

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΠΟΣΟΤΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΜΗΣ - ΔΡΑΣΗΣ (QSAR) ΣΕ ANTI-ΙΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η χρήση του QSAR στην μελέτη της ααστολής των ιών μπορεί να βοηθήσει κατά κάποιο τρόπο στην καλύτερη κατανόηση της επίδρασης των χημικών ενώσεων στο DNA, αφού οι ιοί μπορούν να χαρακτηρισθούν σαν «μεγάλα πακέτα DNA». Σε κάποια συγκεκριμένη όλη οι οργανικές ενώσεις θα μπορούσαν να ααστείλουν την ανάπτυξη των ιών ή άλλων μικροοργανισμών (μη ειδική δράση, non-specific).

Ααστολή του DNA → μετουσίωση από υψηλές συγκεντρώσεις οργανικών ενώσεων (μη ειδική)

= διατάραξη των μεμβρανών (λευκά)

Δράση των αντι-ιικών φαρμάκων

- μετουσίωση των ιικών ενζύμων
- διατάραξη της ιικής μεμβράνης
- μετουσίωση του ιικού DNA

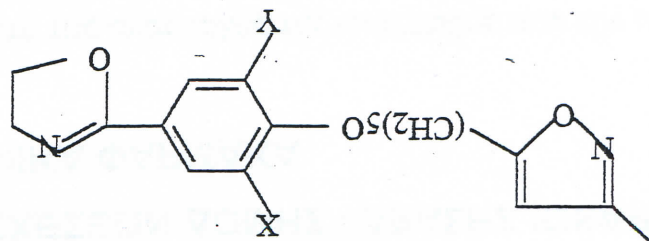
Παραδείγματα-Εφαρμογές

1. Influenza B-virus

(1 C-75) αφορά βενζιμιδαζολικά παράγωγα
 $\log 1/C = 0.58 \log P + 1.58$
 $n = 15, r^2 = 0.815, s = 0.210$

2. Ρινοϊός

Ααστολή από οξαζολίνες του γενικού τύπου :



1). Y = H

$$\log 1/C = 0.31 \log P + 0.70 \sigma_m + 2.58 MW - 2.16 \quad (\log 1/C = MIC)$$

$$n = 13, r^2 = 0.87, s = 0.165$$

στην εξίσωση αυτή υπάρχει αλληλεπίκλυση των τιμών των παραμέτρων $\log P + MW$ και των $MW + \sigma_m$, οι παράμετροι είναι nonlinear. Για τον λόγο αυτό

απορρίπτεται από την προηγούμενη σχέση η παράμετρος MW και προκύπτει η

επόμενη σχέση:

$$\log 1/C = 0.39 \log P + 1.08 \sigma_m + 4.07$$

$$n = 13, r^2 = 0.815, s = 0.187$$

II). X = Y ≠ H

$$\log 1/C = 0.57 \log P + 3.20$$

$$n = 11, r^2 = 0.88, s = 0.149$$

Λαμβάνοντας όδες μαζί τις περιπτώσεις I + II και απορρίπτοντας τα παράγωγα με

υποκαταστάτες $-NO_2$, $-Br$, $-CH_3$, $COCH_3$.

προκύπτει η εξίσωση

$$\log 1/C = 0.48 \log P + 3.69$$

$$n = 19, r^2 = 0.824, s = 0.162$$

Η εισαγωγή στην προηγούμενη σχέση και των άλλων δυο παραμέτρων δεν την

βελτιώνει αφού: $r^2 = 0.833, s = 0.168$.

Η γραφική παράσταση $\log P$ & $\log 1/C$ κάνει ορατή μια ανενεργότητα που μπορεί

να αποδοθεί σε κάποιο στερικό πρόβλημα, π.χ. ένας υποκαταστάτης όπως το $-C$

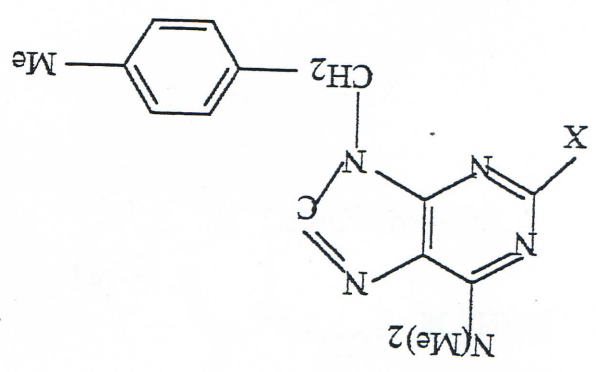
$-(CH_3)_3$. Κρατώντας τους X και Y μικρούς και αυξάνοντας το $\log P$ προσεκτικά, το \log

$1/C$ θα γίνει 6.40 (που είναι το maximum της δράσης). Σημφωνα όμως με την αρχή

της «ελάχιστου λιποφιλότητας» μόρια με $\log P \sim 4.38$ δεν μπορούν να

Χαρακτηρισθούν σαν « ιδανικά - ideal μόρια », ακόμη και αν έχουν ισχυρότερη δράση.

3. Για ενώσεις του τύπου :



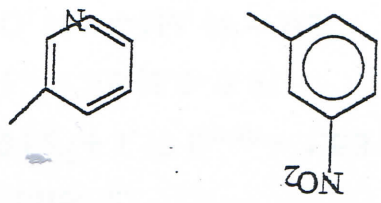
$$\log 1/C = 0.91 F + 0.96 \pi_m + 5.54 \quad n = 11, r^2 = 0.85, s = 0.4$$



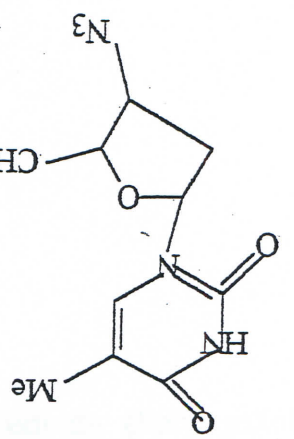
(δηλώνει σύνδεση με υδροφοβή περιοχή - περικυκλώνεται ο

υποκαταστάτης X)

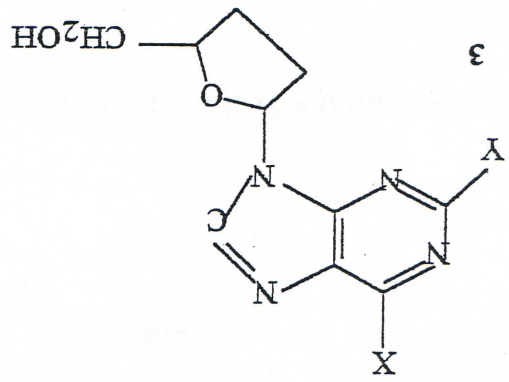
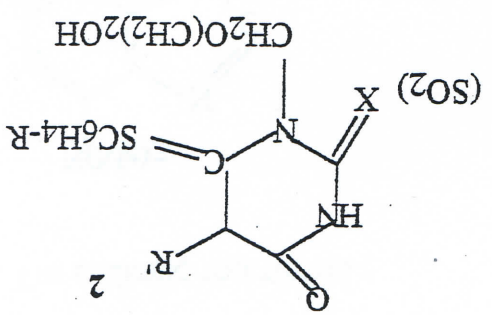
Η παράμετρος π_m εκφράζει την λιπόφιλη συμμετοχή των m-υποκαταστάτων π.X.



4. Ιός του AIDS - Πετρο-ίος (πολλαπλασιάζεται πολύ γρήγορα και καλά στο KN2)



AZT $\log P = -0.02$



Οι τιμές C στην επόμενη σχέση αποτελούν την 50% προορασία των MT-4 κυττάρων από τον ιό HIV-1 για ενώσεις του τύπου 2.

$$\log 1/C = 0.88 \Sigma \pi + 12.1 L_R - 1.59 L_R^2 + 1.17 B_{1-3R} + 1.53 E_{s-2} - 15.3$$

Απορρίπτονται οι ενώσεις με $X = O$, $R = 4-Me$, $R' = Me$.

Επίσης επειδή δεν μπορεί να υπολογισθεί η συνολική λιποφιλικότητα σαν $\log P$, χρησιμοποιείται το άθροισμα των π για $R+R'$. Ο συντελεστής του $\Sigma \pi$ δείχνει ότι η υδροφοβία επιδράση είναι η ίδια για τους υποκαταστάτες ανεξάρτητα της θέσης υποκατάστασης.

Προσοχή

Στην αλληλεπίκλιση των τιμών π και L για τα ακόλθια R' (collinearity π / L_R : $r^2 = 0.79$)

Συμπέρασμα

□ Η λιποφιλικότητα και το μήκος του υποκαταστάτη αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για το βέλτιστο βιολογικό αποτέλεσμα π. Χ. σαν άριστος υποκαταστάτης του χαρακτηρίζεται η αιθυλο-ομάδα ($L_R = 4.11$).

□ Για τους m- υποκαταστάτες υπερίσχει η στερίκη επίδραση, βετικά, ενώ όταν υπάρχουν 3,5 υποκαταστάτες, ο 5 συμπλέχει περισσότερο μέσω της λιποφιλικότητας του.

□ Από την προηγούμενη σχέση δεν μπορεί να διεκρινισθεί η επίδραση της p- υποκατάστασης (υπάρχει μια μόνο τέτοια ένωση, η οποία όμως έχει απορριφθεί).

□ Δραστικότερη: X = O, R = 3,5 (Me)₂, R' = CH(Me)₃

log P = 4-4.5 (αλληλεπίκλυση log P / L_r)

Εκτός των άλλων ιδιοτήτων κατά των σχεδίασμο όμοιων με αντι-AIDS όραση, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ώστε η τιμή του log P εφόσον αναμένεται όραση στο ΚΝΣ, να είναι 2 ± 0.5 και κατά το δυνατόν στο καλύτερο όριο για να ανταπεξέρχεται το μόριο τα μεταβολικά προβλήματα.

Ιδιαιτερα για τα παράγωγα του τύπου 3:

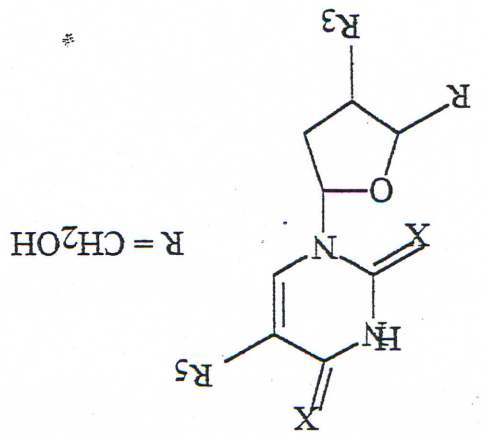
$$\log \% = 0.78 \log P + 0.90 Es-x + 2.19$$

$$n = 10, r^2 = 0.993, s = 0.085$$

Οι τιμές log % εκφράζουν την % προοστasia από την HIV- προσβολή, των T— κυττάρων, που επιτυγχάνεται από ενώσεις του τύπου 3. Από τα δεδομένα προκύπτει ότι ο ρόλος της λιποφιλικότητας σε τρεις διαφορετικές περιπτώσεις (log P = 0.78, 0.88, 0.48) είναι παρόμοιος. Ετσι το ερώτημα που προκύπτει είναι:

Είναι η λιποφιλικότητα μόνο σημαντική για την διείσδυση-είσοδο μιας ένωσης στο κύτταρο ή μήπως συσχετίζεται επίσης με την περιολική της ενεργου όραση μείσα στο κύτταρο;

Μια άλλη περίπτωση για μόρια της μορφής:





$$-\log EC_{50} = 1.02 \pi_5 - 0.21 L_s^2 + 1.79 B_{3.5} + 0.49 B_{4.3} + 2.87$$

$$n = 23, r^2 = 0.604, s = 0.78$$

Από την σχέση αυτή το μοναδικό ενδιάμεσο παρουσιάζει ο συντελεστής του π_5

**ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΠΟΣΟΤΙΚΩΝ ΕΧΕΣΕΩΝ ΔΟΜΗΣ-ΔΡΑΣΗΣ (QSAR) ΣΤΑ
ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ. ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ.
ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ**

1]. Χημικά όραστικά φάρμακα με ην ειδική δράση

Ακκυλιωτικά μέσα : στόχος το DNA (η θέση 7 της γουανίνης, ή η θέση του O-6 ή του N-3. Ακκυλιώνουν - ενώνονται ομοιοπολικά με πυρηνόφιλα κέντρα (με οποιοδήποτε πυρηνόφιλο κέντρο N, O, S), τηρήματα βιολογικά σημαντικών χαρακτηριστικών/ λειτουργικών ομάδων, όπως NH₂, θειολικά ανιόντα πρωτεϊνών, άτομα αζώτου (σε δακτύλιο), φωσφορικά ανιόντα.



α) Μουστάρδες

β) Αζιριδίνες

γ) Εστέρες σουλφονικών οξέων

δ) Νιτροζο-ουρίες

ε) Τριαζένια (ακκυλιωτικά που απαιτούν ενεργοποίηση από τα μεταβολικά ένζυμα του ζευγοτί).

2]. Αναστολείς της μίτωσης

Διακοπή της μετάφρασης .

α) αγκαλοειδή της Vinca

β) κολχικίνη

γ) ποδοφυλλοτοξίνη

3]. Αναστολείς της κυτταρικής ανάπτυξης

Οδηγούν στον θάνατο των κυττάρων.

α) αναστολείς της γλακτακτικής δευδογένης

β) αναστολείς της μηλικής δευδογένης

Εδώ περιλαμβάνονται διάφορες χημικές ενώσεις του χαλκού με/ και 4-υδροξυ-κινολινο-3-καρβοξυλικά οξέα.

4]. Μέσα που προκαλούν εκλεκτικά έλλειψη οζυόλου (υποξία)
 Εδώ περιλαμβάνονται και ενώσεις παθιοευσαισθητοποιητές, ενώσεις δηλαδή που ευαισθητοποιούν στην ακτινοβολία υποξικά κύτταρα (κύτταρα που βρίσκονται σε κατάσταση έλλειψης οζυόλου).
 α) VITΡΟΣΡΩΜΑΤΙΚΕΣ και β) VITΡΟΣΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΕΣ ενώσεις.

5]. Μέσα που συνδέονται με το DNA

- i). ομοιοπολικά
- ii) με παρεμβολή (intercalation) π. χ. ανθρακωκάλιες.
- iii) με μη παρεμβολή.

6]. Αντιμεταβολίτες
 α) ανάλογα μεταβολιτών της βιοσύνθεσης των νουκλεϊκικών οξέων
 β) συνένζυμα που περιέχουν πουρίνη-πυριμιδίνη

7]. Αναστολείς πρωτεϊνικής σύνθεσης

8]. Αναστολείς ειδικών ενζύμων

Παραδείγματα Q5AR

1]. Φάρμακα με μη ειδική δράση

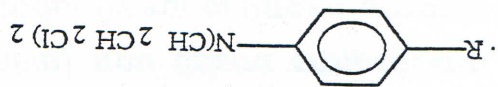
α) Μουσταρδες

$$\log 1/ED_{50} = 3.660 - 0.263 \pi - 1.623 \sigma$$

$$n = 9, r = 0.839, s = 0.449$$

$$\log 1/ED_{50} = 5.070 + 0.441 \pi - 0.648 \pi^2$$

$$n = 6, r = 0.980, s = 0.16, \pi_0 = 0.34$$



αυτή Cl στη γεικνή θέση περιέχεται X = Cl, Br, I, F

ή $\text{RN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X})_2$

όπου R = H, COOH, SO₂NH₂, OH, NH₂, NHCOCH₃, NHCOCH₂NH₂, NHCOCH₂NHCOCH₃, OHCHCl, OCOCH₃, OCOCH₂COCH₃.

$$\log 1/LD_{50} = 3.476 - 0.269 \pi - 1.577 \sigma$$

$$n = 9, r = 0.927, s = 0.273$$

$$\log 1/LD_{50} = 4.021 - 0.373 \pi$$

$$n = 7, r = 0.904, s = 0.241$$

Όταν υπάρχει ταυτόχρονα αλλαγή στο X τότε προκύπτουν οι επόμενες σχέσεις.

$$\log 1/ED_{50} = 3.84 - 1.005 \pi - 0.53 \pi^2 - 1.19 \sigma + 0.75 I$$

$$n = 14, r = 0.94, s = 0.291, \pi_0 = -0.95$$

Φαίνεται να υπάρχει συζυγιστική αλληλεπίδραση με ηλεκτραρνητική περιοχή.

Το I στην εξίσωση είναι ένας δείκτης (indicator variable) I = 0, όταν X = Cl, I και I =

1 όταν X = Br.

$$\log 1/LD_{50} = 3.78 - 0.90 \pi - 0.45 \pi^2 - 1.31 \sigma + 0.59 I$$

$$n = 14, r = 0.941, s = 0.289, \pi_0 = -1.00$$

$$\log 1/C = 4.20 - 0.17 \pi - 0.14 \pi^2 - 1.84 \sigma$$

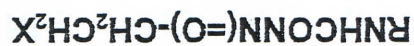
$$n = 21, r = 0.931, s = 0.323, \pi_0 = -0.62$$

Από τις προηγούμενες σχέσεις φαίνεται να είναι κύριος ο ρόλος του ηλεκτρονικού παράγοντα.

Γιατί :

λόγω του σχηματισμού ενός ασταθούς ενδιάμεσου κυκλικού αθύλεν-ιμινίου-όντος (από την μεχάωρεθαμίνη) που άμεσα επηρεάζεται από την ηλεκτρονική πυκνότητα του Ν (σ' αυτή επιδρούν και οι υποκαταστάτες δότες e).

δ) Nitrolo-oupies



$$\log 1/C = 4.527 - 0.069 \log P - 0.057 \log P^2$$

n = 22, r = 0.992, s = 0.163, log P₀ = -0.6

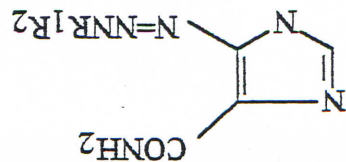
$$\log 1/C = 1.31 + 0.38 \log P - 0.061 \log P^2$$

n = 13, r = 0.904, s = 0.199, log P₀ = 0.31

Η αντικαρκινική δράση των παραγώγων αυτών προσδιορίζεται από την χαμηλή λιποφιλικότητα (υδροφιλικότητα).

Ο ανεβασμένος θεραπευτικός δείκτης σχετίζεται με υδροφιλία ουδέτερα μόρια (Χωρίς αυτό να σημαίνει ότι αυτά τα ουδέτερα μόρια δεν ιονίζονται μέσα στα σωματικά υγρά).

ε) Triazévia



$$\log 1/C = 3.454 + 0.586 \log P - 0.276 \log P^2$$

n = 10, r = 0.929, s = 0.146, log P₀ = 1.1

Κίνδυνος (Βιοαναγωγιμά αλκυλιωτικά)

3]. Αναστολείς της κυτταρικής ανάπτυξης

συμμετοχή του MW.

Είναι πιθανές οι στεπικές και ηλεκτροστατικές επιδράσεις, χωρίς να αποκλείεται η

$$n = 16, r = 0.927, s = 0.499, \log P_0 = 1.76$$

$$\log 1/C = 4.13 + 0.67 \log P - 0.19 \log P^2 + 1.17 I$$

I δείκτης με τιμή 1 για την παρουσία OCH_3 .

$$n = 24, r = 0.94, s = 0.401, \log P_0 = 1.19$$

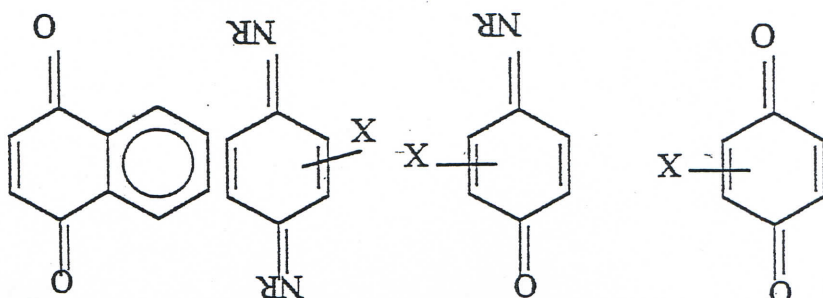
$$\log 1/C = 3.54 + 0.58 \log P - 0.24 \log P^2 + 1.71 I$$

Βρίσκονται σχέσεις με ίδιες-επαναλαμβανόμενες τιμές $\log P_0$ (1-1.5).

2]. Αναστολείς της μίτωσης

Επαναλαμβάνεται η αρνητική λιτόφιλη επίδραση.

Οι εξισώσεις για παρόμοια μόρια οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι υποκαταστάτες ηλεκτρονιοδότες στην 3- και 6-θέση αυξάνουν την MED και OD (μέγιστη δραστική και άριστη δόση), μέσω του επαγωγικού και συζυγιακού τους φαινομένου.



οξειδωτική φωσφορύλιση + μεταφορά e

Ευαισθητοποιητές ακτινοβολίας

4]. Μέσα που προκαλούν εκλεκτική υποξία- Ραδιοευαισθητοποιητές-

$\pi_0 = -1.30$ οδηγεί σε εκλεκτικότητα με μειωμένη ηπατοτοξικότητα. ηλεκτρονιοδότες).

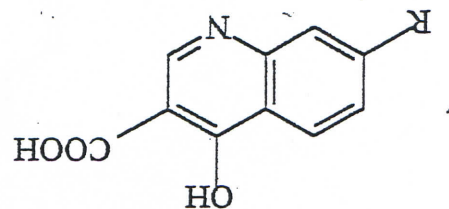
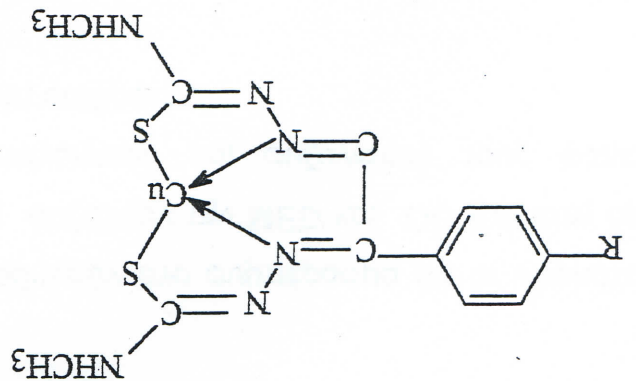
Βελτίωση στην δράση επιτυγχάνεται με υποκαταστάτες που αυξάνουν την υποτοξικότητα, σταθεροποιούν το χημικό (εμπόδιζον την διάσπαση του από

$$n = 19, r = 0.92, s = 0.31$$

$$\log 1/C_{50} = 2.05 + 0.21 (R1)$$

$$n = 14, r = 0.933, s = 0.28$$

$$\log 1/C = 3.22 + 0.46 \pi$$



Υποκαταστάτες ηλεκτρονιοδότες αυξάνουν την μεταβολική σταθερότητα in vitro.

$$\log 1/C_{13} = 6.41 + 5.55 E_1$$

n = 12, r = 0.63 (δυναμικό οξειδοαναγωγής + 1 e)

C₁₃, η συγκέντρωση που χρειάζεται για την αύξηση της ευαισθησίας στην ακτινοβολία, κατά 1.3.

$$\log 1/C_{14} = 7.01 E_1 + 6.48$$

n = 42, r = 0.86, s = 0.28

5]. Ενώσεις που συνδέονται με το DNA (DNA binding)

Δράση μέσω παρεμβολής.

α) 9-ανιλίνο-ακρίδινης

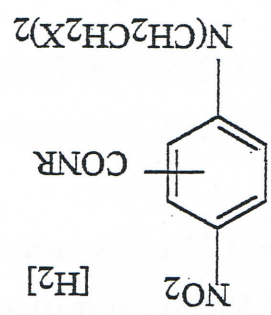
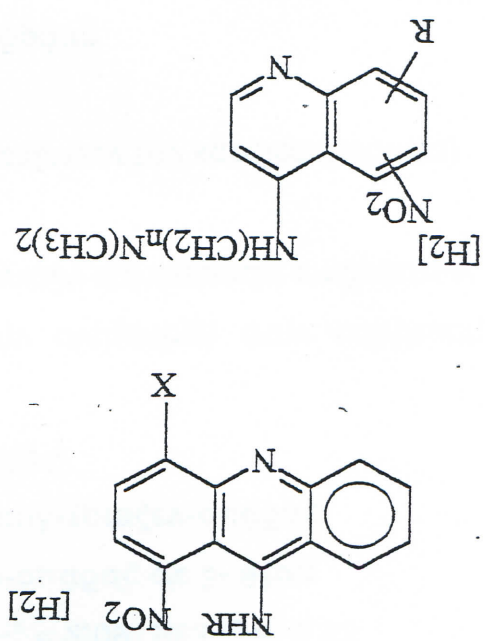
β) 9-αμινο-ακρίδινης

γ) ανάλογα ανθρακυκλινών (σημαντικότερος παράγοντας η λιποφιλικότητα)

δ) bleomycin, χηλικά γλυκοσιπεπτιδία

ε) διάφορα

$$\alpha) \log 1/ED_{50} = 3.73 - 0.14 \Sigma \pi - 0.01 \Sigma \pi^2 - 1.08 \Sigma \sigma - 1.25 R_{BS} - 0.32 MR-2 + 1.04 MR-3 - 0.25 MR-3^2 - 0.77 I-3,6 - 1.68 ES-3^2 + 0.78 I-3NO_2 + 0.70 I-DAT + 0.50 I-BS$$



n = 509, r = 0.878, s = 0.323, Σπ^o = -6.04, MR3-_o = 2.09, Es3-_o = -0.53
 I-3-NO2 δείκτης για την παρουσία της νιτρο-ομάδας σε 3- θέση
 I-DAT δείκτης για την παρουσία της 3,3-διαλκυλ-τριαζεν-ομάδας
 I-es δείκτης για την παρουσία της 1' - NHSO₂C₆H₅

Οι παράμετροι της εξίσωσης δικαιολογούν την συμμετοχή στην εκδηλώση του βιολογικού αποτελέσματος υδροφόβων, ηλεκτρονικών και στεπικών επιδράσεων.

β) $\log \text{MCCD} = 0.43 \sigma_p + 1.6$ (ομάδες δείκτες ε μειώνουν την καρδιοτοξικότητα)
 n = 11, r = 0.77, s = 0.12

MCCD η ελάχιστη συσσωρευθείσα καρδιοτοξική δράση

$\log 1/\text{MCCD} = 4.82 - 0.3 \log P + 1.01 I_0 + 0.69 I_{-1} + 0.74 I_{-2}$ (όσο λιγότερο λιπόφιλο τόσο καρδιοτοξικότερο).

n = 21, r = 0.934, s = 0.181

I₀ = 4-OH, 4-H

I-1 πολύ λιπόφιλος υποκαταστάτης

I-2 = 3' - NHR

δ) bleomycin

$\log k_{\text{comp}}/k_{\text{blank}} = 1.139 (X'_y) - 0.068 (X'_y)^2 - 4.485$
 n = 12, r = 0.93, s = 0.03

(X'_y) τοπολογικοί δείκτες του Kier

ε) diazepam

Παράγοντες που επιδρούν : MR, π.

ε]. Αντιμεταβολίτες

α) ανταγωνιστές της γλουταμίνης

$\log \text{BA} = 0.26 \pi_{\text{xp}} + 0.34 \text{MR}_{\text{xp}} + 1.44$

n = 14, r = 0.906, s = 0.079

MULTIDRUG RESISTANCE

Ανάπτυξη αντοχής σε συνδυασμένη θεραπεία, δηλαδή αντοχή στην ακτινοθεραπεία ακολουθείται από αντοχή ευρέος φάσματος δομηκών αναλόγων.

$$\log CR = 3.65 \log MW - 8.54$$

$$n = 13, r = 0.915, s = 0.470$$

$$\log CR = 6.89 \log MW - 17.4$$

$$n = 9, r = 0.893, s = 0.468$$

7]. Αναστολείς πρωτεϊνικής σύνθεσης

$$BA = 22.9 MR-x + 51.6 MR-y - 1.13 I-2 - 6.34$$

$$n = 12, r = 0.964, s = 0.546$$

$$\log 1/ED_{50} = 0.278 \log P - 0.017 \log P^2 - 3.485 E_{LUMO} + 0.818$$

$$n = 29, r = 0.845, s = 0.227$$

8]. Αναστολείς ειδικών ενζύμων

$$\log 1/IC_{50} = 6.30 - 0.81 \Sigma F_{3,5} + 0.29 \Sigma \Pi_{3,5} - 0.24 MR_5$$

$$n = 28, r = 0.88, s = 0.33$$

$$\log 1/IC_{50} = 6.79 - 1.81 MR_5$$

$$n = 13, r = 0.80, s = 0.37$$

$$\log 1/IC_{50} = 6.36 - 1.070 V_w$$

$$n = 23, r = 0.827, s = 0.39$$

(κοινή φαρμακοφόρος η ομάδα ΝΗΟΗ)

9]. DNA πολυμεράση

$$\log 1/IC_{50} = 1.00 \pi_m + 0.71 \pi_p + 3.87 MR_m - 2.30 MR_m^2 + 2.86 MR_p - 2.18 MR_p^2 +$$

$$2.50$$

$$n = 37, r = 0.942$$

Υπόφορες επιδόσεις-Αιτιολογικότητα

ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Για τα **ακκυλιωτικά** η δράση σχετίζεται με τους ηλεκτρονικούς παράγοντες (συνδεδεση ομοιοπολική, in vivo με πυρηνόφιλα κέντρα- η λιποφιλικότητα είναι δευτερευούσης σημασίας). Προηγείται η μετατροπή τους σε ηλεκτρονίφιλο και η ευκολία της μετατροπής διαμορφώνει την δραστηρικότητα. Η ικανότητα ελευθέρωσης (του να δίνει δηλ. e⁻), περιγράφεται από την αρνητική τιμή των : σ, σ*, F, R.

Η τιμή $\log P_0 \approx 1$ είναι απαραίτητη για την μεταφορά.

Μιτωτικοί αναστολείς : λιποφιλικότητα.

Αναστολείς κυτταρικής αναπνοής : λιποφιλικότητα (σε τιμές $\pi_0 = -1.30$).

Bleomycin : τοξικότητα.

Ακτινομυσίνη : όγκος, διαμόρφωση. Στερεοχημική παρεμπόδιση από τους υποκαταστάτες των 2-φαινυλίων.

Multidrug resistance: Το MW είναι σημαντικό αφού πυθμίζει την μεταφορά (τα μικρά μόρια μετακινούνται με κανονική διάχυση- τα μεγάλα > 400 ακολουθούν την ενδοκύτωση).

Αντιμεταβολίτες : ηλεκτρονικοί παράγοντες.

Αναστολείς ενζύμων : Πολικές επιδράσεις (δυναμείς διασποράς) και

υπόφορες αλληλεπιδράσεις.

Γενικά είναι απαραίτητη παρουσία λιποφιλίας-υπόφιλίας/

ηλεκτρονικών/στερικών παραμέτρων για την εκδήλωση της δράσης.