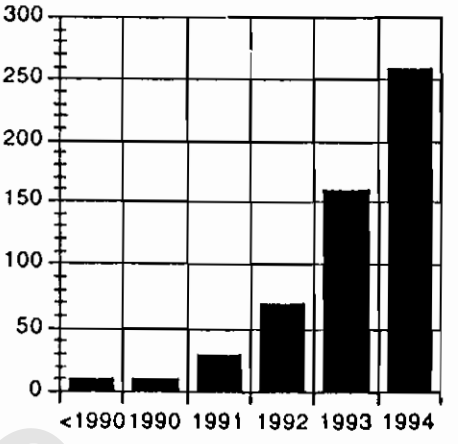
الفصل الثانى

الكيميـاء التوافيقيـة: ثورة فى منهج البحث عن أدوية جديدة

إن «القوة الكامنة» فى التوافيقية تنبع – كما أشرنا فى الفصل السابق – من إمكانية التوصل إلى الأحسن أو الأمثل أو الأوفق نتيجة الاختيار من عدد هائل من التوافقات الممكنة. وحتى ندرك الجديد الذى تضيفه هذه «القوة الكامنة» أو التوافيقية فى عالم الدواء فلنتذكر أن الكيمياء التخليقية طريق أساسى للحصول على مواد دوائية جديدة، وأن الباحث المعملى فى الكيمياء التخليقية يجرى تفاعلاته – على سبيل المثال – بين مادة ما ولتكن A، ومادة أخرى، ولتكن B ليحصل على مركب جديد وليكن AB. وإذا كان النجاح فى الحصول على مركب واحد يتطلب عدة أسابيع أو عدة أشهر (حسب طبيعة المركب وكذلك إمكانيات الباحث وإمكانيات المعمل)، فإن الإمكانيات المطلوبة من الزمن والجهد البشرى لإنتاج مادة دوائية واحدة جديدة تعتبر إمكانيات هائلة جداً إذا ما علمنا (طبقا للإحصائيات) أن كل دواء جديد ينتج – فى المتوسط – من عدد ٦٢٠٠ مركب كيميائى يتم تخليقها، بقصد علاج مرض معين.

إن تخليق العدد الهائل المشار إليه من المركبات الكيميائية يتطلب جهد عشرات وربما مئات من الباحثين، ويتطلب زمنًا طويلاً (سنوات). وبإجراء التجارب البيولوجية (الغربلة البيولوجية) بخصوص فاعلية وأمان هذه المركبات فإن العدد الذى يجتاز منها الغربلة والاختيارات على الحيوانات، ويصل إلى مستوى التجريب على الإنسان يكاد يعد على أصابع اليد (٦,٥ مركب فى المتوسط)، وفى النهاية قد ينتج مركب واحد مقبول للاستخدام العلاجى بواسطة الإنسان. هذا عن الكيمياء التخليقية التقليدية؛ أى قبل قدوم الكيمياء التوافيقية، وأما فى وجود الكيمياء التوافيقية، أى بتطبيق مفهوم التوافيقية فى المعمل... فإن الآلاف من المركبات يمكن أن يتم تخليقها (أى تشييدها) بواسطة باحث أو اثنين، وفى زمن وجيز جداً ربما يكون يومًا واحداً. إنها حقاً طفرة هائلة أو نقلة نوعية كبيرة تلك التى تقدمها «التوافيقية» لعالم الدواء وللإنسانية، وهذا هو السر وراء التزايد المضطرد الذى شهدته بداية التسعينيات فى عدد بحوث الكيمياء التوافيقية على مستوى العالم، انظر شكل (1).



شكل (١) : الزيادة فى عدد البحوث المنشورة المتعلقة بالتخليق الكيميائى التوافيقى.

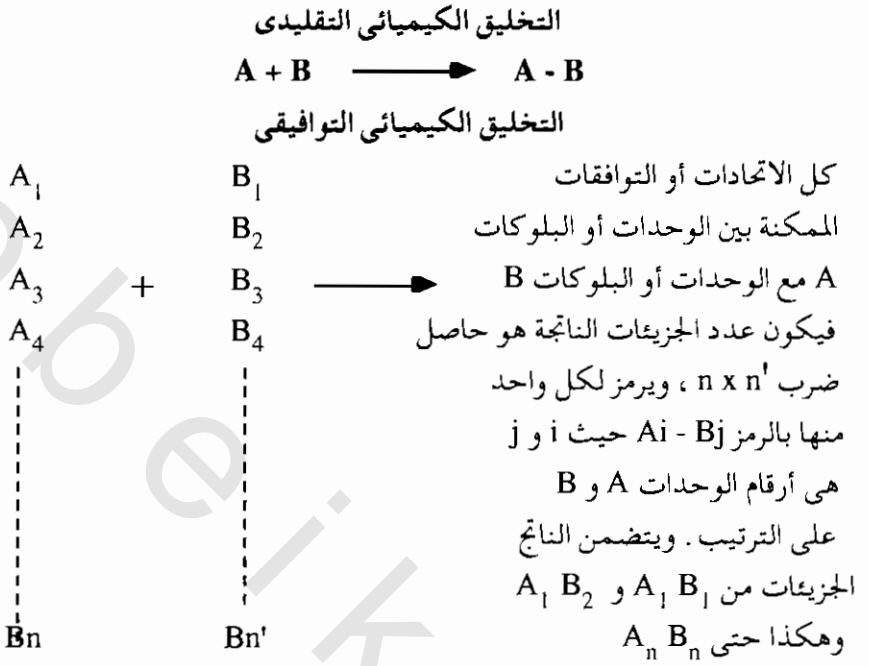
وكما أمكن تجسيم المعنى الرياضى للتوافيقية والقوة الكامنة فيها من خلال المثال الذى أوردناه فى الفصل السابق عن اختيار السكرتيرات، هيا بنا الآن نتطرق إلى المعنى الكيميائى للتوافيقية وبطريقة مبسطة ومجسمة بقدر الإمكان.

إذا كانت التقنيات التقليدية فى الكيمياء التخليقية تجعل الباحث – كما ذكرنا من قبل – يجرى تفاعلاته بين المادة A والمادة B ليحصل على المادة AB؛ فإن الباحث الذى يستخدم الكيمياء التوافيقية يجرى تفاعلاته فى وقت واحد بين مجموعة من وحدات البناء المتشابهة من A_1 إلى A_n مع مجموعة أخرى من وحدات البناء من B_1 إلى $B_{n'}$ فتكون النتيجة هى الحصول على خليط من كل من الاتحادات (أو التوافقات) بين أفراد البناء A وأفراد وحدات البناء B بحيث يتضمن خليط المركبات الناتجة مركبات تبدأ من A_1-B_1 حتى تصل إلى $A_n B_{n'}$ (انظر الشكل ٢).

إن تفاعل عشر وحدات من المادة A مع عشر وحدات من المادة B تفاعلاً توافيقيًّا واحداً يؤدى إلى إنتاج خليط مكون من ١٠ X ١٠ = ١٠٠ مركب كيميائى مختلف، وإذا حدث تفاعل توافيقى ثان بين العشر وحدات الأساسية من المادة A مع المائة مركب الناتجة فإن الحصيلة تزداد لتصل إلى ١٠٠٠ مركب ... وهكذا.

وعمومًا نجد أن عدد المركبات المفردة N الممكن تحضيرها بواسطة تخليق توافيقى يتحقق من خلال عاملين رئيسين، هما:

أ) عدد الوحدات المتاحة (ويرمز لها b).



شكل (٢) : الاختلاف بين التخليق الكيميائى التقليدى والتوافيقى .

ب) عدد الخطوات التخليقية (ويرمز لها χ)

وإذا كان عدد المركبات (أو الوحدات) المتفاعلة فى خطوات التخليق متساوى فإن عدد المركبات $N = b^{\chi}$.

وأما إذا لم يتساوى عدد المركبات المشتركة فى التخليق، فمثلاً لو كان العدد a فى التخليق الأول و b فى الثانى و c فى الثالث .. إلخ، فإن عدد المركبات الناتجة $N = a\,b\,c$

وفى هذا الإطار فإن تفاعل مجموعة أساسية مكونة (مثلاً) من عشرين وحدة بناء مع بعضها البعض يؤدى إلى ٨٠٠٠ مركب ثلاثى (مكون من ثلاث وحدات) أو ١٦٠٠٠٠ مركب رباعى (أى مكون من أربع وحدات) أو ٣,٢ مليون مركب خماسى (أى مكون من خمسة وحدات) . إن الجدول رقم (١) يوضح عدد المركبات الممكن الحصول عليها من مجموعة مكونة من عشرة وحدات، وكذلك مجموعة مكونة من عشرين وحدة، وذلك عندما يكون عدد الخطوات التخليقية من ٢ إلى ٤ خطوة . وبفحص هذا الجدول يتضح قدر التنوع الجزيئى الهائل الناتج عن التفاعلات التوافيقية .

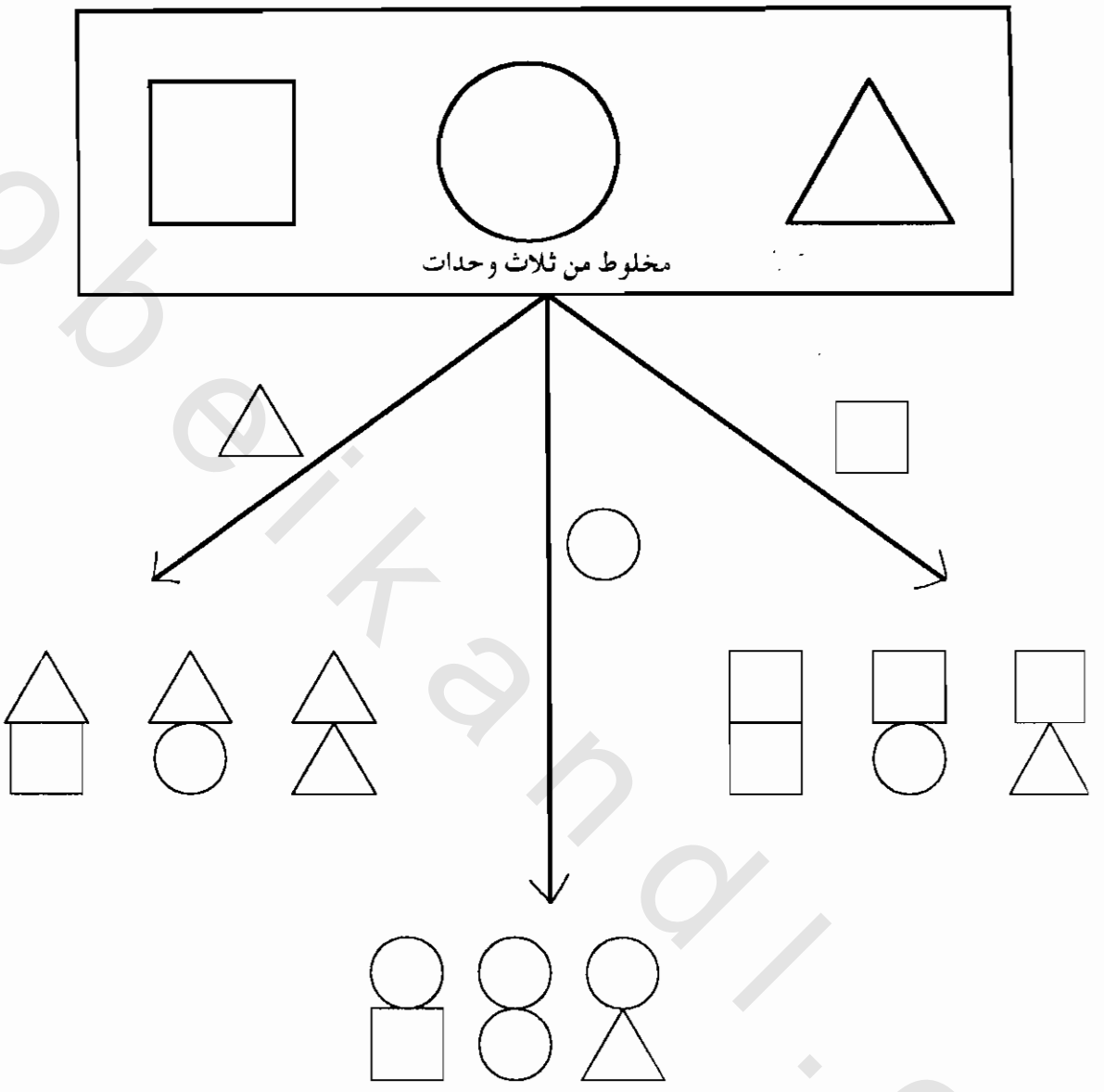
جدول (١) : عدد المركبات الممكن الحصول عليها
باستخدام بعض التفاعلات التوافيقية.

عدد الوحدات البنائية	عدد خطوات التفاعل التوافيقى	عدد المركبات الناتجة
١٠	٢	١٠٠
	٣	١٠٠٠
	٤	١٠٠٠٠
١٠٠	٢	١٠٠٠٠
	٣	١٠٠٠٠٠٠
	٤	مائة مليون

وحتى يتجسم مفهوم التفاعل التوافيقى والقدر الهائل من المركبات الناتجة عنه، سنتناول فيما يلى التفاعل التوافيقى لثلاث مركبات على مدى ثلاث خطوات، وسيتضح كيف أن هذا التفاعل يؤدى إلى إنتاج ٢٧ مركبًا مختلفاً.

نفترض أن المركبات الثلاث هى Δ و O و □.

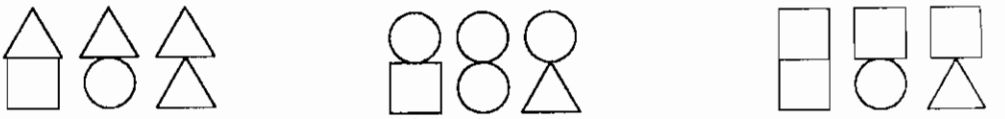
إن تعريض مخلوط من هذه المركبات الثلاثة للتفاعل مرة واحدة مع كل واحد منها على حدة ينتج عدد ٩ مركبات ثنائية (انظر الشكل ٣).



شكل (٣) : تفاعل توافيقى ينتج ٩ مركبات ثنائية.

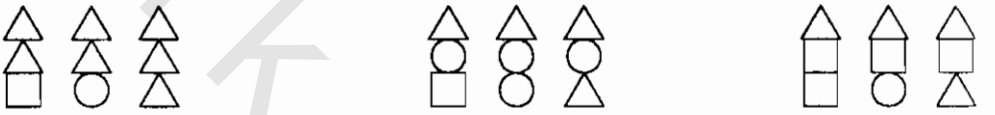
وبعد ذلك إذا تعرض مخلوط من المركبات التسعة الناتجة مرة ثانية إلى تفاعل توافيقى مع كل مركب من المركبات الثلاثة، الأصل على حدة، فإن ذلك يؤدى إلى الناتج عدد ٢٧ مركبًا ثلاثيًا (انظر الشكل ٤).

obeikandl.com

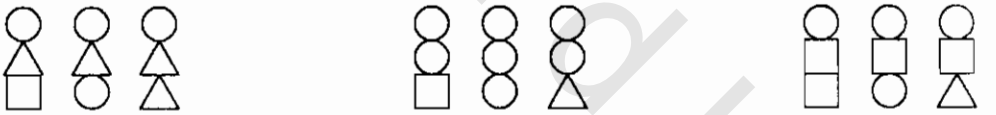


مخلوط من المركبات التسعة الثنائية

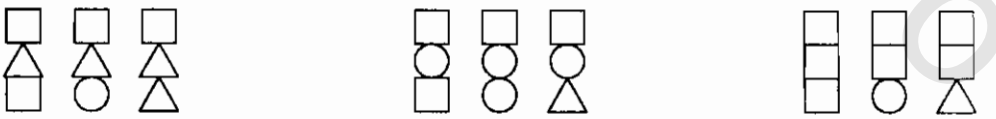
التفاعل مع المركب الأول △ يعطى ما يلى:



التفاعل مع المركب الثانى ○ يعطى ما يلى:



التفاعل مع المركب الثالث □ يعطى ما يلى:



شكل (٤) : تفاعل توافيقى ينتج ٢٧ مركبًا ثلاثيًّا .

obeikandl.com

وهكذا، بإجراء التفاعل التوافيقى لثلاث وحدات بنائية فى ثلاث خطوات نرى من الشكل (٣) والشكل (٤) أنه قد نتج عدد ٢٧ مركبًا مختلفًا لايشبه أحدهم الآخر. ونجد أن الناتج يتطابق مع المعادلة التالية:

عدد المركبات الناتجة = $(٣)^{٣} = ٢٧$

وذلك حيث عدد الوحدات البنائية = ٣، وعدد التفاعلات =٣. إنها القوة الكامنة فى المنهج التوافيقى (أو التنوع التوافيقى).

obeikandl.com