



جامعة قاصدي مبراح - ورقلة

كلية الرياضيات وعلوم المادة

قسم الكيمياء

الرقم الترتيبي:

الرقم التسلسلي:

أطروحة مقدمة لنيل درجة دكتوراه علوم

تخصص: كيمياء

من اعداد الطالبة: مباركة تخة

تحت عنوان:

دراسة نظرية للخصائص الفيزيوكيميائية و محاكاة الخواص

المضادة لفيروس HIV-1 للمركبات الكربونكليوزيدية

نوقشت وأجيزت علنا بتاريخ: 2024/07/01

أمام اللجنة المكونة من:

رئيسا	جامعة قاصدي مبراح- ورقلة-	أستاذ محاضر أ	عبد الفتاح علاوي
ممتحنا	جامعة حمة لخضر-الوادي -	أستاذ محاضر أ	صالح نصر نغموش
ممتحنا	جامعة حمة لخضر-الوادي -	أستاذ التعليم العالي	عبد الكريم ربيعي
ممتحنا	جامعة حمة لخضر-الوادي -	أستاذ محاضر -أ-	رشيدة زواري أحمد
مشرفا ومقررا	جامعة قاصدي مبراح -ورقلة-	أستاذ التعليم العالي	عبد القادر حاج سعيد
مشرفا مساعدا	جامعة قاصدي مبراح -ورقلة-	أستاذ التعليم العالي	علي ذوادي

السنة الجامعية: 2023-2024

## اهداء

بسم الله الرحمن الرحيم

(قل اعملوا فسيرى الله عملكم ورسوله والمؤمنون)

إلى كل من شجعتني ودعمتني خلال رحلتي الأكاديمية، وإلى أولئك الذين كانوا إلهاماً لي في أصعب اللحظات، أهدي هذا العمل بكل امتنان وتقدير.

إلى والدي العزيز، الذين كان دائماً إشرافاً في حياتي، ومصدر القوة والحكمة، أهدي له كلمات الشكر والامتنان.

إلى والدتي الحبيبة، رمز العطاء والعناية. وإلى زوجي الكريم الذي كان دائماً الدعم والإلهام في رحلة البحث.

إلى إخوتي وأخواتي كل واحد بإسمه، الذين كانوا دائماً إلى جانبي في كل مرحلة من مراحل الحياة، أشكركم على دعمكم الدائم وتشجيعكم المستمر. وإلى أبنائي قرة عيني محمد، بلال، ورفيدة.

إلى كل من ساهم وساعدني في رحلتي الدراسية، أهدي هذه الرسالة، متمنياً من الله أن يجزيكم خير الجزاء.

# كلمة شكر

تم بحمد الله إتمام هذا العمل بنجاح، والذي يأتي في إطار الحصول على شهادة الدكتوراه علوم تخصص كيمياء، بكلية الرياضيات وعلوم المادة بجامعة قاصدي مرباح بورقلة.

أود أن نعبر عن خالص شكري لله سبحانه وتعالى، الذي وفقني لإتمام هذا العمل، ولمنحي نعمة العقل والدين، القائل في محكم تنزيله " وفوق كل ذي علم عليم " (سورة يوسف الآية 76).

كما أود أن أعبر عن شكري وامتناني الخاص للأستاذ المشرف، الحاج سعيد عبد القادر، على توجيهه القيم، وكذلك شكري الخاص للأستاذ علي ذوادي على مساهمته الفعالة والقيمة في مساعدتي وتوجيهي خلال هذه الرحلة البحثية. كما أود أن أشكر زميلي الأستاذ عبد الجبار مسعودي على جهوده وتعاونه المستمر.

وختاماً، أتقدم بالشكر الجزيل لأعضاء لجنة المناقشة، كل واحد باسمه، الأساتذة: صالح نغموش نصر، عبد الكريم ربيعي والاستاذة رشيدة زواري أحمد على مساهمتهم في إثراء هذا العمل وتوجيهي بأفكارهم وملاحظاتهم القيمة. كما أشكر الأستاذ عبد الفتاح علاوي على قبوله رئاسة اللجنة.

## مباركة تحية

## ملخص:

تم في هذا البحث الدراسة النظرية للخصائص الفيزيوكيميائية للمركبات الكربونكلوزيدية، المستخدمة لعلاج الأمراض الفيروسية شديدة العدوى، والتي تظهر مقاومة للأدوية. حيث تستخدم المركبات الكربونكلوزيدية-وهي مضادات فيروسية معروفة- كعلاج لفيروس فقدان المناعة المكتسبة من النوع الأول (HIV-1). ما زالت الدراسات قائمة لإيجاد علاج فعال لهذا المرض، لكن لم يتم التحكم فيه بشكل كامل حتى الآن بسبب تحور الفيروس والآثار الجانبية للأدوية المستخدمة.

تركز البحث أيضًا على دراسة بنية المركبات الكربونكلوزيدية باستخدام تقنيات النمذجة الجزيئية المختلفة مثل: الميكانيكا الجزيئية و PM3 و QSAR و Ab initio/HF 6-311G(d,p) و DFT/B3LYP 6-311G(d,p) بواسطة برنامج Gaussian 09. تم استخدام 18 مركبًا كربونكلوزيديًا تظهر نشاطًا بيولوجيًا ضد فيروس (HIV-1)، وتم استخراج نموذج QSAR باستخدام طريقة الانحدار الخطي المتعدد RML بواسطة برنامج SPSS (V27)، أظهر النموذج الذي تم تطويره، ارتباطًا جيدًا بين النشاط البيولوجي  $IC_{50}$  والخصائص الفيزيوكيميائية لهذه المركبات، حيث بلغت قيمة ( $R^2=0.85$ ) مما يدل على الجودة العالية لنموذج QSAR المطور. تم أيضًا دراسة خاصية التشبه بالدواء لـ Lipinski لهذه المركبات.

**الكلمات الرئيسية:** كربونكلوزيدات، بيورين، النمذجة الجزيئية، HIV-1، DFT، QSAR.

## Abstract:

This study focused on the physico-chemical properties of carbanucleosides used to treat highly infectious viral diseases that exhibit drug resistance. Carbanucleosides, known antivirals, are used to treat Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1). Studies are ongoing to find an effective treatment for this disease, but complete control has not yet been achieved due to viral mutations and the side effects of drugs used.

The research also focalized on studying the structure of carbanucleosides using various molecular modelling techniques such as Molecular Mechanics (MM), PM3, QSAR, Ab initio/HF 6-311G(d,p) and DFT/B3LYP 6-311G(d,p) through Gaussian 09 software. Eighteen carbanucleoside compounds showing biological activity against HIV-1 were used, and a QSAR model was derived using the Multiple Linear Regression (MLR) method via SPSS (V27) software. The developed model demonstrated a strong correlation between the biological activity  $IC_{50}$  and the physico-chemical properties of these compounds, with an ( $R^2 = 0.85$ ), indicating high-quality QSAR model. The Lipinski drug-like property of these compounds was also studied.

**Keywords:** Carbanucleosides, Purine, Molecular modeling, HIV-1, DFT, QSAR.

## **Résumé:**

Cette recherche a mené une étude théorique des propriétés physicochimiques des composés carbonucléosidiques utilisés pour traiter des maladies virales hautement contagieuses présentant une résistance aux médicaments. Les composés carbonucléosidiques, qui sont des antiviraux connus, sont utilisés comme traitement contre le VIH de type 1 (VIH-1). Des études sont toujours en cours pour trouver un traitement efficace contre cette maladie, mais elle n'est pas encore totalement contrôlée en raison de la mutation du virus et des effets secondaires des médicaments utilisés.

La recherche s'est également concentrée sur l'étude de la structure des composés carbonucléosidiques à l'aide de diverses techniques de modélisation moléculaire telle que: la mécanique moléculaire, Ab initio/HF 6-311G(d,p) et DFT/B3LYP 6-311G(d,p), en utilisant le programme Gaussian 09. 18 composés carbonucléosidiques montrant une activité biologique contre le virus VIH-1 ont été utilisés, et le modèle QSAR a été extrait à l'aide de la méthode de régression linéaire RML par le logiciel SPSS (V27). Le modèle développé a montré une bonne corrélation entre l'activité biologique  $IC_{50}$  et les propriétés physicochimiques de ces composés. La valeur de ( $R^2=0.85$ ) indique la haute qualité du modèle QSAR développé. Les propriétés médicamenteuses de type Lipinski de ces composés ont également été étudiées.

**Mots clés :** Carbonucléosides, Purine, Modélisation moléculaire, VIH-1, DFT, QSAR.

## قائمة الجداول

15	.....	الجدول 1.I
69	.....	الجدول 1.III
69	.....	الجدول 2.III
72	.....	الجدول 3.III
73	.....	الجدول 4.III
74	.....	الجدول 5.III
78	.....	الجدول 6.III
81	.....	الجدول 7.III
85	.....	الجدول 8.III
88	.....	الجدول 9.III
90	.....	الجدول 10.III
92	.....	الجدول 11.III

## قائمة الأشكال

6	.....	بنية فيروس تبرقش التبغ	الشكل 1.I
7	.....	لوحة المعلومات المالية لبرنامج الأمم المتحدة المشترك المعني بفيروس الايدز	الشكل 2.I
9	.....	الهيكل العام للفيروس	الشكل 3.I
10	.....	فيروس الايدز	الشكل 4.I
12	.....	دورة حياة فيروس الايدز	الشكل 5.I
16	.....	مكونات الاحماض الأمينية	الشكل 6.I
17	.....	بنية DNA	الشكل 7.I
18	.....	بنية النكليوتيد	الشكل 8.I
20	.....	بنية النكليوزيدات والكربونكليوزيدات	الشكل 9.I
20	.....	كربونكليوزيدات طبيعية	الشكل 10.I
22	.....	كربونكليوزيدات مصنعة	الشكل 11.I
23	.....	آلية عمل AZT في دورة تكرار فيروس نقص المناعة المكتسبة	الشكل 12.I
24	.....	آلية عمل PMPA في دورة تكرار فيروس نقص المكتسبة	الشكل 13.I
25	.....	تفاعل ميتسونوبو	الشكل 14.I
26	.....	تحضير المشتق B	الشكل 15.I
26	.....	تحضير المشتق C	الشكل 16.I
27	.....	تحضير المشتق D	الشكل 17.I
28	.....	تفاعل ل-6-كلوروبورين مع كحولات ثنائية الحلقات المختلفة	الشكل 18.I
43	.....	عبارات طاقات التفاعل	الشكل 1.II
49	.....	تمثيل زوايا اللف ل- $CH_3CH_3$	الشكل 2.II
68	.....	تمثيل النواة الاساسية 9-purine H ببرنامج GaussView(6.16)	الشكل 1.III
71	.....	السلسلة الأولى والثانية للمستبدلات على النواة الأساسية (9H-purine)	الشكل 2.III
75	.....	المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب A8	الشكل 3.III
75	.....	المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب B8	الشكل 4.III
78	.....	البنية الكيميائية لمشتقات (9H-purine)	الشكل 5.III
85	.....	الخطوات الأساسية في تحليل QSAR	الشكل 6.III
91	.....	تمثيل القيم التجريبية للنشاط البيولوجي $IC_{50}$ بدلالة القيم المتوقعة	الشكل 7.III
92	.....	الارتباط بين القيم التجريبية و القيم المتبقية للنشاط البيولوجي $IC_{50}$	الشكل 8.III

## المصطلحات والرموز:

المدلول باللغة الإنجليزية	المدلول باللغة العربية	الاختصار
One, Two, Three and Four dimensional	أحادي البعد، ثنائي البعد، ثلاثي البعد، رباعي البعد	<b>1D, 2D, 3D and 4D</b>
Absorption, Distribution, Metabolism, And Excretion – Toxicity	الامتصاص، التوزيع، الأيض، والإفراز – السمية	<b>ADMET</b>
Acquired Immunodeficiency Syndrome	متلازمة نقص المناعة المكتسبة	<b>AIDS</b>
Analysis of Variance	تحليل التباين	<b>ANOVA</b>
antiretroviral therapy	العلاج المضاد للفيروسات القهقرية	<b>ART</b>
Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr.	بك، ثلاثة معاملات، لي-يانغ-بار.	<b>B3LYP</b>
Computer Aided Drug Design	تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب	<b>CADD</b>
C-C chemokine receptor 5	مستقبل الكيموكين C-C 5	<b>CCR5</b>
cluster of differentiation 4	عنقود التمايز 4	<b>CD4</b>
Density Functional Theory	نظرية الدالة الوظيفية	<b>DFT</b>
DeoxyriboNucleic Acid	حمض الديوكسي ريبونوكلييك	<b>DNA:</b>
Food and Drug Administration	إدارة الغذاء والدواء	<b>FDA</b>
Highly Active Antiretroviral therapy	العلاج المضاد للفيروسات القهقرية النشط للغاية	<b>HAART</b>
Hartree-Fock	هارتري-فوك	<b>HF</b>
Heat of formation	حرارة التكوين	<b>Hf</b>
Human Immunodeficiency Virus	فيروس نقص المناعة البشرية	<b>HIV</b>
Highest Occupied Molecular Orbital	أعلى مدار جزيئي مشغول	<b>HOMO</b>
Hard and Soft Acids and Bases	الأحماض والقواعد الصلبة والناعمة	<b>HSAB</b>



The Half Maximal Inhibitory Concentration	تركيز التثبيط النصفى الأقصى	<b>IC<sub>50</sub></b>
International Union of Pure and Applied Chemistry	الاتحاد الدولي للكيمياء البحتة والتطبيقية	<b>IUPAC</b>
linear combination of atomic orbitals	مزيح خطي من المدارات الذرية	<b>LCAO</b>
log <sub>10</sub> (Partition Coefficient)	لوغاريتم 10 (معامل التوزيع)	<b>Log P</b>
Leave one out	اترك واحدًا خارجًا	<b>LOO</b>
Lowest Unoccupied Molecular Orbital	أدنى مدار جزيئي غير مشغول	<b>LUMO</b>
Moment Dipole	عزم ثنائي القطب	<b>MD</b>
Messenger RNA	الحمض النووي الرسول	<b>mRNA</b>
Multiple Linear Regression	الانحدار الخطي المتعدد	<b>MLR</b>
Molecular Mechanics	الميكانيكا الجزيئية	<b>MM</b>
Molecular Refractivity	الانكسارية الجزيئية	<b>MR</b>
Molecular Volume	الحجم الجزيئي	<b>MV</b>
Molecular Weight	الوزن الجزيئي	<b>MW</b>
Parameterized Method 3	الطريقة البارامترية 3	<b>PM3</b>
Polarizability	الاستقطاب	<b>Pol</b>
Predicted Residual Sum of Squares	النتيجة المتبقية المتوقعة للمربعات	<b>PRESS</b>
Quantitative Structure-Activity Relationship	العلاقة الكمية بين البنية والنشاط	<b>QSAR</b>
Surface Area Grid	شبكة المساحة السطحية	<b>SAG</b>
Statistical Package for the Social Sciences	الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية	<b>SPSS</b>
Structure-Propriety Relationship	العلاقة بين البنية والخصائص	<b>SPR</b>
World Health Organization	منظمة الصحة العالمية	<b>WHO</b>
HOMO-LUMO energy gap	فجوة الطاقة بين HOMO-LUMO	<b><math>\Delta E</math></b>

## الفهرس:

I	اهداء .....
II	كلمة شكر .....
III	ملخص: .....
V	قائمة الجداول .....
VI	قائمة الأشكال .....
VII	المصطلحات والرموز: .....
IX	الفهرس: .....
1	مقدمة عامة .....
4	مراجع .....

### الفصل الأول: عموميات حول مضادات الفيروسات النكليوزيدية والكاربونكليوزيدية

6	1-I. مقدمة حول الفيروسات .....
8	1-1-I. تعريف الفيروس .....
8	2-1-I. تركيب الفيروس .....
10	3-1-I. فيروس العوز المناعي البشري HIV .....
11	1-3-1-I. دورة حياة فيروس الايدز .....
12	4-1-I. فئات الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية .....
14	5-1-I. اختبار العلاج .....
16	2-I. النكليوزيدات (Nucleosides) والنكليوتيدات (Nucleotides) .....
16	1-2-I. هيكل الأحماض النووية .....
18	2-2-I. بناء البروتين .....
19	3-I. المركبات النكليوزيدية ونظائرها .....
22	1-3-I. النظائر النكليوزيدية المستخدمة في علاجات العدوى الفيروسية .....
22	4-I. آلية عمل المضادات الفيروسية لعلاج فيروس نقص المناعة المكتسبة .....
22	1-4-I. فسفرة AZT .....
23	2-4-I. فسفرة TDF (Tenofovir disoproxil fumarate) .....

- 24.....5-I. تحضير المشتقات الكربونكليوزيدية (النكليوزيدية):  
 24.....1-5-I. تفاعل ميتسونوبو The Mitsunobu reaction  
 27.....2-5-I تأثير بنية الكحول على تفاعل ميتسونوبو  
 29.....مراجع.

### الفصل الثاني النمذجة الجزيئية.

- 33.....1-II. المقدمة  
 33.....2-II. تعريف النمذجة الجزيئية  
 34.....3-II. ميكانيكا الكم  
 34.....1-3-II. أساسيات ميكانيكا الكم  
 37.....2-3-II. طرق ميكانيكا الكم:  
 37.....1-2-3-II. طرق Ab-initio  
 38.....1-2-3-II. نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) Density functional theory  
 39.....4-II. الطرق شبه التجريبية Semi-empirical  
 40.....5-II. الميكانيكا الجزيئية (MM) Molecular mechanics  
 41.....1-5-II. طاقة التفاعل بين الذرات المرتبطة  
 42.....2-5-II. طاقة التفاعل بين الذرات غير المرتبطة  
 43.....3-5-II. حقول القوى Force fields  
 44.....6-II. مجالات تطبيق النمذجة الجزيئية  
 45.....7-II. محدودية الكيمياء الحاسوبية  
 46.....8-II. طرق QSAR (العلاقة الكمية بين البنية والفعالية)  
 46.....1-8-II. مقدمة:  
 46.....2-8-II. نبذة تاريخية لاستخدام QSAR:  
 47.....3-8-II. خصائص QSAR التي تحدد البنية الجزيئية:  
 48.....4-8-II. الخصائص الهندسية.  
 48.....1-4-8-II. طول الرابطة.  
 48.....2-4-8-II. زوايا التكافؤ.  
 49.....5-8-II. الخصائص الالكترونية.  
 49.....1-5-8-II. الشحنة الذرية.  
 50.....2-5-8-II. حرارة النوعية للتكوين.

50	..... طاقة المدارات الجزيئية. 3-5-8-II
50	..... عزم ثنائي القطب. 4-5-8-II
51	..... الخصائص الفيزيوكيميائية. 4-6-8-II
51	..... (SAG) السطح الجزيئي 1-6-8-II
51	..... الحجم الجزيئي MV 2-6-8-II
51	..... طاقة التمييه HE 3-6-8-II
52	..... اللوغاريتم العشري لمعامل التجزئة Log p 4-6-8-II
52	..... الانكسارية المولية MR 5-6-8-II
52	..... الاستقطاب (pol) 6-6-8-II
53	..... الوزن الجزيئي MW 7-6-8-II
53	..... الرابطة الهيدروجينية. 8-6-8-II
54	..... مساحة السطح القطبي PSA 9-6-8-II
54	..... عدد الروابط القابلة للدوران NRB 10-6-8-II
54	..... الطرق المستخدمة في تحليل QSAR: 7-8-II
55	..... الانحدار الخطي المتعدد MLR: 8-8-II
55	..... الخطوات الأساسية للانحدار الخطي المتعدد 1-8-8-II
55	..... أهم المعاملات الإحصائية لتحقيق من صحة النماذج. 2-8-8-II
58	..... التحقق من صحة النموذج. 3-8-8-II
60	..... مراجع.

### الفصل الثالث: النتائج و المناقشة

67	..... مقدمة 1-III
68	..... دراسة الخصائص البنوية والالكترونية ودراسة العلاقة الكمية خصائص- بنية (QSPR) للبنية الاساسية للكربونكلوزيدات 2-III
68	..... طرق الحساب المستعملة 1-2-III
68	..... تفسير النتائج 2-2-III
71	..... تأثير المستبدلات على النواة الأساسية 3-2-III

76.....	III-3. دراسة العلاقة الكمية بنية-خصائص (QSPR) للمركبات الكربونكليوزيدية .....
76.....	III-3-1. مقدمة .....
79.....	III-3-2. تفسير النتائج .....
80.....	III-4. خاصية التشبه بالدواء (قاعدة ليبنسكي) .....
81.....	III-4-1. مقدمة .....
82.....	III-4-2. تفسير النتائج .....
82.....	III-5. دراسة العلاقة الكمية بنية-فاعلية (QSAR) للمركبات الكربونكليوزيدية .....
82.....	III-5-1. مقدمة .....
83.....	III-5-2. المعطيات التجريبية .....
87.....	III-5-4. تفسير النتائج .....
87.....	III-5-4-1. الواصفات الجزيئية .....
88.....	III-5-4-2. الانحدار الخطي المتعدد .....
89.....	III-5-4-3. التحقق من صلاحية نموذج QSAR .....
93.....	III-5-4-4. اختبار قوة نموذج QSAR على مجموعة بيانات خارجية .....
94.....	III-5-3-5. خلاصة .....
95.....	مراجع .....
98.....	خلاصة عامة .....
.....	الملاحق .....

# مقدمة عامة

## مقدمة عامة:

أحرزت الأبحاث تقدماً كبيراً في مجال المركبات الكربونكليوزيدية لأهميتها البيولوجية الكبيرة، خاصة في النصف الأول من القرن العشرين، حيث تلعب دوراً محورياً في نقل المعلومات الوراثية وتخليق البروتين كونها المكون الرئيسي لـ RNA و DNA. تستخدم هذه المركبات أيضاً كمضادات للفيروسات والسرطانات، خاصة بعد انتشار العدوى الفيروسية التي أصبحت سبباً رئيسياً للوفاة عالمياً. منذ الثمانينات، تم التركيز على تطوير علاجات للأمراض الفيروسية، خصوصاً فيروس نقص المناعة المكتسبة HIV-1، وحالياً يوجد حوالي عشرين مركباً لعلاج الإيدز معتمداً من منظمة الغذاء و الدواء FDA.

ولدراسة خصائص هذه المركبات، سنستخدم طرق النمذجة الجزيئية لدراسة QSPR و QSAR، بالاعتماد على الطرق الكمية مثل: الميكانيكا الجزيئية وميكانيكا الكم كبديل للدراسات المخبرية التطبيقية، نظراً للدقة العالية لتقريباتها النظرية مقارنةً بالنتائج التجريبية، ولأنها توفر الوقت والجهد والتكاليف.

تعتبر الكيمياء الحاسوبية واحدة من التطورات الهامة في ميدان العلوم، حيث تدمج بين المفاهيم الكيميائية والمعلوماتية لتقديم حلول متقدمة للتحديات في مجالات الكيمياء والصيدلة. تظهر أهمية هذا المجال بشكل ملحوظ مع التطور المستمر في ميكانيكا الكم والتكنولوجيا الحاسوبية، مما يؤكد دورها البارز كنقطة اتصال أساسية بين علوم الكمبيوتر والكيمياء [1].

تتجلى أهمية الكيمياء الحاسوبية في القدرة على تحليل المركبات والتفاعلات بشكل شامل ودقيق باستخدام التحليل الحسابي، وخاصة من خلال تقنيات النمذجة الجزيئية. هذا النهج يمكنه التنبؤ بخصائص مختلفة مثل الهندسة والخصائص الفيزيائية والكيميائية والطاقة الجزيئية، مما يساهم في فهم أفضل للتفاعلات الكيميائية وتصميم الجزيئات [2].

في الميدان الصيدلاني، تلعب الكيمياء الحاسوبية دوراً بارزاً في عملية اكتشاف الأدوية وتطويرها، حيث توفر أساليب تصميم الأدوية بمساعدة الكمبيوتر (CADD) فرصاً لتسريع البحوث [3]، وتقليل التكاليف، وتخفيف المخاطر المرتبطة بالطرق التقليدية.

كما تساهم الحواسيب في مختلف مراحل عملية اكتشاف الأدوية. تشمل هذه المراحل تحديد النتائج المحتملة وتحسين البنية الكيميائية لتعزيز الفاعلية والانتقائية، وتوفير التنبؤ بخصائص امتصاص المركب، توزيعه، استقلابه، إفرازه وسميته (ADMET) في مراحل مبكرة من عملية تطوير الدواء [4,5].

إن تطبيقات الكيمياء الحاسوبية تمتد أيضاً لتشمل دراسة العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR)، حيث تعمل على تطوير علاقات كمية تمكن من التنبؤ بفعالية المركبات، وتحديد تأثيراتها الدوائية المحتملة. الهدف الأساسي لهذه الدراسة هو دراسة المركبات العضوية ذات الحلقات غير المتجانسة، مع التركيز على تحديد مركبات جديدة ذات تأثيرات دوائية محتملة، خاصة في مجال مكافحة السرطانات

والفيروسات [6]. يأتي هذا البحث ليؤكد على أهمية الكيمياء الحاسوبية وتطبيقاتها الواسعة في مجال اكتشاف الأدوية وتصميمها، وكذلك لتسليط الضوء على دور هذه المركبات التي تلعب دورًا حيويًا في تصميم المركبات الصيدلانية.

ظهرت دراسة النكليوزيدات ونظائرها في الخمسينيات من القرن العشرين بعد اكتشاف دور الأحماض النووية في الخلايا والبنية الحلزونية المزدوجة للحمض النووي DNA [7]. أدى اكتشاف الأسكلوفير عام 1974، وهو أول دواء فعال مضاد للفيروسات، إلى تكثيف البحث عن جزيئات جديدة ذات إمكانات علاجية. خلال الثمانينيات، ومع ظهور أمراض جديدة تسببها الفيروسات القهقرية، ركزت الأبحاث على تصنيع نظائر النكليوزيد مع تعديلات على كل من البنية الأساسية والسلاسل الجانبية. تهدف هذه التعديلات إلى تعزيز فعالية الأدوية وانتقائها واستقرارها. في الآونة الأخيرة، تم تسويق العديد من نظائرها النكليوزيدية لمكافحة الأمراض الفيروسية والسرطانية، واستهداف فيروسات معينة أو خلايا سرطانية عن طريق التدخل في العمليات الحيوية مثل تكاثر الفيروس أو تخليق الحمض النووي في الخلايا السرطانية [8]، حيث يعد فهم طرق عمل هذه الأمراض أمر حيوي لتطوير علاجات فعالة.

يعتبر فيروس نقص المناعة المكتسبة من النوع الأول HIV-1 والنوع الثاني HIV-2 من الفيروسات القهقرية، حيث النوع الأول أكثر انتشارًا عالميًا، بينما يوجد النوع 2 بشكل أساسي في غرب أفريقيا. يتم نقل السلالتين عبر طرق مشابهة. كما أن تطور المرض بفيروس HIV-1 يكون بسرعة أكبر نحو مرحلة الإيدز مقارنة بفيروس HIV-2 الذي يمتلك فترة أطول لحضانه، من عدم وجود أية أعراض لتطور الإصابة [9]. تثبت العلاجات المتاحة فعالية ضد كلا النوعين، ولكن بعض الأدوية قد تكون أكثر فعالية ضد سلالة واحدة مقارنة بالأخرى، حيث أنه يوجد اختلافات في استجابتهما للعلاج.

الهدف الأساسي من هذا البحث هو دراسة العلاقة الكمية بين الفعالية والنشاط QSAR للمركبات الكربونكليوزيدية المضادة لفيروس HIV-1. وتضمنت الدراسة ثلاثة فصول:  
 الفصل الأول: دراسة بليوغرافية للمركبات الكربونكليوزيدية وأهميتها العلاجية.  
 الفصل الثاني: يتطرق هذا الفصل إلى مجال النمذجة الجزيئية، مع التركيز بشكل خاص على الأساليب والبرامج المختلفة المستخدمة في هذا المجال.  
 الفصل الثالث: يتضمن عرض للنتائج وتحليلها.



المراجع:

1. Werner, H. J., Knowles, P. J., Manby, F. R., Black, J. A., Doll, K., Heßelmann, A., ... & Sibae, M. (2020). The Molpro quantum chemistry package. *The Journal of chemical physics*, 152(14).
2. Frank, M., Drikakis, D., & Charissis, V. (2020). Machine-learning methods for computational science and engineering. *Computation*, 8(1), 15.
3. Basak, S. C. (2012). Chemobioinformatics: the advancing frontier of computer-aided drug design in the post-genomic era. *Current computer-aided drug design*, 8(1), 1-2.
4. Malagoli, M., & Brédas, J. L. (2000). Density functional theory study of the geometric structure and energetics of triphenylamine-based hole-transporting molecules. *Chemical Physics Letters*, 327(1-2), 13-17.
5. Van De Waterbeemd, H., & Gifford, E. (2003). ADMET in silico modelling: towards prediction paradise?. *Nature reviews Drug discovery*, 2(3), 192-204.
6. Eriksson, L., & Johansson, E. (1996). Multivariate design and modeling in QSAR. *Chemometrics and intelligent laboratory systems*, 34(1), 1-19.
7. Geraghty, R. J., Aliota, M. T., & Bonnac, L. F. (2021). Broad-spectrum antiviral strategies and nucleoside analogues. *Viruses*, 13(4), 667.
8. Zenchenko, A. A., Drenichev, M. S., Il'icheva, I. A., & Mikhailov, S. N. (2021). Antiviral and antimicrobial nucleoside derivatives: structural features and mechanisms of action. *Molecular biology*, 55, 786-812.
9. Nyamweya, S., Hegedus, A., Jaye, A., Rowland-Jones, S., Flanagan, K. L., & Macallan, D. C. (2013). Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Reviews in medical virology*, 23(4), 221-240

# الفصل الأول:

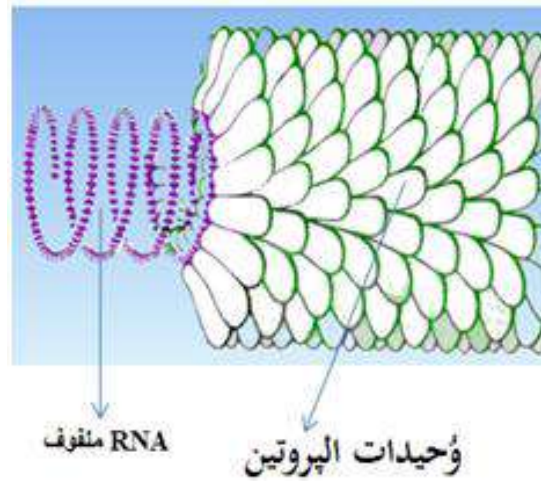
عموميات حول مضادات الفيروسات

النكليوزيدية والكربونكليوزيدية

## I-1. مقدمة حول الفيروسات:

مع نهاية القرن التاسع عشر وتحديدًا سنة 1888، اكتشف الإنسان أن هناك كائنات دقيقة تسبب العدوى. صغيرة الحجم، وقادرة على التغلغل حتى من خلال الفجوات الصغيرة. تلك الكائنات هي الفيروسات و أعتبر تبرقش التبغ (Tabacco mosaic virus) أول فيروس أكتشف عند النباتات، أما عند الحيوانات فأكتشف فيروس الحمى القلاعية عند البقرات، و بالنسبة للإنسان فقد ظهر (في كوبا) فيروس الحمى الصفراء عام 1900 [1].

إن الفيروسات هي كيانات بيولوجية فريدة تمتد على الخط الفاصل بين الكائنات الحية وغير الحية. تعتبر طفيليات داخل الخلايا لأنها لا تستطيع التكاثر أو تنفيذ العمليات الأيضية، إذ يجب عليها أن تصيب خلية مضيفة للتكاثر.

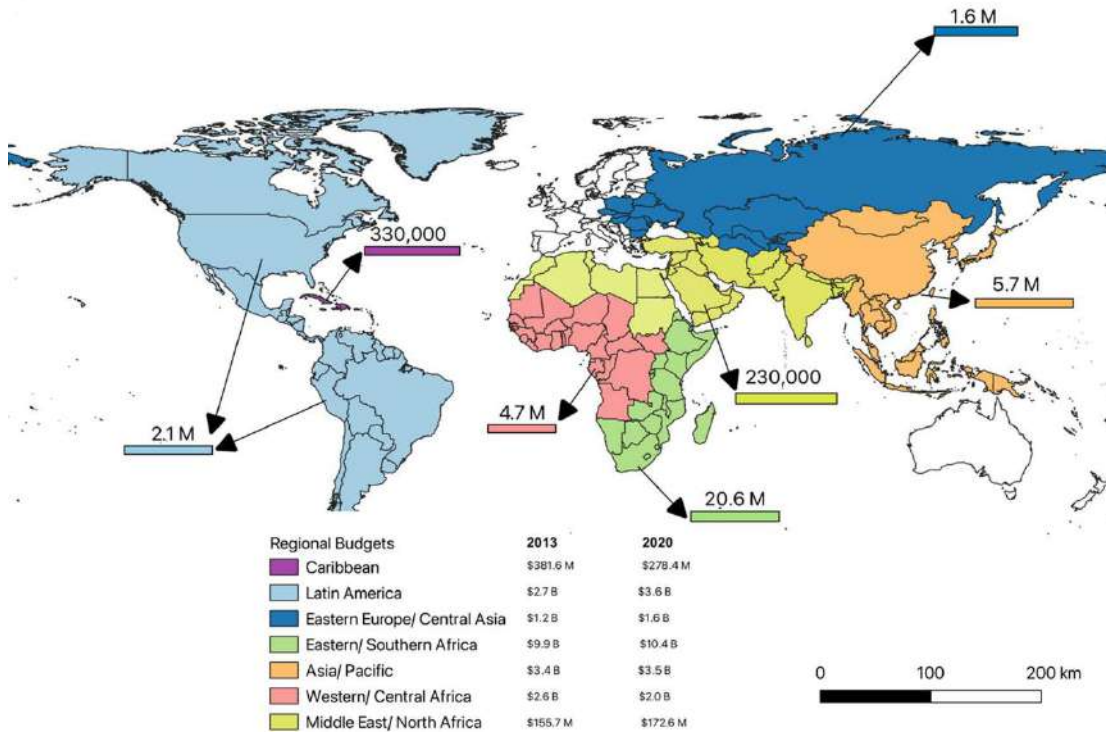


الشكل 1.I: بنية فيروس تبرقش التبغ

ومن الفيروسات التي تم اكتشافها مؤخرًا فيها يتعلق بصحة الإنسان فيروس الإيدز (HIV) الذي تم اكتشافه في عام 1980 [2]، والذي يعتبر المسبب الرئيسي للإصابة بمتلازمة نقص المناعة المكتسبة (Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)). تشكل جائحة الإيدز تحديًا كبيرًا للصحة العامة فمنذ اكتشاف المرض، زادت حالات الإصابة بشكل ملحوظ، وكانت الجهود متواصلة لمحاولة فهم وعلاج الفيروس. حيث أن معظم الأموال التي تم صرفها على البحث العلمي كانت تستهدف فهم طرق انتقال الفيروس وتطوير علاجات فعّالة. في تلك الفترة، كانت العقاقير المضادة للفيروس هي الوسيلة الرئيسية لعلاج المرض، ولكن لم تكن قادرة على الشفاء الكامل. ومع ذلك، تم تحقيق تقدم كبير في تحسين جودة حياة المصابين بالفيروس من خلال تطوير الأدوية والعلاجات المختلفة. كما أن جهود الوقاية والتوعية قد تحسنت أيضًا لتقليل انتقال الفيروس وتوفير دعم للمصابين. فبحلول سنة 2002 كان هناك حوالي 42

مليون شخص حول العالم مصابون به والغالبية منهم بالغين. في تلك السنة أعلنت منظمة الصحة العالمية (WHO) عن 5 ملايين إصابة جديدة وحوالي عشرون ألف وفاة ناجمة عند الايدز. وما بين عامي 1981 و2005 أنفقت الولايات المتحدة 170 مليار دولار على تمويل البحوث العلمية على الرغم من هذه الجهود لم يتم العثور على علاج نهائي للإيدز [3].

تعتبر لوحة معلومات الموارد المالية لبرنامج الأمم المتحدة المشترك المعني بفيروس نقص المناعة المكتسبة/الإيدز (UNAIDS Financial Dashboard) أداة تقنية توفر نظرة شاملة ومفصلة لاستخدام وتوجيه الموارد المالية في مجال مكافحة فيروس نقص المناعة المكتسبة. تعتمد اللوحة على البيانات المالية الرسمية من الدول الأعضاء في الأمم المتحدة وشركاء دوليين آخرين. كما توفر الأداة فهماً أعمق لاستخدام الموارد المالية في تمويل البرامج المتعلقة بالوقاية، العلاج، والرعاية لمرضى فيروس نقص المناعة المكتسبة. تساعد في تحليل الالتزامات والنفقات المالية على المدى الطويل والقصير، مما يساهم في تحديد نقاط القوى والضعف في تمويل مكافحة فيروس نقص المناعة المكتسبة. تُعتبر هذه الأداة مهمة لاتخاذ القرارات الصائبة وتحقيق التأثير الإيجابي في مجال مكافحة الإيدز على المستوى الدولي والوطني [4].



شكل 2.I: تمثل البيانات الجغرافية على الخريطة التوزيع الإقليمي للإصابات بالفيروس وتوزيع الموارد الطبية اللازمة للعلاج ما بين عام 2013 و2020، وفقاً للبيانات المقدمة من لوحة المعلومات المالية لبرنامج الأمم المتحدة المشترك المعني بفيروس الإيدز (UNAIDS Financial Dashboard) لسنة 2021.

**I-1-1. تعريف الفيروس:**

من الصعب تحديد ماهية الفيروسات، ومقارنتها مع الكائنات الدقيقة الأخرى كالفطريات والبكتيريا لأنها ليست كائنات حية، فلتكاثر يتطلب الأمر وجود خلية مضيفة، كما يعتبر حجمها صغير جدا مقارنة بهما ولا تمتلك الهيكل الخلوي النموذجي الذي تمتلكه الفطريات أو البكتيريا. لدراستها نحتاج إلى تقنيات متطورة كالميكروسكوب الإلكتروني وطرق علم الجزيئات أو مراقبة الأعراض الخاصة في الكائنات المصابة. مصطلح فيروس يأتي عن الكلمة اللاتينية "virus" وتعني "السم" ومع ذلك، لا تعتبر الفيروسات سامة في العادة بل تعتبر عوامل عدوى. فهي كائنات دقيقة متطفلة ضمن الخلية، حيث تتألف من مواد وراثية (RNA / DNA) محاطة بغلاف من البروتين يسمى الكبسيد (Capcid). بعض الفيروسات أيضا تحتوي على غلاف خارجي دهني. تحمل هذه المواد الوراثية التعليمات اللازمة لتكاثر الفيروس داخل الخلية المضيفة. تكاثر الفيروسات ينطوي على الهجوم على أجهزة الخلية، فتستخدم موارد الخلية المضيفة لنسخ موادها الوراثية وإنتاج وحدات فيروسية جديدة (تحمل نفس الخصائص الوراثية للفيروس الأصلي)، ويمكن أن تنتقل للخلايا الجديدة.

الكبسيد هو الهيكل الواقي الذي يحيط بالجينوم الفيروسي، يمكن أن يتخذ الكبسيد أشكالا مختلفة بما في ذلك مكعبية، سداسية أو لولبية، كما يمكن أن يكون تناظريا وهو مكون من وحدات متكررة (بروتينات الكبسيد).

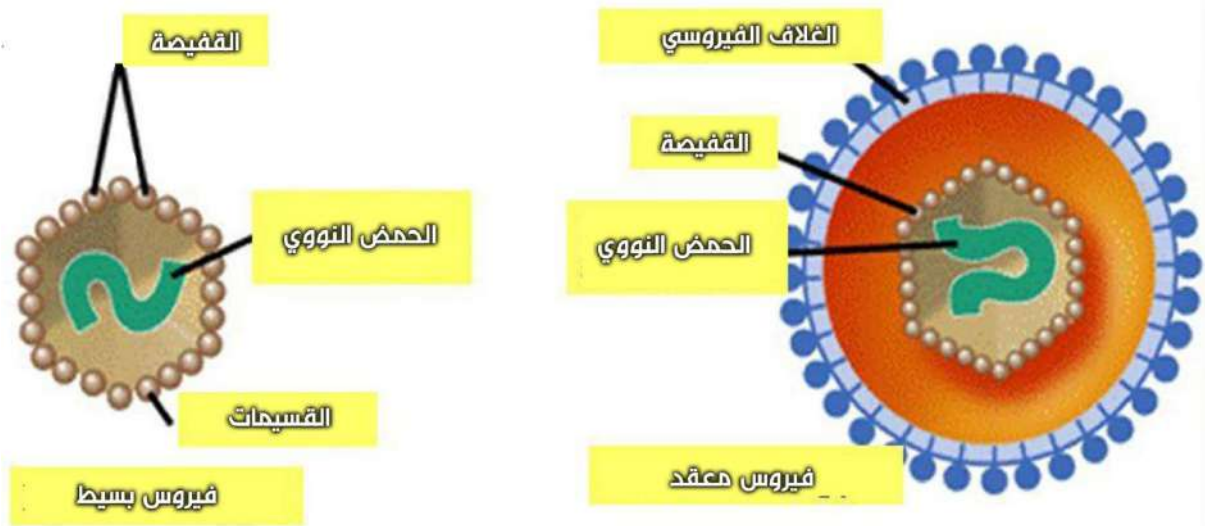
بالنسبة للفيروسات العارية (غير المغلفة)، فإن الكبسيد يحمل المكونات الفيروسية التي تتفاعل بشكل محدد مع المستقبلات الخلوية على سطح الخلايا. أما الفيروسات المغلفة، يمكن أن يكون لديها غلاف يشبه غشاء الخلية الدهني، والذي يحمل أيضا مكونات فيروسية معينة مثل البروتينات المغلفة والجزيئات السكرية. عندما ترتبط المكونات الفيروسية بالمستقبلات على سطح الخلية، يحدث أن يندمج الغلاف الفيروسي مع غشاء الخلية. هذا الاندماج يساعد على دخول القفيصة النووية إلى داخل الخلية المضيفة. مثال على ذلك فيروس نقص المناعة المكتسبة (HIV). بهذه الطريقة، يكون الكبسيد والغلاف الفيروسي عوامل مهمة في تحديد كيفية اختراق الفيروسات للخلايا المضيفة والتكاثر داخلها [5،6].

**I-1-2. تركيب الفيروس:**

الفيروسات تختلف في تركيبها باختلاف أنواعها، حيث تتكون من العناصر الرئيسية التالية [7]:

- يحتوي الفيروس على مادة وراثية، الحمض النووي DNA أو حمض ريبونوكلييك RNA يحمل المعلومات الوراثية التي تحدد خصائص الفيروس وتوجه عمليات الاستنساخ والتكاثر.

- الكبسيده الفيروسية (Capcid) والتي هي الغلاف البروتيني الذي يحيط بالحمض النووي أو الحمض الريبونوكلييك. تعمل الكبسيده على حماية المادة الوراثية وتساعد في توجيه الفيروس إلى الخلايا المضيفة.
  - الغلاف اللغائفي (Envelope): بعض الفيروسات تمتلك غلاف خارجي، وهو مكون من طبقة دهنية مستمدة من غشاء خلوي مضيف. هذا الغلاف يحتوي على بعض البروتينات التي تلعب دوراً في تفاعل الفيروس مع الخلية المضيفة.
  - بروتينات سطحية (Surface Proteins): توجد على سطح الفيروس بروتينات تسمى بروتينات سطحية، وهي التي يتفاعل بها الفيروس مع الخلايا المضيفة. هذه البروتينات تلعب دوراً في عملية دخول الفيروس إلى الخلية وتحديد الاستهداف.
  - إنزيمات وبنية داخلية (Internal Structures): تحتوي بعض الفيروسات على إنزيمات خاصة أو هياكل داخلية تساهم في عمليات التكاثر والتكامل مع أنظمة الخلية المضيفة.
- إن الفيروسات لا تمتلك أية خلايا أو أجزاء خلوية ذاتية الوظيفة، وهي تعتبر غير قابلة للحياة بمفردها. تحتاج الفيروسات إلى الخلايا المضيفة للتكاثر والنمو، حيث تستخدم مكوناتها لاختراق الخلية واستغلال آلياتها لتكرار نفسها.

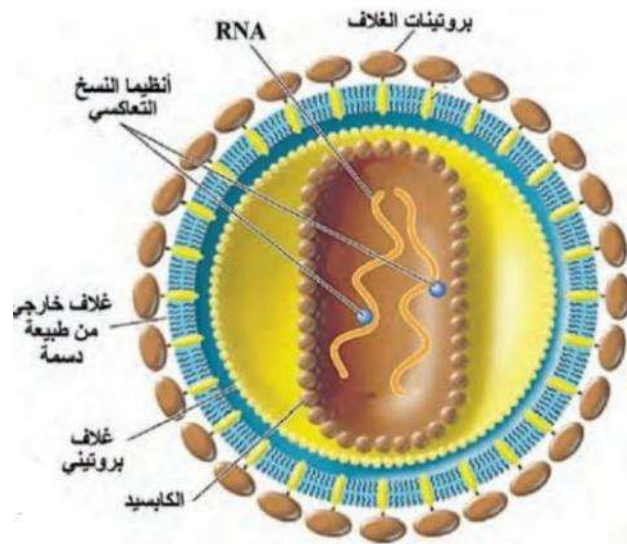


الشكل 3.I: الهيكل العام للفيروس

## I-1-3. فيروس العوز المناعي البشري: HIV

فيروس الايدز (فيروس نقص المناعة المكتسبة) HIV هو فيروس يصيب جهاز المناعة البشري، مما يجعل الجسم أكثر عرضة للإصابة بالأمراض المعدية. ينتقل الايدز من شخص لآخر عن طريق الاتصال المباشر مع السوائل الجسدية المصابة بالفيروس (الدم، السائل المنوي وسوائل الامعاء). هناك مجموعة من الادوية المستخدمة لعلاج فيروس الايدز (حوالي 23 دواء بموافقة منظمة الغذاء والدواء الأمريكية FDA) [8]، وتعرف هذه الأدوية باسم مضادات الفيروسات القهقرية Antiretrovirals. هدف هذه الأدوية هو تقليل تكاثر الفيروس لمنعه من تدمير المزيد من الخلايا. من بين الأدوية دواء زيدوفودين (AZT) وهو أحد أولى الأدوية التي تم تطويره لعلاج الايدز. يمنع AZT الفيروس من نسخ وتكاثر الحمض النووي الريبي للفيروس داخل الخلية، ليساهم في تقليل مستوى الفيروس في الدم. يستخدم AZT كجزء من العلاج المختلط.

علاج الايدز يعتمد عادة على استخدام مجموعة متنوعة من المضادات الفيروسية معا ما يعرف بالعلاج عالي الفعالية المضاد للفيروسات القهقرية (Highly Active Antiretroviral HAART Therapy) والذي يتكون من ثلاثة إلى أربعة أنواع من المضادات الفيروسية القهقرية [9].



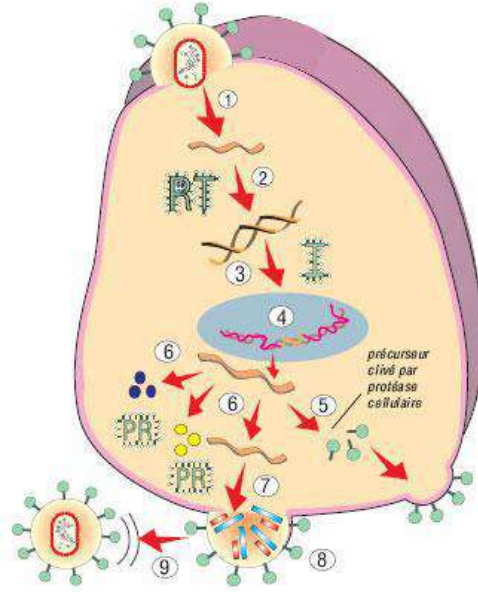
الشكل 4.I: فيروس الايدز

## I-1-3-1. دورة حياة فيروس الايدز:

الفيروسات هي جزء من المادة الوراثية التي هي DNA أو RNA ، ومع ذلك فهي لا تستطيع تحديد أو إنتاج هذه المعلومات الجينية بمفردها. بالتالي فهي يحتاج إلى خلية مضيفة لإتمام تلك العمليات، فالفيروسات تهاجم الخلايا البشرية أو الحيوانية أو النباتية فتستعير مكوناتها المختلفة (الريبوزومات، الحمض النووي الريبوزي الناقل، والأحماض الامينية) لعملية التكاثر الخاصة بها. فهي تمتلك دورة حياة تسمح لها بالتكاثر مثل باقي الكائنات الحية يعرف هذا النظام بدورة النسخ المتماثل. وتتم العملية عبر المراحل التالية: يحدث ارتباط الفيروس مع الخلايا التائية (CD<sub>4</sub>) بمستقبلات خاصة تتواجد على سطح هذه الأخيرة، تؤدي المستقبلات دور "القفل" فيما تعمل المستقبلات على سطح الفيروس "كالمفتاح" عندما يرتبط المفتاح والقفل، فإن سطح الخلية يفتح للفيروس مما يسمح له بالانصهار والدخول إلى داخل الخلايا التائية المستهدفة، ثم يطلق مادته الوراثية داخلها.

- يتم إجراء النسخ العكسي "Reverse Transcriptase" باستخدام إنزيم خاص يقوم بتعديل المادة الفيروسية لتكون قادرة على الاندماج مع المادة الوراثية للخلية التائية.
- في مرحلة التكامل يتم إدخال المادة الوراثية الجديدة للفيروس إلى نواة الخلية، ويتم دمجها مع المادة الوراثية للخلية التائية باستخدام إنزيم يسمى إنزيم التكامل، ثم يبقى هذا التكامل متواجدا لفترة زمنية طويلة.
- خلال عملية النسخ يستخدم الفيروس إنزيمات الخلية نفسها لإنتاج نسخ جديدة من مادته الوراثية، مع تغيرات وراثية تسمح له بإنتاج سلاسل بروتينية أكبر وأكثر تعقيدا من مادته الوراثية السابقة.
- في مرحلة التجميع، يتم قطع السلاسل الوراثية الطويلة للفيروس إلى بروتينات فردية صغيرة وباستخدام إنزيم خاص يسمى البروتياز، ثم تلتقي هذه البروتينات الصغيرة مع المادة الوراثية للفيروس لتكوين فيروسات جديدة.
- بمجرد انتهاء الفيروس من دورته داخل الخلية، يخرج منها محاطا بجزء من غشاء الخلية. يتضمن هذا الغشاء جميع المكونات اللازمة التي تسمح له بالارتباط بمستقبلات خلايا أخرى والبدء بدورة حياة جديدة. في هذه المرحلة يكون الفيروس قادرا أيضا على التمويه وتجنب استهدافه من قبل جهاز المناعة [10].





الشكل 5.I: دورة حياة فيروس الايدز

1. يندمج الغلاف الخارجي للفيروس مع غشاء الخلية التائية (T)  $CD_4$ .
2. يحدث النسخ العكسي للحمض النووي الريبي RNA ويتحول إلى DNA الفيروس.
3. يندمج DNA الخاص بالفيروس مع DNA الخلية عند طريق الإنزيم الفيروسي.
- 4.5.6. نتحصل على  $RNA_m$  عن طريق نسخ DNA ثم يترجم RNA إلى بروتينات.
7. مرحلة نضوج الفيروسات.
8. مهد الفيروس.
9. تنطلق الفيروسات الجديدة للاستعداد لإصابة خلايا أخرى.

#### I-1-4. فئات الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية:

هناك طريقتان لمكافحة العدوى الفيروسية، تتمثل الطريقة الأولى في التلقيح، حيث يهدف إلى منع انتشار الفيروس داخل خلايا جسم المصاب، وذلك من خلال حقن الجسم بفيروس محدد من نوع معين، لا يسبب الإصابة لكن يحفز الجهاز المناعي للتعرف على الفيروس وتطوير الحماية ضده في المستقبل. نجاح التلقيح في منع العديد من الأمراض الفيروسية، ولكن له قيود، خاصة مع الفيروسات التي تتحول بشكل متكرر أو تقتصر إلى لقاحات فعالة. أما الطريقة الثانية فهي باستعمال الأدوية المضادة للفيروسات، التي هي مركبات اصطناعية مصممة لتعطيل مراحل مختلفة في دورة حياة الفيروس، مما يقلل في النهاية من

استنساخه وانتشار الفيروس في الجسم. يمكن تصنيف الأدوية المضادة للفيروسات حسب الفيروس الذي تستهدفه ومنها:

#### أ- مثبطات المنتسخة العكسية النكليوزيدية: Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

تستخدم مثبطات المنتسخة العكسية النكليوزيدية في علاج نقص المناعة المكتسبة (HIV) وفي بعض حالات التهاب الكبد الفيروسي من النوع B [11]، تعمل على منع إنزيم النسخ العكسي من تحويل RNA الفيروسي إلى DNA. هذا يساعد في تقليل تركيز الفيروس في الجسم، من أمثله:

Stavudine (d4t, Zerit®) ; Zidovudine (AZT, Retrovir®) ; Didanosine (DDI, Videx®) ; Abacavir (ABC , Ziagen®) ; Lamiridine (3TC , Epivir®) ; Emtricitabine (FTC, Emtriva®).

#### ب- مثبطات المنتسخة العكسية غير النكليوزيدية (NNRTI) :

هي أيضا أدوية لعلاج HIV وتعمل عن طريق تثبيط إنزيم النسخ العكسي مما يمنع تحول RNA إلى DNA، تختلف هيكليا عن (NRTI) وتعمل بطريقة مختلفة، أمثلة على ذلك TMC278 (Rilpivirine) ، TMC125 (Etravirine) [12].

#### ج- مثبطات البروتياز (PIS) Protease inhibitors

تعمل هذه الأدوية عن طريق منع إنزيم البروتياز لفيروس الايدز من النضوج والإصابة [13]. تستخدم عادة مع أدوية أخرى في نظام العلاج. قد تسبب مثبطات البروتياز آثار جانبية، لذلك يجب على المريض الالتزام بالجرعات الموصى بها حتى لا تحدث مقاومة الفيروس للدواء. هذه الأدوية تعتبر خيارا مفضلا. مثال على ذلك: Atazanavir (Reyataz®), Indinavir (Crixivan®), Saquinavir (Invirase®), Ritonavir (Norvir®), Tipranavir (Aptivus®).

#### د- مثبطات التكامل (Integrase inhibitors)

مثبطات التكامل هي فئة من الأدوية المضادة لفيروس الايدز، تستهدف هذه الأدوية إنزيم التكامل الذي يلعب دورا مهما في مراحل حياة الفيروس. وذلك بتثبيط عمل هذا الإنزيم ومنعه من دمج مواده الوراثية في الحمض النووي للخلية المستهدفة. مما يعطل قدرة الفيروس على التكاثر والعدوانية على الخلايا الجديدة. هناك عدة أدوية معتمدة لعلاج الالتهابات الناجمة عن الفيروس بما في ذلك:

[14] Raltegravir (MK-0518).

**هـ - مثبطات الولوج (Entry inhibitors):**

- تستخدم هذه الأدوية لمكافحة فيروس الايدز والفيروسات الأخرى التي تدخل إلى الخلايا المضييفة، تعمل هذه الأدوية على منع دخول الفيروس للخلايا. توجد ثلاثة أنواع منها:
- مثبطات الدمج Fusion inhibitors: تمنع الدمج بين غلاف الفيروس و غشاء الخلية.
  - مثبطات المستقبل (CCR5 Inhibitors): تمنع الفيروس من استخلاصه لمستقبل CCR5 لدخول الخلية [15].
  - مثبطات الالتصاق (Attachment inhibitors): تمنع الالتصاق الأولي بين الخلية والفيروس.
- يتم استخدام مثبطات الدخول عادة بالتزامن مع أدوية أخرى لمكافحة الفيروس وتحقيق نتائج أفضل لعلاج الايدز.

**I-1-5. اختبار العلاج:**

في السنوات الأخيرة تطور علاج الايدز بشكل كبير، بحيث لا يوجد علاج واحد لفيروس الايدز. ومع ذلك تمثل علاجات المضادة للفيروسات النشطة (HARRT) والعلاج المتعدد (ART) معيارا للرعاية وكبح استنساخ الفيروس ومنع تطور المرض. يعتمد العلاج على استخدام مزيج من الأدوية الفيروسيية التي تستهدف مراحل مختلفة من دورة حياة الفيروس، هدف (ART) العلاج المتعدد هو تقليل الحمل الفيروسي (كمية الفيروس في الدم) إلى مستويات غير قابلة للكشف وزيادة عدد خلايا CD4 (التي هي جزء مهم في الجهاز المناعي)، ويتمثل ART في مجموعة من الأدوية المثبطة للفيروس من فئات مختلفة (NRTI، IP، NNRTI، ومثبطات التكامل) لزيادة فعالية العلاج. دمج الأدوية ذات آليات عمل مختلفة يساعد على منع تطوير المقاومة ضد الفيروس.

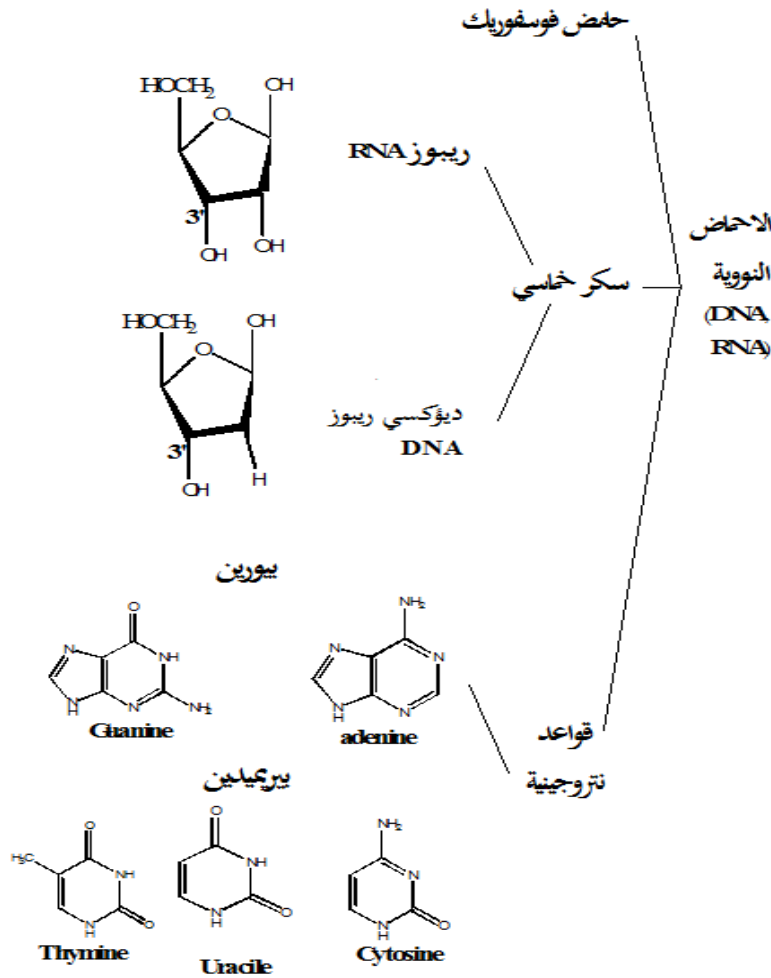
يعتبر عدد الخلايا اللمفاوية CD<sub>4</sub> مؤشرا لصحة الجهاز المناعي فالعدد الطبيعي لها لدى الأشخاص غير مصابين بالعدوى عادة ما بين 500 و1600 خلية /مم<sup>3</sup>، أما بالنسبة الأفراد الايجابيين للفيروس، ينخفض CD<sub>4</sub> تدريجيا مع مرور الوقت. عندما ينخفض CD<sub>4</sub> تحت مستوى معين، يصبح الجهاز المناعي ضعيفا بشكل كبير. يعتمد قرار العلاج المضاد للفيروسات ART على عدد CD<sub>4</sub> في الدم (200-350 خلية /مم<sup>3</sup>). يتم مراقبة عدد CD<sub>4</sub> للمصاب لاتخاذ قرار بشأن متى يجب تغيير أو تعديل العلاج [16].

الجدول 1.I: مثبطات فيروس نقص المناعة المكتسبة المعتمدة من إدارة الغذاء والدواء [17]

الهدف	نوع المثبط	الاسم المتداول للمثبط	FDA (تاريخ الترخيص)
الانصهار	مثبط البروتين <b>GP41</b>	Enfuvirtide (T-20)	2003
الولوج	مثبطات <b>CCR5</b>	Maraviroc (MVC)	2007
النسخ العكسي	مثبطات النسخ العكسي النكليوزيدية <b>(NRTIs)</b>	Zidovudine (ZDV/AZT)	1987
		Didanosine (ddl)	1991
		Stavudine (d4T)	1994
		Lamivudine (3TC)	1995
		Abacavir (ABC)	1998
		Emtricitabine (FTC)	2003
	مثبطات النسخ العكسي النكليوتيدية <b>(NtRTI)</b>	Tenofovir disoproxyl fumarate (TDF)	2001
		مثبطات النسخ العكسي غير النكليوزيدية <b>(NNRTIs)</b>	Nevirapine (NVP)
	Delavirdine (DLV)		1997
	Efavirenz (EFV)		1998
Etravirine (ETR)	2008		
Rilpivirine (RPV)	2011		
التكامل	Integrase strand transfer inhibitors <b>(INSTIs)</b>	Raltegravir (RAL)	2007
		Dolutegravir (DTG)	2013
		Elvitegravir (EVG)	2014
البروتياز	مثبط البروتياز <b>(PIs)</b>	Saquinavir (SQV)	1995
		Ritonavir (RTV)	1996
		Indinavir (IDV)	1996
		Nelfinavir (NFV)	1997
		Atazanavir (ATV)	2003
		Fosamprenavir (FOV- APV/FPV)	2003
		Tipranavir (TPV)	2005
		Darunavir (DRV)	2006
		آخر	معزز ( <b>enhancer</b> ) للحركية الدوائية

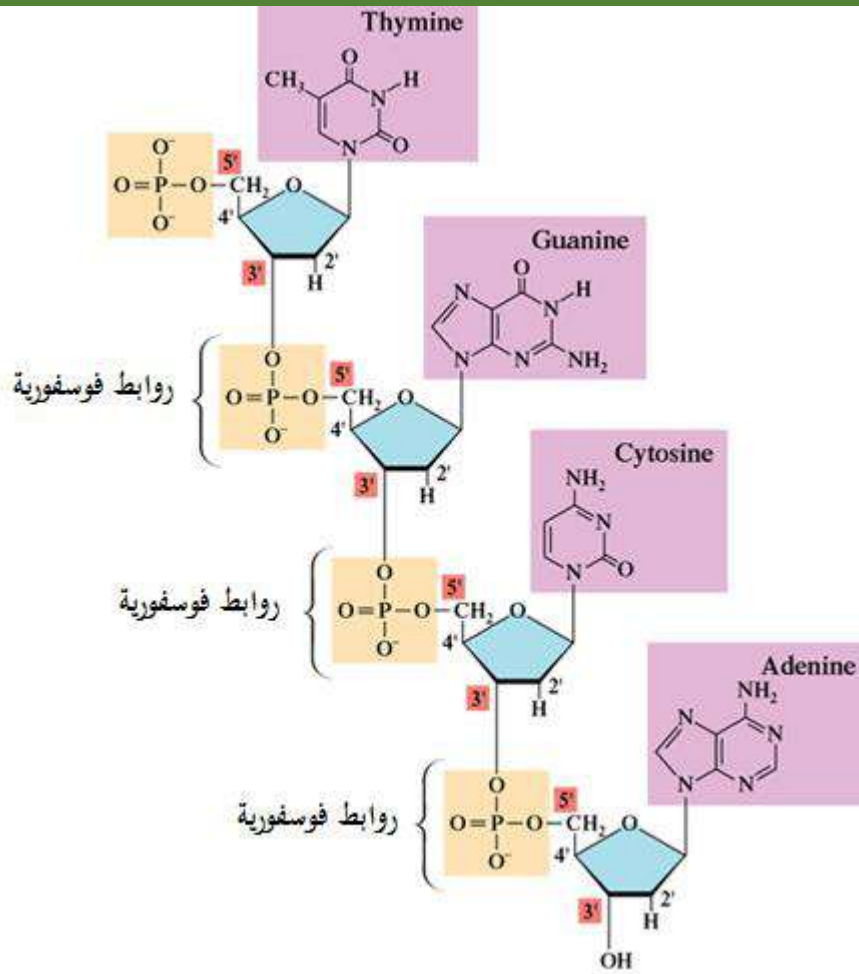
## 2-I. النكليوزيدات (Nucleosides) والنكليوتيدات (Nucleotides):

### 1-2-I. هيكل الأحماض النووية:



### الشكل 6.I: مكونات الاحماض الامينية

الأحماض النووية (DNA, RNA) هي بوليميرات حيوية تلعب دورا هاما في العديد من العمليات البيولوجية، كتحزين المعلومات الوراثية وتحفيز التمايز الخلوي (Cellular differentiation) الذي يتمثل في عملية تطوير الخلايا الجذعية إلى خلايا متخصصة في الجسم، تعتمد هذه العملية على تنظيم الجينات والإشارات الخلوية. الخلايا الجذعية يمكن أن تتحول إلى أنواع مختلفة من الخلايا. مثل العضلات والأعصاب، هذه العملية مهمة لتطوير الأنسجة وإصلاحها في الجسم. تنظيم التمايز الخلوي يلعب دورا مهما في البحث العلمي وخاصة في مجال الطب لفهم وعلاج الأمراض المتعلقة بها وكذلك انتشار فيروسات الأورام [18]. تتألف الأحماض النووية من وحدات أحادية تسمى النكليوزيدات، والتي تتصل ببعضها البعض بصورة كيميائية من خلال روابط فوسفورية بين الكربون 3 و 5.



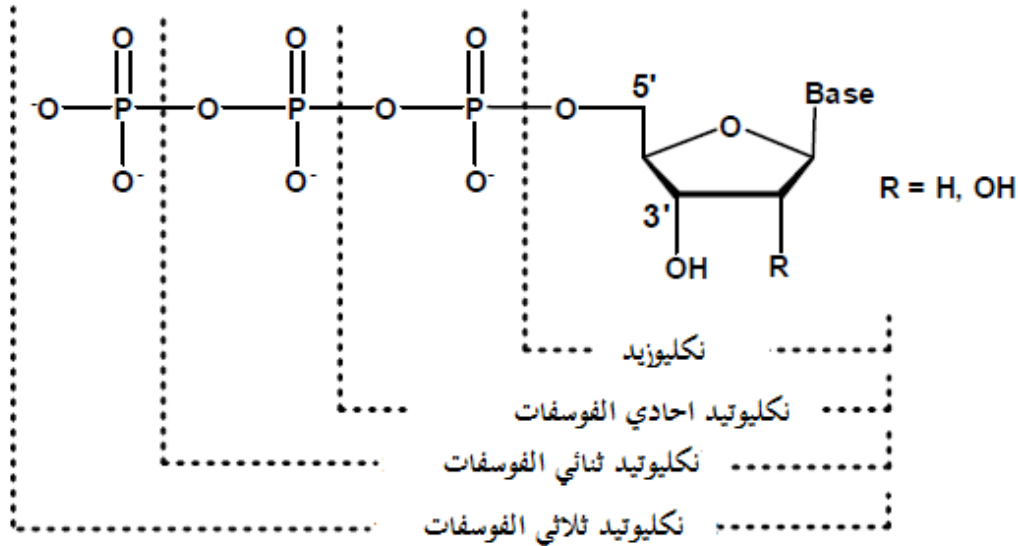
الشكل 7.I: بنية DNA

- كل نكليوتيد (حمض نووي) منقوص الأكسجين، و كل نكليوتيد مكون من سكر يسمى ريبوز منقوص الأكسجين، مجموعة فوسفات وقاعدة نتروجينية، هناك أربعة أنواع من النكليوتيدات وهي: الأدينين (A)، الغوانين (G)، التايمين (T)، السيتوزين (C) بحيث يرتبط الأدينين مع التايمين (AT) و الغوانين مع السيتوزين (GC).

- جزيء ال DNA يتواجد معظمه في النواة، وهو نوع واحد على شكل سلم لولبي ( $\alpha$ -Helix)، أعمدة هذا السلم هما السكر ديوكسي ريبوز والفوسفات ودرجاته هي القواعد النتروجينية المختلفة. حيث أن ترتيبها يشكل شيفرة (Code) مكونة من أربعة حروف (ATGC) ترتبط فيما بينها بالروابط الهيدروجينية، وترتيبها يعطي خصائص النكليوتيد.

- RNA هو حمض النووي الريبوزي يتواجد أغلبه في السيتوبلازم، وله ثلاث أنواع: rRNA الريبوزي، الرسول mRNA و الناقل tRNA، وهو عبارة عن سلسلة منفردة، مكون أساسا من المجموعات السكرية ريبوز، قاعدة نتروجينية وفوسفورية وهي تملك بنية مشابهة لبنية DNA، القواعد النتروجينية المكونة ل RNA هي (أدينين، يوراسيل (U) و الغوانين والسايوتوسين) [19]. إن إضافة مجموعات الفوسفات (واحدة

أو إثنين أو ثلاثة) إلى النكليوزيدات ينجم عنه نكليوتيدات أحادية الفوسفات (NMP) Mono phosphates، ثنائية الفوسفات (NDP) diphosphates، وثلاثية الفوسفات (NTP) tri phosphates. هذه الفئات المختلفة من النكليوتيدات تلعب أدواراً مهمة في العديد من العمليات الحيوية، مثل تخزين الطاقة (ATP-Adenosine Triphosphate) ونقل الإشارات الكيميائية في الخلايا.



الشكل 8.I: بنية النكليوتيد

## I-2-2. بناء البروتين:

البروتينات هي جزيئات أساسية في الخلايا تقوم بأداء مجموعة واسعة من الوظائف، بما في ذلك الدعم الهيكلي، والتفاعلات الإنزيمية، والإشارات، وتنظيم التعبير الجيني. فعملية بناء البروتين تتضمن التدخل المنسق للحمض النووي DNA و RNA و الريبوزومات داخل الخلية، وتحدث في مرحلتين رئيسيتين: (النسخ و الترجمة).

أ. النسخ: عملية النسخ يتم فيها نسخ المعلومات الوراثية المشفرة في الحمض النووي DNA الى RNA. تحدث في نواة الخلايا الحقيقية أو في السيتوبلازم للخلايا البدائية. يرتبط إنزيم البلمرة RNA polymerase بمنطقة محددة من الحمض النووي المعروفة بالبادئ ويبدأ في تخليق سلسلة RNA المكملة. خلال النسخ، يتم استخدام سلسلة واحدة فقط من سلاسل الحمض النووي، وهي السلسلة القالبية، كنموذج لتخليق RNA. يقوم إنزيم البلمرة بإضافة النكليوتيدات إلى السلسلة الناشئة RNA، وذلك وفقاً لقواعد التتبع القاعدية

بمجرد اكتمال النسخ، تخضع جزيئة RNA المتخلقة حديثاً، التي تُسمى mRNA الرسول، لعملية معالجة، بما في ذلك التغطية، والتقطيع خلايا حقيقية النواة (Eukaryotes cell)، وتذييل بعديد الأدينين (Polyadenylation)، لتنتج جزيئة RNA الناضجة وتكون جاهزة للترجمة.

**ب. الترجمة:** أما الترجمة فهي العملية التي يتم فيها فك تشفير المعلومات الوراثية التي تحملها جزيئة RNA لإنتاج سلسلة معينة من الأحماض الأمينية، لتشكيل بروتين معين. تحدث الترجمة في السيتوبلازم على الريبوزومات، التي هي آلات جزيئية معقدة تتألف من البروتينات و rRNA الريبوزي. تشمل عملية الترجمة ثلاثة عناصر رئيسية: الرسول mRNA، و tRNA، والريبوزومات. ترتبط الريبوزومات بجزيئة mRNA وتتحرك على طولها، "قراءة" تسلسل الكودونات (تسلسلات مكونة من ثلاثة نكليوتيدات) التي تحدد الأحماض الأمينية التي يجب أن تُدمج في السلسلة الببتيدية المتنامية. كل كودون على RNA يتطابق مع حمض أميني معين. يُحمل الحمض الأميني الصحيح إلى الريبوزوم بواسطة جزيئة tRNA المناسبة، التي تتعرف على الكودون عبر التتبع القاعدي المتضاد بين مضاد الكودون و كودون RNA. يقوم الريبوزوم بتحفيز تكوين روابط ببتيدية بين الحموض الأمينية المجاورة، مما يؤدي إلى تخليق السلسلة الببتيدية.

تستمر الترجمة حتى وصول كودون التوقف UAA، UAG، أو UGA إلى الريبوزوم، مما يشير إلى انتهاء ترجمة البروتين. يتم إطلاق عديد ببتيد المركب حديثاً من الريبوزوم ويخضع لمزيد من المعالجة والطّي والتعديل في كثير من الأحيان ليصبح بروتيناً وظيفياً.

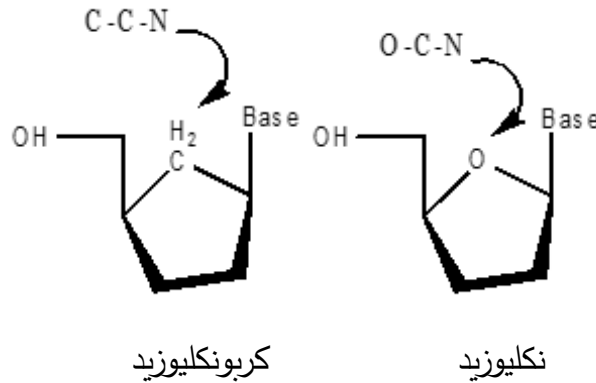
نستطيع القول أنه يتم بناء البروتينات داخل الخلية من خلال العمل المنسق للحمض النووي DNA، والحمض النووي الريبوي RNA، والريبوزومات. يعمل الحمض النووي كقالب لتخليق الحمض النووي الريبوي RNA أثناء النسخ، ويحمل mRNA المعلومات الوراثية إلى الريبوزومات حيث يتم ترجمتها إلى تسلسل محدد من الأحماض الأمينية، وتشكيل البروتين. هذه العملية أساسية لعمل وبقاء جميع الكائنات الحية.

### I-3. المركبات النكليوزيدية ونظائرها:

تعتبر الكربونكليوزيدات نظائر أو مشتقات للنكليوزيدات. مع تعديلات في جزء السكريد الخاص بها، مما يؤدي إلى تحسين الخصائص البيولوجية والصيدلانية [20]. على العموم الكربونكليوزيدات هي نكليوزيدات حيث تم استبدال ذرة الأكسجين في حلقة الفوران بمجموعة الميثيلين (-CH<sub>2</sub>-) [21]. مما يؤدي إلى وجود رابطة كربون-كربون داخل الحلقة. هذا التعديل يمنح هذه الجزيئات استقراراً ومقاومةً للتحلل



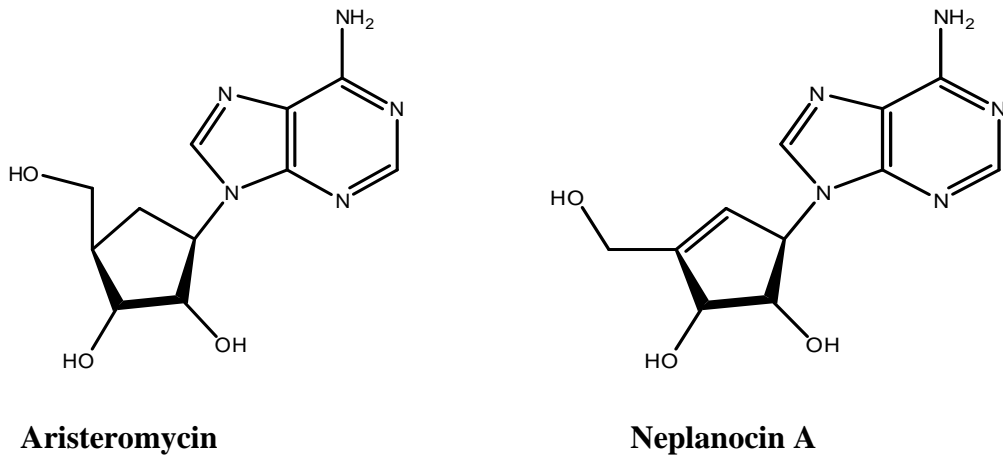
الإنزيمي. ويجعل الكربونكليوزيدات مقاومة لإنزيم الفسفوريلز مما ينتج عنه عمر أطول في البيئات البيولوجية [22].



الشكل 9.I: بنية النكليوزيدات والكربونكليوزيدات

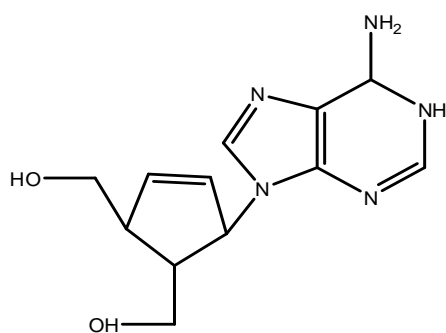
يتم التعرف على الكربونكليوزيدات من قبل نفس الإنزيمات التي تتفاعل مع النكليوزيدات الطبيعية خلال العمليات الخلوية. على سبيل المثال، يمكن أن تتم عملية الفسفرة على يد الإنزيمات الخلوية خلال تخليق النكليوتيدات أو بواسطة الإنزيمات الفيروسية خلال دورة التكاثر.

تم تصنيع أول نظير للمركبات النكليوزيدية في عام 1966، ولاحقا تم عزل النظير Aristeromycin آخر من نبات يعرف بـ "الاريستروميسين" وأظهر هذا النظير نشاطا واعدا لعلاج السرطان بما في ذلك اللوكيميا و Neplanocin A كمركب طبيعي [23]. يمكن أيضا تصنيع هذه المركبات مخبريا، كالكاربوفير Carbovir و الأباكافير Abacavir، التي تم توليفها لأغراض طبية متنوعة، بما في ذلك علاج فيروس نقص المناعة المكتسبة HIV و فيروس التهاب الكبد B.

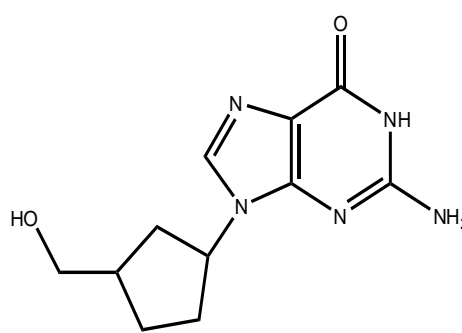


الشكل 10.I: كربونكليوزيدات طبيعية

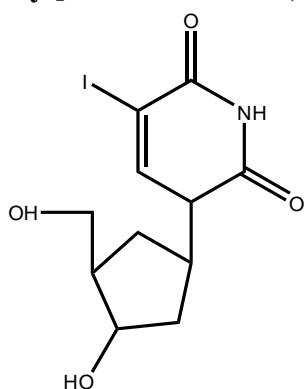
لقد تم العمل من قبل الخبراء على تركيب نظائر للمركبات النكليوزيدية و خاصة النظائر الحلقية، وذلك لاستعمالها في علاج عدة أمراض نذكر منها: الكاربوفير Carbovir الذي يعتبر من أقوى الأدوية التي تستخدم كمثبط النسخ العكسي النكليوزيدي (NRTI) لعلاج فيروس الايدز، (صنع من قبل Vince سنة 1988 [24]، ولكن تم سحبه من التجارب السريرية بسبب سميته، BCA - (-)، يستخدم كمضاد لفيروس المناعة البشرية، BMS 200475 يعرف بفعاليتها ضد فيروس التهاب الكبد (HBV) B، C-IDU و C-BVDU. هذه المركبات لها نشاط مضاد للفيروسات، خاصة ضد فيروس الهريس (VSH-1) و فيروس من نوع VZV (Varicella Zoster Virus) الذي يعالج بواسطة C-BVD4 - ara - 2' ; fluoroguanosine، هذا المركب يعتبر أكثر نشاط ضد سلالات معينة من الفيروسات مثل VSH-1 و VSH-2 مقارنة بنظائره الطبيعية [25].



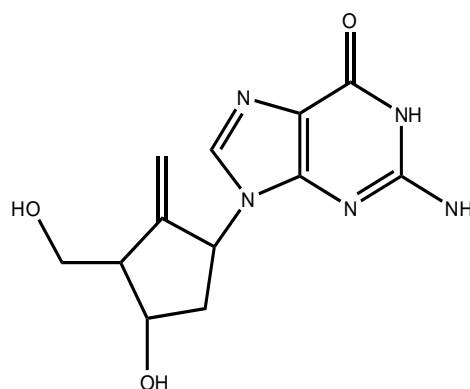
9-[c-4, t-5-Bis(hydroxymethyl)cyclopent-2-en-r-1-yl]-9H-adenine (BCA)



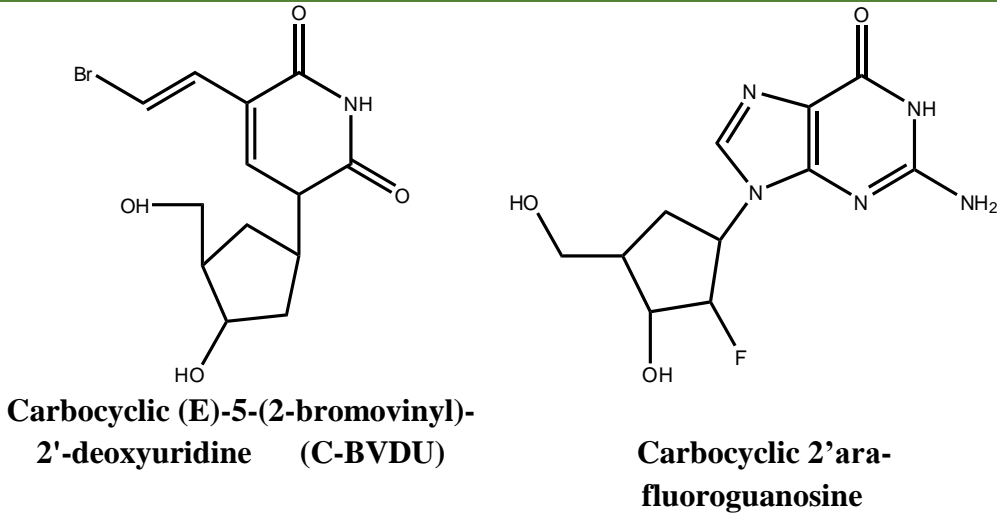
Carbovir



Carbocyclic 5-iodo-2'-deoxyuridine (C-IDU)



Entecavir



الشكل 11.I: كربونكليوزيدات مصنعة

**I-3-1. النظائر النكليوزيدية المستخدمة في علاجات العدوى الفيروسية:**

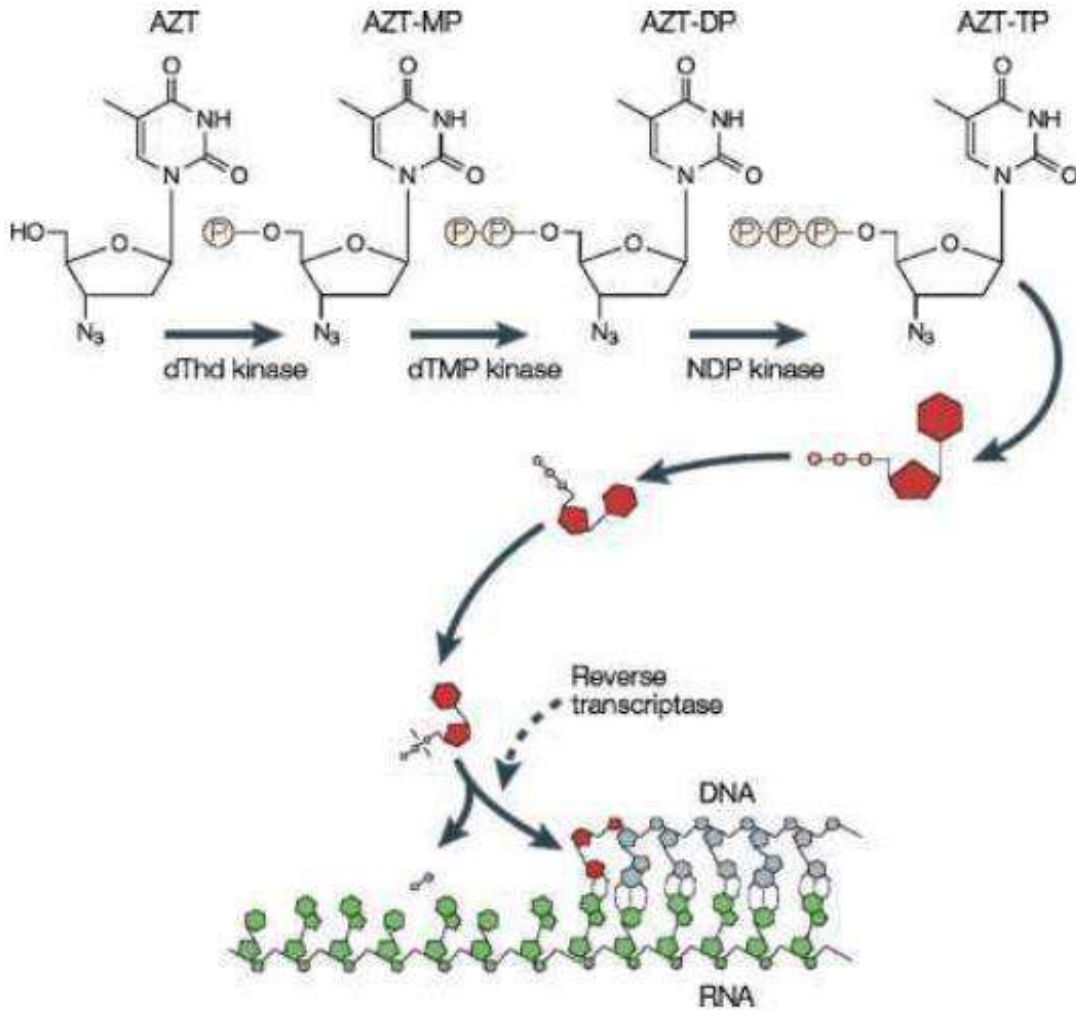
إن استخدام النظائر النكليوزيدية في علاج العدوى الفيروسية، لا يتم الا بعد أن تكون في حالتها النشطة فقط، وذلك بعد أن تخضع لسلسلة من تفاعلات التصفية داخل الخلايا المضيفة، تلك التفاعلات تحولها إلى أشكالها النشطة 5'-ثلاثية الفوسفات. تتم التصفية بواسطة إنزيمات الفسفرة المتمثلة في إنزيم فوسفات النكليوزيد، إنزيم النكليوزيد أحادية الفوسفات (NMP) وإنزيم النكليوزيد ثنائية الفوسفات (NDP) [26]، بمجرد الحصول على النكليوزيد 5'-ثلاثي الفوسفات، تعمل كمثبطات تنافسية حيث تنافس مع النكليوزيدات الطبيعية لتصبح بدائل للمواد الأولية لبناء DNA أو RNA، فتعمل على إنهاء السلسلة لأنها تفتقر مجموعة الهيدروكسيل في الموقع 3' مما يمنع استمرار تمديد السلسلة النووية. فيكبح تكاثر الفيروس [27]. إن تحول النكليوزيدات وذلك بفسفرتها إلى نكليوتيدات ثلاثية الفوسفات يجعلها أكثر استقرارا كيميائيا وإنزيميا فلا تتعرض للهضم الإنزيمي [28].

تمت الموافقة من طرف إدارة الأغذية والأدوية الأمريكية FDA على ثلاث نظائر نكليوزيدية فوسفوناتية للعلاج العدوى الفيروسية وهي: Cidofovir وذلك لعلاج Cytomegalovirus (CMV) البشري وهو مرض يسبب تضخم الخلايا Adefovir dipivoxil و TDF لعلاج التهاب الكبد الفيروسي B.

**I-4-4. آلية عمل المضادات الفيروسية لعلاج فيروس نقص المناعة المكتسبة:****I-4-1. فسفرة AZT:**

يتم فسفرة الازيدوثيميدين AZT ( Azidothymidine ) ويسوق باسم Retrovir بواسطة إضافة مجموعة فوسفات ليشكل AZT-P عن طريق الثيميدين كيناز 1 (TK<sub>1</sub>) أو الثيميدين كيناز 2 (TK<sub>2</sub>)،

بعدها يتم فسفرة (AZT-P) إلى (AZT-PP) بإضافة مجموعة فوسفات إضافية باستخدام الثيميدين فوسفوريليز كيناز (TPPK)، في النهاية يتم فسفرة (AZT-PP) إلى (AZT-PPP) بواسطة نكليوزيد ديفوسفيت كيناز (NDPK)، كل من هذه الخطوات هي عملية فسفرة لتكوين مشتقات لمركب AZT بواسطة إنزيمات خاصة (NDPK, TPPK, TK<sub>2</sub>, TK<sub>1</sub>) لتحويل AZT إلى شكله النشط، الذي يمكن أن يتداخل مع تكرار فيروس نقص المناعة المكتسبة و يوقفه.



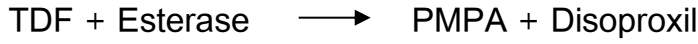
الشكل 12.I: آلية عمل AZT في دورة تكرار فيروس نقص المناعة المكتسبة

## I-4-2. فسفرة TDF (Tenofovir disoproxil fumarate)

تتم فسفرة TDF عبر عدة خطوات:

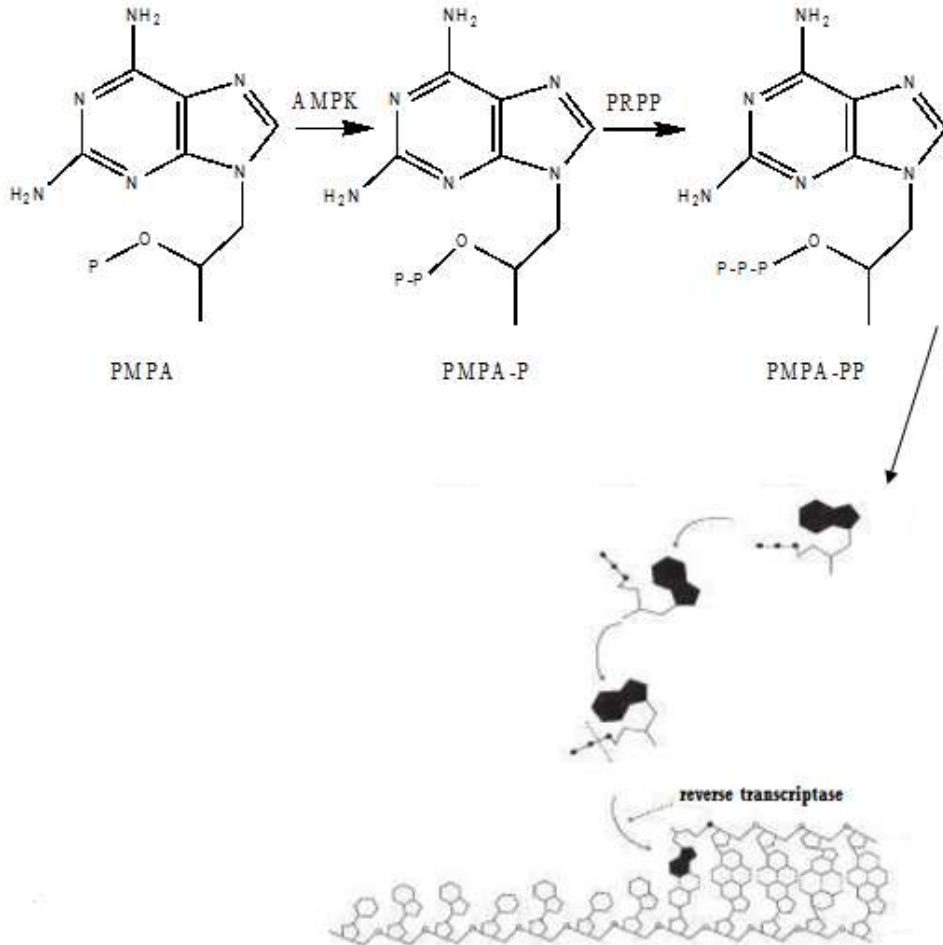
1. يتفاعل TDF مع إنزيم Esterase مما يؤدي إلى فصل Disoproxil من TDF لتحرير مركب

PMPA (Tenofovir) يتم ذلك عن طريق فك الروابط الاسترية



2. في الخطوة الثانية يتفاعل PMPA مع إنزيم AMP-activated (AMPK) وهو بروتين كيناز. هذا التفاعل يمكن أن يكون جزء من عمليات الأيض الخلوي (تفاعل معقد ويعتمد على ظروف ومسارات استقلابية محددة) فيشكل PMPA-P.

3. يتفاعل PMPA-P مع PRPP (phosphoribosyl pypophosphate) و إنزيم Creatine kinase لإنتاج PMPA-PP، هذا المركب الأخير يتداخل مع سلسلة استنساخ الفيروس ويوقف تكاثره.



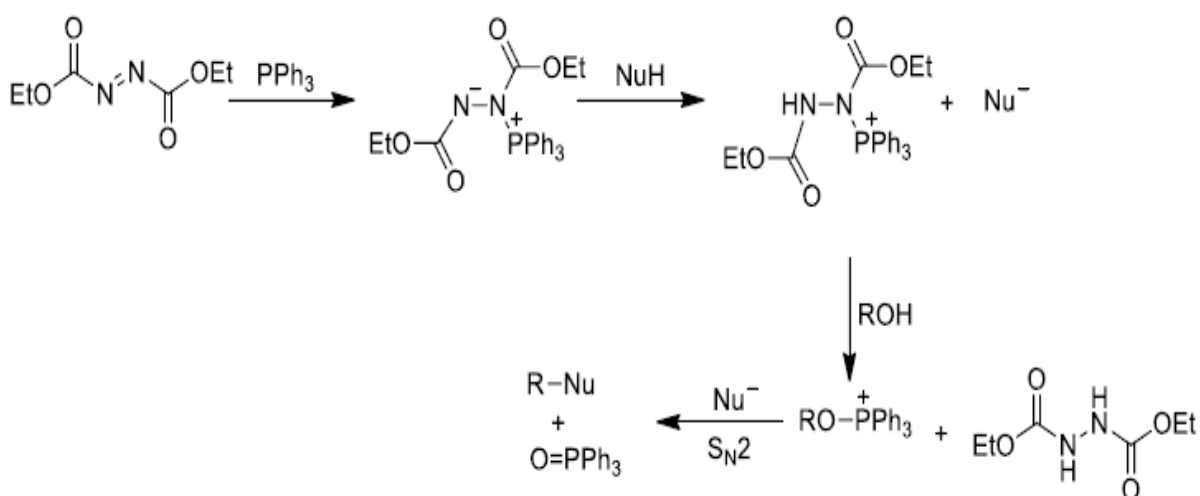
الشكل 13.I: آلية عمل PMPA في دورة تكرار فيروس نقص المناعة المكتسبة

## 5-I-1. تحضير المشتقات الكربونكليوزيدية (النكليوزيدية):

### 5-I-1.1. تفاعل ميتسونوبو The Mitsunobu reaction

أقترح من طرف ميتسونوبو سنة 1967 [29]. يعد تفاعل ميتسونوبو تحويل عضوي متعدد الاستعمالات، يستخدم لتحويل الكحولات الأولية أو الثانوية إلى عدة أنواع من المركبات. يتضمن التفاعل

مركب الفوسفين، ثلاثي فينيل فوسفين ( $\text{PPh}_3$ )، مع ثنائي إيثيل أزوديكاربوكسيلات (DEAD) لتكوين وسيط الفوسفونيوم. مهمة هذا الوسيط هي تفكيك المركب الحمضي، كالكحول، مما يؤدي إلى توليف نوعية نكليوفيل. يهاجم النكليوفيل بعد ذلك المركب الكحولي، مما يؤدي إلى التبادل مع انعكاس التشكيلة الكيميائية. يتم تكوين مركب ثانوي لأكسيد الفوسفين كنتاج فرعي خلال التفاعل، مما يؤدي إلى استمرارية التفاعل. يعد تفاعل ميتسونوبو أداة مفيدة في التوليف العضوي، وذلك لظروفه المعتدلة وتحمله لمجموعات الوظائف المختلفة.

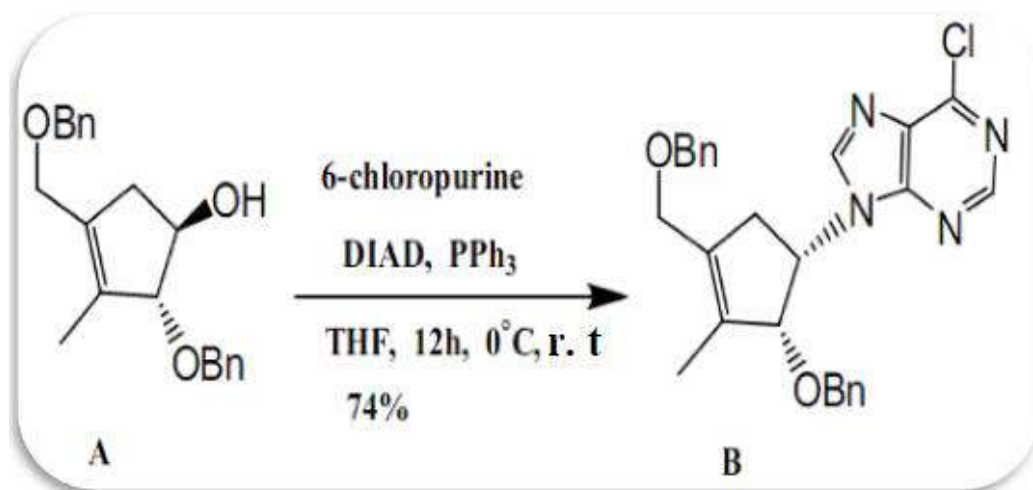


الشكل 14.I: تفاعل ميتسونوبو [28]

### تحضير الكربونكليوزيد B:

يشمل هذا التفاعل إقتران 6-كلوروبورين مع الكحول الثانوي "أ" في ظروف ميتسونوبو لتشكيل مشتق الكلور، المعروف بـ "B". تشمل ظروف التفاعل استخدام DIAD كوسيط، وثلاثي فينيل فوسفين كمركب مساهم، ومذيب ثنائي هيدروفوران THF. كانت نسبة العائد في التفاعل 74%.

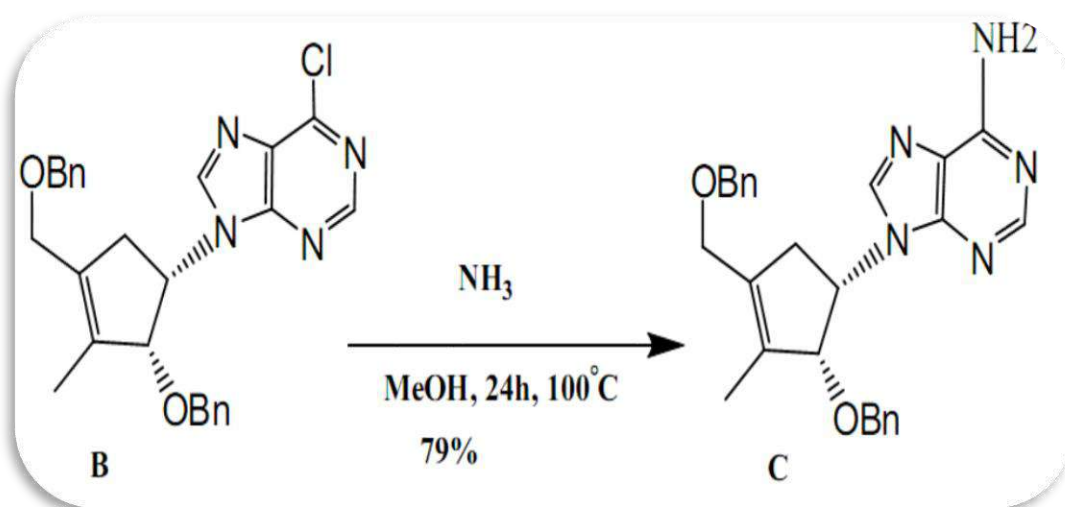
يعد هذا التفاعل مهماً في التوليف العضوي لتشكيل الروابط الكيميائية بين مركبات عضوية مختلفة، وغالباً ما يُستخدم لإدخال المجموعات الوظيفية البديلة على هياكل جزيئية محددة.



الشكل 15.I: تحضير المشتق B

تحضير الكربونكليوزيد C:

عملية تفعيل المركب B بواسطة الميثانول والأمونياك تؤدي إلى تكوين المركب C الذي يحتوي على قاعدة الأدينين بنسبة عائد (مردود) يقدر ب 79%.

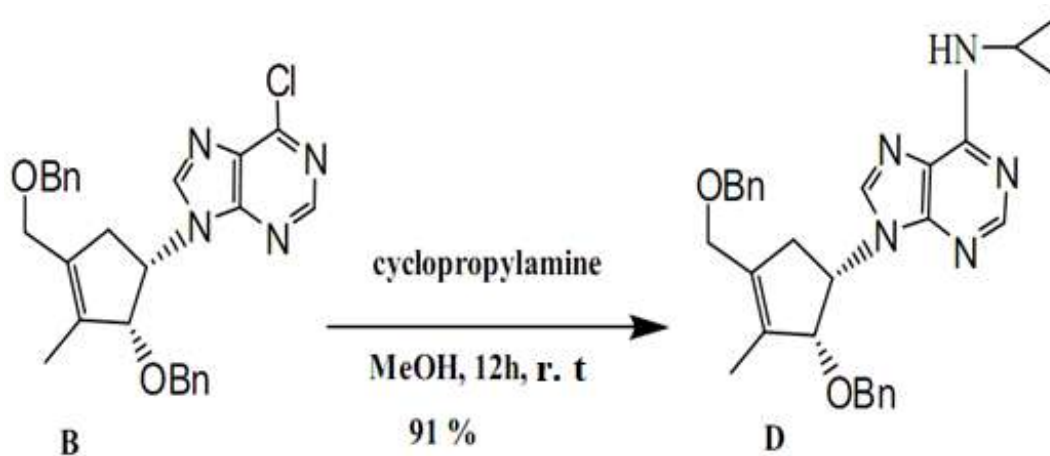


الشكل 16.I: تحضير المشتق C

تحضير الكربونكليوزيد D:

عند استبدال الكلور في القاعدة البيورينية بواسطة السيكلوبروبيل أمين، يتم تكوين المركب D بعائد

معتبر .

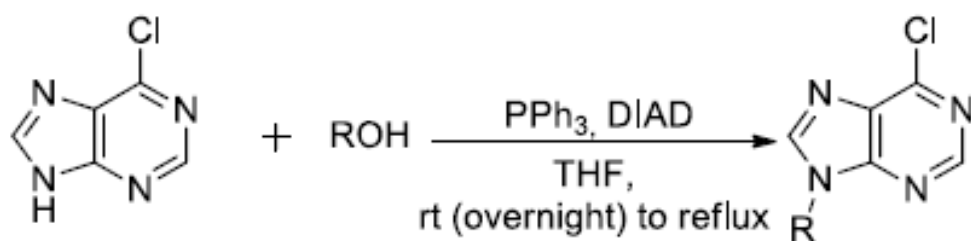


الشكل 17.I: تحضير المشتق D

### I-5-2. تأثير بنية الكحول على تفاعل ميتسونوبو:

يتأثر تخليق النكليوزيد ببنية الكحول. في تخليق الكربوهيدرات الحلقية والأيزونكليوزيد، عادة ما يكون الكحول هو الكاشف المحدد، في حين أن النكليوزيدات غير الحلقية غالبًا ما تستخدم كمية زائدة منه [30،31]. ولتحسين المردود، يتم استخدام استراتيجية تنطوي على إضافتين متتاليتين للكحول. يؤثر هيكل الكحول بشكل كبير على العائد، حيث تعطي الكحولات الأولية عمومًا نتائج أفضل بسبب قلة الاعاقة الفضائية. عادةً ما تؤدي الكحولات الثلاثية مثل ثلاثي البيوتانول إلى نتائج أقل. تتأثر آلية تفاعل ميتسونوبو، بشكل أساسي SN2، وبنية الكحول.





ROH:		Yield
		41%
		62%
		14%
		74%

الشكل 18.I: تفاعل لـ 6-كلوروبيورين مع كحولات ثنائية الحلقات مختلفة [31]

## مراجع الفصل الأول:

1. Meier, K. C., Gardner, C. L., Khoretonenko, M. V., Klimstra, W. B., & Ryman, K. D. (2009). A mouse model for studying viscerotropic disease caused by yellow fever virus infection. *PLoS pathogens*, 5(10), e1000614.
2. Barré-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., ... & Montagnier, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220(4599), 868-871.
3. Ravichandran, S., Veerasamy, R., Raman, S., Krishnan, P. N., & Agrawal, R. K. (2008). An overview on HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Dig. J. Nanomater. Biostruct*, 3, 171-187.
4. Abana, C. Z. Y., Lamptey, H., Bonney, E. Y., & Kyei, G. B. (2022). HIV cure strategies: which ones are appropriate for Africa. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(8), 400.
5. Lwoff, A. (1957). The concept of virus. *Microbiology*, 17(2), 239-253.
6. Colson, P., Ominami, Y., Hisada, A., La Scola, B., & Raoult, D. (2019). Giant mimiviruses escape many canonical criteria of the virus definition. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(2), 147-154.
7. Joubert, N. (2006). *Synthèse et évaluation de nouveaux nucléosides ciblant l'hépatite C dans un système réplicon* (Doctoral dissertation, Université d'Orléans).
8. Kohlstaedt, L. A., Wang, J., Friedman, J. M., Rice, P. A., & Steitz, T. A. (1992). Crystal structure at 3.5 Å resolution of HIV-1 reverse transcriptase complexed with an inhibitor. *Science*, 256(5065), 1783-1790.
9. Ammassari, A., Trotta, M. P., Murri, R., Castelli, F., Narciso, P., Noto, P., ... & AdICoNA Study Group. (2002). Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 31, S123-S127.
10. Douadi, A. (2012). *Synthèse et évaluation biologique de nouveaux carbonucléosides à visée antivirale* (Doctoral dissertation, Université de Mohamed Khider Biskra).
11. Huraux, J. M., Nicolas, J. C., Agut, H., & Peigue-Lafeuille, H. (2003). *Traité de virologie médicale*. De Boeck Secundair.

12. Sluis-Cremer, N., & Tachedjian, G. (2008). Mechanisms of inhibition of HIV replication by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Virus research*, 134(1-2), 147-156.
13. Beloqui, A., Solinís, M. Á., Gascón, A. R., del Pozo-Rodríguez, A., des Rieux, A., & Préat, V. (2013). Mechanism of transport of saquinavir-loaded nanostructured lipid carriers across the intestinal barrier. *Journal of Controlled Release*, 166(2), 115-123.
14. Laufer, R., Paz, O. G., Di Marco, A., Bonelli, F., Monteagudo, E., Summa, V., & Rowley, M. (2009). Quantitative prediction of human clearance guiding the development of raltegravir (MK-0518, Isentress) and related HIV integrase inhibitors. *Drug metabolism and disposition*, 37(4), 873-883.
15. Akindipe, T., Abiodun, L., Adebajo, S., Lawal, R., & Rataemane, S. (2014). From addiction to infection: managing drug abuse in the context of HIV/AIDS in Africa. *African Journal of Reproductive Health*, 18(3), 47-54.
16. Sahali, S., Carcelain, G., Goujard, C., Delfraissy, J. F., & Ghosn, J. (2011). Stratégies de restauration immunitaire chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine. *La Revue de médecine interne*, 32(7), 425-431.
17. Varga, A., Lionne, C., & Roy, B. (2016). Intracellular metabolism of nucleoside/nucleotide analogues: a bottleneck to reach active drugs on HIV reverse transcriptase. *Current drug metabolism*, 17(3), 237-252.
18. Mikhailov, K. V., Konstantinova, A. V., Nikitin, M. A., Troshin, P. V., Rusin, L. Y., Lyubetsky, V. A., ... & Aleoshin, V. V. (2009). The origin of Metazoa: a transition from temporal to spatial cell differentiation. *Bioessays*, 31(7), 758-768.
19. Milman, G., Langridge, R., & Chamberlin, M. J. (1967). The structure of a DNA-RNA hybrid. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 57(6), 1804-1810.
20. De Clercq, E. (2005). Antiviral drug discovery and development: where chemistry meets with biomedicine. *Antiviral research*, 67(2), 56-75.
21. Obame Nkoghe, G. (2013). *Synthèse et étude cinétique de l'homolyse de biomolécules utilisables comme agents thérapeutiques* (Doctoral dissertation, Aix-Marseille).
22. Herdewijn, P., Clercq, E. D., Balzarini, J., & Vanderhaeghe, H. (1985). Synthesis and antiviral activity of the carbocyclic analogues of (E)-5-(2-halovinyl)-2'-deoxyuridines and (E)-5-(2-halovinyl)-2'-deoxycytidines. *Journal of medicinal chemistry*, 28(5), 550-555.

23. Vince, R., Hua, M., Brownell, J., Daluge, S., Lee, F., Shannon, W. M., ... & Boyd, M. R. (1988). Potent and selective activity of a new carbocyclic nucleoside analog (carbovir: NSC 614846) against human immunodeficiency virus in vitro. *Biochemical and biophysical research communications*, 156(2), 1046-1053.
24. Chun, B. K. (1999). *Synthesis and biological evaluation of L-3'-fluororibonucleosides, L-coformycins, D-and L-2', 3'-endo-methylene-nucleosides, and carbocyclic C-nucleosides*. University of Georgia.
25. Yang, J., Liu, L., He, D., Song, X., Liang, X., Zhao, Z. J., & Zhou, G. W. (2003). Crystal structure of human protein-tyrosine phosphatase SHP-1. *Journal of Biological Chemistry*, 278(8), 6516-6520.
26. Jordheim, L. P., Durantel, D., Zoulim, F., & Dumontet, C. (2013). Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. *Nature reviews Drug discovery*, 12(6), 447-464.
27. Pertusat, F., Serpi, M., & McGuigan, C. (2012). Medicinal chemistry of nucleoside phosphonate prodrugs for antiviral therapy. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 22(5), 181-203.
28. Mitsunobu, O., & Yamada, M. (1967). Preparation of esters of carboxylic and phosphoric acid via quaternary phosphonium salts. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 40(10), 2380-2382.
29. Li, J. J., & Li, J. J. (2003). Mitsunobu reaction. *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 265-265.
30. Manvar, A., & Shah, A. (2013). Diversity oriented efficient access of trisubstituted purines via sequential regioselective Mitsunobu coupling and  $S_NAr$  based C6 functionalizations. *Tetrahedron*, 69(2), 680-691.
31. Guo, H. M., Wu, Y. Y., Niu, H. Y., Wang, D. C., & Qu, G. R. (2010). Synthesis of acyclic nucleosides with a chiral amino side chain by the Mitsunobu coupling reaction. *The Journal of Organic Chemistry*, 75(11), 3863-3866.

الفصل الثاني:

**النموذج الجزيئية**

## II-1. المقدمة

تساهم النمذجة الجزيئية في الوقت الحاضر في العديد من الأبحاث لاكتشاف جزيئات كيميائية جديدة، خاصة في مجال الصناعة الصيدلانية والطب. فهي طريقة تتعامل مع البنى الجزيئية، وبما أن الأساليب الحسابية النظرية أصبحت متاحة بسهولة، فقد أصبحت الكيمياء الحاسوبية الآن أداة مفيدة للصناعة والمؤسسات الأكاديمية [1]. تعتمد البحوث النظرية على أساسين مهمين هما الفهم والتنبؤ، أي فهم ما تم بالفعل والتنبؤ بما يمكن تحقيقه، فمن المثير للاهتمام انه بالإمكان استخدام النماذج النظرية بجميع أنواعها للمساعدة في تصميم مركبات كيميائية جديدة [2]. تسمح لنا النمذجة الجزيئية بتفسير عدة ظواهر كيميائية وفيزيائية، وتحديد البنى الهندسية للجزيئات وتكوينها الذري، كما تمثل لنا بعض آليات التفاعلات الكيميائية ليسهل التنبؤ بنتائجها دون الحاجة الى تجسيدها مخبرياً، وبالتالي فهي من أهم الاهداف النمذجة الجزيئية. عادةً ما تتضمن النمذجة الحاسوبية للجزيء عرض رسومي للمهندسة أو تكوين ذرات الجزيء، متبوعاً بتطبيق الطريقة النظرية [3]. وغالباً ما يرتبط البحث والتركيب للمركبات الكيميائية والبيوكيميائية الجديدة بدراسة النمذجة الجزيئية حيث أن هذه الأخيرة هي طريقة شائعة الاستخدام لأكثر من ثلاثين سنة، فقد أصبحت تدريجياً أداة اختبار لاكتشاف وتصميم الجزيئات النشطة الجديدة. حيث تساعد النمذجة الجزيئية على فهم ما يجرى في التحول الفيزيائي أو الكيميائي أو البيولوجي للمركبات الكيميائية. ويمكن أيضاً أن يجعل من الممكن تصور هذه التحولات، لأنها تسهل الفهم والتنبؤ بشكل كبير ويمكن أيضاً تصور هذه الهياكل من خلال وصف الجزيء بشكل صحيح لهندسته وخصائصه الديناميكية الحرارية [4].

وبالتالي النمذجة الجزيئية مصطلح عام يشمل تقنيات مختلفة الرسومات الجزيئية والكيمياء الحسابية لعرض، محاكاة، تحليل، حساب وتخزين خصائص الجزيئات [5]. وهي طريقة تسمح لنا بتحديد بنية وطاقات المركبات الجزيئية. نستخدم من خلالها طرق النظرية للحساب (الديناميكا الجزيئية، الميكانيكا الجزيئية، ميكانيكا الكم ...).

## II-2. تعريف النمذجة الجزيئية:

النمذجة الجزيئية هي طريقة تمكننا من حل مشاكل المتعلقة بالبنى الجزيئية والتفاعلات الكيميائية بتطبيق الأساليب النظرية والطرق الحسابية. يمكن ان تكون هذه الطرق بسيطة أو معقدة نسبياً، بحيث أن تستغرق هاته الحسابات دقائق وحتى الى ساعات أو أيام من وقت الكمبيوتر. فهي تستخدم نماذج لرسومات

متطورة لكي يسهل تحويلها الى كم هائل من الأرقام بعد تحسين بنيتها الجزيئية الى أدنى مستوى طاقي تتخذه هذه التماثلات. إذ تعتبر الميكانيكا الكلاسيكية من المناهج الاقتصادية للنمذجة الجزيئية من حيث زمن الحساب خاصة الأنظمة الجزيئية، بدءًا من الجزيئات العضوية الصغيرة إلى المركبات اللاعضوية والجزيئات الحيوية الضخمة مثل البروتينات والحموض النووية. كما تعتبر الطرق الكمية صالحة لحساب الخصائص البنوية والالكترونية، كطرق شبه التجريبية أو نظرية الكثافة الوظيفية [6]. تنقسم النمذجة الجزيئية إلى عدة طرق: ميكانيكا الكم، الميكانيكا الجزيئية، الديناميكا الجزيئية، محاكاة مونت كارلو والالتحام الجزيئي.

### II-3. ميكانيكا الكم:

اشتقت ميكانيكا الكم من أعمال بلانك فهي امتداد لنظرية الكم، تم تحليلها من قبل أينشتاين وذلك بتطبيق نظرية بور وسومرفيلد الذرية. يتم من خلالها حساب المدارات الجزيئية، بحيث كلما زاد عدد الإلكترونات ازدادت صعوبة وتعقيدا. ومن أهم طرق الكم الاساسية طريقة هوكل فهي من أبسط الطرق، بحيث تستخدم تقريبات دقيقة وتهتم فقط بالإلكترونات. ومع انها تلغي عدة اعتبارات فقد استطاعت تفسير جزء كبير من التفاعلات الكيميائية. فهي صالحة لحساب الشحنات والجهود الكهروستاتيكية بشكل خاص، تقترب من آليات التفاعل أو الاستقطاب. إذ يعتبر الهدف الأساسي من ميكانيكا الكم هو تحديد توزيع الطاقة والالكترونات [7].

### II-3-1. أساسيات ميكانيكا الكم:

يعتمد المبدأ الأساسي لميكانيكا الكم على وصف المادة بأنها مجموعة من الذرات تدور الالكترونات حول أنويتها. بحيث توجد احتمالية لتواجد هذه الالكترونات في نقاط ما، تسمى بالدالة الموجية. بتطبيق قوانين الدالة الموجية فإنه يمكن تحديد خصائص هاته الإلكترونات (البنوية، الشكل الهندسي، الأطوال، الزوايا، طاقة الإثارة، طاقة الربط، تحديد بعض الأطياف كطيف الأشعة تحت الحمراء (IR)، الفوق بنفسجية (UV) والميكرويف..). في سنة 1925 تم وضع الحسابات الكمومية من قبل العالمين بورن وهايزنبرج، بعدها تم شرودينغر المعادلة المنسوبة إليه [8].

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

$\Psi$ : هو دالة الموجية،  $\hat{H}$ : المعامل الهاميلتوني لجزيئة تحوي N نواة و n إلكترون.  $E$ : الطاقة الكلية للنظام، وجد أن الجزيئات التي تحتوي عدد معتبر من الالكترونات n يصعب حلها تحليليا، لذلك اقترحت

تقريبات منها تقريب بورن و أوبنهايمر [9]. يعتمد هذا التقريب على الفارق الكبير بين كتلة النواة وكتلة الإلكترونات مما يؤدي إلى اختلاف سرعاتها. وبما أن الإلكترون سرعته فائقة بالنسبة للنواة، أفترض أن النواة ثابتة في الجزيء. يتضمن الهاميلتونيان ثلاث مساهمات للطاقات (الطاقة الحركية للإلكترونات، طاقة التجاذب بين الإلكترونات والنوى، وطاقة تنافر الإلكترونات لكولوم)

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_I \frac{1}{m_I} \nabla_I^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 + \sum_I \sum_{J < I} \frac{Z_I Z_J e^2}{r_{IJ}} - \sum_I \sum_i \frac{Z_I e^2}{r_{iI}} + \sum_I \sum_{I > J} \frac{e^2}{r_{IJ}}$$

$\nabla$ : the kinetic energy operator corresponding to the electron i

عامل الطاقة الحركية الموافق للإلكترون i

n: عدد الإلكترونات

m: عدد الأنوية

Z: العدد الذري للذرة و  $r_{ij}$ : البعد بين الإلكترون بالصيغة التالية:

$$\hat{H} = \hat{H}_{el} + \hat{U}_{NN}$$

$$\hat{U}_{NN} = \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

$r_{AB}$ : البعد بين النوى A و B

نعتبر العامل  $\hat{U}_{NN}$  كتابت وتنتج لنا المعادلة التالية:

كما ينقسم العامل الهاملتوني إلى شقين اثنين:

$$\hat{H}_{el} = \hat{H}^c + \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^n \frac{1}{r_{ij}}$$

$$\hat{H}^c = -\sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_{Ni}$$

$V_{Ni}$ : العامل الذي يفسر تفاعلات الجذب بين النواة و الإلكترون، يسمى بمحدد سلاتر (Slater)، وهو

دالة رياضية تستخدم في كيمياء الكم لوصف التوزيع الإلكتروني للنظام الذري أو الجزيئي [10]. يتم



استخدامه لتقريب دالة الموجة الإلكترونية كجزء من طريقة هارترى-فوك، وهي طريقة أساسية لحل معادلة شرودينغر للأنظمة الجزيئية.

كما يحدد وظائف الموجة الإلكترونية، حيث يتم ترتيب الإلكترونات في مدارات غير متماثلة بالنسبة لدورانها، وفقا لقواعد ملئ المدارات الإلكترونية. تأخذ هذه الطريقة في الاعتبار مبدأ استبعاد باولي [11]. الذي ينص على أنه لا يمكن لإلكترونين أن يشغلا نفس الحالة الكمونية. باختصار محدد سلاتر هو أداة رياضية أساسية لتمثيل التوزيع الإلكتروني في مجال كيمياء الكم، بحيث يستعمل لحساب خصائص الأنظمة الذرية والجزيئية.

$\hat{H}^c$  : هو العامل الهاميلتوني الكلاسيكي للنظام الكمي . يتم التعبير عن الطاقة الإجمالية للنظام الكمي، وفقا لشكليات ميكانيكا الكم، كمجموع للمصطلحات الإلكترونية الأحادية يتم التعبير عن ذلك رياضيا:

$$E = \langle \Psi_{el} | H_{el} | \Psi_{el} \rangle = \sum_{k=1}^n H_k^c + \sum_{k=1}^n \sum_{l < k}^n (J_{kl} - K_{kl})$$

تستخدم طرق المجال المتسق ذاتيا (self consistent field) SCF وتعرف أيضا باسم الطرق المتسقة ذاتيا، بشكل شائع في كيمياء الكم لحل معادلة شرودينغر الجزيئية عن طريق تقريب التوزيع الإلكتروني في الجزيء بشكل متكرر. الهدف منها هو تحديد التكوين الإلكتروني الأكثر استقرارا لجزيء معين.

يتضمن SCF افتراض توزيع أولي للإلكترونات ثم تعديل هذا التوزيع بشكل متكرر حتى يتم تحقيق الاتساق بين التفاعلات الإلكترونية والحالات الإلكترونية. تستخدم هذه الطرق على نطاق واسع في الحسابات الأولية في الكم ولاسيما في سياق نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) وطريقة هارترى-فوك.

يمكن أن تكون العملية التكرارية لـ SCF معقدة لكنها توفر تقريبا دقيقا للبنية الإلكترونية للجزيئات وهو أمر ضروري لفهم خواصها الكيميائية والفيزيائية. بحيث تحقق العلاقة التالية:

$$F(1) = \hat{H}^c(1) + \sum_{i=1}^N [J_i(1) - K_i(1)]$$

حيث:  $\hat{H}^c$  : هو العامل الهاميلتوني الأساسي

$J_i(1)$  و  $K_i(1)$  : هما عامل كولوم تفاعل التنافر بين الإلكترون والإلكترون (طاقة تبادل هارترى-فوك)

تعطى معادلة هارترى-فوك :

$$F_{\chi k} = e_{k\chi k}$$

- يستخدم عامل Hartree –Fock في كيمياء الكم لتقريب دالة الموجة الإلكترونية للنظام الذري أو الجزيئي. يجعل من الممكن تحديد تقريب للتوزيع الإلكتروني في النظام باستخدام نهج متسق ذاتيا). ( Self-consistent field معادلات Roothen [12] هي مجموعة المعادلات الخطية الناتجة عن تطبيق طريقة هارترى- فوك يتم استخدامها لحل معادلات المدارات الذرية و الجزيئية LCAO في نظام معين. هذه المعادلات ضرورية لتحديد مدارات الجزيئية والطاقة المرتبطة بها باختصار يعد عامل هارترى-فوك خطوة مهمة في حل معادلات روثان، والتي تتبع تحديد المدارات الجزيئية للنظام الكيميائي.

$$FC = SCE$$

F: هي مصفوفة هارترى-فوك

C: مصفوفة معاملات المدارات الجزيئية

S: مصفوفة التداخل للمدارات الذرية

FC: تمثل منتج مصفوفات FOCK و المعاملات

الهدف من هذه المعادلة هو إيجاد معاملات المدارات الجزيئية (C) ومصفوفة (F) التي تجعل الطاقة الكلية للجزيء في حدها الأدنى، وبالتالي ضمان الاتساق الذاتي في الوصف الإلكتروني للجزيء.

## II-3-2. طرق ميكانيكا الكم:

### II-3-2-1. طرق Ab-initio:

هي طرق مهمة في الكيمياء الحاسوبية وتسمى بطرق الحل الشامل تعتمد على حسابات دقيقة للنظام الإلكتروني باستعمال معادلة شرودنغر، دون الاعتماد على أي معلومات تجريبية أو تقريبات كبيرة. بحيث تمثل جميع الجسيمات بما فيها (النواة والإلكترونات) بدقة عالية، لذلك تعتبر طرق Ab-initio طرق دقيقة وفعالة لحساب أغلب الخصائص الإلكترونية والبنوية للأنظمة الكيميائية. تنقسم طرق Ab-initio إلى قسمين رئيسيين:

- طرق (Hartree–Fock(HF)): و تستند إلى تقريب Hartree –Fock بحيث يتم تجاهل التفاعلات الإلكترونية ويتم التعامل مع الإلكترونات كمجموعة مستقلة من بين هذه الطرق (ROHF , UHF, RHF, HF).

- طرق **Post Hartree-Fock** : تعالج هذه الطرق التفاعلات الإلكترونية بشكل أدق، وتأتي بعد طرق Hartree-Fock (MPn, CAS, .....).
- تعتبر طرق Ab-initio من أهم طرق النظرية الأساسية للكيمياء النظرية تمتاز بدقتها العالية، إلا أنها تتطلب وقتاً طويلاً لإجرائها وهي غير عملية للأنظمة المتكونة من عشرات الذرات. وأما بالنسبة لطرق post Hartree-Fock تعد تحسيناً لطرق Hartree-Fock من حيث التعامل مع التفاعلات الإلكترونية [13]. بحيث يتم تطبيق Born oppenheimer و تقريبات OM-CLOA فقط.

### II-2-3-2. نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) Density functional theory

هي نظرية مهمة في الكيمياء الكمومية تستخدم لدراسة الخصائص الإلكترونية للأنظمة الذرية والجزيئية. وتنص على فكرة أساسية أنه بإمكاننا وصف نظام إلكتروني باستخدام دالة كثافة الإلكترون في موضع ما  $P(r)$ ، دون الاعتماد على الدوال الموجية التقليدية. اقترحت من طرف توماس (Thomas) وفيرمي (Fermi)، حيث أنه بإمكان وصف الخصائص الإلكترونية التي لها علاقة بكثافة الإلكترون من خلال الاستفادة من العلاقات المناسبة، وتطبيقها على الأنظمة الإلكترونية المتجانسة. بعدها أستنتج هوهنبيرج وكوهن من خلال مقترحات توماس و فيرمي دالة للطاقة  $E[P(r)]$ ، لها علاقة بمبدأ التباين [14]. تنص نظرية هوهنبيرج وكوهن على أنه يمكننا حساب الكثافة الإلكترونية الأساسية  $P(r)$  لأي نظام كيميائي معروف إذا عرفنا الطاقات الإلكترونية الأساسية له، وتتمثل هذه الطاقات فيما يلي:

- الطاقة المرتبطة بالتبادل (Exchange-correlation) تعبر عن تأثير التبادل بين مواقع الإلكترونات.
- طاقة الوظائف الموضعية (Local functionalities) في مكان معين وترتبط بالكثافة الإلكترونية.
- طاقة وظائف تصحيح التدرج (Gradient correction functionals)، تقوم بتصحيح التدرجات في الكثافة.
- طاقة الوظائف الهجينة (Hybrid functions)، تجمع بين الطرق التقليدية والتقنيات الحديثة لتوقع الخصائص الإلكترونية.

## II-4. الطرق شبه التجريبية Semi-empirical:

يتم تقدير مصطلحات الطاقة الأكثر تعقيدا في الحساب من خلال البيانات التجريبية وذلك بتقليص مدة الحساب بشكل كبير ويعتمد أداء هذه الطريقة على المركبات تم استخدامها لأجل معايرتها. بالاستناد على الطريقة التقريبية المستخدمة [15]. فيما يلي بعض الأمثلة عن الطرق شبه تجريبية:

- CNDO/2 (Complete Neglect of Differential Overlap): وهي معناه إهمال تماما للتدخل التفاضلي وهي من أول الطرق شبه تجريبية التي تهتم إلا للإلكترونات التكافؤ، تم تطويرها من قبل popl (بوبل)، سيجال و سانتري سنة 1965، ومن عيوبها عدم احترام قاعدة هوند.
- الإهمال المتوسط للتداخل التفاضلي INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap) اقترحت هذه الطريقة شبه تجريبية من طرف بوبل بيفريدج ودوبوش في سنة 1967. من خلالها نستطيع التمييز بين الحالات الفردية والحالات الثلاثية للنظام مع الحفاظ على التكاملات التبادلية.
- طريقة NDDO (Neglect of Diatomic differential Overlap) أو بما يسمى إهمال التداخل التفاضلي ثنائي الذرة، من خلالها يتم الحفاظ على جل التكاملات الإلكترونية و خاصة ثنائية المركز، بوبل (1965).
- MINDO/3: هذه الطريقة تعتمد على تعيين المعلمات استنادا على النتائج التجريبية بدلا من الحسابات الابتدائية. بالإضافة إلى استخدام خوارزمية تحسين فعالة جدا (Davidon Fletcher-Powell) ومع ذلك فهي تأخذها إلى تقدير حرارة تكوين الأنظمة غير المشبعة بشكل زائد وتقدير حرارة تكوين الجزيئات التي تحتوي على ذرات مجاورة تحمل أزواجا حرة بشكل أقل من اللازم. بينغهام، لووديوار (1975).
- MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap)، تركز هذه الطريقة على تقريبات NDDO والذي يحوي تجاهل التداخلات التفاضلية بين المدارات الذرية على الذرات المختلفة. على الرغم من ذلك فهي غير صالحة للمعادن الثقيلة كونها تواجه صعوبات في الأنظمة المترابطة. (اقترحها ديوار وتيل في سنة 1977)
- AM1 (Austin Model 1) قام ديوار بتطوير هذه الطريقة سنة 1985 في محاولة لتصحيح عيوب MNDO.

- PM3 (Parametric Method 3) : اقترحها ستوارت سنة 1989 ولها عدة نقاط مشتركة بينها وبين AM1 ولا يزال هناك جدل مستمر حول مزايا تعيين المعلمات في كل منهما. وهي من أحسن الطرق التي يتضمنها برنامج HyperChem [16].
  - SAM1 (Semi-Ab-Initio Model 1) وهي من أحدث الطرق. اقترحت من طرف ديوار سنة 1993 وتتضمن تصحيح للتباين الإلكتروني.
- كل هذه الأساليب شبه التجريبية تستخدم في الكيمياء الكمية لتبسيط الحسابات وذلك لإعطاء نتائج مقبولة للعديد من التطبيقات. وكل طريقة منها لها عيوب وميزات خاصة بها.

## 5-II. الميكانيكا الجزيئية: (MM) Molecular mechanics

الميكانيكا الجزيئية هي طريقة حسابية تستخدم في الكيمياء النظرية لنمذجة ودراسة سلوك الجزيئات بناء على الميكانيكا الكلاسيكية بدلا من الميكانيكا الكمية، وتعتبر من الطرق التجريبية، ظهرت الميكانيكا الجزيئية في ثلاثينات القرن العشرين وتحديدا سنة 1930 [17]، ولكنها تطورت بشكل أكبر اعتبارا من ستينات القرن الماضي من التحسينات الحاصلة في أجهزة الكمبيوتر، مما جعل الحسابات أكثر إمكانية وأداء. بحيث تهدف الميكانيكا الجزيئية إلى حساب إلى الخصائص الهندسية والطاقوية للأنظمة الجزيئية، وهذا يتضمن جزيئات تحتوي على عدد كبير من الذرات. على عكس الميكانيكا الكمية التي تتعامل بشكل صريح مع الإلكترونات لحل معادلة شرودينغر، فإن الميكانيكا الجزيئية تستخدم نهجا أبسط. بحيث يتم تمثيل الذرات على أنها كتل نقطية متصلة بنوابض مع بعضها البعض، ولا تتم معالجة الإلكترونات بشكل فردي.

تعتمد ميكانيكا الجزيئية على "حقل القوى" Force field الذي يصف التفاعلات الطاقوية بين الذرات. يعتمد حقل القوى على معلومات مستمدة من التجربة تعتمد على الخبرة أو حسابات كيميائية كمية دقيقة. وذلك لتقديم أفضل تقريب يمثل الطاقة الكامنة مع التغيرات الحاصلة في هندسة الجزيء. يتم التعبير عن الطاقة الإجمالية الجزيئية في سياق الميكانيكا الجزيئية على شكل مساهمات مرتبطة بانحراف هيكل الجزيئي عن معلمات هيكلية مرجعية.

تستخدم إحداثيات النظام الداخلية كمتغيرات في حسابات الميكانيكا الجزيئية، هذا يتضمن أطوال الروابط الكيميائية وزوايا التكافؤ، وزوايا ثنائي السطوح (Dihedrals) وأيضاً المسافات بين الذرات غير المرتبطة [18]. نستطيع القول أن الميكانيكا الجزيئية هي طريقة نمذجة في الكيمياء، تسمح بدراسة سلوك

الجزيئات باستخدام تقريبات كلاسيكية و حقول قوى تجريبية لحساب الخصائص الهيكلية و الحرارية للأنظمة الجزيئية. تستخدم هذه الطريقة بشكل خاص لدراسة الأنظمة ذات الأحجام الكبيرة، مثل الجزيئات الحيوية والبوليميرات.

## II-5-1. طاقة التفاعل بين الذرات المرتبطة:

توصف التفاعلات بين الذرات في الجزيئات باستخدام نفس الآليات التي تتم في تحليل الاهتزازات، يتم التعبير عن التغيرات في هيكل الجزيء من خلال استطالة الروابط وتشوه زوايا التكافؤ. عادة يتم تمثيل هذه التغيرات في الروابط والزوايا باستخدام المذبذبات الهارمونية (التوافقية)، يُمثل التفاعل بين الذرات المرتبطة باستخدام المذبذبات الهارمونية التي تصف العلاقة بين تغيرات الطاقة وتغيرات الطول والزوايا. يتم جمع هذه التأثيرات الهارمونية على جميع الروابط التي تتصل بالذرات أو الزوايا بروابط تساهمية [19].

### أ. طاقة الاستطالة (التمدد) Elongation energy (stretching)

الاستطالة في الروابط هو التغيير في المسافة بين ذرتين مترابطتين تساهميا في جزيئة. هذا التغيير يؤثر على خصائص واستقرار الجزيئة يمكن وصف هذه المسافة بواسطة نماذج رياضية مثل جهد مورس و جهد التوافقي ( $X^2$ )، حيث أن جهد مورس دقيق و يأخذ بعين الاعتبار مرونة الرابطة، بينما الجهد التوافقي تقريب بسيط يعتمد على قانون (هوك) يستخدم نموذج الذرات المترابطة بواسطة نوابض لشرح تأثير تغيير المسافة على الجزيئات. كما في الشكل 1.11.

### ب. طاقة الانحناء Bending energy

طاقة الانحناء هي مقياس للطاقة اللازمة لتشويه روابط التكافؤ للذرات من موضع توازنها. يحدث هذا التشوه بسبب تحرك الذرات حول مواقع توازنها. يمكن التعبير عنها بأبسط الصيغ بحيث كلما زاد التشوه زادت طاقة الانحناء.

### ج. الطاقة الالتوائية Torsional energy

نستخدم المصطلح دوري في طاقة الالتواء، الذي يتوافق مع الدوران حول رابطة بسيطة. تتغير هذه الطاقة بناء على زاوية الدوران  $\emptyset$  ويمكن حسابها باستخدام سلاسل فورييه، تمثل تلك الطاقة بوضوح بناء على هذه الزوايا [20]. ويتم حسابها كما يلي:

$$E(\emptyset) = 1/2[V_1(1+\cos\emptyset) + V_2(1-\cos 2\emptyset) + V_3(1-\cos 3\emptyset)]$$

$V_3, V_2, V_1$  هم حجم ثوابت الجهد لطاقة الالتواء

## II-5-2. طاقة التفاعل بين الذرات غير المرتبطة:

عادة ما تسمى قوة التفاعل بين الذرات غير المرتبطة بقوى فاندرفالس. وتنشأ هذه القوى بسبب التغيرات اللحظية في توزيع الإلكترونات حول الذرات والجزيئات، مما يسبب اختلالات مؤقتة في الشحنات. يمكن تصنيف قوى فاندرفالس إلى أربعة أنواع رئيسية:

✓ قوى تشتت لندن (London force) وهي أضعف قوى فاندر فالس وتحدث في جميع الذرات والجزيئات، حتى ولو كانت غير قطبية. تتجم قوى تشتت لندن عن التغيرات اللحظية في توزيع الإلكترون التي تخلق ثنائيات أقطاب قصيرة. يمكن لهذه الثنائيات العابرة أن تحفز ثنائيات أقطاب مماثلة من الذرات أو الجزيئات المجاورة، مما يؤدي إلى قوة جاذبة ضعيفة. تعتمد طاقة قوى لندن على حجم وشكل الذرات أو الجزيئات [21].

✓ التفاعلات ثنائية القطب (Dipole-dipole) تحدث هذه التفاعلات بين الجزيئات القطبية. تتمتع هذه الجزيئات بعزم ثنائي قطب دائم بسبب التوزيع المتقلب للإلكترونات [22]. تجتذب الذرات مع بعضها بسبب الاختلاف في الشحنات (سالب، موجب)، مما يؤدي إلى تفاعلات ثنائية القطب. وهذه القوى أقوى من قوى تشتت لندن.

✓ الترابط الهيدروجيني الذي يمثل نوع خاص من التفاعل ثنائي القطب الذي، يحدث عندما ترتبط ذرة الهيدروجين بذرة شحنتها سالبة (O, N, F.....)، بحيث تميل إلى الارتباط بأي ذرة أخرى سالبة الشحنة في الجزيء [23]. تعتبر الروابط الهيدروجينية قوية بشكل غير عادي مقارنة بقوى فاندرفالس الأخرى. وتلعب دورا كبيرا في العمليات البيولوجية والكيميائية العضوية إلى جانب ربط الجزيئات، وتوصيل الغازات والسوائل وبنية المواد المعقدة.

✓ التفاعلات الكهربائية Electrical interactions التي تعبر عن الجهد الكولومي والذي يمثل التفاعلات الكهروستاتيكية بين أزواج مختلفة من الذرات [24]. تلك التفاعلات تشمل تفاعلين بين ذرتين كل منهما يحمل شحنة. يتم وصف هذه التفاعلات باستخدام قانون كولوم، الذي ينص على أن القوة بين شحنتين تتناسب مع حاصل ضرب قيم الشحنتين وتتناقص مع مربع المسافة بينهما. يمكن التعبير عن الطاقة الكهربائية لهذا التفاعل بالعلاقة التالية:

حيث  $E$  هو الكهربائية،  $q_1$  و  $q_2$  قيم الشحنتين،  $r$  المسافة بين الذرتين.  
ونعبر عن الطاقة الفراغية الكلية عبارات طاقات التفاعل

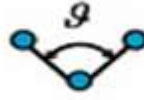
$$E = E_{str} + E_{connection} + E_{dihedrals} + E_{van\ der\ waals} + E_{electrostatic}$$

$$E_{str} = E_{bend} + E_{tor} + E_{vdw} + E_{qq}$$

$$E_{str} = \sum_{bonds} k_r (r - r_{eq})^2$$



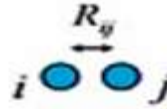
$$E_{bend} = \sum_{bonds} k_\vartheta (\vartheta - \vartheta_{eq})^2$$



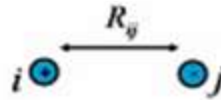
$$E_{tor} = \sum_{bonds} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\Phi - \gamma)]$$



$$E_{vdw} = \sum_{i < j} \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6}$$



$$E_{qq} = \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}}$$



الشكل 1.11: عبارات طاقات التفاعل

## 3-5-II. حقول القوى Force fields

إن التعبير عن طاقة الجزيئات يشمل الطاقة الكامنة المرتبطة بتلك القوى والتفاعلات الحاصلة للنظام. وبالتالي فإن اختبار حقل القوة يعتمد على سياق الدراسة ويعتمد كذلك على الخصائص الكيميائية للمركبات وظروف ونوع التفاعل المدروس.

هناك عوامل أخرى تؤثر على الاختيار تشمل نوع التكوين الجزيئي (غاز أو محلول) [25]. وعليه

تم تطوير العديد من تلك التقنيات ومنها التالي:



- AMBER صمم لدراسة الجزيئات الحيوية كالنكليوتيدات والبروتينات.
- CHARMM يستخدم هذا الحقل للدراسات البيولوجية و الصناعة الدوائية، ولكن يمكن تكييفه أيضا لأنظمة أخرى [26]
- MMX ( MM1 ، MM2 ، MM3 ... الخ) تم تصميمه للجزيئات الصغيرة القطبية، مما يتيح لنا دراسة التأثيرات غير الهرمونية في اهتزازات الجزيئات [27] .
- OPLS يستعمل لدراسة الجزيئات البيولوجية في السوائل [28].
- CFF تم تطويره لدراسة تكوينات البروتين و أطيايف الاهتزاز و طاقة الإجهاد [29].
- DREIDING حقل جزيئي متعدد الاستخدامات للجزيئات العظمى والبيولوجية.
- MMFF حقل جزيئي عام، صمم بشكل خاص للجزيئات العضوية [30].
- MOMEK [31] ثم تصميمه لوصف المركبات المعدنية (المعدنية)، و بشكل خاص للمركبات المتناسقة بشكل أوكتايدريالي Octahedrally.
- GROMOS: مستخدم بشكل شائع لتوقع الحركة الديناميكية للجزيئات والسوائل الضخمة [32]، بما في ذلك نمذجة الجزيئات البيولوجية.

## II-6. مجالات تطبيق النمذجة الجزيئية:

- النمذجة الجزيئية تعتمد على معرفة دقيقة للخصائص الكيميائية والهيكلية للجزيئات، تشمل هذه الخصائص طول الروابط الكيميائية، وزوايا التكافؤ بين الذرات، وزوايا الروابط المزدوجة، ونصف قطر الذرات. بالإضافة إلى ذلك، تجرى حسابات لقوى التفاعل بين الذرات، نمذجة توزيع الإلكترونات والشحنات الجزيئية على الجزيئات. هذه العمليات تمكن من تحديد هياكل الجزيئات والمركبات ذات الطاقة الدنيا. يتعلق هذا الجانب بالميكانيكا الجزيئية.
- كما تستخدم النمذجة لحساب القوى بين الذرات داخل الجزيئات أو بين جزيئات مختلفة للتمكن من توقع التفاعلات وذلك لتصميم الأدوية بشكل فعال. من خلال النمذجة نستطيع إجراء محاكاة ثلاثية الأبعاد للجزيئات [33]. في ما يلي أنواع شائعة من الحسابات في النمذجة الجزيئية منها:
- هندسة الجزيئات (Molecular Geometry) بحيث تتضمن هذه الحسابات تحديد أشكال الجزيئات. بما في ذلك طول الروابط، زوايا التكافؤ وزوايا اللف.

- تحسين البنية الهندسية [34] (Geometry optimization)، الذي يعتبر إجراء حسابي قياسي، يستخدم لجعل الجزيء في أدنى طاقة أو الطاقة الأكثر تكيفا. يتضمن هذه العملية التعديل التكراري لهندسة الجزيء حتى يتم الوصول إلى أقل مستوى طاقي.
- حسابات النقطة الواحدة [35] (Single point). تستخدم حسابات (Single point) غالبا بالاشتراك مع التحسين الهندسي الجزيئي (Geometrys optimization)، في هذه الحالة يتعين على الطريقة حساب طاقة هندسية جزيء محدد، مما يتيح مقارنة الاختلافات في الطاقة بين مختلف التشكيلات.
- الفعالية الكيميائية Chemical reactivity، تسمح لنا الكيمياء الحسابية بالتنبؤ بأمكان تموضع الإلكترونات و بالتالي معرفة المواقع النكليوفيلية أو الالكتروفيلية في الجزيء. وبالإمكان حساب الشحنة الذرية منفردة، وحتى حساب العزم الثنائي، كما توفر لنا معلومات حول الخصائص الحرارية مثل طاقة جيبس والانتالبية.
- توفر لنا الكيمياء الحسابية طيف الأشعة تحت الحمراء (IR)، والأشعة فوق البنفسجية (UV)، وطيف الرنين المغناطيسي (NMR) وطيف (RAMAN) وذلك للمركبات المعروفة وحتى الجديدة [36].
- حساب طاقة المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO، بحيث تلعب مدارات HOMO (أعلى مدار جزيئي مأهول)، LUMO (أدنى مدار جزيئي غير مأهول) دورا مهما في التفاعلات الكيميائية العضوية. تساعد هذه المفاهيم الكيميائية في تفسير سلوك الجزيئات وتوقع تفاعلاتها.

## 7.II. محدودية الكيمياء الحاسوبية:

تواجه الكيمياء الحاسوبية عدة عقبات، فبالنسبة للأنظمة الكبيرة عادة ما تكون نتائجها أقل دقة من الأنظمة الصغيرة، كذلك محاكاة الظروف الواقعية تتطلب برمجة خاصة لتحقيق ذلك. لضمان دقة الأساليب الحاسوبية فإننا نحتاج إلى تحقيقها تجريبيا. ومنه نستنتج أن هذه الأساليب غالبًا لا تأخذ في الاعتبار كافة جوانب المشكلة المراد حلها [37].

تتميز نماذج الميكانيكا الجزيئية بالبساطة وتكلفة الحوسبة المنخفضة، مما يجعلها مناسبة للجزيئات الكبيرة التي تحتوي على آلاف الذرات. يمكنها أيضاً إجراء بحث توافقي بسرعة على الجزيئات ذات 100-200 ذرة. وتعد نماذج الميكانيكا الجزيئية مميزة لأنها تستطيع إعادة إنتاج البيانات التجريبية بدقة. ومع ذلك،

تعاني هذه النماذج من بعض القيود. فهي قادرة فقط على وصف البنى الهندسيات و التوازنات الهيكلية، ولا توفر معلومات عن الروابط أو توزيعات الإلكترونات، والتي تعد مهمة لنمذجة التفاعلات الكيميائية. بالإضافة إلى ذلك، تعتمد هذه النماذج على المعايير الجيدة والنظامية بين الجزيئات ذات الصلة، ولا تكون ناجحة بشكل كبير مع الجزيئات "الجديدة" التي تقع خارج نطاق المعايرة [38].

أما بالنسبة للميكانيكا الكمومية، فهي تأخذ في الاعتبار الأنظمة الإلكترونية، مما يسمح بدراسة التفاعلات الكيميائية والعديد من الخصائص الفيزيوكيميائية مثل الأطياف والعزوم الثنائية القطب. ومع ذلك، فإن هذه الأساليب تكون كثيفة من ناحية الحساب، تتطلب وقتاً طويلاً و حواسيب قوية. أيضاً، حجم النظام الذي يمكن دراسته يقتصر على قدرات الحواسيب المتاحة، مما يحد من إمكانية دراسة الأنظمة الكبيرة والمعقدة.

## II-8. طرق QSAR (العلاقة الكمية بين البنية والفعالية)

### II-8-1. مقدمة:

لقد أصبح من الممكن تنفيذ العديد من طرق QSAR، وذلك بسبب التطور الحاصل في تقنيات النمذجة الجزيئية الحديثة، حيث تعمل طرق QSAR على إنشاء علاقة كمية بين النشاط البيولوجي للمركبات وبين بنيتها الجزيئية، إذ تعتبر الأساس الأول في تطوير نماذج تنبؤية في عدة مجالات كالكيمياء الزراعية، الصيدلانية وعلم السموم [39]. يساهم تطوير هذه العلاقات إلى إيجاد رؤى حول كيفية تأثير البنية الجزيئية على النظام الحيوي. تستخدم QSAR على نطاق واسع كأداة تنبؤ في تصميم الأدوية بشكل منطقي [40]، دون اللجوء إلى التجارب المخبرية مما يوفر الوقت، المال والجهد [41].

### II-8-2. نبذة تاريخية لاستخدام QSAR:

لقد تطورت طرق QSAR على مر العقود، حيث كانت البدايات منذ أكثر من قرن من الزمن، تم استخدام نمذجة QSAR في تصميم الأدوية وعلم السموم، الكيمياء التجارية، البيئية والزراعية. تعزز استخداماتها المتزايدة في السنوات التالية إلى التحسن السريع في التقنيات الحاسوبية وتطور الحواسيب. في عام 1863 أشار كروس إلى وجود علاقة بين سمية الكحولات و قابليتها للذوبان في الماء [42]، وقد لاحظ في نفس السنة أن درجة الغليان ونقطة الانصهار لها علاقة طردية مع تزايد عدد ذرات الكربون والكتلة الجزيئية للألكانات [43]. وفي سنة 1868، افترض كرام وبراون وفريزر [44]، أن الطبيعة الكيميائية

للجزيء تلعب دورا أساسيا في تحديد تأثيره على الأنظمة البيولوجية والكائنات الحية. في سنة 1893 أظهر ريتشي [46،45]. أن هناك توازن أو تناسب بين الفعالية المخدرة للمركبات العضوية وبين قدرتها على التوزع بين الزيت والماء، وأن تحديد هذا التوازن قد يساعد في تصميم الدواء وتحسينه.

تعتبر سنة 1964 بداية للتقنيات QSAR الحالية. حيث أسس هان وفيجيتا الروابط الأولى بين الخصائص الفيزيائية والنشاط البيولوجي، مما يساعد على فهم تأثير هذه الخصائص على تفاعل المركب مع الأنظمة البيولوجية، هذه النماذج تستند إلى متغيرات هيكلية محددة لتوضيح كيفية تأثير البنية الكيميائية على النشاط البيولوجي للجزيء. هذا يساعد في توجيه تصميم الدواء والتنبؤ بالتأثير البيولوجي لمركبات كيميائية جديدة، مما يساهم في تحسين فهمنا لتفاعل المركبات مع الأنظمة البيولوجية.

### II-8-3. خصائص QSAR التي تحدد البنية الجزيئية:

خصائص QSAR هي السمات الجزيئية التي تستخدم لإنشاء علاقات بين البنية الكيميائية للمركبات ونشاطاتها البيولوجية أو الفيزيائية أو الكيميائية. تشمل هذه الخصائص الواصفات الجزيئية (أحادية الأبعاد (1D)، ثنائية الأبعاد (2D)، ثلاثية الأبعاد (3D) ورابعة الأبعاد (4D))، الثوابت الفيزيائية والكيميائية، الواصفات القطبية، المعلمات الكمية،... الخ، هذه القياسات العددية و المعلمات تصف الحجم، الشكل، القطبية، الشحنة، طاقة الربط، الاتصال الذري، و جوانب أخرى من الجزيئات. تستخدم نماذج QSAR هذه الخصائص لتوقع النشاط البيولوجي، السمية، أو سمات كيميائية لهذه المركبات، مما يساعد في تصميم مركبات جديدة أو التنبؤ بتأثيراتها قبل اختبارها في المختبر [47].

بالنسبة للخصائص البيولوجية يجب أن تكون هذه البيانات دقيقة بما فيه الكفاية لأجل إنشاء نماذج QSAR موثوقة. ويعبر عن هذه البيانات البيولوجية غالبا بشكل لوغاريتمي بسبب العلاقة الخطية بين الاستجابة وسجل الجرعة، كذلك تستخدم اللوغاريتمات العكسية ( $\log 1/C$ ) لتمثيل النشاط بشكل أفضل للمركبات الأكثر فاعلية. ومن الأحسن استخدام مجموعة متنوعة من الجزيئات للحصول على نطاق واسع من النشاط البيولوجي [48].

## II-8-4. الخصائص الهندسية

### II-8-4-1. طول الرابطة Bond length

طول الرابطة هي المسافة بين مراكز الذرات المشاركة في الرابطة الكيميائية. يختلف تحديد طول الرابطة بناء على الطرق التجريبية المستخدمة، ومن هذه الطرق التالية:

- تفريق الإلكترونات في الطور الغازي: يتم حساب طول الرابطة عن طريق حساب معدل المسافة بين الذرات عبر جميع الحالات الاهتزازية المشغولة عند درجة حرارة معينة في الوسط الغازي.
- بلورات الأشعة السينية RX: هذه الطريقة تعرف طول الرابطة بالمسافة بين مراكز كثافات الإلكترونات حول الأنوية. حيث تستخدم نمط تفريق الأشعة السينية خلال البلورة لتحديد البنية الجزيئية.

- طيف الميكروويف في الطور الغازي: يتم تحديد طول الرابطة من خلال قياس انتقالات الدوران للجزيئات النووية المختلفة في الطور الغازي. من خلال تحليل البيانات الطيفية للنظائر المختلفة. هذه الطرق تؤدي إلى اختلافات طفيفة عادة في تحديد طول الرابطة، وذلك نتيجة لتعدد الطرق

التجريبية وطبيعة القياسات المستخدمة [49].

### II-8-4-2. زوايا التكافؤ: Valence angles

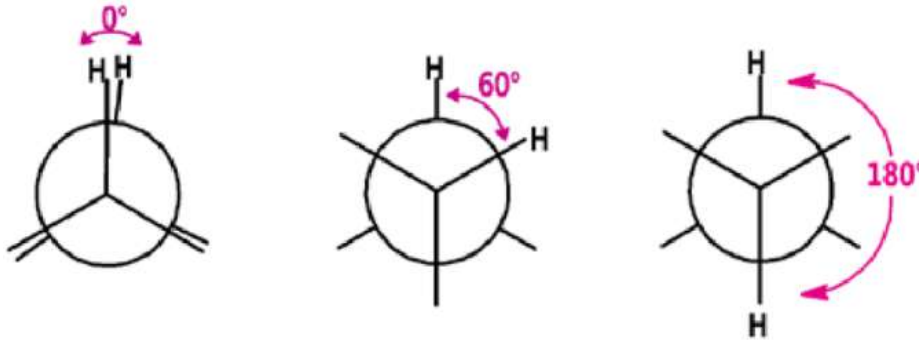
زاوية التكافؤ إلى الزاوية المتكونة بين الروابط التي تربط النوى الذرية داخل الجزيء. وهي جانب أساسي من الهندسة الجزيئية التي تحدد شكل الجزيء. إن فهم زوايا التكافؤ أمر بالغ الأهمية في التنبؤ بالأشكال الجزيئية. على سبيل المثال: في جزيء الميثان ( $CH_4$ ) تبلغ زوايا التكافؤ بين ذرات الهيدروجين وذرات الكربون المركزية حوالي  $109.5^\circ$ ، وينتج عن ذلك شكل رباعي السطوح بسبب الروابط الأربعة المتكافئة المرئية حول ذرة الكربون المركزية بزوايا متساوية. تلعب زوايا التكافؤ دورا مهما في تحديد الخواص الفيزيائية والكيميائية للجزيئات على كيفية توجه الذرات المختلفة داخل الجزيء مكانيا وتفاعلها مع بعضها البعض [50].

### II-8-4-3. زوايا ثنائي السطوح Dihedral angles

يشار لها أيضا بزوايا اللف Torsion angles بأنها تصف الدوران حول رابطة يشترك فيه أربع ذرات. في تمثيل نيومان، تمثل الزوايا اللف كزاوية مكونة من مستويين، حيث يعرف كل مستوى بثلاث

ذرات، مثال على ذلك جزيء الإيثان ( $\text{CH}_3\text{CH}_3$ )، في تمثيل نيومان حين ننظر نحو الرابطة ( $\text{C}-\text{C}$ ) تشير الزاوية الداخلية إلى زاوية الدوران بين مجموعة المثل ( $\text{CH}_3$ ) في حالة كانت الزاوية  $0$  درجة ستكون مجموعتا المثل متوازيتان تماما، مما يؤدي إلى شكل متماثل، أما عند الدرجة  $60$ ، ستكونان متقاطعتان، وعند  $180$  درجة ستكون متماثلتين مرة أخرى ولكن بتشكيلة مضادة [51].

تلعب زوايا اللف دورا حيويا في الكيمياء العضوية لأنها تؤثر على استقرار الجزيئات وطاقة التشكيل. على سبيل المثال، قد تكون بعض التشكيلات أكثر استقرارا (لديها طاقة أقل)، في حين قد تكون الأخرى غير مفضلة بسبب الإعاقة الفضائية.



شكل II.2: تمثيل زوايا اللف  $\text{CH}_3\text{CH}_3$

## II-8-5. الخصائص الالكترونية:

### II-8-5-1. الشحنة الذرية: Atomic charge

تعتبر طريقة Mulliken – population analysis (MPA) من أقدم الطرق المستخدمة لتقسيم توزيع الشحنات الالكترونية في الجزيء. يعين هذا الأسلوب التوزيعات الالكترونية على الذرات الفردية في جزيء، يفترض أن كثافة الالكترونات في المدار الجزيئي موزعة بالتساوي بين الذرات التي يشملها هذا المدار، دون مراعاة قدرة الذرات على جذب الالكترونات. على الرغم من سهولة تطبيق (MPA) إلا أنه تعتبر مبسطة وغير دقيقة، حيث لا تعكس الواقع في الحالات التي تتضمن تفاوتات في كهروسالبية الذرات. هناك أساليب أكثر تعقيدا ودقة مثل: (AIM) Bader's atoms in Molecules و (NBO) Hirshfeld analysis و Natural Bond Orbital analysis، تستخدم هذه الطرق لفهم أكثر لتوزيع الالكترونات و الروابط في الجزيئات [52].

### Heat of Formation $\Delta H_f$ : حرارة النوعية للتكوين: 2-5-8-II

الحرارة النوعية للتكوين  $\Delta H_f$  هي كمية حرارية، تمثل التغير في الانتالبي عند تكوين مول واحد من مركب ما من عناصره الابتدائية في حالتها القياسية، تحت ظروف معينة (ضغط ودرجة حرارة) [53] وتكون إما ممتصة أو منطلقة أثناء تكوين المركب:

$$\Delta H_f = H_{\text{prod}} - H_{\text{reac}}$$

تقاس الحرارة النوعية للتكوين عادة بـ ( الكيلو جول /مول ) أو ( الكيلو كالوري / مول ) و توفر لنا معلومات حول استقرار المركب و محتواه الطاقوي بالمقارنة مع عناصره الأولية.

### 3-5-8-II. طاقة المدارات الجزيئية HOMO و LUMO:

في الكيمياء الحاسوبية وعلم الكيمياء الكمومي، يعتبر تحليل الاوربيتالات الجزيئية HOMO و LUMO أمرا مهما، حيث تدخل في دراسات QSAR [54]. طاقة HOMO وتشير إلى أعلى مدار جزئي مشغول و LUMO تشير إلى أدنى مدار جزئي غير مشغول، يقاس بوحدة eV (الإلكترون فولط). أما طاقة HOMO تشير إلى قدرة الجزيء على التفاعل كنكليوفيل (قابلية الجزيء لمنح زوج إلكترونات). أما طاقة LUMO تشير إلى تفاعل الجزيء كإلكتروفيل، (قابلية الجزيء لاستقبال الزوج الإلكتروني)، الفرق بين طاقة HOMO و LUMO تسمى فجوة الطاقة  $\Delta E$ ، فكلما كانت الفجوة صغيرة تشير إلى تفاعلات أكثر سهولة و كلما كبرت الفجوة الطاقوية تشير إلى تفاعلات أقل سهولة. هذه المعلومات تساعد على التنبؤ بسلوك الجزيء في التفاعلات الكيميائية [55].

### 4-5-8-II. عزم ثنائي القطب Dipole moment

عزم ثنائي القطب الكهربائي هو مقياس لقوة واتجاه التأثير الكهربائي للشحنات الموجودة في النظام. يتم حسابه بواسطة المعادلة التالية

$$M = \sum q_i \cdot r_i$$

M: هو عزم ثنائي القطب الكهربائي

q: هي القيمة الشحنة

r: المسافة الفاصلة بين الشحنتين

يعتمد عزم ثنائي القطب الكهربائي على شدة الشحنة ( $q$ ) والمسافة بين الشحنتين ( $d$ )، حيث يقل المجال مع زيادة المسافة بين الشحنتين. يمكن أن يكون هناك قطب كهربائي معزولا، على عكس القطب المغناطيسي الذي لا يمكن العثور عليه منفردا. يقاس عزم ثنائي القطب بوحدتين هما الكولوم متر ( $Cm$ ) والديباي ( $D$ ) حيث  $1D=3.338 \times 10^{-30} Cm$  [56].

## II-8-6-4. الخصائص الفيزيوكيميائية:

### II-8-6-1. السطح الجزيئي (SAG) Surface Area Grid

يستخدم عادة برنامج Hyperchem لحساب سطح الشبكة (SAG) الذي يمثل المساحة التي يمكن الوصول إليها من المذيب أو البيئة المحيطة حول الجزيئات الكيميائية. يعتمد هذا الحساب على مفهوم سطح فاندرالس [57]، الذي يمثل السطح الخارجي الجزيئي باستخدام كرات تمثل الذرات ويمكن من خلاله تقدير المناطق التي يمكن للمذيب أو المواد الأخرى التفاعل معها [58]، مما يسهل فهم سطح الاتصال بين الجزيئات مثل : Ligand-receptor (L-R) وتحليل التفاعلات الكيميائية و البيولوجية [59].

### II-8-6-2. الحجم الجزيئي MV Molecular Volume

الحجم الجزيئي هو الفضاء الذي يشغله جزيء ما، في ظروف القياسية (درجة حرارة وضغط)، التي تأثر في هيكله الذري. يمكن تقديره بواسطة النماذج الحسابية أو التقنيات التجريبية كبلورات الأشعة السينية RX وطيف الرنين المغناطيسي النووي NMR. حساب الحجم الجزيئي يشبه إلى حد كبير عملية حساب مساحة السطح الجزيئي [60]. يتم تحديد الحجم بالمعادلة التالية:

حيث يمثل :  $V$ : الحجم الجزيئي،  $MW$ : يشير إلى الوزن الجزيئي للمادة،  $d$ : كثافة المادة.

### II-8-6-3. طاقة التمييه (HE) Hydration energy

يعتبر تأثير طاقة التمييه (HE) مهما في اختيار مرشح الأيونات داخل القنوات الأيونية، خصوصا ولوج هذه الأدوية إلى الخلية، حيث يتم تجفيف الدواء من الماء بصفة كاملة [61]. في البيئات الحيوية، تحيط الجزيئات القطبية بالماء، وتشكل روابط هيدروجينية هذه الروابط تنتج عندما تتفاعل الجهات المانحة للرابطة الهيدروجينية (PH.NH.OH) مع ذرة الأكسجين في الماء، و الجهات المستقبلة تتفاعل مع ذرة



الهيدروجين. يحدث تجفيف جزيئي للجزيئات المائية قبل وأثناء التفاعل. مما يؤدي إلى إزالة بعض الجزيئات الماء المتصل بها. إن فهم ديناميكية التمييه والتجفيف أساسي لفهم تفاعل الجزيئات داخل الأنظمة الحيوية بما في ذلك القنوات الأيونية وتفاعلات الدواء مع المستقبلات الخلوية [62].

#### 4-6-8-II. اللوغاريتم العشري لمعامل التجزئة: The partition coefficient (Log p)

Log p هو اللوغاريتم العشري لمعامل التوزيع P، و هو خاصية تجريبية تستخدم في علم الكيمياء والصيدلة لوصف كيفية توزيع المادة بين الماء و الاكتانول (طورين غير متجانسين). يعكس مدى ميل مركب ما للانتقال من الطور المائي إلى الطور الدهني، مما يؤثر على نشاطه البيولوجي وسلوكه داخل الكائنات الحية. حسب Hunch و Leo فإن قيمة log p المرتفعة تؤدي إلى قابلية الذوبان الكبيرة في الدهون مما يؤثر على امتصاص المادة وتوزيعها واستقلالها وإفرازها (ADME) في الجسم فتتراكم في الأنسجة الدهنية. في حين انه المركبات ذات Log p منخفضة جدا قد تكافح من أجل المرور عبر الاغشية الدهنية، مما يؤثر على فعاليتها، يتضمن التحديد التجريبي ل Log p قياس توزيع المادة بين الماء و الاوكتانول [63]. إن تحديد هذه الخاصية مهم في تطوير الادوية، حيث تساعد في التنبؤ بسلوك المركب في الانظمة البيولوجية وتصميم أدوية ذات فعالية بيولوجية محسنة وآثار جانبية أقل.

#### 5-6-8-II. الانكسارية المولية: Molar Refractivity (MR)

الانكسارية المولية هي مقدار يدل على قياس قدرة المادة على إنكسار الضوء. وهو حالة خاصة من الحجم الجزيئي (MV)، عادة ما يتم تمثيل العلاقة التي تحديد الانكسار المولي من خلال معادلة لورنتز - لورينز [64] التالية:

$$MR = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \times V_m$$

MR: هو مؤشر الانكسار المولي، n: معامل الانكسار،  $V_m$ : الحجم الجزيئي

#### 6-6-8-II. الاستقطاب (pol) Polarizability

الاستقطاب هي قابلية الجزيئي إلى الانحناء أو التشوه بوجود حقل كهربائي خارجي، وهي تقيس ميل توزيع الالكترونات للانحناء عند تعرضها لهذا الحقل، مما يؤدي إلى إنشاء لحظة قطبية كهربائية مستحثة. تؤثر

هذه الخاصية بشكل كبير على قابلية الجزيء للذوبان في الماء. يمكن تحديد إستقطاب الجزيء بمساعدة المعادلات الرياضية أو النماذج التجريبية التي تأخذ بعين الاعتبار هيكل الجزيء، وتوزيع الالكترونات، و استجابته لحقل كهربائي خارجي، تقاس الاستقطابية غالبًا بوحدات الحجم مثل:  $\text{Å}^3$  أو  $\text{m}^3$ . هذه الوحدة تُستخدم بشكل شائع لأنها تعكس حجم التوزيع الإلكتروني الذي يمكن أن يتشوه تحت تأثير الحقل الكهربائي.

$$P(e) = \epsilon_0 \alpha E \quad [65]. \text{ وتعطى بالمعادلة التالية:}$$

حيث P: معامل الاستقطاب،  $\epsilon_0$ : تعبر عن الثابت الكهربائي،  $\alpha$ : تشير إلى لحظة الثنائي الكهربائي المستحث.

### 7-6-8-II الوزن الجزيئي: Molecular Weight MW

الوزن الجزيئي هو إجمالي كتل الذرات داخل الجزيء. يساعد الوزن الجزيئي في فهم كيفية تحرك الجزيئات في الأنظمة البيولوجية بما فيها الانتشار والنقل، وهو خاصية من المهم معرفتها لتوقع مقاومة الدواء [66]. عموماً تكون الجزيئات الأكبر ذات وزن أعلى بسبب احتوائها مزيداً من الذرات [67]، تعتبر الجزيئات ذات الوزن الجزيئي المرتفع أكثر سمية بسبب تعقيدها والتفاعلات المحتملة كما أنها أبطأ في تخلص الجسم منها [68].

### 8-6-8-II الرابطة الهيدروجينية: Hydrogen bonding

تنقسم الرابطة الهيدروجينية إلى نوعين:

أ. مانحات الروابط الهيدروجينية (HBD): و التي تشير إلى عدد الذرات التي تحتوي على محط ذري فارغ أو هيدروجين حمضي وعادة ما تكون مرتبطة بذرة غير متجانسة مثل: S.O.N. هذه الذرات قادرة على التبرع بروابط هيدروجينية للجزيئات الأخرى، مثال على ذلك (الامينات، الكحولات والثيولات) [69].

ب. مستقبلات الروابط الهيدروجينية (HBA) وهي تشير إلى عدد المواقع المستقبلة للروابط الهيدروجينية، المتمثلة في الذرات التي تحتوي على أزواج إلكترونية غير مرتبطة، وخاصة (F.O.N).

### 9-6-8-II. مساحة السطح القطبي (PSA) Polar Surface Area

مساحة السطح القطبي هي مقياس لمساحة السطح في جزيء التي تحتلها الذرات القطبية مثل (N.O المرتبطة بذرة H). تلعب هذه الخاصية دورا حاسما في توقع قدرة الجزيء على اختراق الحواجز البيولوجية كالأغشية المخاطية، تستخدم على نطاق واسع في تصميم الأدوية لتقدير امتصاص مركب معين في الامعاء [70]، و كذلك للتنبؤ بخصائص ADME (Absorption, distribution, metabolism and excretion) قيم PSA المرتفعة إلى زيادة القطبية مما يؤثر على امتصاص الجزيء ونفاذيته، أما القيم PSA الدنيا إلى نفاذية أفضل للأغشية. مما يجعل PSA أداة قيمة في تحسين مرشحات الادوية لزيادة القابلية للامتصاص والفعالية ADME (امتصاص، توزيع، أيض، إخراج) [71].

### 10-6-8-II. عدد الروابط القابلة للدوران (NRB) Number of Rotatable Bond

الروابط القابلة للدوران تدل على مرونة المركب، مما يؤثر على خصائصها مثل قابلية امتصاص الدواء وعملية الايض، وهي روابط بسيطة من نوع  $\delta$  أما الروابط الغير قابلة للذوبان فتشمل الروابط الحلقية التي تربط حلقتين عطريتين أو أكثر والروابط ذات الدوران المحدود مثل:  $C\equiv N-N$ ، إن معرفة هذه الروابط أمر أساسي حيث تؤثر على سلوك الجزيء وتفاعله مع الانزيمات مثل: P450 السيتوكروم ونشاطه البيولوجي العام وعملية تصفية الدواء داخل الجسم.

### 7-8-II. الطرق المستخدمة في تحليل QSAR:

إن استخدام الأساليب الإحصائية لإنشاء العلاقات بين البنية الكيميائية (التي تمثل بواسطة الواصفات الجزيئية) والأنشطة البيولوجية ، تساعد في بناء النماذج التنبؤية وتحديد الواصفات الهامة التي تؤثر على الاستجابة البيولوجية.

ومن أهم الأساليب الإحصائية الشائعة المستخدمة في تحليل QSAR لدينا: [72]

- الانحدار الخطي المتعدد المتغيرات (MLR) (Multivariate Linear Regression)
- الانحدار المكون الرئيسي (PCR) (Principle component regression)
- انحدار المربعات الصغرى الجزئية (PLS) (Partial Least Square)
- الشبكات العصبية الاصطناعية (ANN) (Artificial Neural Network)

إن اختيار الطريقة المناسبة للنمذجة والتحليل تعتمد على خصائص مجموعة البيانات، والموارد الحسابية المتاحة، والتغيير المطلوب للنموذج بهدف تحقيق تنبؤات دقيقة.

## II-8-8. الانحدار الخطي المتعدد MLR:

الانحدار الخطي المتعدد [73] هو تقنية إحصائية متقدمة توسع نطاق التحليل الخطي البسيط بالسماح بتحليل العلاقات بين متغير تابع وعدة متغيرات مستقلة. معادلة التحليل الخطي تتطوي على تنبؤ المتغير التابع  $Y$  باستخدام مجموعة من المتغيرات المستقلة  $(X_1, X_2, \dots, X_n)$ . تكتب معادلة الانحدار الخطي كالتالي:

$$y = B_0 + B_1 X_1 + B_2 X_2 + \dots + B_n X_n$$

### II-8-8-1. الخطوات الأساسية للانحدار الخطي المتعدد:

الهدف الأساسي من الانحدار الخطي المتعدد هو تقدير العوامل  $B_0, B_1, B_2, \dots, B_n$  التي تقلل من مجموع الفروق المربعة بين القيم النظرية و التجريبية للمتغير التابع. وذلك بهدف العثور على الخط الذي يناسب البيانات بشكل أفضل ويساعد فيما يلي:

- تحديد شكل العلاقة بحيث يتيح الانحدار الخطي الى فهم العلاقة بين المتغيرات بشكل رياضي وبصورة بيانية.

- توضيح اتجاه العلاقة لتحديد ما إذا كانت العلاقة إيجابية، سلبية أو غير موجهة.

- يمكن استخدام الانحدار لتوقع قيم المتغير التابع استنادا إلى قيم المتغيرات المستقلة.

إن توفير الشروط المطلوبة لاستخدام الانحدار الخطي المتعدد مهم للحصول على نتائج دقيقة ومن بين

هاته الشروط مايلي :

- يجب أن تكون العلاقة بين المتغيرات خطية.

- يفضل أن يكون توزيع البيانات للمتغيرات طبيعيا (القيم متجانسة حول متوسطها).

- يفضل أن يكون للمتغير التابع قيم متنوعة [74].

### II-8-8-2. أهم المعاملات الإحصائية لتحقيق من صحة النماذج:

- معامل التحديد  $(R^2)$  Determination coefficient

معامل التحديد هو مقياس إحصائي، يقيم مدى توافق خط الانحدار مع نقاط البيانات على الرسم البياني المبعثر. يعمل كمؤشر على مدى ملاءمة نموذج الانحدار مع البيانات [75]، حيث يقيس درجة العلاقة الخطية بين القيم المتوقعة والقيم المرصودة [76]. تتراوح قيمته من 0 إلى 1، حيث تشير قيمة 1 إلى أن النموذج يفسر 100 % من التباين، وأن المتغيرات المستقلة لها نسبة كبيرة وتامة في التغيرات الحاصلة في المتغير Y. ويحسب بالعلاقة التالية:

$$R^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (Y_{i,obs} - Y_{i,cal})^2}{\sum_{i=1}^n (Y_{i,obs} - \bar{y})^2} = \frac{ESS}{PTSS}$$

#### • معامل الارتباط الخطي (r) Correlation coefficient

معامل الارتباط Correlation coefficient هو مقياس إحصائي يستخدم لقياس قوة الارتباط بين المتغيرين [77]. تتراوح قيمته بين 1- و 1+. حيث تمثل القيمة -1 إلى وجود علاقة خطية عكسية تامة و 1+ تشير أنه هناك ارتباط طردي، وأما الصفر يشير إلى عدم وجود ارتباط بين المتغيرين. حيث  $R^2$  معامل الارتباط  $r$  يركز على العلاقة الخطية فقط وقد لا يكشف على أنواع أخرى من الارتباطات، حيث أن القيم الشاذة يمكن أن تؤثر بشكل كبير على قيمة معامل الارتباط وتشوه تقدير العلاقة بين المتغيرات [78].

#### • إختبار فيشر (F) Fisher test

إختبار فيشر (F) يستخدم في تحليل الانحدار وتحليل التباين (ANOVA) لتقييم أهمية النموذج الإحصائي أو الفروق بين المجموعات المختلفة. في تحليل الانحدار القيمة العالية ل F تشير إلى أن النموذج الإحصائي يفسر التباين في البيانات بشكل ملحوظ، مما يعني أهمية العلاقة بين المتغيرات، في تحليل التباين ANOVA قيمة F الكبيرة تدل على وجود فروق غير عشوائية بين متوسطات المجموعات المختلفة [79]، ويعطى بالعلاقة التالية:

$$F = \frac{(n - v - 1)R^2}{(1 - R^2)v} = \frac{ESS}{P} \frac{n - p - 1}{RSS}$$

حيث p: هو عدد الواصفات المدروسة.

n: عدد المركبات

• الانحراف المعياري (S) Standard deviation

يقيس الانحراف المعياري انتشار أو تباين مجموعة من البيانات حول قيمتها المتوسطة، يظهر الانحراف المعياري الاختلاف بين القيم الفردية في مجموعة البيانات وبين القيمة المتوسطة لهذه البيانات [80]. عندما يكون الانحراف المعياري منخفضاً، يعني أن البيانات قريبة إلى القيمة المتوسطة، بينما يشير القيمة المرتفعة للانحراف المعياري إلى وجود انتشار أو تباين أكبر بين القيم الفردية والمتوسطة. ويحسب بالشكل التالي:

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Y_{i,cal} - \bar{y})^2}{n - p - 1}} = \sqrt{\frac{RSS}{n - p - 1}}$$

P: عدد المتغيرات المستقلة (الواصفات المدروسة)

n: عدد نقاط البيانات (مثلاً: عدد المركبات المدروسة)

تعطى بعض القيم المستخدمة في الانحدار:

Total sum of squares:  $TSS = \sum (Y_{i,obs} - \bar{y})^2$

Regression sum of squares:  $RSS = \sum (Y_{i,obs} - Y_{i,cal})^2$

Error sum of squares:  $ESS = \sum (Y_{i,cal} - \bar{y})^2$

Regression identity  $TSS = ESS + RSS$

التباين (R) [81] The Variance

يعرف التباين على أنه متوسط مربعات انحرافات القيم عن وسطها الحسابي فهو مربع الانحراف

المعياري (S).  $R = S^2$

• معامل التنبؤ (Q<sup>2</sup>) Prediction coefficient

هو مقياس يستخدم لتقييم قدرة النموذج التنبؤي في تحليل الانحدار ويتم حسابه كالتالي:

$$Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{TSS}$$

حيث:

PRESS: هو مجموعة أخطاء التنبؤ (predicted residual sum of squares)

TSS: هو مجموعة الانحرافات الاجمالية (Total Sum of Squares)

### • طريقة التحقق المتقاطع LOO (Leave-One-Out)

تقنية LOO هي أحد الأساليب التقييم الشائعة للتحقق من أداء النماذج الاحصائية وقدرتها التنبؤية. حيث يتم استخدام كل نقطة بيانات لتدريب النموذج واختبارها بشكل فردي [82]. عند استخدام LOO، يتم تدريب النموذج على جميع البيانات باستثناء نقطة المستبعدة. هذه العملية يتم تكرارها لكل نقطة بيانات في المجموعة (العينة)، ومن ثم يتم حساب متوسط أداء النموذج عبر جميع الاختبارات الفردية. LOO يعطي فكرة عن قدرة النموذج على التعامل مع بيانات جديدة. حيث يقيس قدرته على التنبؤ بقيم البيانات التي لم تستخدم في عملية التدريب.

### II-8-8-3. التحقق من صحة النموذج:

يعتبر التحقق من صحة نموذج QSAR أهم خطوة في الدراسة الإحصائية. هناك عدة وسائل للتأكد من صحة هذا النموذج منها طريقة LOO (Leave-One-Out)، لأنها تقنية تمكننا من اختيار القدرة التنبؤية للنموذج، وذلك بتحديد عدة معايير إحصائية منها (PRESS، RSS، TSS،  $R^2_{ev}$ ،  $R^2_{adj}$ ،  $S_{PRESS}$  و PE)، التي يتم حسابها كالاتي:

$$PRESS = \sum_y (Y_{i,pres} - Y_{i,cal})^2$$

$$SSY = \sum_y (Y_{i,obs} - \bar{y})^2$$

$$R^2_{CV} = Q^2 = 1.0 - \frac{\sum_{i=1}^n (Y_{i,obs} - Y_{i,pres})^2}{\sum_{i=1}^n (Y_{i,obs} - \bar{y})^2} = 1 - \frac{PRESS}{SSY}$$

$$S_{PRESS} = S_{CV} = 1.0 - \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Y_{i,obs} - Y_{i,pred})^2}{n - p - 1}} = \sqrt{\frac{PRESS}{n - p - 1}}$$

$$PSE = S_{pred} = 1.0 - \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Y_{i,obs} - Y_{i,pred})^2}{n - p - 1}} = \sqrt{\frac{PRESS}{n}}$$

$$R_{adj}^2 = (1 - r^2) \left( \frac{n - 1}{n - p - 1} \right)$$

$$PE = \frac{0.6745(1 - r^2)}{\sqrt{n}}$$



## مراجع الفصل الثاني

1. Gund, P., Andose, J. D., Rhodes, J. B., & Smith, G. M. (1980). Three-dimensional molecular modeling and drug design. *Science*, 208(4451), 1425-1431. C. Larive, Ecole nationale des ponts et chaussees, 1997.
2. T. Clark, 'Handbook of Computational Chemistry', Edition, Wiley, London, 1985.
3. Leach, A. R. (2001). *Molecular modelling: principles and applications*. Pearson education.
4. Hartenfeller, M., & Schneider, G. (2011). De novo drug design. *Chemoinformatics and computational chemical biology*, 299-323.
5. Bajorath, J. (2016). Computational chemistry and computer-aided drug discovery: Part I. *Future Medicinal Chemistry*, 8(14), 1705-1706.
6. Richard, P. (2010). Introduction à la modélisation moléculaire. *Mécanique Moléculaire, chapitre II*, (mastercmpp. u-bourgogne. fr/Modelisation\_Notes\_Cours2\_2009. pdf).
7. Dugas, H. (1996). Principes de base en modélisation moléculaire. *Aspects théoriques et pratiques, quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal*.
8. Hladik, J., Chrysos, M., Hladik, P. E., & Ancarani, L. U. (1997). *Mécanique quantique* (Vol. 1). Masson.
9. Oppenheimer, J. R. (1927). Zur quantenmechanik der richtungsentartung. *Zeitschrift für Physik*, 43(1-2), 27-46.
10. Slater, J. C. (1929). The theory of complex spectra. *Physical Review*, 34(10), 1293
11. Pauli, W. (1925). Relation between the Closing In of Electron-Groups in the Atom and the Structure of Complexes in the Spectrum. *Z. Phys*, 31, 765.
12. Cohen, H. D., & Roothaan, C. C. J. (1965). Electric dipole polarizability of atoms by the Hartree—Fock method. I. Theory for closed-shell systems. *The Journal of chemical physics*, 43(10), S34-S39.
13. Piron, C. (1998). *Mécanique quantique: Bases et applications*. PPUR presses polytechniques.
14. Ludena, E. V. (2004). Is the Hohenberg—Kohn—Sham version of DFT a semi-empirical theory?. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 709(1-3), 25-29.
15. Dugas, H. (1996). Principes de base en modélisation moléculaire. *Aspects théoriques et pratiques, quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal*.
16. Jensen, F. (2017). *Introduction to computational chemistry*. John wiley & sons.
17. Parr, R. G. (2009). 1 How I Came about Working in Conceptual DFT. *Chemical Reactivity Theory*, 1.

18. Allinger, N. L., Zhou, X., & Bergsma, J. (1994). Molecular mechanics parameters. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 312(1), 69-83.
19. Allinger, N. L. (1976). Calculation of molecular structure and energy by force-field methods. In *Advances in physical organic chemistry* (Vol. 13, pp. 1-82). Academic Press.
20. Young, D. C. (2001). A practical guide for applying techniques to real-world problems. *Computational Chemistry, New York*, 9, 390.
21. Allinger, N. L. (1982). *Molecular mechanics* (No. 177). American Chemical Society.
22. Rappe, A. K., & Casewit, C. J. (1997). *Molecular mechanics across chemistry*. University Science Books.
23. Dugas, H. (1996). Principes de base en modélisation moléculaire. *Aspects théoriques et pratiques, quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal*.
24. Dugas, H. (1996). Principes de base en modélisation moléculaire. *Aspects théoriques et pratiques, quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal*.
25. Lewars, E. G., & Lewars, E. G. (2016). Introduction to Quantum Mechanics in Computational Chemistry. *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*, 101-191.
26. Schleif, R. (2013). A concise guide to CHARMM and the analysis of protein structure and function.
27. Hocquet, A., & Langgård, M. (1998). An evaluation of the MM+ force field. *Molecular modeling annual*, 4, 94-112.
28. Robertson, M. J., Qian, Y., Robinson, M. C., Tirado-Rives, J., & Jorgensen, W. L. (2019). Development and Testing of the OPLS-AA/M Force Field for RNA. *Journal of chemical theory and computation*, 15(4), 2734-2742.
29. Ermer, O., & Lifson, S. (1973). Consistent force field calculations. III. Vibrations, conformations, and heats of hydrogenation of nonconjugated olefins. *Journal of the American Chemical Society*, 95(13), 4121-4132.
30. Halgren, T. A. (1996). Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. *Journal of computational chemistry*, 17(5-6), 490-519.
31. Bol, J. E., Buning, C., Comba, P., Reedijk, J., & Ströhle, M. (1998). Molecular mechanics modeling of organic backbone of metal-free and coordinated ligands. *Journal of computational chemistry*, 19(5), 512-523.
32. Horta, B. A., Fuchs, P. F., van Gunsteren, W. F., & Hünenberger, P. H. (2011). New interaction parameters for oxygen compounds in the GROMOS force field: Improved pure-

liquid and solvation properties for alcohols, ethers, aldehydes, ketones, carboxylic acids, and esters. *Journal of chemical theory and computation*, 7(4), 1016-1031.

33. Leach, A. R. (2001). *Molecular modelling: principles and applications*. Pearson education.

34. Allen-Zhu, Z., Liao, Z., & Yuan, Y. (2014). Optimization algorithms for faster computational geometry. *arXiv preprint arXiv:1412.1001*.

35. Ji, Y., Lin, P., Ren, X., & He, L. (2022). Reproducibility of Hybrid Density Functional Calculations for Equation-of-State Properties and Band Gaps. *The Journal of Physical Chemistry A*, 126(35), 5924-5931.

36. Gao, P., Wang, X., Huang, Z., & Yu, H. (2019). 11B NMR chemical shift predictions via density functional theory and gauge-including atomic orbital approach: Applications to structural elucidations of boron-containing molecules. *ACS omega*, 4(7), 12385-12392.

37. Hänninen, V. (2012). *Introduction to computational chemistry*. tech. rep., University of Helsinki.

38. Hehre, W. J. (2003). *A guide to molecular mechanics and quantum chemical calculations* (Vol. 2). Irvine, CA: Wavefunction.

39. Hansch, C., & Leo, A. (1979). Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology. (*No Title*).

40. Muthu, S., & Renuga, S. (2013). Vibrational and spectroscopic investigation on the structure of 5H-dibenzo [b, f] azipine-5-carboxamide. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 114, 1-10.

41. Goodarzi, M., Freitas, M. P., & Jensen, R. (2009). Ant colony optimization as a feature selection method in the QSAR modeling of anti-HIV-1 activities of 3-(3, 5-dimethylbenzyl) uracil derivatives using MLR, PLS and SVM regressions. *Chemometrics and intelligent laboratory systems*, 98(2), 123-129.

42. Gramatica, P. (2011). A short history of QSAR evolution. *QSAR Research Unit in Environmental Chemistry and Ecotoxicology, DBSF, Insubria University, Varese, Italy*.

43. Cros, A. F. A. (1863). *Action de l'alcool amylique sur l'organisme* (Doctoral dissertation, Faculté de médecine de Strasbourg).

44. Brown, A. C., & Fraser, T. R. (1868). V.—On the connection between chemical constitution and physiological action. part. i.—on the physiological action of the salts of the ammonium bases, derived from Strychnia, Brucia, Thebaia, Codeia, Morphia, and Nicotia. *Earth and Environmental Science Transactions of The Royal Society of Edinburgh*, 25(1), 151-203.

45. Richet, M. C. (1893). Note sur le rapport entre la toxicité et les propriétés physiques des corps. *Compt. Rend. Soc. Biol*, 45, 775-776.

46. Meyer, H. (1899). Zur Theorie der Alkoholnarkose: Erste Mittheilung. Welche Eigenschaft der Anästhetica bedingt ihre narkotische Wirkung?. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 42, 109-118.
47. Cronin, M. T. (2010). Quantitative structure–activity relationships (QSARs)–applications and methodology. *Recent advances in QSAR studies: methods and applications*, 3-11.
48. Veerasamy, R., Rajak, H., Jain, A., Sivadasan, S., Varghese, C. P., & Agrawal, R. K. (2011). Validation of QSAR models-strategies and importance. *Int. J. Drug Des. Discov*, 3, 511-519.
49. Lakshmi, B., Samuelson, A. G., Jose, K. J., Gadre, S. R., & Arunan, E. (2005). Is there a hydrogen bond radius? Evidence from microwave spectroscopy, neutron scattering and X-ray diffraction results. *New Journal of Chemistry*, 29(2), 371-377.
50. McNaught, A. D., & Wilkinson, A. (1997). Compendium of chemical terminology: IUPAC recommendations. (*No Title*).
51. Puzzarini, C., & Taylor, P. R. (2005). An ab initio study of the structure, torsional potential energy function, and electric properties of disilane, ethane, and their deuterated isotopomers. *The Journal of chemical physics*, 122(5).
52. Gangadharan, R., & Sampath Krishnan, S. (2014). Natural Bond Orbital (NBO) population analysis of 1-azanaphthalene-8-ol. *Acta Physica Polonica A*, 125(1), 18-22.
53. Lakhanpal, M. L. (1983). *Fundamentals of Chemical Thermodynamics*. Tata McGraw-Hill.
54. Fukui, K. (2006). Theory of orientation and stereoselection. In *Orientation and Stereoselection* (pp. 1-85). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
55. Franke, R. (1984). Theoretical drug design methods. *Pharmacochemistry library*, 7.
56. Lessigiarska, I. (2006). *Development of structure-activity relationships for pharmacotoxicological endpoints relevant to European Union legislation* (Doctoral dissertation, Liverpool John Moores University).
57. CHEM, E. (1996). HyperChem Computational Chemistry. *Practical Guide Theory and Methods, I. Hypercube, Editor*, 366.
58. Ivanciuc, O. (2001). 3D QSAR models. *QSPR/QSAR studies by molecular descriptors*, 233-280.
59. Thakur, A. T. M. Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding Affinity.

60. BAGHDAD, F. (2020). *Etude structure (activité des composés béta-lactamine naturel: pénicilline antibiotique par les méthodes de la modélisation moléculaire)* (Doctoral dissertation, Université Ibn Khaldoun-Tiaret).
61. Lalitha, P., & Sivakamasundari, S. (2010). Calculation of molecular lipophilicity and drug likeness for few heterocycles. *Oriental Journal of Chemistry*, 26(1), 135.
62. Kier, L. (2012). *Molecular orbital theory in drug research* (Vol. 10). Elsevier.
63. Thakur, A. T. M. (2013). Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding Affinity.
64. Pankaj, P., Kapupara, C. R., & Matholiya, A. S. (2011). Dedakiya and RD Tusharbindu. *Inter. Int. bull. Drug. res*, 1(1), 1-10.
65. Belaidi, S., Melkemi, N., & Bouzidi, D. (2012). Molecular geometry and structure-property relationships for 1, 2-dithiole-3-thione derivatives. *Int. J. Chem. Res*, 4, 134-139.
66. Jauhainen, A., Madhu, B., Narita, M., Narita, M., Griffiths, J., & Tavare, S. (2014). Normalization of metabolomics data with applications to correlation maps. *Bioinformatics*, 30(15), 2155-2161.
67. Di, L., & Kerns, E. H. (2015). *Drug-like properties: concepts, structure design and methods from ADME to toxicity optimization*. Academic press.
68. Thummel, K. E., Shen, D. D., Isoherranen, N., & Smith, H. E. (2006). Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data. *Goodman & Gilman's the pharmacologic basis of therapeutics*, 11th ed. McGraw Hill, New York, 1787-1888.
69. Alkorta, Ibon, Isabel Rozas, and José Elguero. "Non-conventional hydrogen bonds." *Chemical Society Reviews* 27, no. 2 (1998): 163-170.
70. Stenberg, P., Luthman, K., Ellens, H., Lee, C. P., Smith, P. L., Lago, A., ... & Artursson, P. (1999). Prediction of the intestinal absorption of endothelin receptor antagonists using three theoretical methods of increasing complexity. *Pharmaceutical research*, 16, 1520-1526.
71. Rudrapal, M., & Chetia, D. (2020). Virtual screening, molecular docking and QSAR studies in drug discovery and development programme. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(4), 225-233.
72. Ghasemi, J., Saaidpour, S., & Brown, S. D. (2007). QSPR study for estimation of acidity constants of some aromatic acids derivatives using multiple linear regression (MLR) analysis. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 805(1-3), 27-32.
73. Golchoubian, H., Moayyedi, G., & Fazilati, H. (2012). Spectroscopic studies on Solvatochromism of mixed-chelate copper (II) complexes using MLR technique. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 85(1), 25-

74. Miller, J., & Miller, J. C. (2018). *Statistics and chemometrics for analytical chemistry*. Pearson education.
75. Di Bucchianico, A. (2008). Coefficient of determination (R<sup>2</sup>). *Encyclopedia of statistics in quality and reliability*.
76. Şahin, M., Kaya, Y., & Uyar, M. (2013). Comparison of ANN and MLR models for estimating solar radiation in Turkey using NOAA/AVHRR data. *Advances in Space Research*, 51(5), 891-904.
77. Asuero, A. G., Sayago, A., & González, A. G. (2006). The correlation coefficient: An overview. *Critical reviews in analytical chemistry*, 36(1), 41-59.
78. Sedgwick, P. (2014). Spearman's rank correlation coefficient. *Bmj*, 349.
79. Kim, S. H., & Cohen, A. S. (1998). On the Behrens-Fisher problem: A review. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 23(4), 356-377.
80. Martinez, M. N., & Bartholomew, M. J. (2017). What does it "mean"? A review of interpreting and calculating different types of means and standard deviations. *Pharmaceutics*, 9(2), 14.
81. Scheffe, H. (1999). *The analysis of variance* (Vol. 72). John Wiley & Sons.
82. Vehtari, A., Gelman, A., & Gabry, J. (2017). Practical Bayesian model evaluation using leave-one-out cross-validation and WAIC. *Statistics and computing*, 27, 1413-1432.

www

الفصل الثالث:

**النتائج و المناقشة**

## III-1. مقدمة

بفضل التقدم الهائل في مجال الكيمياء النظرية والتقنيات الحسابية، أصبحت الكيمياء الحاسوبية تلعب دورا أساسيا في مختلف المجالات العلمية، خاصة في صناعة الأدوية والتطبيقات الصيدلانية حيث تعتمد هذه الطريقة على استخدام النمذجة الجزيئية لاكتشاف وتحليل الجزيئات وفهم خصائصها، مما يوفر الوقت، الجهد والمال. وبالتالي النمذجة الجزيئية تعتبر ضرورية لتحليل الظواهر الجزيئية وتفسير النتائج التجريبية.

تقدم لنا النمذجة الجزيئية رؤى قيمة حول هندسة الجزيء وخصائصه الفيزيوكيميائية والاستقطابية والشحنية والسطحية والحجمية، مما يساعد في تحديد بنية الجزيء، شحنته وطاقته. كذلك تحسين هيكله وخصائصه المختلفة من خلال النماذج النظرية المعتمدة [1].

في مجال الكيمياء العضوية، تستخدم النمذجة الجزيئية لدراسة الفعالية الكيميائية والبنية الجزيئية. مما يجعلها أداة قيمة للصيادلة والعلماء في فهم العلاقة بين الهيكل الجزيئي والفعالية الدوائية. ولتتمكن من استخدام هذه التقنية بشكل فعال، يجب علينا فهم البرامج الحاسوبية المتاحة التي تستخدم في هذا المجال بالإضافة إلى الاطلاع على أسس الطريقة وضوابطها للتأكد من مصداقية النتائج التي تم الحصول عليها. في هذا السياق، يركز هذا الفصل على دراسة البنية الأساسية للمركبات الكربونكليوزيدية، و المتمثلة في البيورين (purine) بهدف فهم الخصائص المرتبطة بها و يسلط الضوء على الطرق والأساليب المثلى، لاختيار أحسن طريقة لها نتائج مقارنة للقيم التجريبية، تعتبر دراسة العلاقة بين البنية الجزيئية و النشاط (SAR) والعلاقة بين البنية الجزيئية و الخصائص (SPR) مهمة جدا خاصة في الكيمياء الطبية و تصميم الأدوية [2,3].

تعطينا هذه الدراسات فهما شاملا عن كيفية تأثير التغيرات الهيكلية على الخصائص [4] كالاستقطاب. الخصائص محبة للدهون، المعلمات الالكترونية.... الخ، بحيث تؤثر هذه الخصائص بشكل مباشر على كيفية تفاعل الجزيء مع الأهداف البيولوجية. تعتبر هذه المعرفة ضرورية لتصميم مركبات جديدة ذات تأثيرات مرغوبة، تقليل السمية، تحسين الفاعلية والتوافر البيولوجي المعزز.

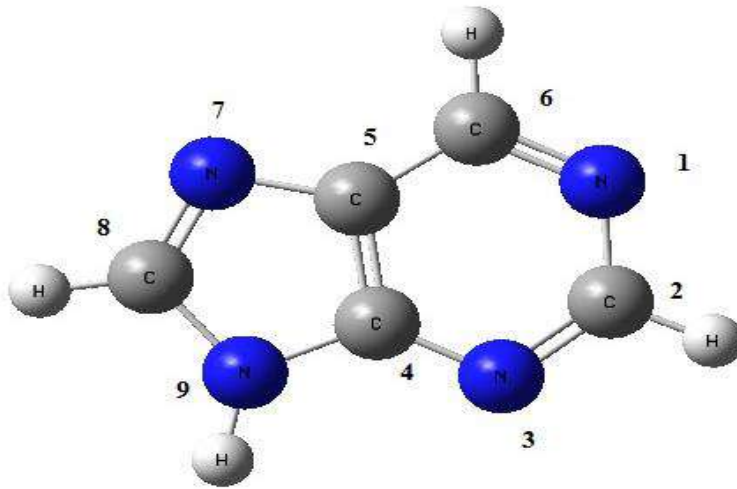


III-2. دراسة الخصائص البنيوية والالكترونية ودراسة العلاقة الكمية خصائص - بنية (QSPR) للبنية الاساسية للكربونكلويوزيدات(9H-purine):

### III-2-1. طرق الحساب المستعملة:

تم تحسين البنية الهندسية للنواة الاساسية 9H-purine (الشكل III.1) ومشتقاتها أولاً باستخدام الميكانيكا الجزيئية، باستخدام حقل القوى  $MM^+$  (rms = 0.001 Kcal/Å) [5]، ثم إعادة تحسينها باستخدام طريقة PM3، وذلك باستخدام برنامج HyperChem 8.03 [6]. في الخطوة التالية، تم إجراء دراسة 9H-purine باستخدام برنامج Gaussian 09 على مستويات حسابية مختلفة [7]، بقاعدتي الأساس [8] DFT B3LYP/6-311G(d,p) و Ab initio HF/6-311G (d, p).

بعد الحصول على بنية أكثر استقراراً، نسجل أطوال الروابط وقياس الزوايا الثلاثية والشحنات، كما هو مبين في الجدول III.1. تظهر دقة الحسابات في المقارنة بين القيم النظرية المحسوبة بالبرنامج والقيم التجريبية [9].



الشكل III.1: تمثيل النواة الاساسية 9H-purine ببرنامج (GaussView 06.16)

### III-2-2. تفسير النتائج:

باستخدام برنامج Gaussian 09 و باستعمال قاعدتي الأساس DFT/B3LYP 6-311G(d,p) و

Ab initio/HF6-311G(d, p) من ميكانيكا الكم، تم حساب أطوال الروابط وأقياس الزوايا الثلاثية، أما بالنسبة لزوايا الفتل فهي لا توجد في النواة الأساسية لأنها مستوية تماماً تهجين ( $sp^2$ ).

الجدول 1.III: قيم الشحنات بطريقة مليكان للنواة الأساسية 9H-purine

Ab initio/HF6-311G(d,p)	DFT/B3LYP 6-311G(d,p)	الذرات
-0.370	-0.346	N1
0.094	0.052	C2
-0.369	-0.319	N3
0.365	0.367	C4
0.356	0.189	C5
0.016	0.107	C6
-0.771	-0.783	N7
0.279	0.240	C8
-0.703	-0.733	N9

أعطت الزوايا الثلاثية قيما متفاوتة حيث سجلت أكبر قيمة للزاوية  $N_1-C_2=N_3$  ( $127.88^\circ$ ) أما الزاوية الأصغر كانت للزاوية  $C_5-N_7=C_8$  ( $104.24^\circ$ )، وذلك لتأثير الناجم عن ذرتي نتروجين ذات الكهروسالبية المرتفعة بالمقارنة بذرة الكربون.

يبين لنا الجدول 1.III قيم شحنات مليكان، وبحساب مجموع هاته الشحنات والاختذ بعين الاعتبار حتى شحنات ذرات الهيدروجين، نجد ان القيمة الاجمالية للشحنات معدومة، مما يعني ان المركب غير مشحون (مستقر). كما أن قيم الشحنات المحسوبة بالطريقتين DFT و Ab initio كانت متقاربة نوعا ما. يمكن القول أن الذرات ( $C_8, C_6, C_5, C_4, C_2$ ) والتي تحمل شحنات موجبة معرضة للهجوم النكليوفيلي أما الذرات التي تحمل شحنات سالبة والمتمثلة في ( $N_9, N_7, N_3, N_1$ ) معرضة للهجوم الالكتروفيلي.

الجدول 2.III: نتائج أطوال الروابط وقيم الزوايا الثلاثية للنواة الأساسية 9H-purine.

Ab initio/HF 6-311G(d,p)	DFT/B3LYP 6-311G(d,p)	القيم التجريبية [9]		طول الرابطة (Å)
1.326	1.343	1.31	N1-C2	
1.375	1.338	1.33	C2=N3	
1.324	1.326	1.35	N3-C4	

1.418	1.411	1.34	C4=C5	
1.384	1.392	1.40	C5=C6	
1.359	1.336	1.41	C6=N1	
1.383	1.386	1.41	C5=N7	
1.415	1.305	1.33	N7=C8	
1.410	1.381	1.32	C8=N9	
1.369	1.375	1.34	N9=C4	
128.50	127.88	124	N1-C2=N3	
112.74	112.27	113	C2=N3-C4	
124.92	126.10	124	N3-C4=C5	
116.75	115.55	124	C4=C5-C6	
119.54	119.97	108	C5-C6=N1	
117.87	118.20	126	C6=N1-C2	
106.93	110.66	108	C4=C5-N7	
110.17	104.24	106	C5-N7=C8	
103.77	113.91	108	N7=C8-N9	
107.96	106.32	117	C8-N9-C4	
107.07	104.84	107	N9-C4=C5	

نلاحظ من الجدول 2.III ان الرابطة  $C_5=C_4$  سجلت أكبر طول بقيمة  $1.411 \text{ \AA}$ ، بينما الرابطة  $N_7=C_8$  كانت الأقصر بقيمة تقدر  $1.305 \text{ \AA}$ ، بحيث ان كل قيم الروابط C-C تكون اطول من قيم الروابط N-C وذلك يعزى للفرق في الكهروسالبية بين الذرتين.

كما نلاحظ أن في الحلقة السداسية للبورين قيم الزوايا الثلاثية سجلت أكبر القيم مقارنة مع قيم الزوايا الثلاثية في حلقة الخماسية و يرجع السبب في ذلك لتأثيرات ذرات الازوت، حيث سجل أكبر قياس للزاوية  $N1-C2=N3$  بقيمة  $127.88^\circ$  أصغر قياس زاوية في الحلقة الخماسية بقيمة  $104.84^\circ$ .

تم مقارنة البيانات التجريبية مع النتائج النظرية المحسوبة. وجد أن هناك تطابقاً أو توافقاً بين البيانات التجريبية والقيم النظرية التي تم الحصول عليها باستخدام الطريقة DFT/B3LYP/6-311G(d,p). على الرغم من أن هذه الطريقة تحتاج إلى وقت أطول لمعالجة البيانات، إلا أنها تعتبر شاملة وتعطي نتائج دقيقة، مما يجعلها مناسبة للاعتماد عليها في هذه الدراسة أو البحث.

### III-2-3. تأثير المستبدلات على النواة الأساسية:

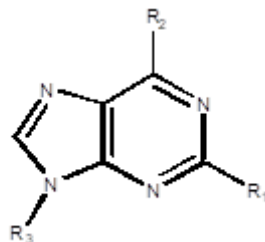
لدراسة تأثير المستبدلات المانحة والساحبة على النواة الأساسية للمركبات الكربونكليوزيدية على الخصائص الطاقوية الإلكترونية HOMO و LUMO ، وحساب الفارق الطاقوي بينهما الذي يحدد فعالية الجزيء، بالإضافة إلى تأثير هذه البدائل على عزم ثنائي القطب وحرارة في التكوين. نقترح سلسلتين حيث تحتوي السلسلة الأولى على المجموعة المانحة  $CH_3$ ، اما السلسلة الثانية فتحتوي على المجموعة الساحبة Cl، كما هو موضح في الشكل III.2.

الهدف من هذه الخطوة هو معرفة تأثير هذه البدائل المرتبطة بالنواة الأساسية للمركبات الكربونكليوزيدية على خصائص الجزيء المختلفة، كالخصائص الإلكترونية للطاقة HOMO و LUMO ، وكيفية تأثير إضافة مجموعات  $CH_3$  و Cl عليها. وبالتالي حساب الفارق الطاقوي (الفجوة) بين HOMO و LUMO، لان حساب هذا الفارق الطاقوي، يحدد فعالية الجزيء في التفاعلات الكيميائية المختلفة. كما تم حساب عزم ثنائي القطب، ومنها تحليل كيفية تأثير مجموعات  $CH_3$  و Cl على قطبية الجزيء. وتم كذلك حساب حرارة التكوين لمعرفة ما إذا كانت البدائل تغير درجة حرارة التكوين التي يتم فيها توليف مركبات جديدة.

إن مقارنة خصائص هاتين السلسلتين يمكن أن يوفر لنا رؤى حول كيفية تأثير هذه البدائل على الخصائص الوظيفية والتفاعلية لهذه الجزيئات، مما يساعد في التطبيقات المحتملة أو التعديلات للحصول على الخصائص المرغوبة في مجالات مختلفة كتصميم الادوية.

#### السلسلة 2

- B1.  $R_1 = R_2 = R_3 = H$
- B2.  $R_1 = Cl, R_2 = R_3 = H$
- B3.  $R_1 = R_3 = H, R_2 = Cl$
- B4.  $R_1 = R_2 = H, R_3 = Cl$
- B5.  $R_1 = R_2 = Cl, R_3 = H$
- B6.  $R_1 = R_3 = Cl, R_2 = H$
- B7.  $R_1 = H, R_2 = R_3 = Cl$
- B8.  $R_1 = R_2 = R_3 = Cl$



#### السلسلة 1

- A1.  $R_1 = R_2 = R_3 = H$
- A2.  $R_1 = CH_3, R_2 = R_3 = H$
- A3.  $R_1 = R_3 = H, R_2 = CH_3$
- A4.  $R_1 = R_2 = H, R_3 = CH_3$
- A5.  $R_1 = R_2 = CH_3, R_3 = H$
- A6.  $R_1 = R_3 = CH_3, R_2 = H$
- A7.  $R_1 = H, R_2 = R_3 = CH_3$
- A8.  $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$

الشكل III.2: السلسلة الأولى والثانية للمستبدلات على النواة الأساسية (9H-purine)

الجدول 3.III يبين قيم الطاقات HOMO و LUMO و العزم الثنائي اللذين تم حسابهما بطريقة DFT/B3LYP/6-311G(d,p) ببرنامج Gaussian09 وكذلك قيم حرارة التشكل  $\Delta H_f$  تم حسابها بطريقة PM3 ببرنامج Hyperchem 8.03.

الجدول 3.III: نتائج قيم المدرات الحدودية والعزم الثنائي لجزيء 9H-purine

$\Delta E$ (eV)	$\mu(D)$	$-E_{LUMO}$ (eV)	$-E_{HOMO}$ (eV)	$\Delta H_f$ (kcal/mol)	النظام	المركبات
0.1915	4.86	0.0576	0.2491	62.08	9H-purine	<b>A1</b>
0.1919	3.410	0.0500	0.2419	45.87	2-methyl-9H-purine	<b>A2</b>
0.1943	3.252	0.0501	0.2444	44.60	6-methyl-9H-purine	<b>A3</b>
0.1927	4.292	0.0541	0.2468	53.73	9-methyl-9H-purine	<b>A4</b>
0.1944	2.805	0.0431	0.2375	36.69	2,6-dimethyl-9H-purine	<b>A5</b>
0.1952	3.928	0.0471	0.2390	44.81	2,9-dimethyl-9H-purine	<b>A6</b>
0.1953	3.662	0.0470	0.2423	44.53	6,9-dimethyl-9H-purine	<b>A7</b>
<b>0.1954</b>	3.268	0.0404	0.2358	35.65	2,6,9-trimethyl-9H-purine	<b>A8</b>
0.1915	4.86	0.0576	0.2491	62.08	9H-purine	<b>B1</b>
0.1930	5.230	0.073	0.266	47.41	2-chloro-9H-purine	<b>B2</b>
0.1951	5.371	0.0729	0.268	48.37	6- chloro -9H-purine	<b>B3</b>
<b>0.1610</b>	7.942	0.098	0.259	60.41	9- chloro -9H-purine	<b>B4</b>
0.1950	5.438	0.082	0.277	41.14	2,6-dichloro -9H-purine	<b>B5</b>
0.168	6.855	0.107	0.275	54.11	2,9-dichloro -9H-purine	<b>B6</b>
0.170	7.552	0.107	0.277	53.11	6,9-dichloro -9H-purine	<b>B7</b>
0.171	2.813	0.168	0.285	47.01	2,6,9-trichloro -9H-purine	<b>B8</b>

في الجدول 3.III وجدنا ان اكبر قيمة لحرارة التكوين للمركب B4 بقيمة 60.41 كيلوكالوري/مول، بينما أقل قيمة كانت للمركب A6 بقيمة 36.69 كيلوكالوري/مول.

تتراوح قيم عزم ثنائي القطب بين **D 7.982** و **D 2.813** للمركبين **B4** و **B8** على التوالي، إن زيادة عزم ثنائي القطب لجزء ما تعزز تفاعله مع الوسط، خصوصاً في المذيبات القطبية مثل الماء. حيث تساهم في تكوين روابط هيدروجينية. كما تزيد من ذوبانية الجزيء في المذيبات القطبية واستقراره في الحقل الكهربائي. بالتالي، فإن زيادة عزم ثنائي القطب تعزز من تفاعل الجزيء مع الوسط المحيط به.

### III-2-3-1. تأثير المجموعات المانحة $CH_3$

المجموعات المانحة في السلسلة الأولى أدت إلى زيادة في طاقات HOMO و LUMO مقارنة بالنواة الأساسية. كما أظهر المركب **A8** **2,6,9-trimethyl-9H-purine**، و بقيمة طاقة HOMO (-0.2358 eV)، مما يشير إلى أنه يتصرف ككليفيل قوي. المركب **A8** من السلسلة الأولى كان لديه أكبر فجوة للطاقة  $\Delta E$  بقيمة (0.1950 eV)، مما يشير إلى نشاط ضعيف.

### الجدول III.4: قيم شحنة مليكان للسلسلة رقم 01

المركب	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
<b>N1</b>	-0.346	-0.390	-0.304	-0.304	-0.304	-0.393	-0.397	-0.428
<b>C2</b>	0.052	0.273	0.103	0.273	0.273	0.273	0.273	0.273
<b>N3</b>	-0.319	-0.358	-0.366	-0.354	-0.360	-0.371	-0.384	-0.373
<b>C4</b>	0.367	0.416	0.405	0.407	0.423	0.427	0.416	<b>0.436</b>
<b>C5</b>	0.189	0.089	0.050	0.110	0.069	0.093	0.094	0.070
<b>C6</b>	0.107	0.053	0.216	0.273	0.273	0.273	0.273	0.273
<b>N7</b>	-0.783	-0.391	-0.392	-0.399	-0.391	-0.399	-0.401	-0.401
<b>C8</b>	0.240	0.256	0.262	0.256	0.259	0.253	0.259	0.256
<b>N9</b>	-0.733	-0.698	-0.699	-0.627	-0.705	-0.632	-0.633	-0.639
<b>C-methyl 2</b>	-	-0.447	-	-	-0.459	-0.448	-	-0.458
<b>C-methyl 6</b>	-	-	-0.434	-	-0.437	-	-0.434	-0.437
<b>N-methyl 9</b>	-	-	-	-0.627	-	-0.254	-0.254	-0.254

نلاحظ تناقص في حرارة التكوين لمجموعة المثل مقارنة بالنواة الأساسية، بينما تزداد الشحنات السالبة على ذرات النتروجين بإستثناء الذرة **N7** التي تناقصت بشكل ملحوظ. كما نلاحظ زيادة في الشحنات الموجبة على ذرات الكربون، و سجلت أكبر قيمة في الذرة **C4** للمركب **A8** بقيمة 0.436 eV.

### III-2-3-1. تأثير المجموعات الساحبة CI

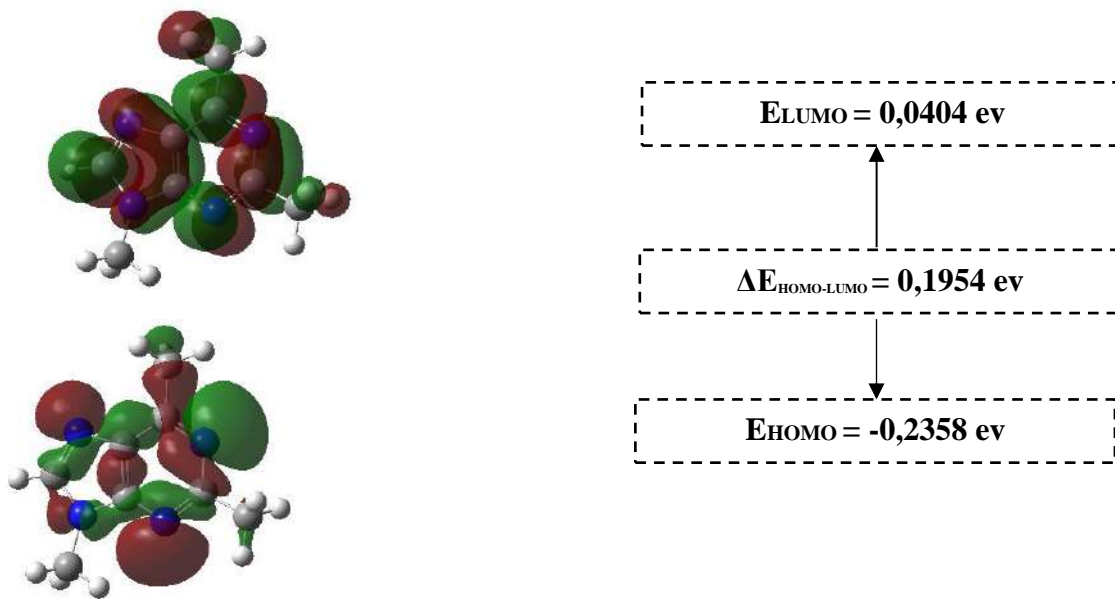
إن وجود المجموعات الساحبة في السلسلة الثانية، أدى الى انخفاض في طاقات HOMO و LUMO مقارنة بالنواة الأساسية. وسجل المركب **B4** أقل فرق طاقة  $\Delta E$  بقيمة (0.1610 eV)، و قيمة LUMO (- 0.098 eV) ، مما يعني أنه يتصرف كإلكتروفيل قوي. مما يشير أن المركب **B4** لديه نشاط قوي بسبب سهولة نقل الإلكترونات بين أوربيتال HOMO و LUMO.

تشير الفجوة الأصغر إلى تدفق أسهل للإلكترونات من المدار ذو الطاقة المنخفضة HOMO إلى المدار ذو الطاقة العالية LUMO، مما يجعل هذا الجزيء أكثر ليونة وتفاعلية وفقاً لمبدأ HSAB (Hard Soft Acid and Base) [10]، الليونة تعني ارتفاع احتمالية الجزيء للتبرع بالإلكترونات أو استقبالها، مما يعزز التفاعلية. تحتوي القواعد الصلبة على HOMO بقيم منخفضة، تمتلك الأحماض الصلبة LUMO بقيمة عالية. القواعد الصلبة تتفاعل بشكل جيد مع الأحماض الصلبة بسبب مستويات الطاقة المتوافقة.

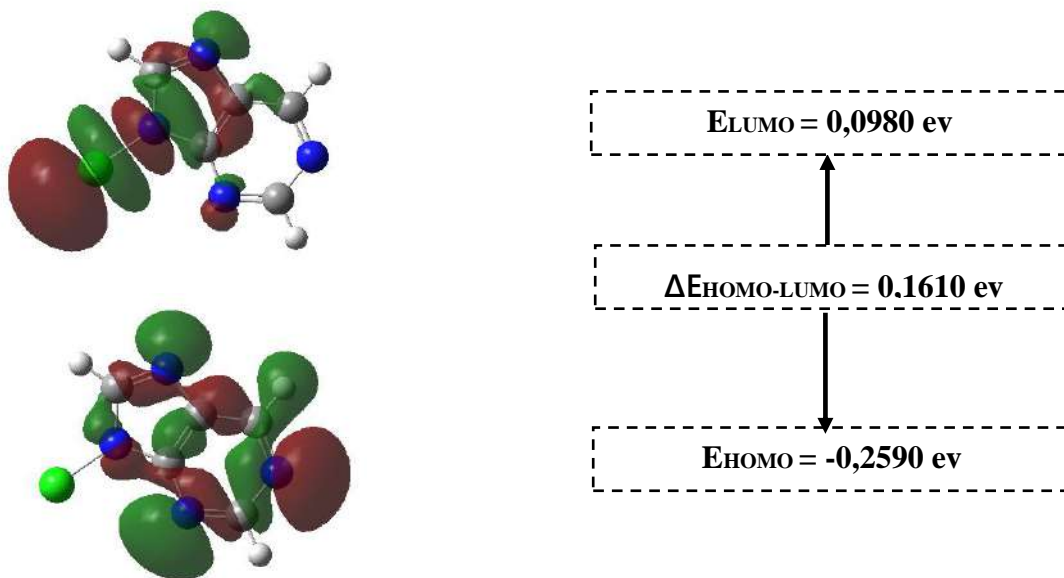
نلاحظ تناقص في حرارة التكوين لمجموعة الكلور مقارنة بالنواة الأساسية، بينما تتناقص الشحنات السالبة على ذرات النتروجين. كما نلاحظ تناقص في الشحنات الموجبة على ذرات الكربون باستثناء الذرتين C<sub>4</sub> و C<sub>8</sub> حيث زادت قيمتهما ، و سجلت أكبر قيمة في الذرة C<sub>4</sub> للمركب B8 بقيمة 0.457 eV.

### الجدول III.5: نتائج قيم شحنة مليكان للسلسلة رقم 02

المركب	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
N1	-0.346	-0.315	-0.334	-0.361	-0.289	-0.312	-0.331	-0.278
C2	0.052	0.020	0.110	0.106	-0.025	-0.021	0.114	-0.025
N3	-0.319	-0.275	-0.324	-0.319	-0.268	-0.263	-0.311	-0.256
C4	0.367	0.402	0.411	0.440	0.415	0.444	0.453	<b>0.457</b>
C5	0.189	0.102	0.155	0.110	0.150	0.107	0.161	0.156
C6	0.107	0.050	-0.102	-0.102	-0.106	0.061	-0.101	-0.105
N7	-0.783	-0.384	-0.366	-0.387	-0.362	-0.381	-0.364	-0.361
C8	0.240	0.262	0.265	0.284	0.268	0.286	0.290	0.292
N9	-0.733	-0.292	-0.393	-0.716	-0.693	-0.765	-0.765	-0.301
C-chloro 2	-	0.157	-	-	0.188	0.170	-	0.199
C-chloro 6	-	-	0.135	-	0.161	-	0.152	0.176
N-chloro9	-	-	-	0.277	-	0.288	0.292	0.301



الشكل.3.III: المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب A8



الشكل 4.III : المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب B4

### III-2-4. خلاصة:

يتطرق البحث الحالي الى دراسة الخصائص الجزيئية لمركب (9H-purine) بحيث استخلصنا أنه يمكن استخدام طريقة DFT بقاعدة الأساس DFT/B3LYP 6-311G(d,p)، وذلك لتقارب نتائجها مع المعطيات التجريبية وخاصة بالنسبة لأطوال الروابط وقيم الزوايا الثلاثية. تم التركيز على تفاعلات الجزيئات وتأثير المستبدلات المانحة ( $\text{CH}_3$ ) والساحبة (Cl)، أشارت النتائج إلى أن مجموعة البدائل الساحبة والمانحة رفعت



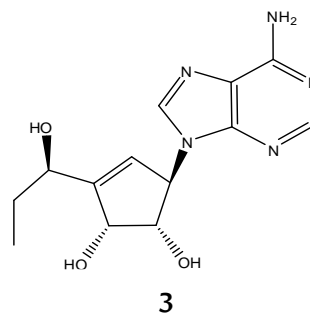
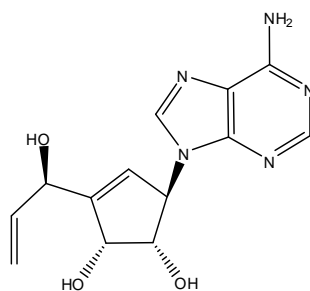
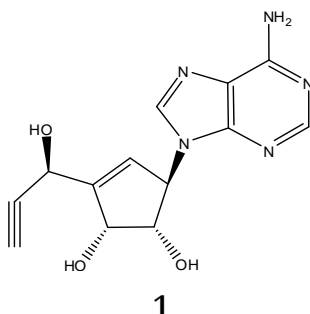
مستويات طاقة HOMO وطاقة LUMO، مما نجم عنه انخفاض لطاقة التكوين السلسل لكل المركبات بشكل ملحوظ. كذلك أدى وجود المجموعات المانحة الى انخفاض في عزم ثنائي القطب، بينما توجد المجموعات الساحبة يؤدي لارتفاعه، باستثناء المركب 2,6,9-trichloro -9H-purine B8 أظهر انخفاضاً في عزم ثنائي القطب حيث سجلت قيمة (2.813 D) مقارنة بمركبات السلسلة الأولى و الثانية، يرجع ذلك الى ذرة الكلور التي تعتبر ساحبة للإلكترونات حثياً، مما يزيد من الشحنة الموجبة على الذرات المجاورة عبر التأثير الحثي. ومع ذلك، فهي أيضاً مانحة ميزوميرياً، حيث تساهم في توزيع الشحنة السالبة عبر الجزيء، مما يقلل من فرق الشحنة بين نهايتي الجزيء. وبالتالي، ينتج ذلك عن تناقص عزم ثنائي القطب الكلي للمركب الذي يحتوي على ذرة كلور. وسجلنا للمركب B4 فجوة طاقوية  $\Delta E$  منخفضة وعزم ثنائي قطب مرتفع (7.942 D) مقارنةً بجميع المركبات الأخرى المدروسة. حيث من الممكن ان يكون المركب الأكثر تفاعلاً.

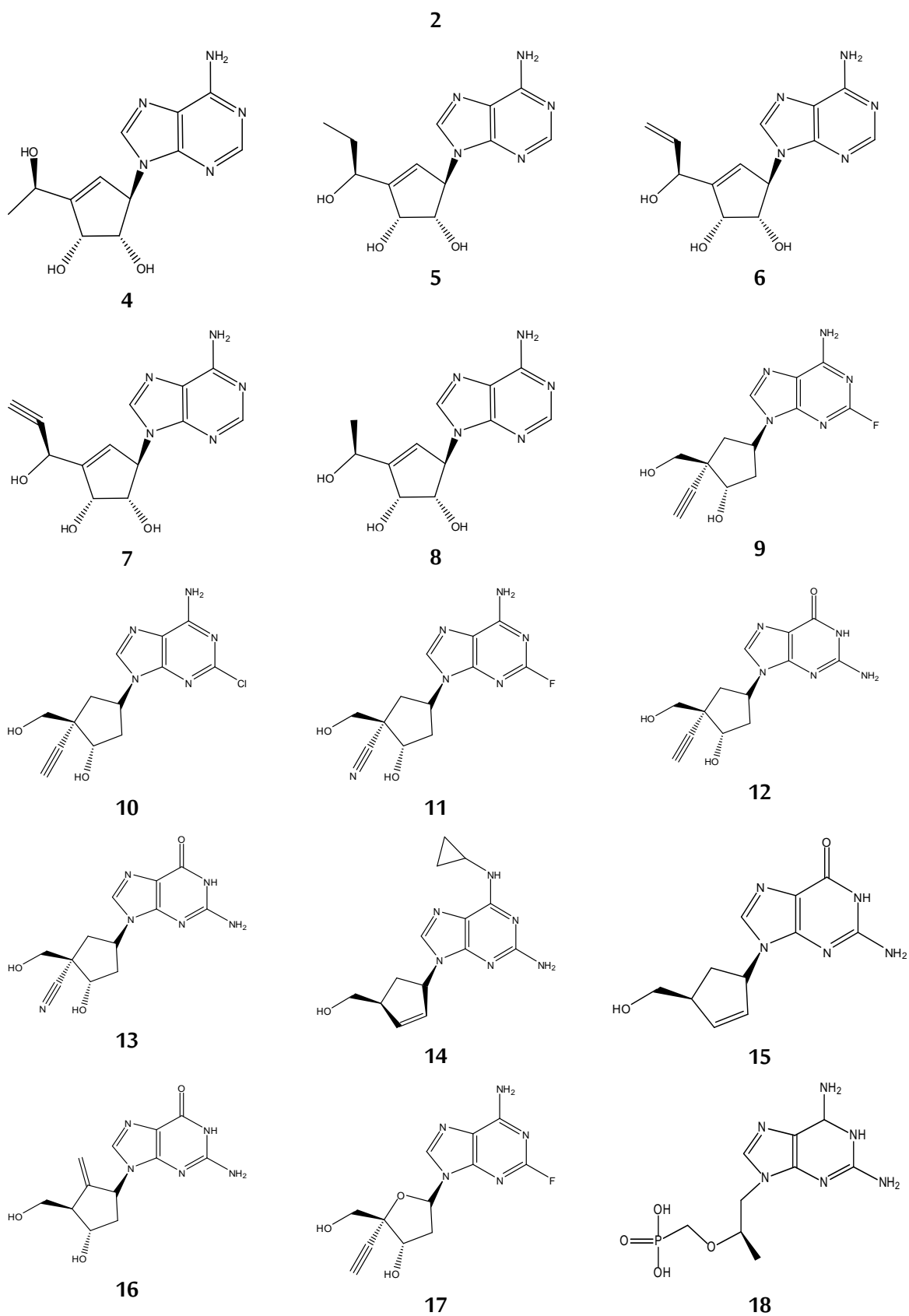
### III-3. دراسة العلاقة الكمية بنية-خصائص (QSPR) للمركبات الكربونكليوزيدية:

#### III-3-1. مقدمة:

ركزنا في هذا الجزء من الدراسة على تقييم الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمجموعة من المركبات المشتقة من البيورين والتي تتمتع بأنشطة بيولوجية في علاج الامراض الفيروسية. تم اختيار سلسلة تتألف من 18 مركباً كربونكليوزيديا مشتقاً من البيورين الممثلة في الشكل 5.III.

الأهداف الأساسية تشمل دراسة تأثير الخصائص الفيزيائية والكيميائية، تم الحصول على عليها باستخدام الطريقة الجزيئية الميكانيكية المتمثلة في حقل القوة MM+ بعد ذلك تم تحسينها بطريقة PM3، باستخدام وحدة QSAR المدمجة في برنامج HyperChem 8.03، استناداً إلى العلاقات الكمية بين البنية الجزيئية والنشاط البيولوجي.





الشكل 5.III: البنية الكيميائية لمشتقات 9H-purine

الجدول 6.III: الواصفات الجزيئية QSAR لمشتقات 9H-purine

Pol (Å <sup>3</sup> )	HE (Kcal/mol)	(Log P)	MW (uma)	SAG (Å <sup>2</sup> )	MV (Å <sup>3</sup> )	المركب
28.23	-19.35	-1.80	287.28	381.21	799.72	1
29.15	-21.24	-1.33	289.29	349.87	812.06	2
29.34	-18.53	-1.26	291.31	355.77	818.69	3
27.50	-21.05	-1.73	277.28	338.08	772.54	4
29.34	-16.38	-1.26	291.31	353.76	819.50	5
29.15	-20.60	-1.33	289.29	345.39	811.50	6
28.23	-21.83	-1.80	287.28	381.59	796.97	7
27.50	-20.84	-1.73	277.28	335.68	771.77	8
27.70	-15.68	-0.33	291.28	405.58	788.77	9
29.72	-17.21	0.00	307.74	419.04	831.10	10
26.98	-19.69	-0.44	292.27	379.32	768.88	11
28.29	-18.25	-1.51	289.29	418.08	807.87	12
27.58	-21.88	-1.66	290.28	389.27	782.62	13
30.48	-14.60	0.27	286.34	372.52	857.02	14
24.90	-16.51	-0.88	247.26	342.54	709.34	15
25.81	-21.04	-1.80	279.26	316.52	721.03	16
26.50	-17.02	-0.49	293.26	399.39	775.64	17
21.60	-29.89	-0.17	274.18	342.64	697.73	18

تم حساب الواصفات باستخدام طريقة PM3 وباستخدام تقنية QSAR المدمجة في برنامج hyperbhem

### III-3-2. تفسير النتائج:

يوضح لنا الجدول 6.III أن المركب 14 لديه أعلى قيمة مسجلة ل Log P (0.27). وهي قيمة تقع في المجال 0-3، إذا فهو له توافر بيولوجي فموي مناسب. بينما سجلت المركبات 1، 6، 16 القيم الأصغر ل Log P (-1.80)، مما يدل على أنها مركبات محبة للماء. يؤثر عامل توزيع الدواء بشكل كبير على قدرته على الوصول إلى الموقع المستهدف داخل الجسم، وشدة تأثيره عند وصوله، ومدة نشاطه. وبالتالي، فإن معامل التوزيع Log P للجزيء يعمل كمعيار محوري في عملية صنع القرار أثناء اكتشاف الأدوية قبل السريرية. بحيث يستخدم الخبراء Log P بطرق مختلفة منها:

1. يساعد Log P في تقييم تقارب الدواء للمرشحين المحتملين. وذلك بتحديد مدى سهولة وصول الدواء إلى هدفه، وقوة تأثيره، ومدته داخل الجسم [11].
2. يساهم Log P في حساب كفاءة محبة الدهون، وتقييم جودة مركبات البحث بناءً على فعاليتها إذا كان لدينا مركبات ذات قيم عالية لـ  $plC_{50}$  أو  $pEC_{50}$  وقيم Log P مناسبة، فقد يشير ذلك إلى احتمالية وجود مركب فعال بيولوجيًا وفعالية جيدة مع قدرة منخفضة على الانحلال في الدهون، مما يعزز فرص نجاح هذا المركب كعنصر دوائي محتمل [12].
3. أما بالنسبة للحركية الدوائية فإن Log P له تأثير قوي على خصائص (ADME) الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والإفراز [13]. فهو يحدد قدرة المركب على الامتصاص عن طريق الفم عن طريق المرور عبر طبقات ثنائية الدهون في الأمعاء.
4. أما فيما يتعلق بما يفعله الدواء بالجسم، فإن الديناميكية الدوائية تفسره، حيث تميل الأدوية الكارهة للماء إلى التوزيع على نطاق أوسع، والاحتفاظ بها لفترة أطول، وزيادة خطر التسمم بسبب توزيعها داخل الجسم والتفاعل الكيميائي المحتمل لنواتج أيضها. يعد تحقيق التوازن بين المحبة للماء والتقارب الملزم لهدف البروتين العلاجي أمرًا مرغوبًا فيه لتقليل السمية. بالنسبة للأدوية التي تصل إلى أهدافها عبر آليات سلبية، غالبًا ما يكون متوسط قيمة  $(0 \leq \text{Log P} \leq 3)$ ، ليس محبًا للدهون بشدة ولا محبًا للماء [14.15]. إن الجزيئات ذات معامل التوزيع المنخفض، تكون أكثر قطبية ولكن امتصاصًا ونفاذية ضعيفة عبر أغشية الخلايا، فتجد صعوبة في اختراق الأغشية الغنية بالدهون عبر الانتشار السلبي، مما يؤدي إلى امتصاص محدود. ومع ذلك، إذا كان وزنها الجزيئي صغيرًا، قد تخترق جزئيًا الأغشية. تساهم طبيعتها المحبة للماء غالبًا إلى الإقصاء السهل عبر الكلى، مما يقلل من توافرها البيولوجي عبر الفم ويؤثر على فعاليتها العلاجية. كما أن النفاذية المنخفضة للانتشار السلبي (Low Permeability for Passive Diffusion) تعني صعوبة اختراق المركبات أو الجزيئات عبر الغشاء الخلوي بطريقة الانتشار السلبي. الانتشار السلبي يعتمد على الانتقال الطبيعي للمركبات من منطقة تركيز عالية إلى منطقة تركيز منخفضة دون الحاجة إلى طاقة إضافية. عندما يكون للمركبات نفاذية منخفضة للانتشار السلبي، يمكن أن يكون من الصعب عبورها عبر الأغشية البيولوجية مثل الغشاء الخلوي. عادةً، تحاول الكلى التخلص من المواد الضارة أو الغير مرغوب فيها عن طريق عملية التصفية الكلوية [16]، والتي تشمل إخراج هذه المواد خلال عملية ترشيح الدم في الكليتين.

ترتبط قابلية الاستقطاب المولي بالحجم الجزيئي وتشوه السحابة الإلكترونية. تميل الجزيئات الأكبر حجماً ذات الكتل الجزيئية الأعلى إلى امتلاك استقطابية أكبر بحسب صيغة لورنتر-لورنز. فمن خلال الجدول نلاحظ أن المركب 10 هو الأكبر من حيث الوزن الجزيئي ( 307.74 uma ) وبحجم جزيئي أكبر ( $831.10 \text{ \AA}^3$ ) و استقطابية قدرت ب ( $29.72 \text{ \AA}^3$ )، بينما المركبين 15 و 18 سجلنا لهما أقل وزن جزيئي وأقل حجم جزيئي و أقل استقطابية ( $21.60 \text{ \AA}^3, 697.73 \text{ \AA}^3, 274.18 \text{ uma}$ ) و ( $24.90 \text{ \AA}^3, 709.34 \text{ \AA}^3, 247.26 \text{ uma}$ ) على التوالي.

سجلت طاقة التمييه الأعلى بالقيمة المطلقة للمركب 18 ( $29.85 \text{ kcal/mol}$ )، أما أصغر قيمة فكانت للمركب 14 ( $14.60 \text{ kcal/mol}$ )، ففي البيئات البيولوجية، تحاط الجزيئات متجانسة القطبية بجزيئات الماء، وتشمل التفاعلات بينهم تكوين روابط هيدروجينية. حيث تتشكل روابط هيدروجينية قوية مع جزيئات الماء. وتتفاعل المواقع المانحة للبروتونات من هذه الجزيئات مع ذرة الأكسجين في الماء، بينما تتفاعل المواقع المستقبلة للبروتونات مع ذرة الهيدروجين في الماء، حيث تظهر بعض الجزيئات روابط هيدروجينية أقوى نظراً لخصائصها الهيكلية المحددة. بالإضافة إلى ذلك، قبل وأثناء تفاعلها، تتعرض هذه الجزيئات المحيطة بالماء إلى تجفيف جزئي، حيث يمكن أن تفقد بعض جزيئات الماء من سطوحها. فهم هذه التفاعلات أمر أساسي في العمليات البيولوجية، والتي تؤثر على تفاعلات الإنزيمات، والإشارات الخلوية داخل بيئة مائية [17].

### III-4. خاصية التشبه بالدواء (قاعدة ليبينسكي):

#### III-4-1. مقدمة:

قاعدة ليبينسكي، المعروفة أيضاً باسم "قاعدة الخمسة"، هي مجموعة من الإرشادات أو المبادئ التي وضعها كريستوفر ليبينسكي، الكيميائي الحيوي، في عام 1997 [18]. تم تصميم هذه القواعد للمساعدة في توقع احتمالية أن يكون مركب معين قابلاً للاستيعاب الفموي بناءً على خصائصه الفيزيائية والكيميائية. تركز قاعدة الخمسة على السمات الجزيئية المحددة التي تؤثر في الامتصاص والتوزيع والتمثيل والإخراج (ADME) للمركب داخل الجسم. تحدد هذه القاعدة المعايير الرئيسية المرتبطة بقابلية مركب ما للاستيعاب الجيد والنفاذية في الجهاز الهضمي. تشمل هذه المعايير:

1. الوزن الجزيئي MW تقترح القاعدة أن المركبات ذات الوزن الجزيئي أقل من 500 uma.
2. عدد المجموعات المانحة للهيدروجين HBD أقل من 5.
3. عدد المجموعات الساحبة للهيدروجين HBA أقل من 10.
4. معامل التوزيع Log P أقل أو يساوي 5. يقيم هذا المعامل قدرة المركب على الذوبان في الاوساط الدهنية والمائية [19].

تم حساب الوزن الجزيئي (MW) و معامل التجزئة (Log P) ببرنامج Hyperchem v8.03 بالطريقة نصف التجريبية PM3، أما HBA و HBD تم استخراجهما من قاعدة البيانات Pubchem.

### الجدول 7.III: خصائص (Lipinski) لمشتقات البيورين:

عدد المخالفات	HBA	HBD	Log P	MW (Da)	المركب
0	7	4	-1.80	287.28	<b>1</b>
0	7	4	-1.33	289.29	<b>2</b>
0	7	4	-1.26	291.31	<b>3</b>
0	7	4	-1.73	277.28	<b>4</b>
0	7	4	-1.26	281.28	<b>5</b>
0	7	4	-1.33	289.29	<b>6</b>
0	7	4	-1.80	287.28	<b>7</b>
0	7	4	-1.73	277.28	<b>8</b>
0	7	3	-0.33	291.28	<b>9</b>
0	6	3	0.00	307.74	<b>10</b>
0	8	3	-0.44	291.27	<b>11</b>
0	5	4	-1.51	289.29	<b>12</b>
0	6	4	-1.66	290.28	<b>13</b>
0	6	3	0.27	286.34	<b>14</b>
0	5	2	-0.88	247.26	<b>15</b>
0	5	4	-1.88	279.26	<b>16</b>
0	8	3	-0.49	293.26	<b>17</b>
0	8	3	-0.17	274.18	<b>18</b>

## III-4-2. تفسير النتائج:

المركبات التي لا تفي بما لا يقل عن اثنتين من الشروط قد تواجه مشكلات فيما يتعلق بالامتصاص والنفذية. الشرط الثاني والثالث، أساسي لضمان قابلية الذوبان للمركب وقدرته على اختراق الأغشية الخلوية بكفاءة. أما الشرط الرابع يؤكد على الحفاظ على التوازن في القطبية، مما يسمح للمركب بأن يكون قابلاً للذوبان بشكل كافٍ في الأوساط المائية مع القدرة على عبور الأغشية الخلوية [20]. المركبات التي تفي بمعايير قاعدة ليبينسكي من المتوقع نظرياً أن تكون لديها فرص أفضل للحصول على قابلية جيدة للتوافر البيولوجي الفموي، لأنها تمتلك خصائص تساعد على الامتصاص والنفذية. الالتزام بقاعدة ليبينسكي لا يضمن النجاح المطلق أو الفشل التام من حيث القابلية الفموية، لكنه يوفر إرشادات مفيدة لتحديد المركبات التي من المرجح أن تتجح بنسبة أعلى من حيث خصائص الامتصاص والنفذية.

نلاحظ من الجدول أن كل المركبات تستوفي قاعدة الخمسة لليبينسكي (Lipinski's Rule of Five) مما يدل على أنها قد تحمل صفات تُقضي إلى توافر فموي جيد. ومع ذلك، بينما تتحقق هذه المعايير يزيد من احتمالية الامتصاص الجيد عبر الفم، ومع ذلك يوجد عوامل أخرى تتجاوز قاعدة ليبينسكي، مثل عملية الأيض والسمية وتخصص الهدف، والتي تؤثر بشكل كبير على فعالية وتطبيقية المركب. لذا، على الرغم من أن استيفاء قاعدة ليبينسكي هو مؤشر إيجابي، فإن التقييم الشامل لمختلف العوامل البيولوجية والصيدلانية ضروري لتحديد مدى ملاءمة هذه المركبات للاستخدام.

## III-5. دراسة العلاقة الكمية بنية-فاعلية (QSAR) للمركبات الكربونكليوزيدية:

## III-5-1. مقدمة:

In silico هي طريقة تستخدم التقنيات الحاسوبية والمحاكاة لدراسة وتوقع ونمذجة الظواهر البيولوجية أو الكيميائية أو الفيزيائية. تستخدم هذه التقنية بشكل أساسي في البحث الصيدلاني، حيث يهدف إلى اكتشاف الأدوية باستخدام البرمجيات والخوارزميات والنماذج الحاسوبية، تُمثل هذه الطريقة قدرة على محاكاة سلوك الجزيئات، فهم تفاعلاتها مع الأهداف البيولوجية (مثل البروتينات أو الإنزيمات)، وتقييم قدرتها كأدوية محتملة.

في مجال اكتشاف الأدوية، يشمل المنهج *in silico* تقنيات مثل التصميم الجزيئي، تتضمن أساليب *In silico* استخدام المحاكاة الحاسوبية والنمذجة لدراسة الأنظمة والعمليات البيولوجية، وتصميم الأدوية الافتراضية، والعلاقة الكمية بين الهيكل والنشاط (QSAR)، والفحص الافتراضي عالي الأداء (High-performance virtual scanning) والديناميكا الجزيئية، وغيرها [21].

تعتمد هذه الأساليب على خوارزميات الحاسوب، مما يسمح بإجراء تجارب افتراضية ويثبت كفاءتها من حيث التكلفة والوقت مقارنةً بالأساليب التقليدية في المختبر. تجد هذه الأساليب تطبيقات في اكتشاف الدواء، بحوث الأمراض، علم السموم، وعلم الأنظمة البيولوجية.

في مجال اكتشاف الدواء، تساعد *In silico* في فحص المركبات، وتصميم الدواء، وتوقع فعاليته وسميته. كما تساعد في فهم آليات الأمراض [22]، وتحديد مستهدفات الدواء المحتملة، وتوقع تطور المرض أو استجابة العلاج. بالإضافة إلى ذلك، فهي تساعد تقييم سمية المواد الكيميائية، وتصميم مواد كيميائية أكثر أماناً، ونمذجة الأنظمة البيولوجية المعقدة، واستكشاف خصائصها.

### III-5-2. المعطيات التجريبية:

في هذا الجزء من العمل استخدمنا 18 مركباً كربونكليوزيديا السابقة، حيث تم تحديد قيم تركيز المثبط النصفى  $IC_{50}$  الخاصة بها، وتم تحويل هذه القيم إلى اللوغاريتم السالب:  $pIC_{50} = -\log IC_{50}$ . تم استخدام قيم  $pIC_{50}$  كمتغيرات تابعة في نموذج QSAR ثنائي الأبعاد. يهدف استخدام قيم  $pIC_{50}$  في نماذج QSAR إلى إقامة علاقة بين الخصائص الهيكلية التي تمثل في بُعدين 2D-QSAR. لهذه المركبات الكربونكليوزيدية ونشاطها المضاد لفيروس نقص المناعة المكتسبة HIV-1.

\*التركيز المثبط النصفى  $IC_{50}$  [23]:

يشير مصطلح "التركيز المثبط النصفى"  $IC_{50}$  إلى تركيز مادة (مثل دواء أو مثبط) مطلوب لتثبيط وظيفة بيولوجية أو كيميائية حيوية محددة بنسبة 50%. في حين أنه يستخدم بشكل شائع في المختبر (خارج الكائن الحي)، إلا أنه لا يقتصر عليها حصرياً.

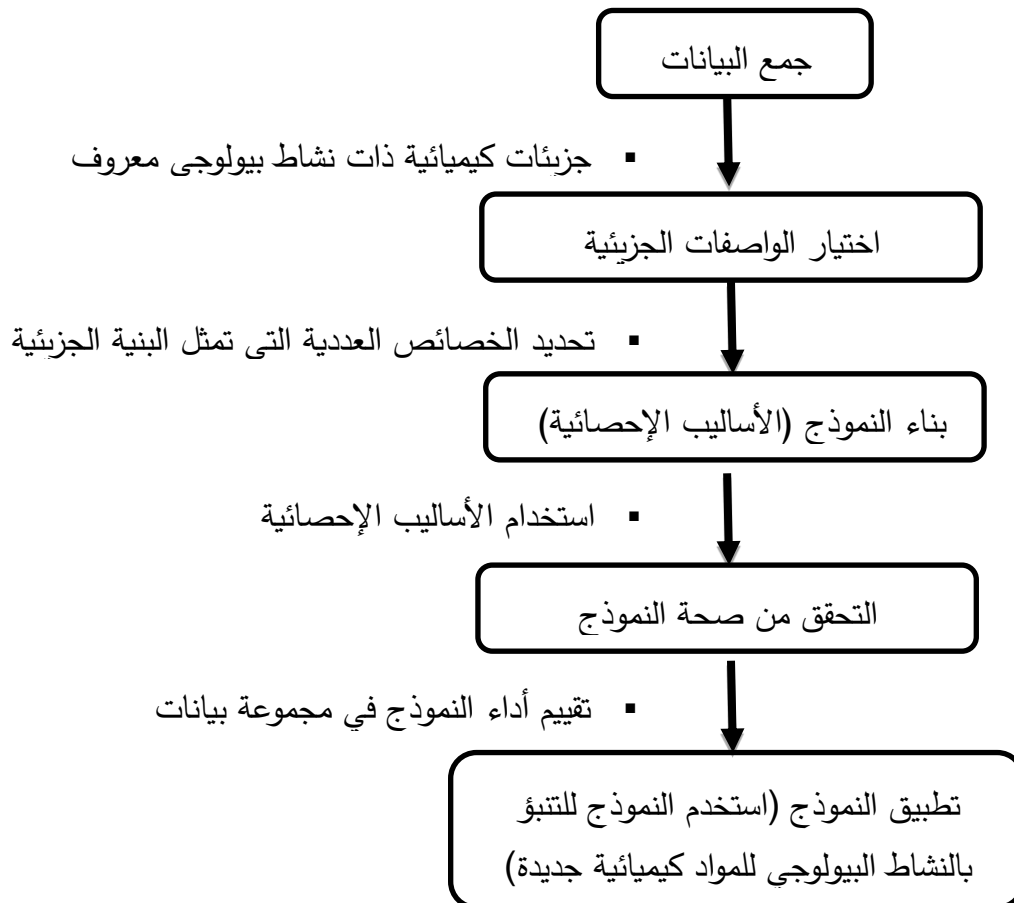
غالباً ما يتم تحديد قيم  $IC_{50}$  من خلال التجارب المعملية، حيث يتم تقييم العلاقة بين التركيز والاستجابة لمادة ما في بيئة خاضعة للرقابة مثل أنبوب اختبار أو مزرعة خلية. تسمح هذه التجارب للعلماء بقياس



التأثيرات المثبطة لمادة ما على هدف محدد. ومع ذلك، يمكن أيضًا تحديد قيم  $IC_{50}$  في بعض الحالات داخل الجسم الحي. تشمل الدراسات في الكائنات الحية، مثل الحيوانات أو البشر، وتهدف إلى فهم كيفية تفاعل المواد داخل النظام البيولوجي. ومع ذلك، قد تستخدم التجارب في الجسم الحي مقاييس أو مصطلحات مختلفة لوصف فعالية مادة ما بدلاً من الاعتماد فقط على قيم  $IC_{50}$ .

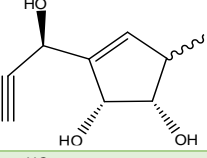
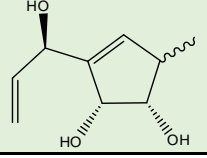
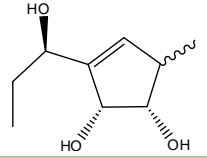
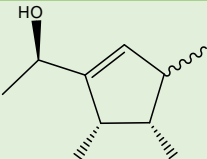
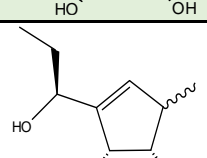
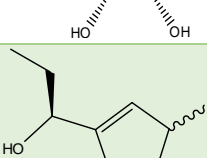
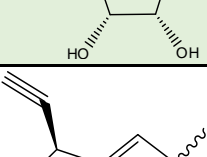
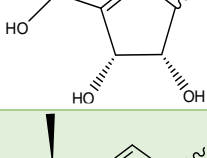
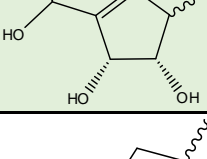
### III-5-3. الخطوات الرئيسية في تحليل QSAR

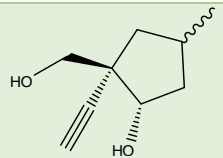
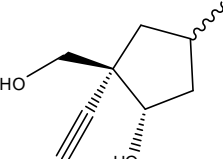
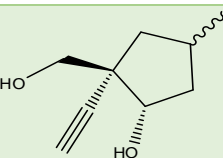
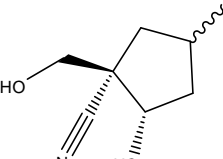
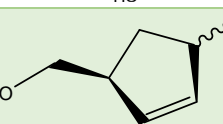

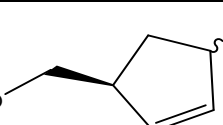
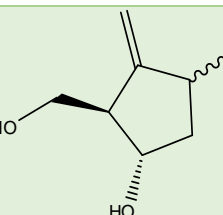
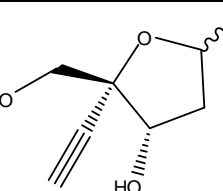
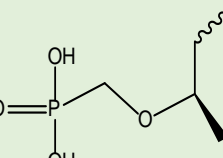
يشمل تحليل QSAR اختيار مجموعة التدريب من المركبات الكيميائية بناءً على آلية عملها ونشاطها البيولوجي المشترك، بشرط ان تكون متماثلة في النواة الأساسية. يتم تقييم النشاط البيولوجي وحساب الواصفات الجزيئية لكل مركب. بعدها نستخدم الأدوات الإحصائية لتطوير نماذج QSAR ، ومن ثم التحقق من صحة النماذج وتطبيقها على التنبؤ بالنشاط البيولوجي للمركبات الجديدة.



الشكل III.6: الخطوات الأساسية في تحليل QSAR

الجدول 8.III: البنية الكيميائية والنشاط البيولوجي التجريبي لمشتقات 9H-purine

R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	المركب
	NH <sub>2</sub>	H	1
	NH <sub>2</sub>	H	2
	NH <sub>2</sub>	H	3
	NH <sub>2</sub>	H	4
	NH <sub>2</sub>	H	5
	NH <sub>2</sub>	H	6
	NH <sub>2</sub>	H	7
	NH <sub>2</sub>	H	8
	NH <sub>2</sub>	F	9

	NH <sub>2</sub>	Cl	10
	NH <sub>2</sub>	F	11
	O	NH <sub>2</sub>	12
	O	NH <sub>2</sub>	13
	 -NH	NH <sub>2</sub>	14
	O	NH <sub>2</sub>	15
	O	NH <sub>2</sub>	16
	NH <sub>2</sub>	F	17
	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	18

يحتوي الجدول 8.III 18 مركب كربونكلوزيدي قيد الدراسة مع التفصيل في المستبدلات R<sub>1</sub> ، R<sub>2</sub> ، R<sub>3</sub>.

III-5-4. تفسير النتائج:

III-5-4-1. الوصفات الجزيئية: قمنا في هذه المرحلة من العمل بحساب الوصفات الجزيئية ل 18 مركب كربونكلويوزيدي، تم جمع قيم  $IC_{50}$  بتركيز بالميكرومول /ل من المراجع، كذلك وقد تم حساب بعض الخصائص بواسطة برنامج Gaussian 09. باستخدام قاعدة الأساس DFT/B3LYP 6-311(d,p). والمتمثلة في طاقات المدارات الحدودية HOMO و LUMO، العزم الثنائي MD و الشحنات الذرية ( $qC_2$ ،  $qN_1$ ،  $qC_3$ ،  $qC_4$ ،  $qC_5$ ،  $qC_6$ ،  $qN_7$ ،  $qC_8$ ،  $qN_9$ ) . كما استخدمنا الخصائص الجزيئية المحسوبة ببرنامج Hyperchem 8.03. نقوم باستخدام الوصفات الجزيئية التي تم حسابها بخاصية QSAR، المتمثلة فيما يلي: السطح الجزيئي (SAG) والوزن الجزيئي (MW)، معامل التجزئة ماء / أوكتانول (Log P)، الاستقطاب (Pol)، طاقة الاماهة (HE)، الانكسارية المولية (MR)، الحجم الجزيئي (MV) والسطح الجزيئي (SAG) [24-27]. والنتائج مدونة في الجدول السابق.

الجدول 9.III: جدول الخصائص الجزيئية المستخدمة لحساب نموذج QSAR

المركب	MV (Å <sup>3</sup> )	SAG (Å <sup>2</sup> )	MW (amu)	(Log P)	HE (Kcal/mol)	Pol (Å <sup>3</sup> )	MR (Å <sup>3</sup> )	pIC <sub>50</sub>
1	799.72	381.21	287.28	-1.8	-19.35	28.23	74.95	4.42[22]
2	812.06	349.87	289.29	-1.33	-21.24	29.15	76.54	5.21[22]
3	818.69	355.77	291.31	-1.26	-18.53	29.34	76.65	5.33[22]
4	772.54	338.08	277.28	-1.73	-21.05	27.5	72.12	5.45[22]
5	819.5	353.76	291.31	-1.26	-16.38	29.34	76.65	4.24[22]
6	811.5	345.39	289.29	-1.33	-20.6	29.15	76.54	4.17[22]
7	796.97	381.59	287.28	-1.8	-21.83	28.23	74.95	3.98[24]
8	771.77	335.68	277.28	-1.73	-20.84	27.5	72.12	4.44[24]
9	788.77	405.58	291.28	-0.33	-15.68	27.7	73.6	6.69[23]
10	831.1	419.04	307.74	0	-17.21	29.72	78.23	6.63[23]
11	768.88	379.32	292.27	-0.44	-19.69	26.98	71.23	5.67[23]
12	807.87	418.08	289.29	-1.51	-18.25	28.29	74.14	5.67[23]
13	782.62	389.27	290.28	-1.66	-21.88	27.58	71.77	5.94[23]
14	857.02	372.52	286.34	0.27	-14.6	30.48	80.33	8.79[24]

8.30[24]	66.17	24.9	-16.51	-0.88	247.26	342.54	709.34	<b>15</b>
6[24]	67.09	25.81	-21.04	-1.8	279.26	316.52	721.03	<b>16</b>
6.67[23]	69.51	26.5	-17.02	-0.49	293.26	399.39	775.64	<b>17</b>
10.39[25]	60.82	21.6	-29.89	-0.17	274.18	342.64	697.73	<b>18</b>

### تتمة الجدول 9.III

MD	E <sub>НОМО</sub>	E <sub>LUMO</sub>	qN1	qC2	qN3	qC4	qC5	qC6	qN7	qC8	qN9	المركب
8.960	-0.210	-0.032	-0.420	0.114	-0.380	0.398	0.333	0.397	-0.759	0.246	-0.655	<b>1</b>
6.544	-0.208	-0.023	-0.429	0.114	-0.370	0.433	0.094	0.417	-0.433	0.313	-0.669	<b>2</b>
6.730	-0.210	-0.014	-0.428	0.114	-0.376	0.427	0.095	0.417	-0.432	0.302	-0.677	<b>3</b>
6.987	-0.210	-0.023	-0.428	0.114	-0.377	0.428	0.096	0.417	-0.437	0.307	-0.674	<b>4</b>
1.811	-0.219	-0.021	-0.426	0.113	-0.375	0.416	0.093	0.417	-0.425	0.264	-0.660	<b>5</b>
6.790	-0.211	-0.033	-0.428	0.114	-0.377	0.427	0.096	0.417	-0.432	0.306	-0.675	<b>6</b>
7.584	-0.211	-0.041	-0.428	0.117	-0.379	0.443	0.093	0.419	-0.427	0.261	-0.649	<b>7</b>
6.970	-0.210	-0.020	-0.428	0.114	-0.377	0.428	0.095	0.417	-0.432	0.307	-0.674	<b>8</b>
5.036	-0.230	-0.031	-0.411	0.462	-0.345	0.440	0.086	0.433	-0.416	0.264	-0.679	<b>9</b>
5.230	-0.225	-0.028	-0.370	0.004	-0.314	0.428	0.095	0.420	-0.422	0.253	-0.686	<b>10</b>
5.371	-0.235	-0.036	-0.408	0.461	-0.356	0.445	0.084	0.433	-0.416	0.272	-0.697	<b>11</b>
7.942	-0.207	-0.007	-0.739	0.699	-0.424	0.455	0.048	0.491	-0.389	0.245	-0.681	<b>12</b>
5.438	-0.212	-0.012	-0.739	0.701	-0.485	0.456	0.049	0.493	-0.386	0.244	-0.682	<b>13</b>
1.720	-0.189	-0.002	-0.488	0.501	-0.425	0.464	0.076	0.444	-0.417	0.259	-0.679	<b>14</b>
6.855	-0.205	-0.007	-0.739	0.697	-0.422	0.456	0.046	0.490	-0.391	0.247	-0.670	<b>15</b>
7.552	-0.207	-0.053	-0.740	0.602	-0.427	0.466	0.051	0.493	-0.391	0.268	-0.675	<b>16</b>
2.813	-0.115	-0.029	-0.724	0.612	-0.765	0.562	0.310	0.403	-0.772	0.213	-0.623	<b>17</b>
13.367	-0.176	-0.060	-0.720	0.611	-0.729	0.572	0.300	0.481	-0.775	0.436	-0.626	<b>18</b>

### III-5-4-2. الانحدار الخطي المتعدد:

استخدمنا الانحدار الخطي المتعدد MLR، لتقييم العلاقة الإحصائية بين المتغيرات المستقلة (الوصفات الفيزيوكيميائية) والمتغير التابع (النشاط البيولوجي). تم إجراء هذا التحليل باستخدام استراتيجية التدرج وتنفيذ مصفوفة ارتباط بيرسون على جميع الوصفات، بواسطة البرنامج الإحصائي (SPSS (V27) لنظام التشغيل ويندوز [28]. تتضمن الاستراتيجية التدرجية عملية تكرارية حيث يتم اختيار أو استبعاد المتغيرات استنادًا إلى أهميتها الإحصائية في توقع المتغير التابع. يهدف النموذج الناتج إلى توفير رؤى

حول كيفية تأثير الوصفات الفيزيوكيميائية على الأنشطة البيولوجية، أهمية المتغيرات، وتقييم النموذج، وتفسير النتائج.

### III-5-4-3. التحقق من صلاحية نموذج QSAR:

من أجل التحقق من صلاحية القدرة التنبؤية لنماذج QSAR المتحصل عليها تم استخدام تقنية التقاطع بطريقة "LOO" من خلال المعاملات الاحصائية التالية:

Model	PRESS	SSY	PRESS/SSY	S <sub>PRESS</sub>	R <sup>2</sup> <sub>CV</sub>	R <sup>2</sup> <sub>adj</sub>	6PE
1	5.35	50.72	0.105	0.64	0.85	0.862	0.1

$$\text{Log}(1/\text{IC}_{50}) = \text{pIC}_{50} = 8.258 + 1.397 \text{ Log P} - 0.045 \text{ MW} + 12.318 \text{ qC}_4 + 14.711 \text{ qC}_6 .$$

$$n=18, F=27.64, Q=R^2=0.85$$

تمثل n عدد المركبات المدروسة، F معامل فيشر، تشير قيم F العالية إلى أن النموذج الكلي ذو دلالة إحصائية. لتحديد ما إذا كانت قيمة F ذات دلالة إحصائية، يتم مقارنتها بالقيمة الحرجة من جدول التوزيع F، بناءً على درجات حرية البسط والمقام، وعلى المستوى الدلالي المختار (غالبًا ما يكون 0.05 أو 5%) [29]. يُمثل معامل التحديد R<sup>2</sup> نسبة التباين في المتغير التابع الذي يمكن التنبؤ به من المتغيرات المستقلة. قيمة تتراوح بين 0 و 1، حيث يشير 1 إلى تناسب تام. في العادة ليكون النموذج صالحًا يجب أن يكون معامل التحديد (R<sup>2</sup> > 0.6) [30]. حيث يتم تضمين أو استبعاد المتغيرات استنادًا إلى الدلالة الإحصائية. وذلك الحصول على نموذج يتمتع بمعاملات إحصائية جيدة، غالبًا عن طريق إضافة أو إزالة المتغيرات بشكل تكراري وفحص تأثير ذلك على أداء النموذج.

لكي يكون نموذج QSAR مقبولًا وصالحًا ل يجب أن تكون قيمة PRESS/TSS أقل من 0.4 وهنا النتائج تتوافق مع هذا الشرط (0.105)، القيم المرتفعة ل R<sup>2</sup><sub>CV</sub> و R<sup>2</sup><sub>adj</sub> هي معيار أساسي لتحديد كفاءة النموذج، وقد حصلنا على (0.85) و (0.862)، المعيار S<sub>PRESS</sub> هو الذي يفسر فرق الخطأ في التنبؤات، كما يشير إلى أن النموذج له قيم متبقية صغيرة بين النشاط التجريبي و المتوقع، حيث أن قيمته جاءت مساوية إلى (0.64) وهي قيمة جيدة حيث القيمة المثالية له هي (0.4) [31]. إن القيم المتبقية والذي يعود إلى الفرق بين القيم التجريبية والمتوقعة ل pIC<sub>50</sub> يعود إلى الخطأ في القياسات التجريبية أو نقص في النموذج، كما أن توزيع المخلفات على جانبي المحور السيني يشير إلى عدم وجود أخطاء

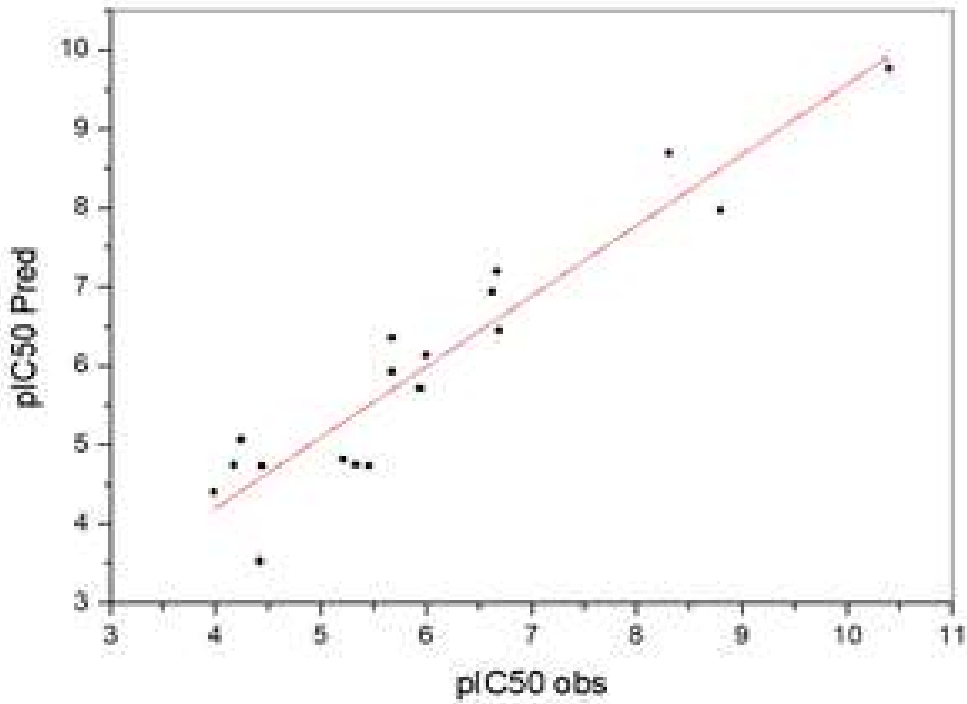
منهجية. أما خطأ التنبؤ بمعامل الارتباط PE (Predicted Error) فهو معامل اخر يستعمل لتحديد قوة التنبؤ للنموذج المقترح حيث حقق الشرط:

$$(r = Q = R^2_{cv} > 6PE) (0.85 > 0.1) \text{ مما يشير الى قدرة تنبؤ عالية [32].}$$

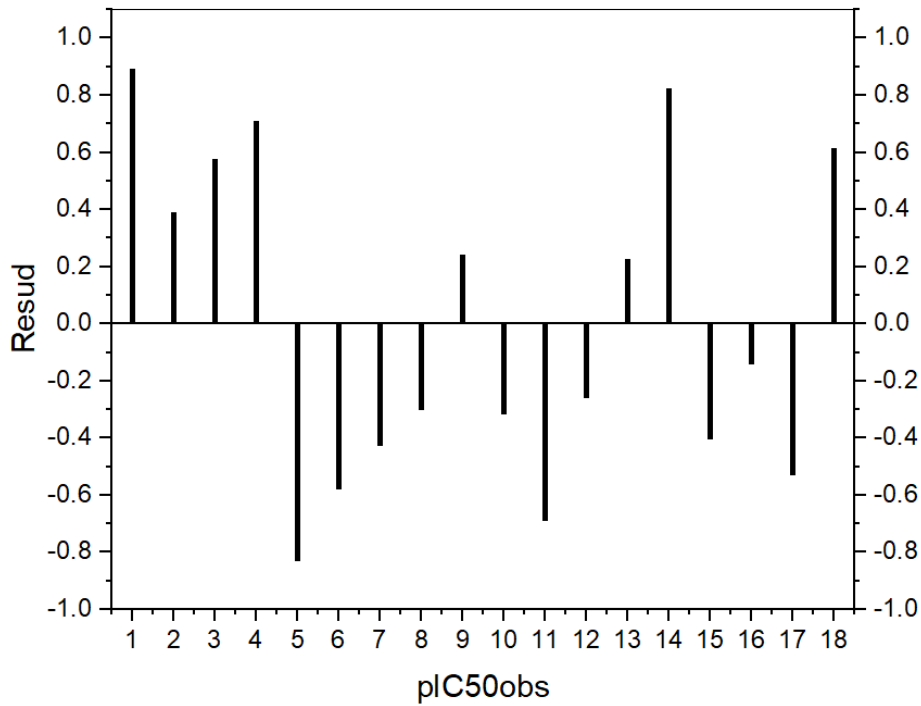
الجدول 10.III: قيم  $pIC_{50}$  التجريبية والمتوقعة والمتبقية لمشتقات الكربونكليوزيدية.

المركب	$pIC_{50}$ obs	$pIC_{50}$ Pred	Resud
1	4.42	3.52906	0.89094
2	5.21	4.82031	0.38969
3	5.33	4.75309	0.57691
4	5.45	4.74162	0.70838
5	4.24	5.06997	-0.82997
6	4.17	4.74641	-0.57641
7	3.98	4.40700	-0.42700
8	4.44	4.74162	-0.30162
9	6.69	6.44910	0.24090
10	6.63	6.94621	-0.31621
11	5.67	6.35748	-0.68748
12	5.67	5.92849	-0.25849
13	5.94	5.71604	0.22396
14	8.79	7.96752	0.82248
15	8.30	8.70180	-0.40180
16	6.00	6.14066	-0.14066
17	6.67	7.19769	-0.52769
18	10.39	9.77592	0.61408

إن حساب الفرق القيم المتوقعة المسجلة  $pIC_{50}$  pred والقيم التجريبية  $pIC_{50}$  o، للنشاط البيولوجي للمركبات الكربونكليوزيدية تعتبر طريقة لتقدير القدرة التنبؤية للنماذج المطورة وترجع هذه المتبقيات الى الارتياح في القياس التجريبي ومن ناحية أخرى الى نقائص النموذج، لذلك اذا كان النشاط المتوقع أقرب الى النشاط التجريبي فإن النموذج تكون له قابلية التطبيق. الجدول التالي يمثل البواقي.



الشكل 7.III: تمثيل القيم التجريبية للنشاط البيولوجي  $pIC_{50}$  بدلالة القيم المتوقعة



الشكل 8.III: الارتباط بين القيم التجريبية و القيم المتبقية للنشاط البيولوجي  $pIC_{50}$ .



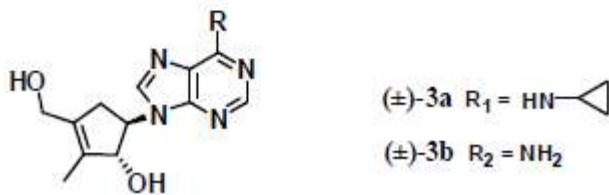
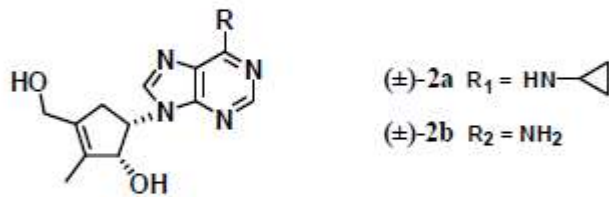
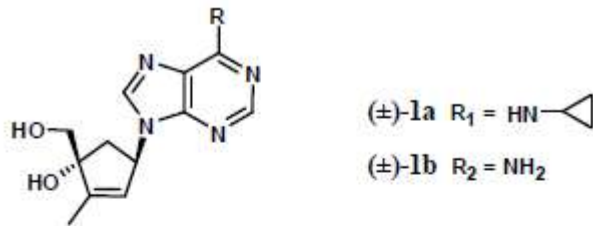
الجدول III.11: مصفوفة الارتباط الخطي.

	p IC50	Log P	MW	qC4	qC6
p IC50	1.00				
Log P	0.662	1.00			
MW	-0.311	0.271	1.00		
qC4	0.690	0.358	-0.131	1.00	
qC6	0.521	-0.023	-0.430	0.339	1.00

يعبر المعامل السالب لـ MW أنه بزيادة الحجم الجزيئي، فإن p IC<sub>50</sub> تتناقص قيمتها، وبالتالي فإن التركيز المثبط النصفى IC<sub>50</sub> يزداد، ومعناه أنه نحتاج الى تركيز أكثر للدواء لزيادة فاعليته، ومنه يجب مراعاة السمية أيضاً، حيث يمكن أن يؤدي ارتفاع التركيز إلى زيادة في السمية، مما يقلل من الاستفادة المحتملة من الدواء.

إن زيادة حجم جزيئات الدواء يمكن أن تؤثر على قدرتها على اختراق أغشية الخلايا. الجزيئات الأكبر حجماً تواجه صعوبة أكبر في عبور أغشية الخلايا بسبب بنية الدهون في تلك الأغشية. الأدوية التي تنوب في الدهون تتسلل بسهولة، بينما تواجه الجزيئات الأكبر والمحبة للماء صعوبات. لكن العلاقة بين حجم الدواء واختراق الخلية معقدة وتعتمد على الخصائص الفريدة للدواء وطبيعة الخلية. قد يكون تعديل جزيئات الدواء مثل إضافة مجموعات وظيفية معينة، لتحسين خصائصها الفارماكوكينيتية والفارماكوديناميكية (Pharmacokinetics and pharmacodynamics)، مما يعزز قابلية اختراقها للأغشية بينما يتم الحفاظ على أو تعزيز تأثيراتها العلاجية. وقد يكون حلاً لتعزيز اختراقها للأغشية دون التأثير على فعاليتها داخل الخلية. الباحثون يعملون على تصميم أدوية بخصائص مثلى لضمان امتصاصها ونشاطها العلاجي [33]. من جدول مصفوفة الارتباط يتبين لنا أن الحجم الجزيئي MW يرتبط ارتباطاً عكسياً بالنشاط البيولوجي المضاد لفيروس المناعية بنسبة 31.1%. أما Log P، qC<sub>4</sub> و qC<sub>6</sub> فترتبط به ارتباطاً طردياً بالنشاط البيولوجي، حيث سجلنا أكبرها لـ qC<sub>4</sub> بنسبة 69%.

### III-4-4-5. اختبار قوة النموذج QSAR على مجموعة بيانات خارجية



أخذت هاته المركبات الستة من مذكرة دكتوراه [34] وهي مركبات محضرة في المخبر تم حساب  $IC_{50}$  بتطبيق النموذج و سجلنا القيم التالية :

المركب	(±)-1a	(±)-1b	(±)-2a	(±)-2b	(±)-3a	(±)-3b
$IC_{50}(\mu\text{g/mL})$	5.55	0.96	1.44	0.971	0.179	0.0913

### III-4-4-5. خلاصة:

إن تحليل العلاقة الكمية بين البنية والنشاط QSAR الذي أجري في هذه الدراسة، وذلك الكشف عن تأثيرات البنية الجزيئية للمركبات الكربونكليوزيدية مشتقات (9H-purine) على النشاط البيولوجي. حيث تم تحديد العديد من العوامل الفيزيائية والكيميائية، وأبرزها  $\text{Log P}$ ،  $\text{MW}$ ،  $qC4$  و  $qC6$ ، كعوامل حاسمة في تحديد النشاط المضاد HIV-1 لهذه المركبات.

وقد نجحت نتائج التحليل في تقديم نموذج للتنبؤ بالنشاط المثبط HIV-1 لهذه الفئة من الجزيئات. تم دعم موثوقية النموذج من خلال حساب الفرق بين القيم التجريبية والنظرية المحسوبة بواسطة النموذج، وقيم  $R^2_{cv}$  و  $R^2_{adg}$ . تشير هذه المؤشرات إلى قدرة تنبؤية قوية، وبتطبيق النموذج على بيانات جديدة المتمثلة في المركبات الستة المتمثلة في: **1a**-(±) ، **1b**-(±) ، **2a**-(±) ، **2b**-(±) ، **3a**-(±) ، **3b**-(±) ، أعطى النموذج قيم معقولة لـ  $IC_{50}$ ، مما يعني أن نموذج QSAR المطور يمكنه التنبؤ بشكل فعال بالنشاط المضاد لفيروس نقص المناعة. وذلك لمكافحة هذه العدوى الفيروسية الصعبة. بحيث يمكن الاعتماد عليه كنهج عملي وفعال في تصميم وتحسين المركبات الجديدة المضادة للإيدز.

## مراجع الفصل الثالث:

1. Maseras, F., & Morokuma, K. (1995). IMOMM: A new integrated ab initio+ molecular mechanics geometry optimization scheme of equilibrium structures and transition states. *Journal of Computational Chemistry*, 16(9), 1170-1179.
2. Wang, Z., Wang, F., Su, C., & Zhang, Y. (2013). Computer simulation of polymer delivery system by dissipative particle dynamics. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, 10(10), 2323-2327.
3. Wu, B., Kong, X., Cao, Z., Pan, Y., Ren, Y., Li, Y., ... & Lv, F. (2013). Structural characterization and statistical modeling of nanopptide collision cross-sections in ion mobility spectrometry. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, 10(10), 2403-2410.
4. Katritzky, A. R., Lobanov, V. S., & Karelson, M. (1995). QSPR: the correlation and quantitative prediction of chemical and physical properties from structure. *Chemical Society Reviews*, 24(4), 279-287.
5. Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry*, 45(12), 2615-2623.
6. HyperChem, R. (2005). 7.51 for Windows—Molecular Modeling System. *Hypercube, USA*.
7. Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Fox, D. J. (2009). Gaussian 09, Revision D. 01, Gaussian, Inc., Wallingford CT. *See also: URL: <http://www.gaussian.com>*.
8. Jensen, F. (2017). *Introduction to computational chemistry*. John wiley & sons.
9. Broomhead, J. M. (1951). The structures of pyrimidines and purines. IV. The crystal structure of guanine hydrochloride and its relation to that of adenine hydrochloride. *Acta Crystallographica*, 4(2), 92-100.
10. Belaidi, S., Melkemi, N., & Bouzidi, D. (2012). Molecular geometry and structure-property relationships for 1, 2-dithiole-3-thione derivatives. *Int. J. Chem. Res*, 4, 134-139.
11. Wold, E. A., Chen, J., Cunningham, K. A., & Zhou, J. (2018). Allosteric modulation of class A GPCRs: targets, agents, and emerging concepts. *Journal of medicinal chemistry*, 62(1), 88-127.
12. Johnson, T. W., Gallego, R. A., & Edwards, M. P. (2018). Lipophilic efficiency as an important metric in drug design. *Journal of medicinal chemistry*, 61(15), 6401-6420.
13. Vistoli, G., Pedretti, A., & Testa, B. (2008). Assessing drug-likeness—what are we missing?. *Drug discovery today*, 13(7-8), 285-294.

14. Borchardt, R. (2004). Scientific, educational, and communication issues associated with integration and applying drug-like properties in drug discovery. *Pharmaceutical profiling in drug discovery for lead selection*.
15. Barcellos, G. B., Pauli, I., Caceres, R. A., Macedo Timmers, L. F. S., Dias, R., & de Azevedo Jr, W. F. (2008). Molecular modeling as a tool for drug discovery. *Current drug targets*, 9(12), 1084-1091.
16. Hussain, N., Jaitley, V., & Florence, A. T. (2001). Recent advances in the understanding of uptake of microparticulates across the gastrointestinal lymphatics. *Advanced drug delivery reviews*, 50(1-2), 107-142.
17. Kier, L. (2012). *Molecular orbital theory in drug research* (Vol. 10). Elsevier.
18. B Fernandes, T., CF Segretti, M., C Polli, M., & Parise-Filho, R. (2016). Analysis of the applicability and use of lipinskis rule for central nervous system drugs. *Letters in Drug Design & Discovery*, 13(10), 999-1006.
19. Jalali-Heravi, M., & Kyani, A. (2004). Use of computer-assisted methods for the modeling of the retention time of a variety of volatile organic compounds: a PCA-MLR-ANN approach. *Journal of chemical information and computer sciences*, 44(4), 1328-1335.
20. Rouahna, Y., Belaidi, S., Harkati, D., & Kerassa, A. (2015). Qualitative QSAR Studies, Electronic Structure, Drug Likeness of 1, 2-Dithiole-3-One Derivatives. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, 12(11), 4233-4241.
21. Hemmerich, J., & Ecker, G. F. (2020). In silico toxicology: From structure–activity relationships towards deep learning and adverse outcome pathways. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 10(4), e1475.
22. Zhang, X., Wu, F., Yang, N., Zhan, X., Liao, J., Mai, S., & Huang, Z. (2022). In silico methods for identification of potential therapeutic targets. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, 1-26.
23. Gutierrez, M. M. A. V. (2022). Blood Glucose Lowering Activity of the Terpenoid–Phenol Extract from The Pulp of Crescentia Cujete.
24. Daelemans, D., Vandamme, A. M., Shuto, S., Matsuda, A., & Clercq, E. D. (1998). Stereospecificity of 6'-C-Neplanocin A Analogues as Inhibitors of S-Adenosylhomocysteine Hydrolase Activity and Human Immunodeficiency Virus Replication. *Nucleosides & nucleotides*, 17(1-3), 479-486.
25. Alexandre, F. R., Rahali, R., Rahali, H., Guillon, S., Convard, T., Fillgrove, K., ... & Raheem, I. T. (2018). Synthesis and antiviral evaluation of carbocyclic nucleoside analogs of

- nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor MK-8591 (4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine). *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(20), 9218-9228.
26. Alexandre, F. R., Rahali, R., Rahali, H., Guillon, S., Convard, T., Fillgrove, K., ... & Raheem, I. T. (2018). Synthesis and antiviral evaluation of carbocyclic nucleoside analogs of nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor MK-8591 (4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine). *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(20), 9218-9228.
27. Takamatsu, Y., Tanaka, Y., Kohgo, S., Murakami, S., Singh, K., Das, D., ... & Mitsuya, H. (2015). 4'-modified nucleoside analogs: Potent inhibitors active against entecavir-resistant hepatitis B virus. *Hepatology*, 62(4), 1024-1036.
28. Carter, J. (2021). Developing a future pipeline of applied social researchers through experiential learning: The case of a data fellows programme. *Statistical Journal of the IAOS*, 37(3), 935-950.
29. Dermeche, K., Tchouar, N., Belaidi, S., & Salah, T. (2015). Qualitative Structure-Activity Relationships and 2D-QSAR Modeling of TNF- $\alpha$  Inhibition by Thalidomide Derivatives. *Journal of Bionanoscience*, 9(5), 395-400.
30. Almi, Z., Belaidi, S., Lanez, T., & Tchouar, N. (2014). Structure Activity Relationships, QSAR Modeling and Drug-like calculations of TP inhibition of 1, 3, 4-oxadiazoline-2-thione Derivatives. *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy*, 18, 113-124.
31. Podunavac-Kuzmanović, S. O., Cvetković, D. D., & Barna, D. J. (2009). QSAR analysis of 2-amino or 2-methyl-1-substituted benzimidazoles against *Pseudomonas aeruginosa*. *International journal of molecular sciences*, 10(4), 1670-1682.
32. Srivastava, A. K., & Shukla, N. (2013). Quantitative structure activity relationship (QSAR) studies on a series of imidazole derivatives as novel ORL1 receptor antagonists. *Journal of Saudi Chemical Society*, 17(3), 321-328.
33. Tozer, T. N., & Rowland, M. (2006). *Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins
34. Douadi, A., Brémond, P., Lanez, T., Pannecouque, C., & Audran, G. (2011). Stereocontrolled Synthesis and Biological Evaluation of Novel Carbocyclic Nucleosides Analogues of Neplanocin F and Abacavir. *Synlett*, 2011(01), 111-115.

# خلاصة عامة

## خلاصة عامة:

تم في هذا العمل استخدام طرق النمذجة الجزيئية لدراسة المركبات الكربونكلوزيدية، و التي تعتبر مضادات فيروسية لها نشاط بيولوجي ضد فيروس فقدان المناعة المكتسبة من النوع الأول (HIV-1)، في البداية قمنا بدراسة الخصائص الفيزيوكيميائية لجزيء 9H-purine الذي يمثل البنية الأساسية لهذه المركبات، بقاعدة الأساس ab initio HF/6-311G (d, p) وقاعدة الأساس من دالة الكثافة الوظيفية DFT B3LYP/6-311G(d,p). تصنف هذه القواعد من طرق ميكانيكا الكم لبرنامج Gaussian 09. سجلنا بواسطة DFT B3LYP/6-311G(d,p) نتائج مقارنة بين القيم النظرية و التجريبية لقيم أطوال الروابط وقياس الزوايا الثلاثية، مقارنة Ab initio HF/6-311G(d, p).

بمنطلق ان DFT B3LYP/6-311G(d,p) قاعدة الأساس المفضلة، تم اجراء أغلب الحسابات بها، تحديدا على البنية الأساسية 9H-purine ودراسة الأثر المانح والساحب عليها، مكننا هذا الحساب من التنبؤ وفهم تعقيدات التفاعلات الكيميائية داخل نظام البيورين، مما يوفر رؤى قيمة حول مستويات النشاط وديناميكيات نقل الإلكترون داخل هاته المركبات. من خلال حساب الخصائص الإلكترونية والطاقوية (LUMO/HOMO)، شحن مليكان وعزم ثنائي قطب. تبين بعدها أن المركب A8 من السلسلة الأولى يعتبر نكليوفيل قوي (قاعدة ناعمة) وذلك بأعلى فجوة طاقة  $\Delta E = 0.195 \text{ eV}$ . بينما المركب B8 أعتبر كإلكتروفيل قوي (حمض ناعم) وذلك بأدنى فجوة طاقة  $\Delta E = 0.117 \text{ eV}$ . والجدير بالذكر أن البدائل المانحة رفعت طاقة HOMO مع تقليل طاقة LUMO، في حين أظهرت البدائل الساحبة تأثيرات معاكسة.

بعدها تمت دراسة العلاقة بين البنية الكيميائية والخصائص (SPR) للمركبات الكربونكلوزيدية الثمانية عشر، سعيا إلى كشف العلاقة بين سماتها الهيكلية وخصائصها الفيزيائية، وتفاعلاتها الكيميائية، تم إجراء الحسابات بعض الخصائص بواسطة برنامج Hyperchem 8.03 على سبيل المثال: Log P، معامل الاستقطاب، الانكسارية المولية، الحجم والسطح الموليين وطاقة التمييه. هذه الخصائص تمكنا من التنبؤ بفعالية الدواء وقدرته على النفاذية في الأغشية الخلوية. تتوافق هذه النتائج مع المبادئ الأساسية في تصميم الأدوية، ولا سيما قاعدة ليبينسكي، التي تؤكد على أهمية واصفات جزيئية محددة في التنبؤ بالتوافر الحيوي عن طريق الفم والسلوك الحركي الدوائي.

إن تطبيق قواعد ليبينسكي على المركبات الكربونكلوزيدية قيد دراستنا، قد وفر الثقة في إمكانية توافرها البيولوجي عن طريق الفم دون عوائق. أخيراً، من خلال التحليلات الدقيقة للعلاقة بين البنية والنشاط



الكمي QSAR حيث تم استخدام النموذج الإحصائي للتنبؤ بالتركيز المثبط النصف الأقصى ( $IC_{50}$ ) لهذه الأدوية المضادة للفيروسات، التي تم التحقق من صحتها من خلال المعلمات الإحصائية كمعامل الارتباط ( $R^2 = 0.85$ )، وأكد هذا النموذج، موثوقيته وإمكانية توجيه جهود تطوير الأدوية التي تستهدف علاج فيروس نقص المناعة المكتسبة.

**التوصيات:** نوصي بدورنا وعلى ضوء النتائج التي حصلنا عليها من هذه الدراسة النظرية لهاته المركبات الكربونكليوزيدية و المتمثلة في :

1. استخدم برامج الالتحام الجزيئي Molecular docking مثل AutoDock Vina أو Schrödinger Suite لإجراء فحص افتراضي ودراسات التحام مركبات الكربونكليوزيدية التي تم توليفها في المختبر مع البروتينات الفيروسية ذات الصلة أو الإنزيمات المعنية بتكاثر HIV-1.

2. دراسة الآثار التآزيرية المحتملة للبروبيوتيك او بما تسمى المعززات الحيوية في تعزيز فعالية مضادات الفيروسات الكربونكليوزيدية ضد HIV-1 ، وذلك بإجراء تجارب في المختبر باستخدام نماذج من الخلايا المصابة ب HIV-1 لتقييم التأثيرات المشتركة للبروبيوتيك والمضادات الفيروسية على التكاثر الفيروسي والاستجابة المناعية. وذلك لاستكشاف عدة آليات مثل تعديل تركيب البكتيريا النافعة في الجهاز الهضمي، وتعزيز المراقبة المناعية، أو النشاط المضاد مباشرة للبروبيوتيك ضد HIV-1.

3. بالنسبة لنموذج QSAR يجب استخدام نماذج إحصائية متقدمة لتحسين توقعات التركيز التثبيطي النصفي  $IC_{50}$  للمضادات الفيروسات الكربونكليوزيدية، وذلك بإدخال المزيد من المتغيرات الجزيئية والخصائص الفيزيوكيميائية المستمدة من النمذجة الجزيئية والبيانات التجريبية لتحسين دقة نماذج التحليل العلاقة الفعالية-البنية.

4. الاستفادة من الرؤى المستمدة من النمذجة الجزيئية وتحليل العلاقة QSAR و Docking لتوجيه تصميم العقاقير العقلاني و إنتاج مضادات الفيروسية الكربونكليوزيدية بفعالية محسنة وانتقائية وخصائص دوائية. و ذلك بالتعاون مع الكيميائيين الدوائيين والصيادلة لترجمة النتائج الحاسوبية إلى استراتيجيات تطوير العقاقير التجريبية المستهدفة لعلاج HIV-1.

هذه التوصيات تدمج بين النهج الحاسوبي النظري والتجريبي للتقدم والتحسين في تطوير مضادات الفيروسية الكربونكليوزيدية لمكافحة عدوى HIV-1.

الملاحق

## الملاحق (أ)

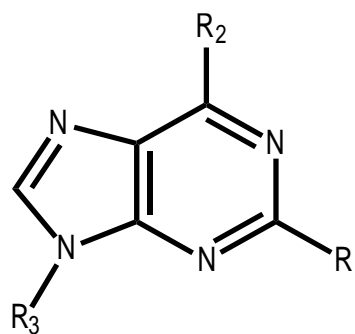
المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO لمشتقات 9H-purine للسلسلة 01

المستبدلات المانحة (GaussView 6.0)

المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO لمشتقات 9H-purine للسلسلة 01

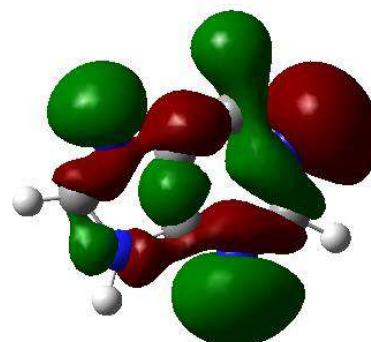
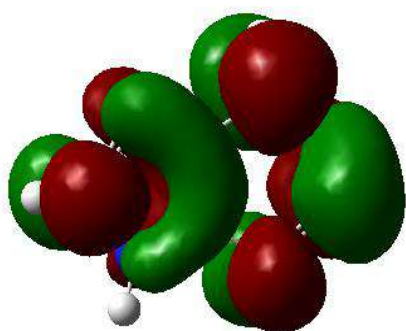
المستبدلات المانحة (GaussView 6.0)

- A1. R1= R2= R3 = H
- A2. R1=CH3, R2=R3=H
- A3. R1=R3=H, R2=CH3
- A4. R1=R2=H, R3=CH3
- A5. R1=R2=CH3, R3=H
- A6. R1= R3=CH3, R2=H
- A7. R1=H, R2=R3=CH3
- A8. R1= R2= R3=CH3

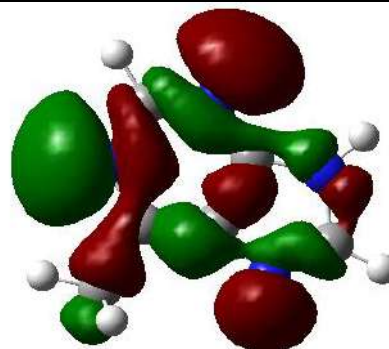
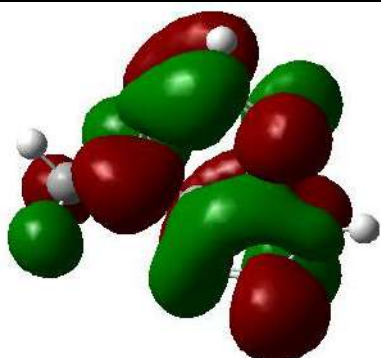


LUMO

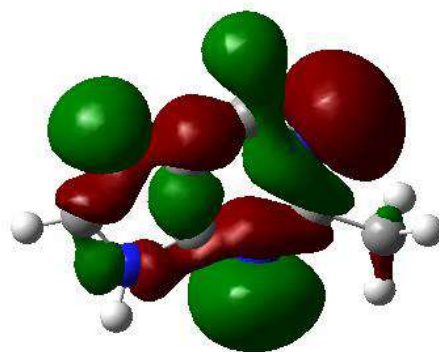
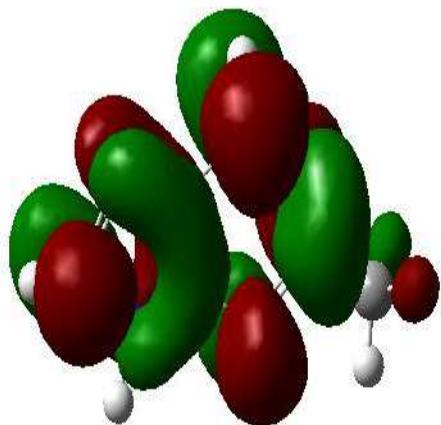
HOMO



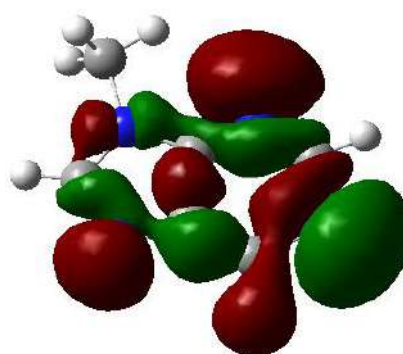
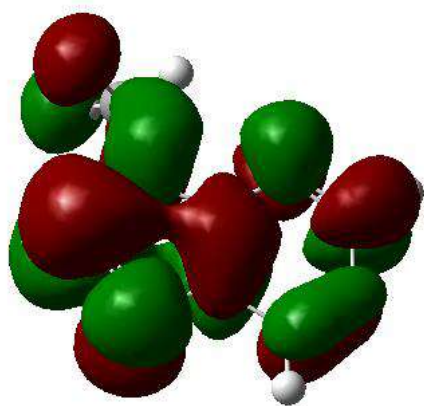
A1



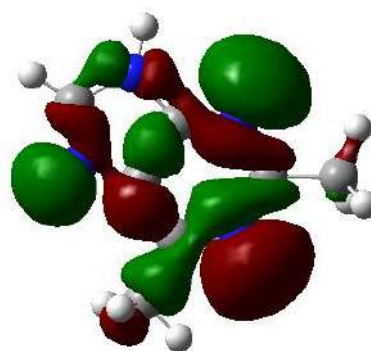
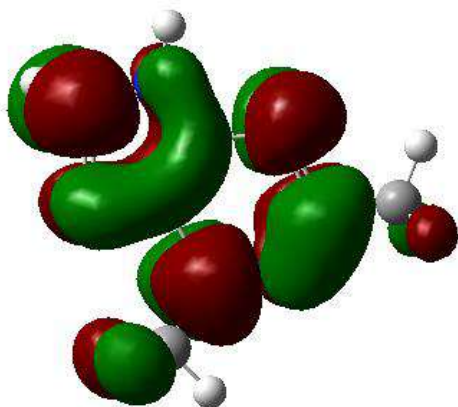
A2



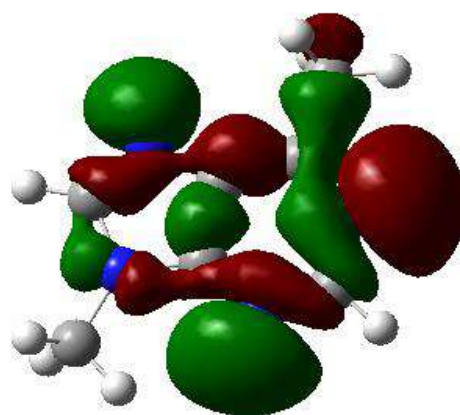
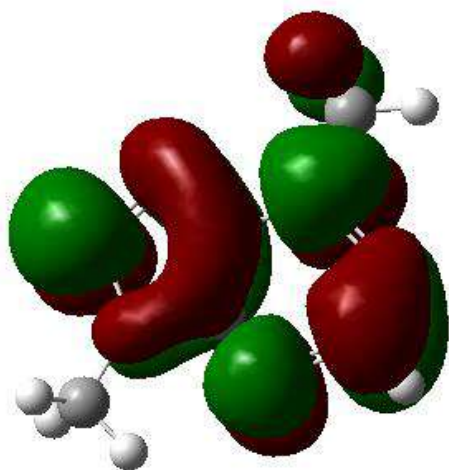
A3



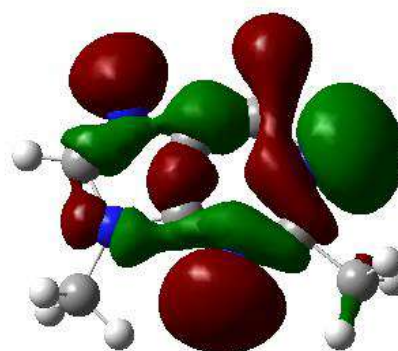
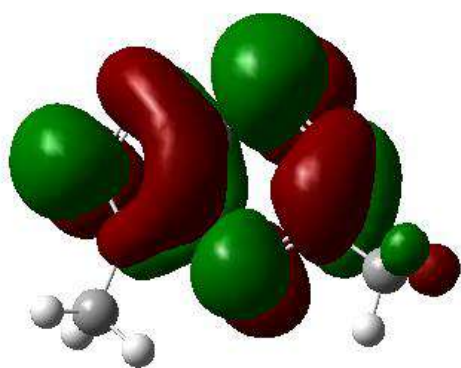
A4



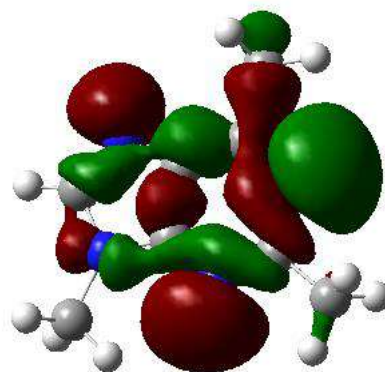
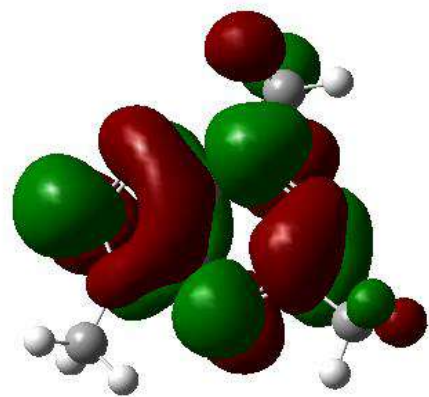
A5



A6



A7



A8

## الملاحق (ب)

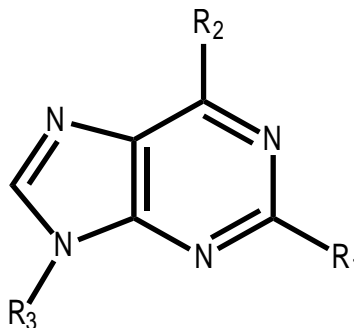
المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO لمشتقات 9H-purine للسلسلة 02

المستبدلات الساحبة (GaussView 6.0)

المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO لمشتقات 9H-purine للسلسلة 02

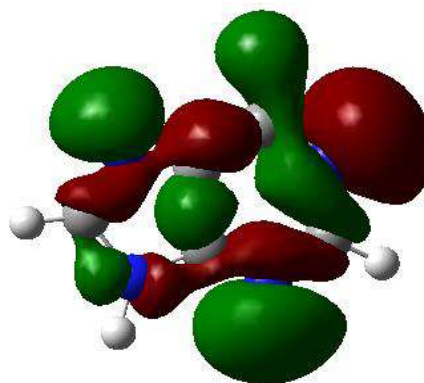
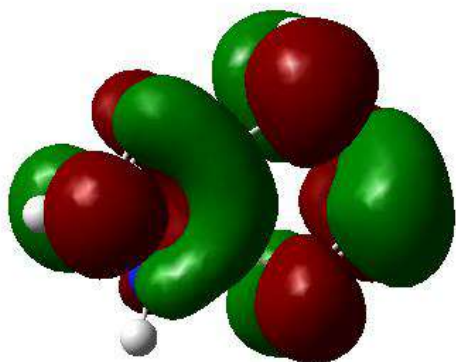
(GaussView 6.0) المستبدلات الساحبة

- B1. R1= R2= R3 = H
- B2. R1=Cl, R2=R3=H
- B3. R1=R3=H, R2=Cl
- B4. R1=R2=H, R3=Cl
- B5. R1=R2=Cl, R3=H
- B6. R1= R3=Cl, R2=H
- B7. R1=H, R2=R3=Cl
- B8. R1= R2= R3=Cl

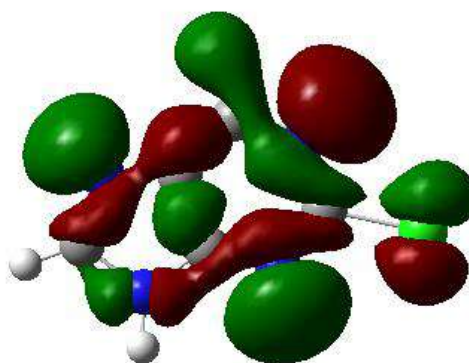
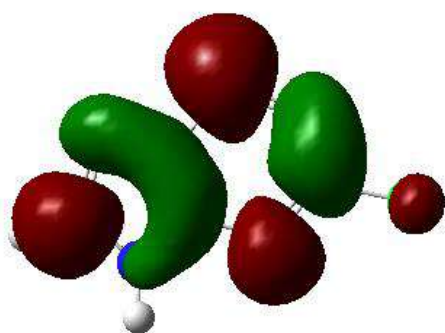


LUMO

HOMO

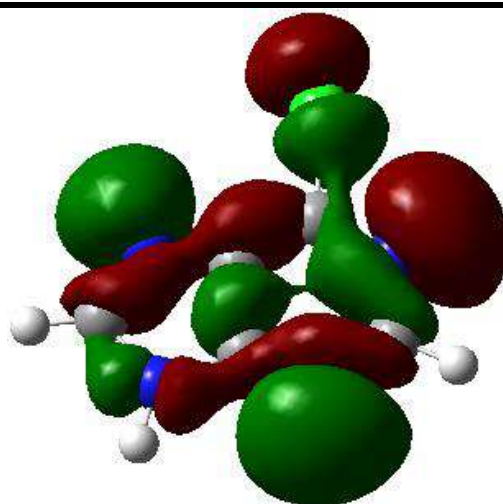
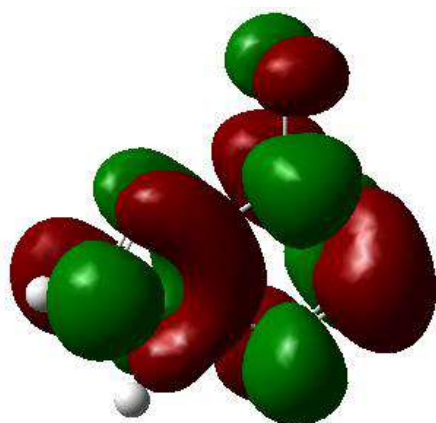


B1

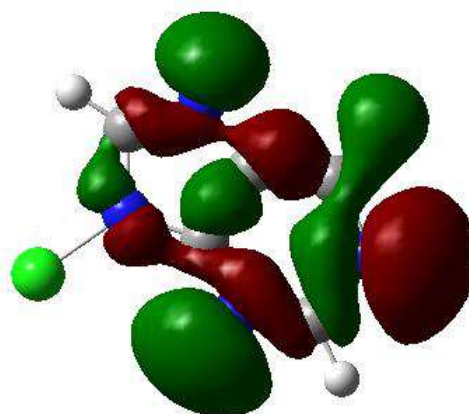
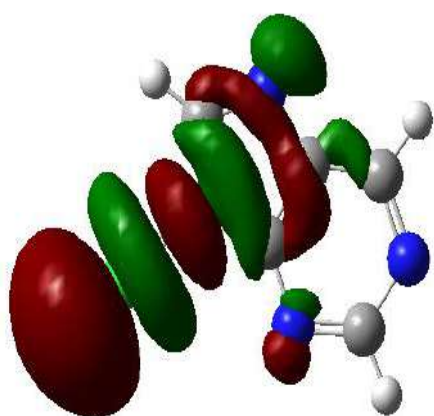


B2

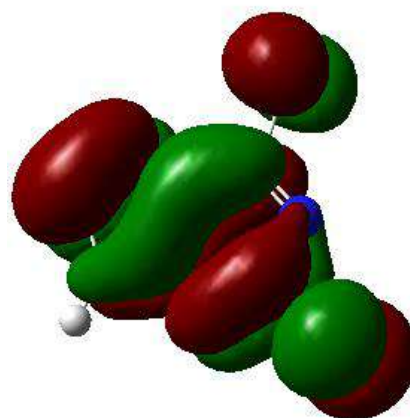
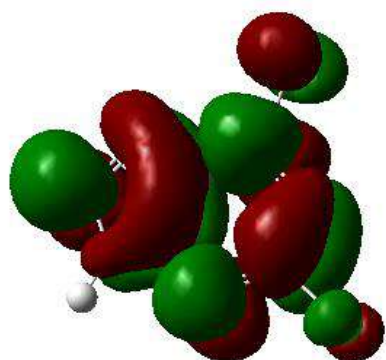




B3

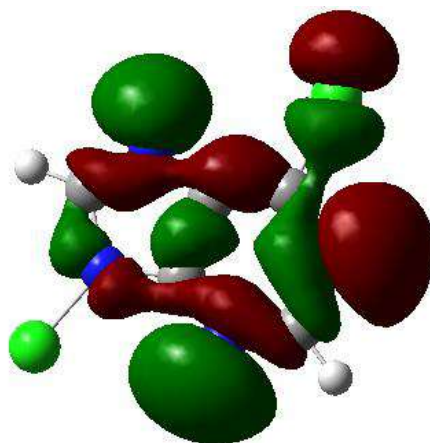
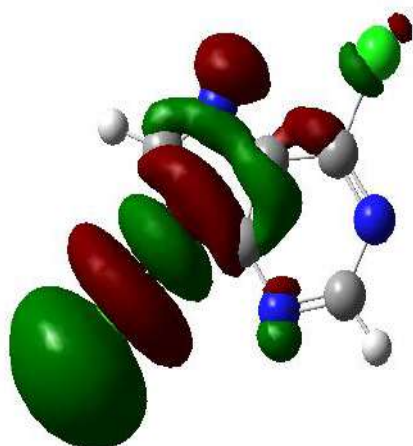


B4

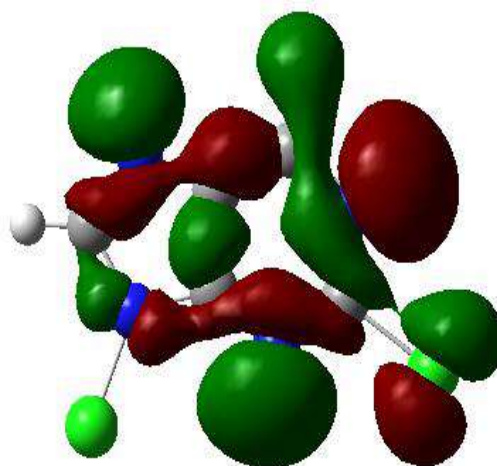
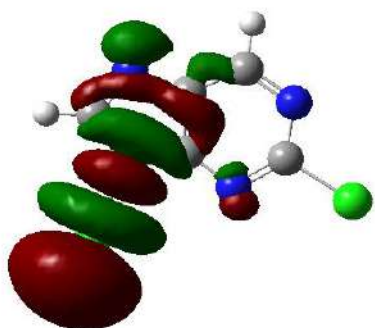


B5

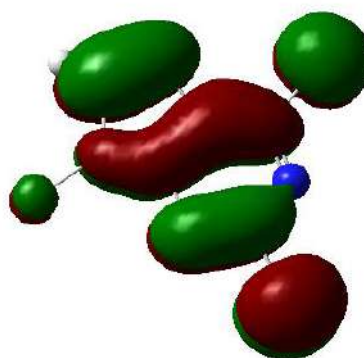
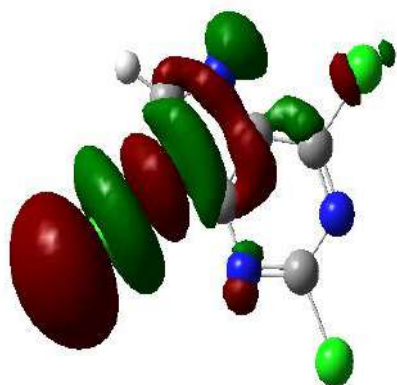
---



B6



B7

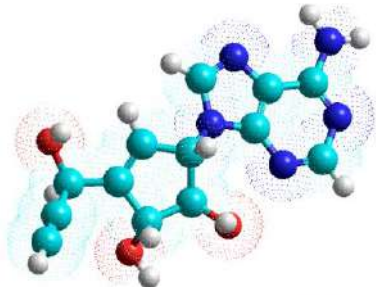


B8

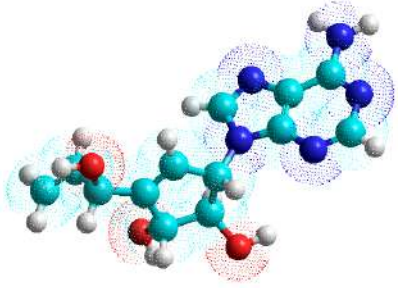
## الملاحق (ج)

البنية ثلاثية الابعاد 3D للمركبات الكربونكليوزيدية

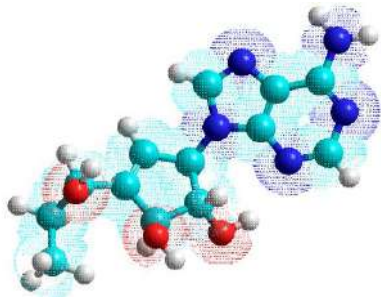
(Hyperchem 8.03)



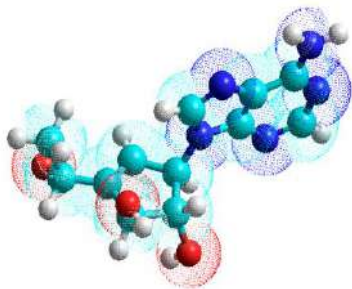
المركب 01



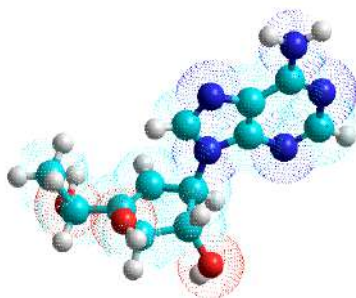
المركب 02



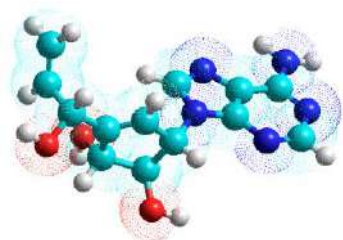
المركب 03



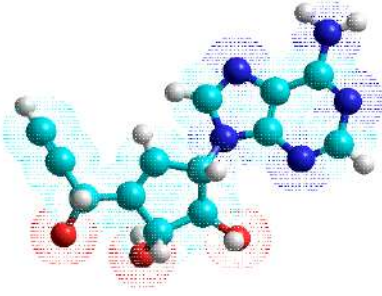
المركب 04



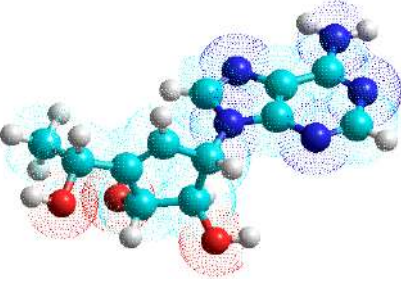
المركب 05



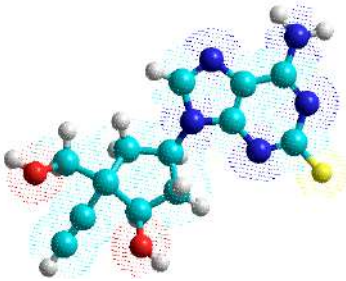
المركب 06



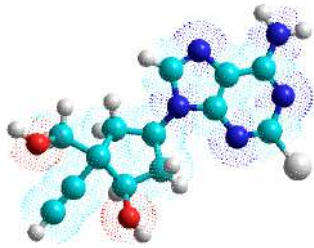
المركب 07



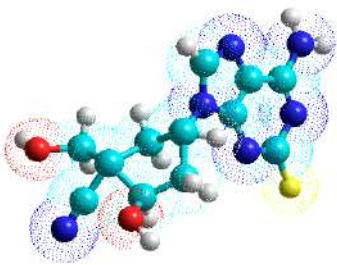
المركب 08



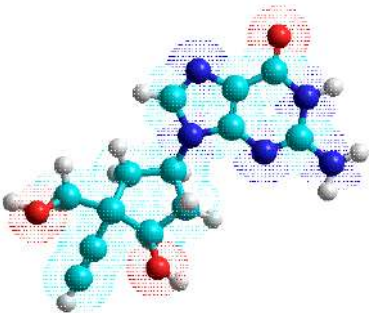
المركب 09



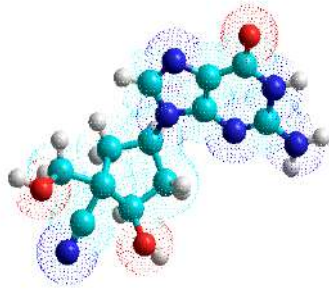
المركب 10



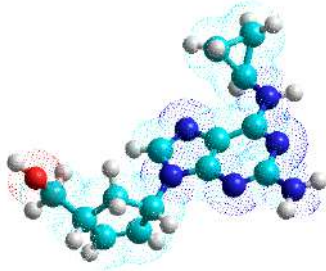
المركب 11



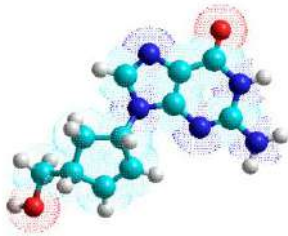
المركب 12



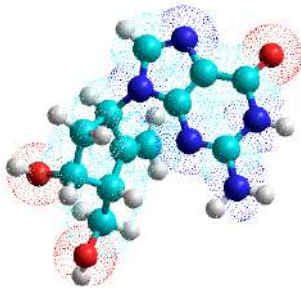
المركب 13



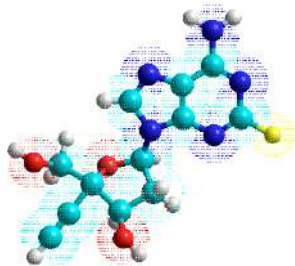
المركب 14



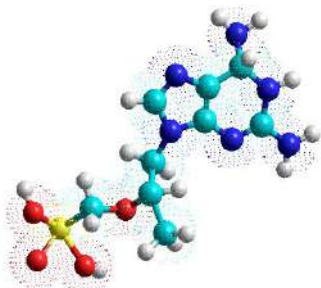
المركب 15



المركب 16



المركب 17



المركب 18

## الملحق (د)

### مصفوفة الارتباط

Correlations

		pic50	DM	qN1	qC2	qN3	qC4
pic50	Pearson Correlation	1	,175	-,498*	,616**	-,548*	,690**
	Sig. (2-tailed)		,488	,035	,006	,019	,002
	N	18	18	18	18	18	18
DM	Pearson Correlation	,175	1	-,235	,057	-,200	,206
	Sig. (2-tailed)	,488		,348	,822	,426	,412
	N	18	18	18	18	18	18
qN1	Pearson Correlation	-,498*	-,235	1	-,868**	,673**	-,666**
	Sig. (2-tailed)	,035	,348		<,001	,002	,003
	N	18	18	18	18	18	18
qC2	Pearson Correlation	,616**	,057	-,868**	1	-,553*	,626**
	Sig. (2-tailed)	,006	,822	<,001		,017	,005
	N	18	18	18	18	18	18
qN3	Pearson Correlation	-,548*	-,200	,673**	-,553*	1	-,944**
	Sig. (2-tailed)	,019	,426	,002	,017		<,001
	N	18	18	18	18	18	18
qC4	Pearson Correlation	,690**	,206	-,666**	,626**	-,944**	1
	Sig. (2-tailed)	,002	,412	,003	,005	<,001	
	N	18	18	18	18	18	18

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

\*\*. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Correlations

		pic50	qC5	qC6	qN7	qC8	qN9	SAG
pic50	Pearson Correlation	1	,194	,521*	-,276	,331	,236	,009
	Sig. (2-tailed)		,440	,027	,267	,180	,347	,972
	N	18	18	18	18	18	18	18
qC5	Pearson Correlation	,194	1	-,352	-,993**	,218	,783**	,090
	Sig. (2-tailed)	,440		,152	<,001	,385	<,001	,724
	N	18	18	18	18	18	18	18
qC6	Pearson Correlation	,521*	-,352	1	,254	,093	-,152	-,099
	Sig. (2-tailed)	,027	,152		,309	,713	,548	,695
	N	18	18	18	18	18	18	18
qN7	Pearson Correlation	-,276	-,993**	,254	1	-,246	-,815**	-,067
	Sig. (2-tailed)	,267	<,001	,309		,326	<,001	,790
	N	18	18	18	18	18	18	18
qC8	Pearson Correlation	,331	,218	,093	-,246	1	,257	-,521*
	Sig. (2-tailed)	,180	,385	,713	,326		,303	,027
	N	18	18	18	18	18	18	18
qN9	Pearson Correlation	,236	,783**	-,152	-,815**	,257	1	-,093
	Sig. (2-tailed)	,347	<,001	,548	<,001	,303		,715
	N	18	18	18	18	18	18	18
SAG	Pearson Correlation	,009	,090	-,099	-,067	-,521*	-,093	1
	Sig. (2-tailed)	,972	,724	,695	,790	,027	,715	
	N	18	18	18	18	18	18	18

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

\*\*. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



Correlations

		pIC50	MV	HE	logP	MR	Pol	MW	HOMO	LUMO
pIC50	Pearson Correlation	1	-,383	-,147	,662**	-,500*	-,562*	-,311	,374	-,060
	Sig. (2-tailed)		,117	,560	,003	,035	,015	,209	,127	,812
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
MV	Pearson Correlation	-,383	1	,586*	,188	,959**	,929**	,680**	-,228	,474*
	Sig. (2-tailed)	,117		,011	,454	<,001	<,001	,002	,363	,047
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
HE	Pearson Correlation	-,147	,586*	1	,253	,588*	,630**	,145	-,082	,639**
	Sig. (2-tailed)	,560	,011		,311	,010	,005	,566	,747	,004
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
logP	Pearson Correlation	,662**	,188	,253	1	,067	-,012	,271	,152	-,005
	Sig. (2-tailed)	,003	,454	,311		,792	,962	,278	,548	,983
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
MR	Pearson Correlation	-,500*	,959**	,588*	,067	1	,986**	,583*	-,332	,504*
	Sig. (2-tailed)	,035	<,001	,010	,792		<,001	,011	,178	,033
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Pol	Pearson Correlation	-,562*	,929**	,630**	-,012	,986**	1	,566*	-,328	,543*
	Sig. (2-tailed)	,015	<,001	,005	,962	<,001		,014	,184	,020
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
MW	Pearson Correlation	-,311	,680**	,145	,271	,583*	,566*	1	-,063	-,084
	Sig. (2-tailed)	,209	,002	,566	,278	,011	,014		,805	,742
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
HOMO	Pearson Correlation	,374	-,228	-,082	,152	-,332	-,328	-,063	1	-,062
	Sig. (2-tailed)	,127	,363	,747	,548	,178	,184	,805		,806
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
LUMO	Pearson Correlation	-,060	,474*	,639**	-,005	,504*	,543*	-,084	-,062	1
	Sig. (2-tailed)	,812	,047	,004	,983	,033	,020	,742	,806	
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18

\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Correlations

		pIC50	qC4	qC6	logP	MW
pIC50	Pearson Correlation	1	,690**	,521*	,662**	-,311
	Sig. (2-tailed)		,002	,027	,003	,209
	N	18	18	18	18	18
qC4	Pearson Correlation	,690**	1	,339	,358	-,131
	Sig. (2-tailed)	,002		,169	,145	,604
	N	18	18	18	18	18
qC6	Pearson Correlation	,521*	,339	1	-,023	-,430
	Sig. (2-tailed)	,027	,169		,929	,075
	N	18	18	18	18	18
logP	Pearson Correlation	,662**	,358	-,023	1	,271
	Sig. (2-tailed)	,003	,145	,929		,278
	N	18	18	18	18	18
MW	Pearson Correlation	-,311	-,131	-,430	,271	1
	Sig. (2-tailed)	,209	,604	,075	,278	
	N	18	18	18	18	18

\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).