

## الفصل الرابع

### لماذا بزغت التوافيقية الحديثة بالذات فى مجال الدواء؟

نعنى بالتوافيقية الحديثة استعمال المنهج التوافيقى فى إيجاد جملة التتابعات أو التراكيب المختلفة الممكنة من الأشياء؛ بهدف الوصول إلى التتابع أو التركيب الأمثل، بالاستعانة بالتكنولوجيات الراقية. وإذا كان القصد التوصل إلى دواء فإن «الأشياء» المشار إليها أعلاه ستكون وحدات كيميائية، وسيكون التركيب الأمثل هو الجزىء الخاص بالدواء المطلوب.

يمكن أن يحدث الأمر نفسه (أى العمليات التوافيقية نفسها) فى أشياء أخرى غير الدواء، وذلك مثل كيمياء الأغذية.. الكيمياء الزراعية.. البيولوجية الجزئية.. البولييمرات... إلخ.. إلخ. وهنا نعود إلى السؤال: لماذا بزغت التوافيقية الحديثة بالذات فى صناعة الدواء قبل غيرها من الصناعات؟ تكمن أهمية هذا السؤال فى أنه سوف يقودنا إلى تعرف ما يلى:

- أ - الحاجات التى دعت إلى استخدام التوافيقية الحديثة فى صناعة الدواء.
- ب - العوامل التى مكنت من استخدام التوافيقية الحديثة فى صناعة الدواء.
- ج - طبيعة الدور (أو قل الهدف)، الذى تلعبه التوافيقية الحديثة فى صناعة الدواء.

إن الإلمام بالحاجات.. والعوامل.. وطبيعة الدور.. سيساعدنا أكثر وأكثر على إدراك ليس فقط متطلبات تطبيق التوافيقية الحديثة فى المجالات المختلفة؛ ولكن أيضاً الانعكاسات السياسية والاقتصادية والمعرفية لتطبيق التوافيقية الحديثة فى مختلف جوانب الحياة. وفيما يلى نطرح النقاط التى تمثل فى مجموعها الإجابة عن سؤال «لماذا...» والذى هو عنوان هذا الفصل:

- ١ - تعتبر صناعة الدواء واحدة من أهم الصناعات القائمة أساساً على العلم، وبالتالي فإن قوة الدفع الرئيسية لتقدمها هى أنشطة البحث والتطوير. هذا من جانب، ومن جانب آخر، فإن صناعة الدواء تتمتع بقيمة مضافة عالية جداً. إن هذين الجانبين معا: العلم، والقيمة المضافة يدفعان صناعة الدواء لأن تكون رائدة فى تطبيق الجديد... سواء كان ذلك فى الإدارة (مثل: إعادة هيكلة أنشطة البحث والتطوير - نشوء التحالفات الاستراتيجية)، أم فى التسويق (مثل: التسويق الدقيق micro marketing) أم.. أم..، أم فى تطبيق المناهج والتكنولوجيات الجديدة (مثل التوافيقية الحديثة).

٢ - إن الخطوة المحددة للوصول إلى مادة دوائية جديدة، هي التخليق الكيميائي للدواء. هذه الخطوة هي عنق الزجاجة في الكشف الدوائي الجديد new drug discovery، وهي تمثل الخطوة الحرجة حيث تحتاج إلى التخليق الكيميائي اليدوي، وذلك بمعنى التصنيع الفردي بواسطة الباحث الفرد داخل المعمل، وبطريقة أشبه بالصناعات اليدوية hand crafting. إن الأمر يحتاج إلى أموال باهظة ووقت طويل، وأعداد كبيرة من الباحثين، وهو بصفته إنتاجاً فردياً، ربما لا يتناسب مع مفهوم الإنتاج الكبير mass - pro- duction والذي كان أحد معالم الثورة الصناعية، التي بدأت منذ أكثر من قرن مضى. الأمر إذاً هو أن طبيعة صناعة الدواء (الاعتماد على العلم، والقيمة المضافة العالية) وطبيعة الثورة الصناعية (الإنتاج الكمي) جعلتا الاعتماد الكلي في التخليق الكيميائي للدواء على العمل اليدوي (أي التخليق الكيميائي التقليدي) أمراً لا يناسب طبيعة صناعة الدواء أو متطلبات الثورة الصناعية التي بدأت منذ حوالي قرنين من الزمان... وهكذا كان لا بد أن يأتي الحل من خلال التوافقية الحديثة، والتي تسمح بتشبيد (أو تخليق) آلاف وعشرات ومئات الألوف من المركبات في غضون ساعات أو أيام معدودة. وبدلاً من أن يجرى التوصل إلى المادة الدوائية الجديدة من خلال الاختيار من مجموع العشرات أو المئات من المواد الكيميائية، التي يتطلب تشبيدها سنوات، فإن التوصل إلى المادة الدوائية الجديدة باستخدام التوافقية الحديثة يكون من خلال الاختيار من الآلاف ومئات الألوف من المركبات، التي يجرى تشبيدها على مدى ساعات وأيام قليلة ليس أكثر. إنه تطور يناسب صناعة الدواء...، ويناسب العصر.

٣ - وإذا كان التقدم الأسي Exponential progress هو الطريق إلى مجابهة التحديات وتحقيق التقدم (\*) فإن الكيمياء التوافقية تحقق التقدم الأسي، حيث إن عدد المنتجات التي يمكن الحصول عليها من خلال إحداث كل التوافقات (الاتحادات) الممكنة داخل مجموعة من المركبات يزداد زيادة أسية من خلال مجرد زيادة حسابية في عدد المركبات الداخلة في التفاعل (ارجع إلى جدول - 1). وهكذا كان من المحتم على صناعة تعتمد على العلم، وتحقيق قيمة مضافة عالية - مثل صناعة الدواء - أن تعتمد على منهج التوافقية الحديثة، والذي يحقق فعلاً تقدماً أسياً في مسيرة العمل. لقد كان ذلك هو السبب وراء عملية قيام شركة جلاكسو ويلكوم بشراء شركة أفيماكس المتخصصة في الكيمياء التوافقية (وقد أشرنا إلى ذلك في الفصل التمهيدي لهذه الكراسة).

(\*) اقرأ: التقدم الاسي، طريق عبور التخلف ومنافسة المتقدمين، د. محمد رؤوف حامد - سلسلة كراسات مستقبلية - رئيس التحرير: د. أحمد شوقي - المكتبة الأكاديمية - القاهرة.

٤- إن التوافقية كمفهوم رياضى موجودة منذ زمن طويل، ولكن مجرد وجود المفهوم الرياضى لم يكن كافياً لكي تتحول التوافقية إلى منهج عملى يساعد فى اكتشاف أدوية جديدة. كانت هناك حاجة، بل كانت هناك حاجات تتطلبها التوافقية الحديثة لكي تكون أمراً واقعاً ذا تجسيم فعلى. إن هذه الحاجات هى التكنولوجيات الراقية المتمثلة فى الكمبيوتر والمعلوماتية والتدقيق والنممة miniaturization والأتمتة automization، والإنسان الآلى robotization والبيولوجيا الجزيئية molecular biology، وربما المواد الجديدة أيضاً.

إن الاستعانة بهذه التقنيات الراقية هو السبيل الوحيد للتعامل مع الكيمياء التوافقية وذلك من حيث:

أ - أتمتة التفاعل التوافيقى لوحدات البناء الكيميائى مع بعضها البعض فى تفاعلات مختلفة، تبلغ أعداداً هائلة.

ب - غربلة الأعداد الهائلة للمركبات الناتجة، بغرض تعرف المركب الأكثر فاعلية بيولوجية، والذي يطلق عليه المركب القائد (أو المرشد أو الرائد) lead compound، من خلال الكشف على مدى ارتباط المركبات الناتجة مع مواد بيولوجية، يطلق عليها مستقبلات receptors يعتبر الارتباط معها مؤشراً ذا دلالة مباشرة على مدى فاعلية المركب الكيميائى كدواء لعلاج مرض معين. إن اكتشاف هذه المستقبلات من حيث بنائها ودورها بالنسبة للمرض هو نتاج لبحوث وتقنيات البيولوجيا الجزيئية -molecu- lar biology (ملحوظة: سنتناول الغرلة البيولوجية لمنتجات الكيمياء التوافقية ببعض التفصيل فى البند ٦).

ج - استخدام الكمبيوتر وأنظمة المعلوماتية information systems لتحليل النتائج بخصوص فاعلية المركبات، وبخصوص تنوع بناءاتها الكيميائية، وكذلك بخصوص الربط بين نتائج تحليل مجموعات مختلفة من المركبات التوافقية (أو قل مكتبات توافقية مختلفة، وذلك إذا اعتبرنا العدد الهائل الناتج من المركبات الكيميائية فى كل مسار توافيقى خاص يمثل مكتبة من المركبات التوافقية).

٥ - وإذا كان من الثابت أن الطبيعة nature هى أصل الكيمياء التوافقية(\*)

(\*) حيث يرى علماء الكيمياء والبيولوجيا أن الطبيعة كانت مصنعاً للكيمياء التوافقية منذ دهور مضت، وذلك بالنسبة لتشديد الجزيئات الكبيرة مثل تشديد البروتينات من الأحماض الأمينية ومثل تشديد الكبروهيدرات من السكريات . . إلخ، وكذلك بالنسبة للجزيئات الصغيرة مثل إنتاج مركبات أبيض ثانوى كإنتاج فطر البنسلين penicillium mould مادة تقتل البكتيريا التى تنافسه فى الغذاء (وهى مادة البنسلين)، حيث يعتقد أن العملية الخاصة بيزوغ منتج طبيعى، تتضمن تفاصيل من التوافقية، وكذلك طفرة فى المادة الوراثية، وأن الكائن الحى يحافظ على العوامل الوراثية التى تؤدى إلى إنتاج منتج طبيعى مفيد له، يقوم بخدمته.

فإن النشوء الاصطناعي للكيمياء التوافقية في كنف صناعة الدواء من شأنه إحداث أمرين هامين:

أ - حدوث التفاعل التوافقي بسرعة أكبر جداً من سرعة حدوثه في الطبيعة.

ب - إمكانية التوصل في المعمل إلى مركبات، كان يمكن أن تندثر ولا تكتشف أبداً من خلال تلقائية التفاعل التوافقي في الطبيعة (حيث يحافظ الكائن الحي على البرمجة الوراثية التي تنتج مواد مفيدة له).

٦- ظهور تقنيات الغرلة البيولوجية السريعة:

### High-throughput screening (HTS)

إن تكنولوجيا الغرلة البيولوجية السريعة تعنى الطريقة العملية التي يمكن من خلالها اختبار النشاط البيولوجي لعدد كبير من المركبات بطريقة اتوماتيكية، وفي زمن قصير جداً (دقائق أو ساعات). ودون تكنولوجيا الغرلة البيولوجية السريعة هذه، لم يكن من الممكن أن يكون للكيمياء التوافقية معنى أو وجود، فليست هناك قيمة لإنتاج مركبات بأعداد هائلة ما لم تكن هناك إمكانية لاختبار هذه المركبات من حيث الفاعلية في زمن معقول. والحقيقة أن إبداع الغرلة البيولوجية السريعة HTS كان هو الخطوة السامحة والدافعة للتوصل إلى الكيمياء التوافقية، ولكن كيف تحدث هذه الغرلة؟ إنها تتم من خلال الكشف على وجود أو عدم وجود ارتباط بين المركب الكيميائي (أو الخليط من المركبات الكيميائية) مع مقصد بيولوجي معين certain biological target. وهذا المقصد البيولوجي يسمى مستقبلًا receptor، وقد يكون عبارة عن جزء دقيق من سطح خلية أو إنزيم ماله أهمية ما داخل عمليات الأيض. وقد تجرى الغرلة البيولوجية السريعة من خلال تفاعل المركب الكيميائي مع خلايا حية، حيث يتم القياس من خلال فحص عملية خلوية معينة specific cellular process. وفي كل الأحوال فإن الفاعلية قد تظهر من خلال عملية تثبيط أو تنشيط في الغرل البيولوجي، سواء كان متكوناً من خلايا حية، أم من مستقبلات receptors تم إعدادها بوسائل البيولوجيا الجزيئية.

٧- وإذا كان استخدام التوافقية في مجال الدواء كبديل للكيمياء التخليقية التقليدية يمدنا في وقت متناه في الصغر (نسبياً) بعدد هائل من المركبات، التي يمكن من خلالها التوصل إلى مركب رائد lead compound يكون ذا أعلى فاعلية بيولوجية؛ فإن الكيمياء التوافقية تمدنا بفرصة مستمرة لتحسين هذا المركب الرائد، بالالتفاف حوله من خلال عمل تفاعل توافقي، يمدنا بأشياء لهذا المركب الرائد تكون متنوعة عنه في التركيب البنائي، وقادرة على التفاعل (كلها أو بعضها أو أحدها) مع المستقبل البيولوجي receptor بطريقة أكثر دقة وبتكرير أقل. إن ذلك يساعد في

الوصول إلى دواء أكثر فاعلية وأقل آثاراً جانبية... وربما أكثر امتصاصاً (عند المرور عبر الأغشية البيولوجية). ويمكن أيضاً بالعمل اليدوي (أى الكيمياء التخليقية التقليدية) إدخال تحسينات مهمة على المركب الرائد. إن ما نقصده هنا هو أن اكتشاف دواء جديد هو عمل، يتجه دائماً إلى اكتشاف الأمثل، ليس فقط لأسباب علاجية، ولكن أيضاً لأسباب اقتصادية قانونية، وذلك حيث إنه لو توصلت شركة إلى دواء جديد يمثل منتصف الطريق بين الوضع الراهن والوضع الأمثل، فإن شركة أخرى ستصل حتماً إلى تطوير الدواء إلى دواء أمثل، وتحقق نصراً علمياً واقتصادياً عند الحصول على البراءة القوية لهذا الدواء، وعندها يتحول الجميع أطباءً ومرضى إلى التعامل مع الدواء الأمثل. صناعة الدواء إذاً فى حاجة مستمرة إلى تحقيق الأمثلية optimisation، والتوافقية تعتبر وسيلة حيوية لتحقيق هذه الأمثلية.

...

وفى الخلاصة لهذا الجزء نشير إلى أن التقدم السريع المتواصل لصناعة الدواء جعلها فى حاجة إلى اختزال الوقت والجهد والتكلفة عن طريق التوافقية، وأن تحقق هذه الحاجة قد أصبح ممكناً من خلال حسن استخدام توليفة من التكنولوجيات الراقية (الأمثلة - المعلوماتية - الدقة - البيولوجيا الجزيئية... إلخ). إضافة إلى ذلك فإن التوافقية (من خلال الاختيار عبر عدد هائل من المركبات) تتيح آلية للوصول إلى المركب الأمثل... أى تحقيق الأمثلية - optimi-zation فى الكشف الدوائى، بقدر الإمكان. إن التوافقية يمكن إذاً أن تكون وسيلة لإدارة معرفية أفضل تتيح درجات أفضل، من النجاح. ومن المهم هنا أن ننبه إلى أن الأمثلية القادمة باستخدام التوافقية هى نتاج للتفاعل التوافيقى بين وحدات متنوعة؛ أى إن التنوع مصدر قوة فى التفاعل التوافيقى. والحقيقة أيضاً أن درجة «القابلية للتفاعل» فى كل وحدة بناء (\*) مختارة للدخول فى التفاعل التوافيقى هى محدد قوى لنجاح مهام هذا التفاعل. هناك إذاً التنوع، واقتصاديات الوقت والجهد، والتكنولوجيات الراقية، والقابلية للتفاعل، و... الأمثلية. إنها دروس مهمة تضعها أمامنا التوافقية الحديثة.

(\*) يعبر ذلك بأن القدرة التوافقية للمادة الكيميائية combinatorial potential تعتمد على كثافة القابلية للتفاعل لكل ذرة كربون فى هذه المادة، وهذا هو ما يطلق عليه reactivity functionalty per carbon atom.