالاعتماد على مقارنة قيم الانحراف المعياري المتوسط النسبي بين التوضعات الناتجة عن عملية الإرساء والربيطة الاساسية فكشفت النتائج أن قيم RMSD لم تتجاوز [10]. A°2 مما يجعل هذه البنية البلورية مناسبة ومقبولة للدراسة كما يوضح الجدول 1.

تحضير الشكل البلوري (Crystal Structure preparation)

تم تحضير الشكل البلوري للبروتين موضوع الدراسة لعملية الإرساء (Protein preparation) عن طريق مجموعة من الخطوات أولها تطبيق حقل القوة المعروف بـ CHARMm على البنية وإضافة ذرات الهيدروجين ثم تم اجراء عملية تصغير للطاقة (energy minimization) في البنية دون التأثير على الذرات الثقيلة وتم بعدها تحديد الموقع الفعال بوضع كرة sphere قطرها 10 A° لتحديد الموقع الفعال حيث ستتم فيه عملية إرساء المركبات(Docking) كما يوضح الشكل 1 . [12,11]

الجدول 1 نتائج اختبار RMSD للربيطة الأصلية ضمن الموقع الفعال

Name	Reference	RMSD(A°)
2FJP 1	**2FJP 11**	**1.5116**
2FJP 2	**2FJP 11**	**1.5353**
2FJP 3	**2FJP 11**	**1.4722**
2FJP 4	**2FJP 11**	**1.4428**
2FJP 5	**2FJP 11**	**1.3729**
2FJP 6	**2FJP 11**	**1.4789**
2FJP 7	**2FJP 11**	**1.9344**
2FJP 8	**2FJP 11**	**1.9313**
2FJP 9	**2FJP 11**	**1.5885**
2FJP 10	**2FJP 11**	**1.5607**



الشكل 1 يوضح البنية البلورية للأنزيم الهدف مع كرة تحدد الموقع الفعال

رسم المركبات المرشحة وفلترتها (Drawing and Filtering compounds)

تم استخدام برنامج (chemsketch) [13] لرسم المركبات المصممة في هذه الدراسة وتم اختيار نواة البنزن لاستخدامها كنواة رئيسة لهذه المركبات بسبب قابلية هذه النواة للتعديل وإمكانية إضافة مجموعات وظيفية مختلفة تتيح التحكم في الخصائص الحركية للمركبات المصممة، تم استخدام معايير ليبنسكي (Lipinski's Rule of Five) لترشيح المركبات في الدراسة والموضحة في الجدول (2).

الجدول (2) معايير ليبنسكي ((Lipinski's Rule of Five

يجب ألا يتجاوز عدد المجموعات المانحة للروابط الهيدروجينية خمس مجموعات.
يجب ألا يتجاوز عدد المجموعات المستقبلة للروابط الهيدروجينية عشر مجموعات.
يجب أن يكون الوزن الجزيئي أكبر من أو يساوي ٥٠٠ دالتون.
يجب أن تكون قيمة لوغاريتم P (الأوكتانول/ماء) أقل من أو يساوي ٥.
يجب أن يكون عدد الروابط الدوارة أقل من ١٠.[14]

تم استبعاد اي مركب لا يتوافق مع معايير ليبنسكي المذكورة.

حسابات الإرساء الجزيئي ((Molecular docking calculation

قبل أن يتم اجراء عملية الإرساء يجب تحضير المركبات المصممة للإرساء من خلال تجهيز بنيتها ثلاثية الأبعاد بحيث تكون بالشكل الصحيح والمناسب من حيث الشحنات الكهربائية وترتيب الذرات وحالات الاكسدة وحفظها رقمياً بصيغة MOL.

تتم هذه العملية باستخدام بروتوكولات خاصة بتحضير الربائط (Ligand preparation protocols) باستخدام برنامج Discovery studio الذي المصمّم من قبل شركة Biovia الفرنسية، حيث يستخدم هذا البرنامج خوارزمية تعتمد على محاكاة الحرائك الجزيئية باستخدام حقل الطاقة CHARMm تلى ذلك اجراء دراسات الإرساء بالاعتماد على بروتوكول C–Docker ضمن نفس البرنامج حيث يتم إرساء كل مركب من المركبات المصممة ضمن الجيب الفعال المحدد خلال مرحلة تحضير البروتين والحصول على 10 توضعات فراغية محتملة. وتم بعد ذلك دراسة طريقة ارتباط المركبات وقياس الفة الارتباط من خلال دالة تقييم (scoring function) معتمدة على القيمة السالبة لطاقة الارتباط (C–Docker Energy).[12,15]

الدراسة الحركية (ADMET)

تم اجراء الدراسات الحركية عبر البرنامج لقياس خصائص الامتصاص والاستقلاب والتوزع والاطراح والسمية حيث يقيس البروتوكول المختص معايير مختلفة تتعلق بالخواص الفيزيوكيميائية للمركبات المصممة مثل انحلاليتها و قدرتها على عبور الحاجز الدماغي الدموي والارتباط بأنزيمات السيتوكروم مثل 6CYP2D بالإضافة للسمية الكبدية والامتصاص المعوي والارتباط بالبروتينات البلازمية.[16]

يقوم البروتوكول المذكور بالتنبؤ بالخواص الحركية والسمية للمركبات ويعطي النتائج على شكل جداول، يتنبأ البروتوكول بانحلالية كل مركب في الماء بالدرجة العادية من الحرارة (25°C).

4- النتائج والمناقشة

إعداد قاعدة البيانات (Database Setting)

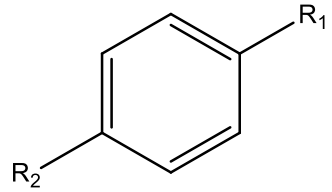
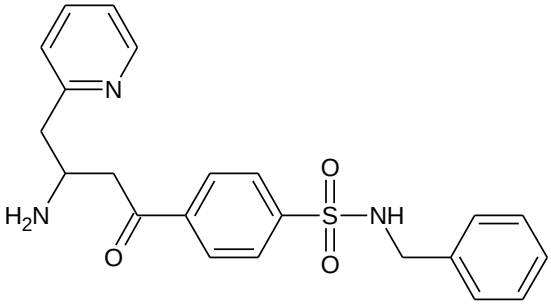
تم جمع الاشكال البلورية للأنزيم الهدف الموجودة ضمن قاعدة البيانات (RCSB.org) PDB ثم تمت دراستها من حيث مجموعة من الخواص أهمها دقة الشكل البلوري والربائط المرتبطة مع الشكل البلوري والأحماض الامينية المشاركة في الارتباط ووقع الاختيار على الشكل البلوري ذو الرمز PDB 2FJP الذي يتمتع بقيمة دقة جيدة تبلغ 2.4 ولوحظ ارتباط الشكل البلوري للأنزيم مع ربيطة مشتقة من البوتاناميد وبدراسة الموقع الفعال للأنزيم لوحظ تكون الموقع الفعال من عدة جيوب للارتباط يرمز لها extensive S1,S2,S1',S2,S2.

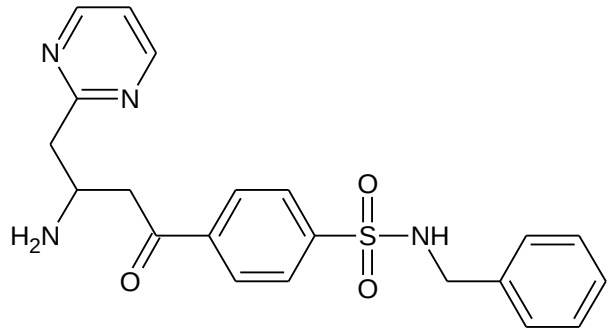
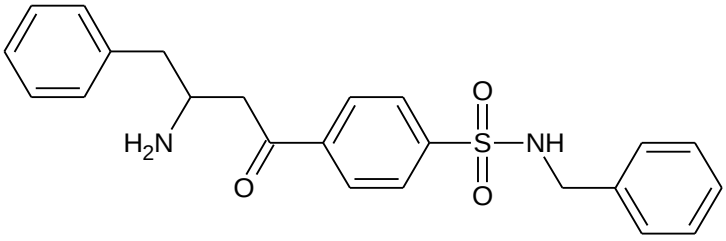
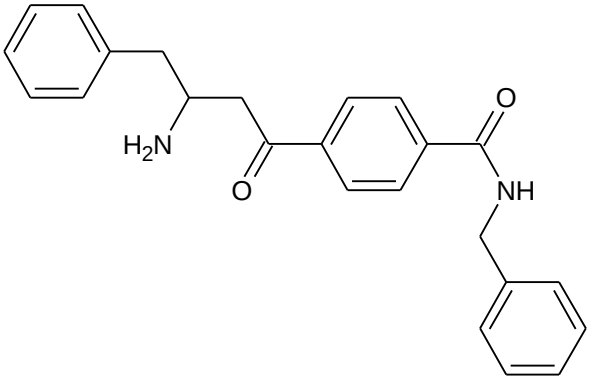
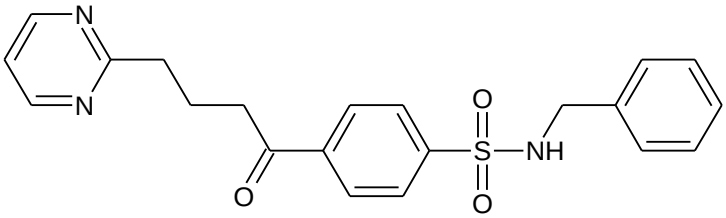
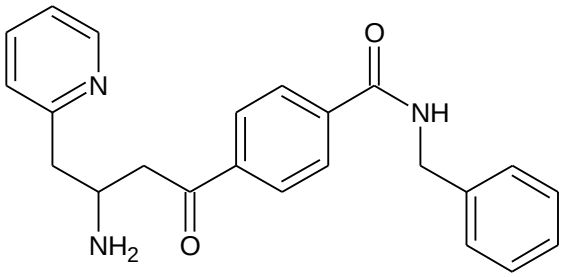
يحتوي الجيب 1S على الحموض الأمينية الثلاثة الضرورية للفعالية Ser 630، His 740 ،Asp 708 ويقع في المجال hydrolase α/β ويحتوي الجيب 2S على الحموض الأمينية Arg125, Glu205, Glu206, Phe357, Ser209, Arg358 في المجال β-propeller وهم مهمون للانتقائية.[16]

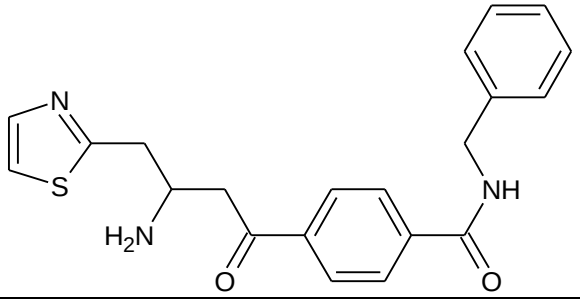
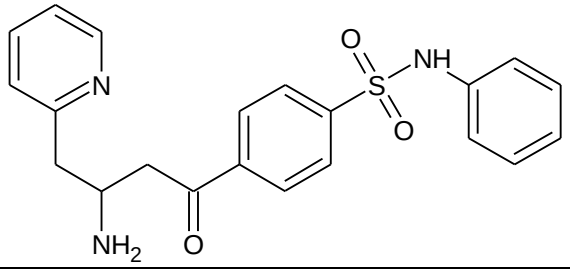
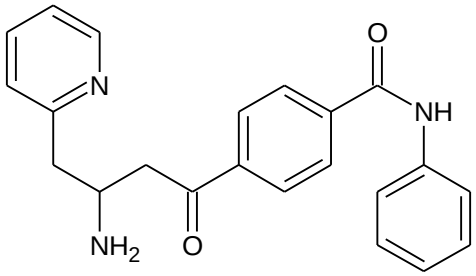
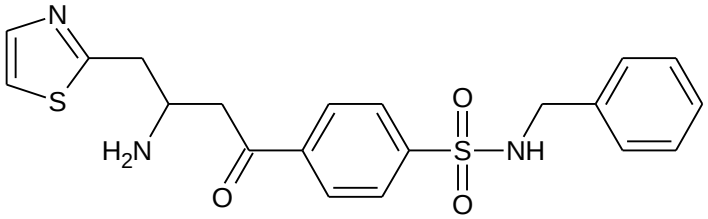
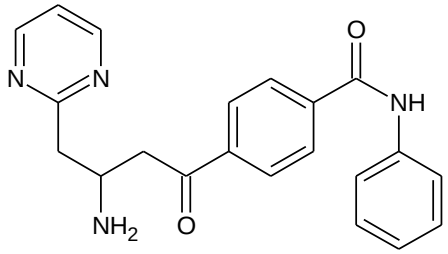
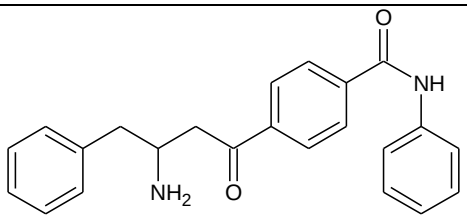
تحضير مكتبة كيميائية (Chemical library preparation)

بالاعتماد على دراسة شاملة للدراسات السابقة والاطلاع على المثبطات الموجودة والمسوقة والاحماض الامينية الضرورية للارتباط اكتشف أن وجود نواة حلقية عطرية مهم لتشكيل ارتباط مع الموقع الفعال ولتحقيق التثبيط للموقع الفعال يجب ان تحقق البنية ارتباط مع الموقعين S1 وS2 فتم اختيار حلقة البنزن وتم اجراء تعديلات على البنى بإضافة مجموعات وظيفية مختلفة وذلك بهدف تحقيق الفة مع الموقع الفعال.

جدول (3) المركبات المصممة بالاعتماد على نواة البنزن

الصيغة العامة	
1	

	2
	3
	4
	5
	6

	7
	8
	9
	10
	11
	12

تحليل نتائج الإرساء (Docking results analysis)

يظهر الجدول (3) المركبات المصممة بالاعتماد على نواة البنزن حيث تم اختيار المركب الافضل بالاعتماد على قيمة دالة النتيجة scoring function وهي القيمة السالبة لـ C-docker energy الموضحة في الجدول (4) بالإضافة الى قدرة المركب على الارتباط بالحموض الامينية الاساسية ضمن الموقع الفعال وتمت دراسة مساهمة المجموعات الوظيفية المختلفة في الارتباط ضمن الموقع الفعال وتأثيرها على توضع المركب ضمنه.

تم اجراء دراسة مستفيضة لنتائج الإرساء ولوحظ أن وجود نواة عطرية مهم لتوضع المركب بشكل مناسب ضمن الموقع الفعال بالإضافة الى وجود مجموعة أمينية قادرة على الارتباط مع الحموض الامينية غلوتاميك 205 و206.

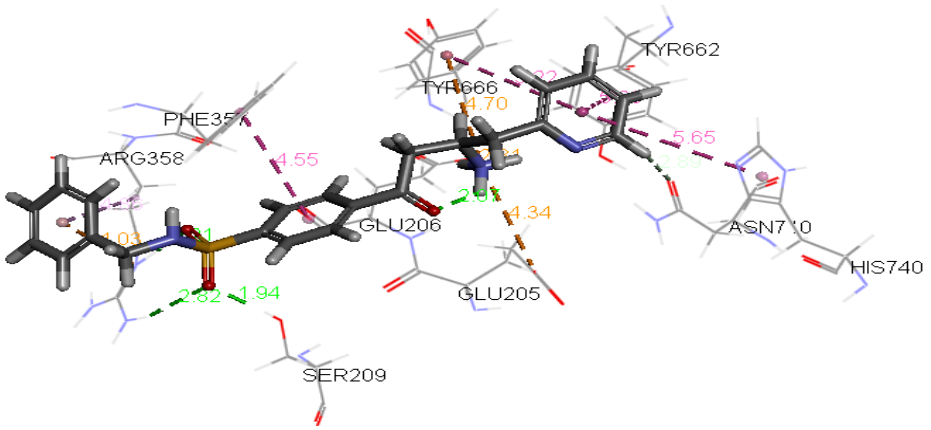
الجدول (4) قيم (C-Docker energy) للمركبات التي تم تصميمها

Compound	-(C-Docker energy)
1	57.784
2	54.4852
3	51.3328
4	49.975
5	49.8411
6	49.8109
7	48.3807
8	46.594
9	45.8829
10	45.7131
11	45.4726
12	44.8979

تبين ان جميع المركبات ترتبط بشكل جيد مع الموقع الفعال بناء على المعطيات السابقة ولكن الافضل بينها هو المركب رقم 1.

تمت دراسة طريقة ارتباط المركب المذكور مع الموقع الفعال ولوحظ تشكيله لمجموعة من الروابط المهمة للفعالية والانتقائية حيث ترتبط الحلقة العطرية الجانبية مع الحموض الامينية العطرية التيروزين 666TYR و662Tyr بروابط من نوع PI-Pi Stacking، وترتبط مجموعة – NH_2 مع مجموعة من الاحماض الامينية ذات الطابع الحمضي مثل الغلوتاميك 206GLU و 205GLU والتيروزين 666TYR بروابط من نوع Pi-Cation المستحثة، ويرتبط الهستيدين 740HIS مع الحلقة العطرية بروابط pi-pi stacking مما يؤمن الفعالية المثبطة.

تتشكل ارتباطات اضافية مع الجيب S2 من خلال التآثرات المشتركة (interactions) بين السيرين 209SER والارجنين 358ARG مع مجموعة السلفوناميد بروابط هيدروجينية بالإضافة إلى ارتباط الفينيل الانين 357PHE مع الحلقة العطرية بروابط Pi-Pi مما يساهم بشكل مباشر في تثبيت المركب بوضعية جيدة ضمن الموقع المستهدف ومناسبة لتثبيط الأنزيم بشكل نوعي حيث يوضح الشكل (2) طريقة الارتباط بشكل ثلاثي الابعاد.



الشكل (2) طريقة ارتباط المركب 1 مع الحموض الامينية الموجودة في الموقع الفعال لأنزيم DPP-4

دراسة الخواص الحركية ADMET properties Study

تم دراسة الخواص الحركية للمركبات المصممة وهي انحلاليتها و قدرتها على عبور الحاجز الدماغي الدموي BBB والارتباط بأنزيمات السيتوكروم مثل 6CYP2D بالإضافة للسمية الكبدية والامتصاص المعوي والارتباط بالبروتينات البلازمية.

ان تقييم هذه المعايير امر مهم في تحديد امان وفعالية هذه المركبات [17] ويلخص الجدول (5) والشكل (3) النتائج التي تم الحصول عليها.

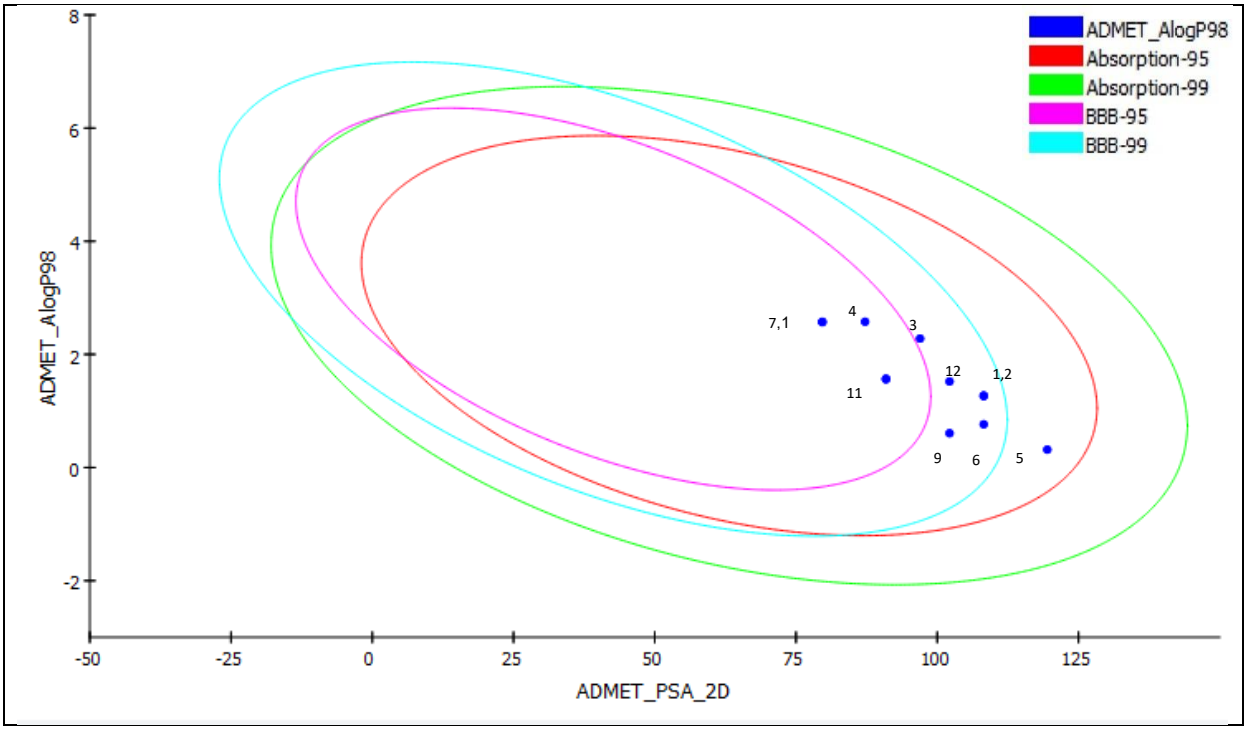
تبدي مساحة السطح القطبي PSA علاقة عكسية مع نسبة الامتصاص عبر الأمعاء وبالتالي مع النفوذية الخلوية. على الرغم من إثبات العلاقة بين PSA والنفوذية الخلوية فإن النماذج عادة لا تأخذ بعين الاعتبار تأثير الواصفات الاخرى. يمكن تقييم الخواص المحبة للدسم من خلال حساب معامل التوزع اوكتانول/ماء (LogP)، وعلى الرغم من الاستخدام العام لقيمة LogP في تقدير الخواص المحبة للدسم للمركب فإن حقيقة كون LogP عبارة عن نسبة تثير القلق حول استخدامه لتقدير الخواص المحبة للماء والمحبة للدسم. لهذا السبب يمكن أخذ الخصائص المشكلة للروابط الهيدروجينية التي تم الحصول عليها من خلال PSA جنباً إلى جنب مع قيم LogP، وبالتالي تم استخدام نموذج 98AlogP و PSA-2D مع مخطط ثنائي يشتمل على منحنيات الثقة 95% و 99% للتنبؤ الدقيق بالنفوذية الخلوية للمركبات.

يجب أن يلبي الجزيء المتطلبات التالية لضمان نفاذية خلوية مثالية؛ يجب أن يكون PSA-2D أقل من 140 $A^{\circ 2}$، ويجب أن يكون 98AlogP أقل من 5 وبناء على النتائج الموضحة نلاحظ ان جميع المركبات المصممة تحقق نفاذية خلوية مثالية حيث بلغ الحد الأعلى 119.488 $A^{\circ 2}$ في حين بلغ الحد الأدنى 79.665. $A^{\circ 2}$

يوضح الشكل (3) أن جميع المركبات المرشحة باستثناء المركب 5 وقعت داخل منحني ثقة 99% بالتالي من المتوقع ان تملك جميعها امتصاصاً معويا جيداً، تلعب الانحلالية دوراً هاماً في التوافر الحيوي للدواء وقد تبين أن جميع هذه المركبات تملك انحلالية مائية جيدة، ولكن تنبأ البروتوكول بأن هذه المركبات قد يكون لها سمية كبدية مما قد يعيق استخدامها السريرية ويستلزم اجراء فحوصات حيوية لها بعد اصطناعها كيميائياً للتأكد من ذلك، يوضح الجدول (5) نتائج تطبيق بروتوكول التنبؤ بالخواص الحركية والسمية ADMET.

جدول (5) معايير ADMET الخاصة بالمركبات المرشحة

Compound	Absorption	BBB Penetration	Solubility	CYP26D Inhibition	Hepatotoxicity	PPB	AlogP98	PSA-2D
1	Good	Low	Good	False	True	>90%	1.271	108.227
2	Good	N/A	Good	False	True	>90%	0.316	119.488
3	Good	Low	Good	False	True	>90%	2.279	96.966
4	Good	Low	Good	False	True	>90%	2.576	79.665
5	Good	Low	Good	False	True	>90%	2.577	87.234
6	Good	Low	Good	False	True	<90%	1.568	90.926
7	Good	Low	Good	False	True	<90%	1.061	90.926
8	Good	Low	Good	False	True	>90%	1.264	108.227
9	Good	Low	Good	False	True	<90%	1.561	90.926
10	Good	Low	Good	False	True	>90%	0.764	108.227
11	Good	Low	Good	False	True	>90%	0.606	102.187
12	Good	Low	Good	False	True	>90%	2.569	79.665



الشكل (3) مخطط ثنائي البعد D2 يوضح الحرائك الدوائية للمركبات المصممة

5- الاستنتاجات والتوصيات

بالنتيجة يمكن لنا ملاحظة أن الأنوية البسيطة مثل نواة البنزن يمكن استخدامها كنواة عطرية مميزة بهدف تصميم أدوية قادرة على تثبيط أنزيم DPP-4 بسبب قدرتها على تشكيل ارتباطات كارهة للماء مع الحموض الامينية العطرية التي تتواجد في الموقع الفعال لهذا الأنزيم مما يؤدي الى زيادة الفة الارتباط بين هذه المجموعة والأنزيم الهدف والحصول على التأثير الفيزيولوجي المطلوب.

إن إضافة مجموعة أمين تعتبر ضرورية لتشكيل روابط أيونية بين المركب والحموض الامينية GLU205 وGLU206 ضمن الموقع الفعال للانزيم المستهدف.

يجب اجراء دراسات دقيقة لتحديد سمية المركبات المصممة والاية التي تحدث فيها السمية وتعديل البنية بحيث يتم تلافي هذه المشكلة.

تعتبر الخصائص الحركية التي تم التنبؤ بها للمركبات المصممة في هذه الدراسة خواصاً جيدة فيما يتعلق بالاستخدام العلاجي المستهدف حيث تملك هذه المركبات امتصاصاً جيداً وعبوراً ضعيفاً للحاجز الدماغي الدموي مما يجعلها مركبات واعدة لتثبيط أنزيم DPP–4.

References:

[1] D. Röhrborn, N. Wronkowitz, J. Eckel, "DPP4 in diabetes," *Frontiers in Immunology*, vol. 6, no. -, pp. 1–20, 2015.

[2] G. Scapin, "Structural chemistry and molecular modeling in the design of dpp4 inhibitors," *Multifaceted Roles of Crystallography in Modern Drug Discovery*, vol. -, no. -, pp. 53–67, 2015

[3] B. Ahrén, "DPP-4 inhibition and the path to clinical proof," *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, vol. 10, no. 6, pp. 1–18, 2019.

[4] N. Li, L. J. Wang, B. Jiang, X. Q. Li, C. L. Guo, S. J. Guo, et al., "Recent progress of the development of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 151, no. -, pp. 145–157, 2018.

[5] J. Zhong, Q. Gong, A. Goud, S. Srinivasamaharaj, S. Rajagopalan, "Recent advances in dipeptidyl-peptidase-4 inhibition therapy: Lessons from the bench and clinical trials," *Journal of Diabetes Research*, vol. 2015, no. -, pp. -, 2015.

[6] C. F. Deacon, et al., "Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 13, pp. 7-18, 2011.

[7] V. B. Sulimov, D. C. Kutov, A. S. Taschilova, I. S. Ilin, E. E. Tyrtyshnikov, A. V. Sulimov, "Docking Paradigm in Drug Design," *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 21, no. 6, pp. 507–546, 2020

[8] A. E. Lohning, S. M. Levonis, B. Williams-Noonan, S. S. Schweiker, "A Practical Guide to Molecular Docking and Homology Modelling for Medicinal Chemists," *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 17, no. 18, pp. -, 2017

[9] J. Segura, Y. Rose, C. Bi, J. Duarte, S. K. Burley, S. Bittrich, "RCSB Protein Data Bank: visualizing groups of experimentally determined PDB structures alongside computed structure models of proteins," *Frontiers in Bioinformatics*, vol. 3, no. December, pp. 1–20, 2023.

[10] E. López-Camacho, M. J. García-Godoy, J. García-Nieto, A. J. Nebro, J. F. Aldana-Montes, "A new multi-objective approach for molecular docking based on rmsd and binding energy," *Lecture Notes in Computer Science*, vol. 9702, no. -, pp. 65–77, 2016.

[11] D. Iqbal, M. Alsaweed, Q. M. S. Jamal, M. R. Asad, S. M. D. Rizvi, M. R. Rizvi, et al., "Pharmacophore-Based Screening, Molecular Docking, and Dynamic Simulation of Fungal Metabolites as Inhibitors of Multi-Targets in Neurodegenerative Disorders," *Biomolecules*, vol. 13, no. 11, pp. -, 2023.

[12] B. R. Brooks, C. L. Brooks III, A. D. Mackerell, L. Nilsson, et al., "CHARMM: The Biomolecular simulation Program," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 30, pp. 1545-1615, 2009.

[13] ChemSketch, version 2006, Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com,"

[14] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, et al., "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 46, no. 1-3, pp. 3-26, 2001.

[15] BIOVIA, Dassault Systèmes (2016). Discovery Studio client, Release 2016. San Diego: Dassault Systèmes.

[16] BIOVIA, Dassault Systèmes (2016). Discovery Studio client, ADMET discriptors calculation tool, Release 2016. San Diego: Dassault Systèmes.

[17] H. Meduru, Y. Wang, J. J. P. Tsai, Y. Chen, "Finding a Potential Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitor for Type-2 Diabetes Treatment Based on Molecular Docking, Pharmacophore Generation, and Molecular Dynamics Simulation," vol. 4, no. Figure 1, pp. 1–12, 2016.

[18] R. Ghanem Kattoub, F. Sliman, M. Kousara, "Development of Novel Benzimidazole Derivates as Potent and Selective Akt Kinase Inhibitors Using (In-silico) Approaches," *International Journal of Organic Chemistry*, vol. 11, no. 03, pp. 106–127, 2021.