



مذكرة لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء  
تخصص: كيمياء تحليلية و مراقبة البيئة  
من إعداد الطالبة  
رشيدة زواري أحمد

بعنوان:

دراسة البرامترات المحبة للماء و الكارهة للماء على السطح  
المشترك (محب للماء/كاره للماء) للمضادات الحيوية  
الماكروليدية  
ذات 16 ذرة

تناقش علنا يوم: 2005/01/12

أمام اللجنة:

رئيسا	جامعة ورقلة	أستاذ التعليم العالي	أ.التهامي العانز
ممتحنا	جامعة الحاج لخضر باتنة	أستاذ التعليم العالي	أ.عمار ديبلي
ممتحنا	جامعة محمد خيضر	أستاذ محاضر	أ.محمود عوماري
مقررا	جامعة ورقلة	أستاذ محاضر	أ.صالح بلعيدي

السنة الجامعية: 2005/2004

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

إلى الوجهان المشرقان و القلبان الدافئان، إلى نبعنا الحنن  
كنت وصلت إلى هذا المكان ، إلى من إذا حزنت يحزنان  
إلى من يبكي يبكي الغاليان.

إلى روح فقيدنا فقيد الأمة الشهيد أبو عمار  
إلى الحبيبة فلسطين.

إلى ورود قلبي: أسامه، زينب، لينا، رقية.  
إلى إخوتي: إسماعيل، نور الدين، عمار، عبد الحليم.

إلى زوجتا أخوأي: راضية و نجاة.  
إلى أخواتي: فاطمة، دنيا، الخنساء، هندة، عواطف، إلى جدتي العزيزة.

إلى أستاذي الفاضل الأستاذ صالح بلعدي.

إلى زوج خالتي الحاج محمد العيد، إلى خالي حسين و زوجته.

إلى خالاتي : جميلة، سعاد، نورة و أزواجهن، وإلى أولادهم: حمزة، فضيلة، سارة، سمير، وليد،  
زهير، فؤاد، إشراق، السعيد و نجلاء.

إلى كل أعمامي و عماتي وأولادهم.

إلى أقرب القريبات: مسعودة، وفاء، سميرة، عواطف.

إلى المؤسسة العظيمة و المدرسة القويمة ، مدرسة الإتحاد العام الطلابي الحر، و أخص بالذكر  
فرع ورقلة.

إلى كل عاملات شعبة حي الطالبات.

إلى كل الأصدقاء و الصديقات: سمية، خيرة، بشيرة، وفاء، لبنى، حنان، وردة، إيمان، أمينة،  
حبيبة، حسينة، مليكة، لالا، صليحة، ربيعة، ليلى، نسرين، سعاد، رشيدة، كريمة، زليخة،

شكري، فؤاد، نذير، مصطفى، سالم، بقاص، جمال و عمار.

إلى بنات الشالي I00: مسعودة، هناء، رحيمة، زينب، أمينة، حلیمة و فائزة.

إلى كل طالبة دفعتي

وإلى كل من أحبني في الله أهدي هذا العمل المتواضع.

أشكر الله عز و جل و أحمده أن بعوذ

و أتوجه بالشكر الجزيل و الامتنان الكبير لأستاذي الفاضل الاستاذ صباح بلعبيدي استاذ محاضر  
بجامعة ورقلة، أشكره على تحمله أعباء هذا الإشراف و على صبره الجميل و توجيهاته  
البناءة. فقد كان نعم الأب الأستاذ فجزاه الله كل الخير و أدامه ذخرا للجامعة و الوطن.

كما أتوجه بتحيةة إحترام و عرفان لأستاذي الكريم الأستاذ التهامي العائز أستاذ، محاضر بجامعة  
ورقلة. الذي تمنيت أن يكتب اسمه في مذكرتي، وها هي أمنيته تتحقق. فأشكره على قبوله ترأس  
لجنة المناقشة و مشاركته في إثراء هذا البحث .

وأتقدم بشكري الخالص للأستاذ الدكتور عمار ديبلي، أستاذ التعليم العالي بجامعة الحاج لخضر  
بباتنة وكذلك الأستاذ محمد عوماري، أستاذ محاضر بجامعة محمد خيضر ببسكرة. أشكرهما  
على تحملهما أعباء السفر و قبولهما مناقشة و إثراء هذه المذكرة .

و شكري الخاص والخالص لقرة عيني أمي وأبي على دعمهم لي و صبرهم معي، حفظهما الله  
ورعاهما، وأدامهما ذخرا لي.

كما أوجه شكري لأخي إسماعيل على دعمه و مساعدته لي، كان الله في عونته.

ولا أنسى بقية إخوتي كل واحد باسمه أشكرهم.

وأشكر أستاذي الكريمان: مراد قريشي و نور الدين غراف على دعمهم لي.

أشكر مدير الإقامة الجامعية للإناث السيد: إبراهيم بن تريح على مساعدته.

كما لا يفوتوني أن أتقدم بالشكر الجزيل إلى كل من قدم لي يد العون خاصة منهم: الغالية وفاء ، و  
الأخت العزيزة الميرة و زوجها، راطية و نبالا، الأبي تاذة ريم و زوجها الحكيم زعظوط  
رمضان، عائلة بن ساسي عبد الرزاق، إلى شكري فرحات، مصطفى سبيدات، جمال الشهبلي،  
رشيدة، كريمة و زوجها، حنان، سعاد و أختي فاطمة، كل عمال المكتبة.

تقديراتي واحتراماتي الكبيرة إلى حراس الحرم الجامعي على تفانيهم في العمل

إلى جميع طلبة دفعتي طلبة دفعتي كل واحد باسمه أشكرهم على دعمهم المعنوي.

شكرا لكم كلكم

## ABSTRACT:

HYDROPHOBIC PARAMETERS ON THE INTERFACE  
IN THE ANTIBIOTIC MACROLIDES WITH 16 RINGS.  
(, hydrophilic , Macrolide, structures - activity relationship)

The present work is a fundamental research on the study of the hydrophilic and hydrophobic parameters on the interface (hydrophilic/hydrophobic) in new antibiotic macrolides with 16 rings. It is based on the molecular modeling (QSAR, mechanical and molecular dynamics). The conformational analysis study is carried out, in the macrocycles with 16 rings, the results showed a high conformational mobility of macrocycles 16s compared with macrocycles 16d. The structural and electronic comparison of an example marks indicates that there is a good agreement between the calculations by the method of the molecular mechanics and the methods semi-empirical CNDO and PM3. We defined the structural motives intervening in new antibiotic macrolides properties. The compounds substituted in positions (C2, C4, C8, C15) are the most stable and the less stable is substituted in C12. The Rokitamycine has the value of partition coefficient (Log P) most elevated (3.06), it presents an important capacity to bind to the plasmatic proteins. The tylosine presents the most important hydration energy (10.06 kcal/mol), it results in a better fixing on the receptor.

الكلمات الدالة: محب للماء، كاره للماء، ماكروليد، العلاج  
العمل الحالي يدخل في إطار بحث أساسي في دراسة ال  
على السطح المشترك (محب للماء/كاره للماء) للمضادات الحيوية الماكروليديه ذات 16 ذرة ،  
وهو يعتمد أساسا على النمذجة الجزيئية (QSAR) ، الميكانيكا الجزيئية و الديناميكا الجزيئية).  
كما تمت دراسة التحليل الامثالي للحلقات الكبيرة ذات 16 ذرة حيث أظهرت النتائج أن  
الحركية الامثالية للحلقات الكبيرة 16s عالية مقارنة بالحلقات الكبيرة 16d، وبينت المقارنة  
البنوية والالكترونية لمثال عن الحلقات الكبيرة 16d أن هناك تماثل بين الحساب بالطريقة  
التجريبية الميكانيكا الجزيئية (MM) و الطرق النصف تجريبية CNDO و PM3.  
لقد عرفنا العوامل البنوية التي تدخل في الخصائص الحيوية لهذه الماكروليدات الجديدة.  
المركبات المستبدلة في المواضع (C4،C2،C8، C15) هي الأكثر استقرار و الأقل استقرارا هي  
المستبدلة في الموضع C12.  
الروكيتاميسين (Rokitamycine) له معامل الفصل الأكبر (3.06) (Spiramycine III) (2.78)، هذا المركب  
ييدي قدرة مهمة للارتباط بالبروتينات البلازمية.  
التيلوزين له أكبر طاقة إماهة (10.06 كيلو حريرة / المول) وهذا يعني أن له تثبت أفضل على  
المستقبلات.

recherche fondamentale sur l'étude des paramètres hydrophiliques et hydrophobiques à l'interface (hydrophobe/hydrophile) dans des nouveaux macrolides antibiotiques à 16 chaînons. Il est basé sur la modélisation moléculaire (QSAR, mécanique moléculaire et dynamique moléculaire). L'analyse conformationnelle des macrocycles symétriques 16s et dissymétriques 16d à 16 chaînons montre que les macrocycles 16s ont les mobilités conformationnelles les plus élevées par rapport aux macrocycles 16d. La comparaison structurale et électronique d'un exemple type indique qu'il y a une similitude entre les calculs par la méthode de la mécanique moléculaire et les méthodes semi-empiriques CNDO et PM3. Nous avons défini les motifs structuraux intervenant dans les propriétés antibiotiques des nouveaux macrolides. Les composés substitués en positions (C2, C15, C4, C8) sont les plus stables et le moins stable est substitué en C12. La Rokitamycine qui a la valeur de coefficient de partage (Log P) la plus élevée (3.06), elle présente une capacité importante à se lier aux protéines plasmatiques. La tylosine présente l'énergie d'hydratation la plus importante (10.06 kcal/mol), elle se traduit par une meilleure fixation sur le récepteur.

تعتبر المضادات الحيوية من أشهر الأدوية استعمالاً على الإنسان، وهي تعبر عموماً بـ مواد طبيعية أو مصنعة تعمل على إعاقة نمو البكتيريا أو قتلها. وتشمل المضادات الحيوية مجموعة كبيرة من العائلات، تختلف من حيث الصيغة الكيميائية، طيف النشاط و طريقة التأثير المضاد للبكتيريا.

ومن بين العائلات التي تمثل قسماً بالغ الأهمية من المضادات الحيوية، عائلة الماكروليدات. وتتجلى أهميتها البيولوجية من خلال استعمالها الطبية الواسعة و فعاليتها المضادة للبكتيريا، فقد استعملت منذ زمن بعيد لمعالجة الإصابات التي تسببها الجراثيم موجبة لصبغة غرام+ (بديل عن B-lactames).

وقد إهتمنا في هذا العمل بدراسة المضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16 ذرة والتي لها الماكروليد الأساسي السبيراميسين هذا الأخير رغم ثباته في الوسط الحمضي وانتشاره النسيجي الجيد إلا أنه لكثرة استعماله في التغذية الحيوانية و الطب البيطري فهو يعاني من المقاومة البكتيرية التي تجعل استعماله غير فعال.

إن الارتفاع المخيف لظاهرة المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية و التطور السريع للبكتيريا المعدية قد يلغي مستقبلاً فعالية المضادات الحيوية ضد بعض العدوى البكتيرية الخطيرة، مما أدى بالمختصين للتنبؤ باحتمال عودة الأوبئة القاتلة من جديد.

ومحاولة للتغلب على ظاهرة المقاومة البكتيرية فقد تم تصنيع ماکروليدات جديدة ذات 16 ذرة (الجوزاميسين، الميدكاميسين، الميوكاميسين، الروكيتاميسين، الكيتازاميسين، التيلوزين و السبيراميسين II و السبيراميسين III).

وقد أعطيت مؤخراً أهمية كبيرة لعملية تصنيع هذه الجزئيات حيث أجريت الكثير من الدراسات التجريبية (Z.Wang et al) [1] و (T. I. Lazarova et al) [2] وكذلك الدراسات النظرية الحديثة (S.Belaidi et al) [3، 4، 5، 6، 7، 8] و (P. M.Ivanov) [9].

إن تركيب و تصنيع مضادات حيوية جديدة، في الحقيقة هو أمر معقد و طويل، لكن التطور المهم والسريع لوسائل الإعلام الآلي خلال السنوات الأخيرة سمح للكيميائيين باقتناء أداة حاسوبية جديدة تمكنهم من فهم المشاكل المتعلقة بالجزئي بشكل أفضل، ألا وهي النمذجة الجزيئية.

من أهداف النمذجة الجزيئية: التصوير بالإع  
معطيات بنيوية، و عليه الحصول على معلومات حول ا  
التنبؤ الكيفي بخصائص هذه الجزيئات.

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

و تتضمن النمذجة الجزيئية استعمال طرق الحساب النظرية (الميكانيكا الجزيئية،  
الديناميكا الجزيئية، الميكانيكا الكوانتية ab-initio أو النصف تجريبية CNDO و PM3) وهي  
تسمح بتحديد التمثيل البياني لهندسة أو هيئات ذرات الجزيء و تقدير الخصائص  
الفيزيوكيميائية الموافقة.

لقد سمحت مقارنة الفعالية البيولوجية لجزيء مع بنيته الكيميائية في كثير من الحالات  
بإثبات وجود علاقة متبادلة بين خصائص الجزيء وبرامتراته البنيوية. إن الجمع بين تغيرات  
الفعالية والبرامترات البنيوية. يسمح بالحصول على نظام معادلات يعطي لكل سلسلة  
كيميائية مختارة وفعالية محددة معادلة ارتباط (correlation).

الفائدة الأساسية لهذه المعادلة هي  $R^2$  تسمح بتحديد قيم البرامترات الموافقة للفعالية  
الأعلى، كما تسمح أيضا بالتنبؤ بفعالية الجزيئات التي لم تصنع بعد [10].

صلاحية النموذج QSAR (العلاقة الكمية بنية - فعالية) تتعلق إذا باختيار البرامترات  
الأكثر استعمالا و الواعدة بدلالة الفعالية والجزيئات المختارة.

الدراسات النظرية توجه حاليا نحو التصميم الجذري (Rational design) الذي يعني  
أن معرفة العلاقات بين الخصائص الفيزيوكيميائية و البنية الجزيئية للمركبات المعروفة، تسمح  
علميا بتصميم وتطوير جزيئات جديدة فعالة مع تنبؤ جيد [7،11،12]. صناعة مضاد حيوي  
جديد تتطلب أعمال طويلة و معقدة لذلك أقيمت استثمارات هائلة للشركات الصيدلانية  
خلال السنوات الأخيرة لإنشاء برامج جديدة للنمذجة الجزيئية من أجل المساعدة على  
تصميم و تصنيع مضادات حيوية جديدة، كذلك لاقتصاد الوقت و المال.

وقد عرفت الميكانيكا الجزيئية تطورا معتبرا بفضل سرعتها في الحساب و سهولة  
المعلومات التي تحررها، وتظهر أهميتها أفضل في دراسة الجزيئات الكبيرة [7].

إن هذا العمل يدخل ضمن بحث أساسي حول المضادات الحيوية الماكروليدية ذات  
16 ذرة، هدف المساهمة في تصميم مضادات حيوية جديدة. و لذا قسم إلى جزئين:

✓ الجزء الأول حوصلة بيبولوجرافية يحتوي على فصلين:

- الفصل الأول يضم عموميات حول المضادات الحيوية؛  
البيولوجية و المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية.  
- أما في الفصل الثاني قمنا بوصف طرق الحساب ا.  
الجزئية، و الميكانيكا الكمية؛ ab-initio و النصف تجريبية CNDO و PM3 و النموذج  
QSAR، التي تمثل قاعدة البرنامج المستعمل.

✓ الجزء الثاني الحسابات و مناقشة النتائج وتم في هذا الجزء تحليل و مناقشة النتائج

المتحصل عليها من الحساب، وهو يتضمن فصلين اثنين:

- الفصل الثالث وهو عبارة عن دراسة كمية وكيفية للحلقات اللاكتونية الكبيرة ذات 16  
ذرة: تحليل امتثالي للحلقات اللاكتونية الكبيرة ذات 16 ذرة متناظرة وغير متناظرة، ثم مقارنة  
بنوية و إلكترونية لمثال عن الحلقات اللاكتونية الكبيرة ذات 16 ذرة غير المتناظرة.  
- وأخيرا الفصل الرابع وفيه تمت دراسة البرامترات الكارهة للماء و المحبة للماء على السطح  
المشترك (محب للماء/كاره للماء) في المضادات الحيوية الماكروليدية الجديدة ذات 16 ذرة: في  
هذا الفصل قمنا بدراسة الأثر الذي يحدثه مستبدل على الهيكل الأساسي للماكروليدات  
ذات 16 ذرة، ثم حساب البرامترات البنوية وعلاقتها بالفعالية البيولوجية.

## المراجع

- 1.W. Zhaolin, J. Tianying, Ly T. Phan, and Yat Sun Or, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.*, 2004,14,519.
2. T. I. Lazarova, S. M. Binet, Nha H. Vo, J. S. Chen, Ly T. Phan, and Yat Sun Or, *Organic Letters.*,2002,21,2.
3. S. Belaidi, A. Dibi and M. Omari, *Turk. J.Chem.*, 2002, 26, 491.
4. S. Belaidi et M. Omari, *J. Soc. Alger. Chim.* , 2000,10 (1), 31.

- and A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chem*
- R. Grée et A. Botrel, *scientific study and*
- nez et A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chem.*, 2004,  
14,27.
8. S. Belaidi, T. Lanez, M. Omari et A. Botrel, *J. Chem.*, 2005, 2, à  
apparaître.
9. Petko M. Ivanov, *J. Mol. Structr.*, 1998, 440, 121.
10. S. Belaidi, *Thèse de doctorat*, Université de Batna. 2002.
11. R. E. Taylor, Y. Chen, and A. Beatty, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003,  
125, 26.
12. P. D. Mosier and P. C. Jurs, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 2002, 42,  
1460.

المضادات الحيوية هي عبارة عن جزيئات قسرية بيولوجية تقتلها. وهي مواد كيميائية تنتجها كائنات حية أهمها الفطريات وبعض البكتيريا. ويعتبر البنسيلين (pénicilline) أول مضاد حيوي يستعمل في التطبيق الطبي، وقد اكتشف من قبل العالم ألكسندر فليمنغ (Alexander Fleming) سنة 1928م، وهو مستخرج من فطر (*Pénicillum notatum*) وقد أثبت العالم فليمنغ فعالية هذا المضاد الحيوي مخبريا ضد عدد هائل من البكتيريا الممرضة.

رغم وجود الجزيئات الطبيعية، إلا أن هناك بعض التعديلات الكيميائية التي تجرى من اجل تحسين الفعالية و تعديل بعض الخصائص الأساسية للحركية الصيدلانية (pharmacocinétique) [1،2]. إن اغلب المضادات الحيوية المستعملة في التطبيق الطبي هي جزيئات نصف مصنعة، ومؤخرا مع تقدم الكيمياء أصبح بالإمكان إجراء التصنيع الكلي للكثير من المضادات الحيوية في شروط اقتصادية معقولة.

إن البحث عن مضادات حيوية جديدة غير مألوفة بالنسبة للبكتيريا الاعتيادية، من اجل تجنب ظاهرة المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية، أدى مؤخرا إلى تطوير عائلة جديدة من المضادات الحيوية وهي من مشتقات الإريثروميسين (*Erythromycine*) مثل الأزيثروميسين (*Azithromycine*) و الجوزاميسين (*Josamycine*) هدف تحسين الطيف المضاد للجراثيم. ويعتبر الازيثروميسين من بين المضادات الحيوية المصنعة كليا، وهو الأكثر نجاعة و فعالية حاليا [1،3].

## I-1-2- مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية

تعتبر المضادات الحيوية مع اللقاحات السلاح الأنجع ضد الأمراض المعدية (العفنية)، أي ضد البكتيريا. لكنها مع مرور الزمن تصبح غير مجدية فاستعمالها الواسع في الطب وفي الزراعة، و الوصفات الطبية غير الهادفة ساعد على ظهور المقاومة البكتيرية.

وقد ساعد أطباء وعلماء العالم خلال خمسين  
للمقاومات الجرثومية (résistance microbienne)  
جديد فإن البكتيريا تتكيف معه بسرعة، ويستغرقو  
آليات جديدة للتخلص منها [4].

و المقاومة البكتيرية في الحقيقة ما هي إلا مظهر خاص من التطور الطبيعي للأحياء  
الدقيقة، منتقاة تحت ضغط المادة المضادة للبكتيريا (مضادات حيوية و مضادات العفن و  
المطهرات (antiseptique) ومبيدات الجراثيم (désinfectants)).

إن ظاهرة المقاومة البكتيرية هي ظاهرة عامة وتشمل كل العوامل الممرضة للإنسان  
و كل أقسام المضادات الحيوية و هي تمس كل بلدان العالم. وكحالة خاصة، البكتيريا المقاومة  
تضعاف، ومع نقص المعالجة المناسبة تصبح قيسية (قبسي هو نعت يطلق على النباتات  
والأمراض التي تظهر و تتكاثر في بيئة معينة).

لكل شكل جديد من المقاومة، تقدم الصناعة الصيدلانية مضاد حيوي جديد، في  
الحقيقة، منذ 25 سنة لم تسوق أي عائلة جديدة للمضادات الحيوية [1] أهداف بكتيرية  
(les cibles) جديدة [1].

إن السبب الأول لظهور المقاومة، هو الاستعمال الواسع للمضادات الحيوية، هناك فرط  
في الوصف الطبي ولكن من الصعب تحديد إلى أي مدى تصل هذه الزيادة، حيث انه كلما  
كان الداء هين كان تشخيصه اقل سهولة.

أما العمل الثاني لنمو البكتيريا و اكتساقا للمقاومة المتعددة، هو استعمال المضادات  
الحيوية في الطب البيطري وفي التغذية الحيوانية. وفي هذه الأخيرة تستعمل المضادات الحيوية  
بتراكيز ضعيفة خلال فترات طويلة من اجل زيادة وزن الحيوان مما يسمح بتخفيض كلفة إنتاج  
اللحم [5].

## I-1-3- بعض الحلول الملموسة لمشكل المقاومة

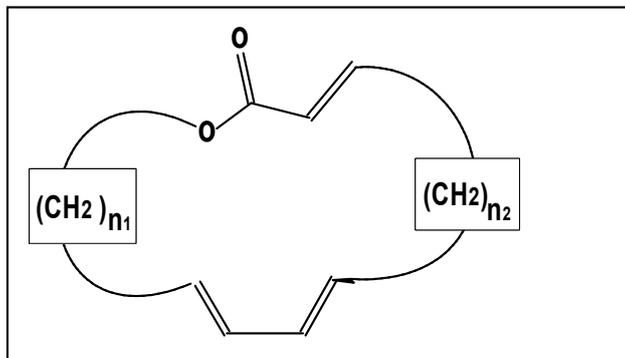
### المتعددة (multirésistance)

- الوصف الطبي المدروس بأكثر حكمة للمضادات الحيوية.
- إعداد اختبارات للتشخيص الطبي (diagnostic) سريعة تمكن من تجنب استعمال  
المضادات الحيوية لمعالجة العدوى الفيروسية أو الميكروبية، ويسمح باستهداف العوامل الممرضة



أكسجين (O) موصولة من جهة بذرة كربون مشبعة من جهة أخرى. وهي تحتوي على جملة من 5، 14، بسكر أميني من جهة وسكر طبيعي من جهة أ.

الكيتوليدات. وفي الحقيقة، هذه العناصر البنوية هي التي تشرح الاختلافات الحقيقية بين الجزئيات. والتي يأخذها الكيميائيون بعين الاعتبار عند تصنيع هذه المشتقات.



الشكل (I-1) البنية العامة لنوى الماكروليدات

### I-2-3- الخصائص الفيزيوكيميائية للماكروليدات

- كل الماكروليدات هي عبارة عن قواعد ضعيفة قليلة الذوبان في الماء و ذائبة في الكحول.
- لها وزن جزيئي كبير ( في حدود 700-900 دالتون ) [9].
- الماكروليدات هي جزئيات في نفس الوقت تذوب في الدسم نسبيا (liposoluble) بسبب وجود عدة مجموعات كارهة للماء على مستوى الحلقات الكبيرة. و هذا ما يساعده على الانتشار بسهولة من خلال الغشاء البكتيري [6].

### I-2-4- تصنيف الماكروليدات

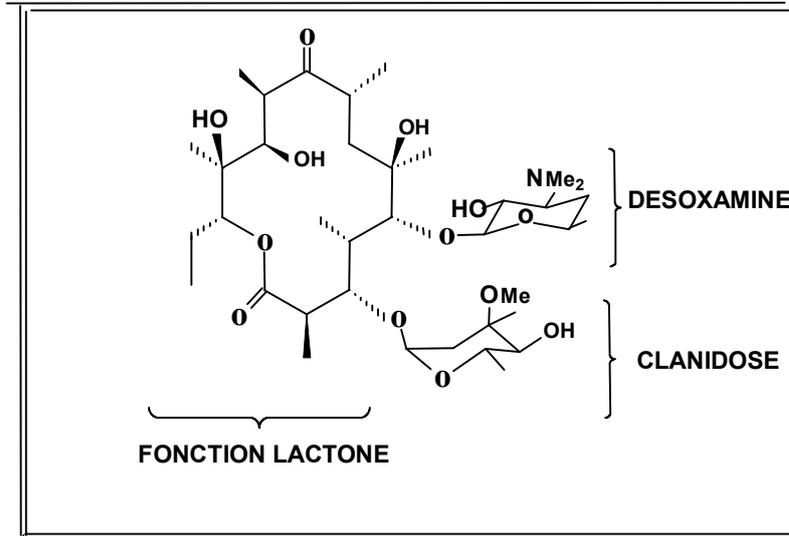
لقد تم طرح عدة تصنيفات للماكروليدات أكثرها بساطة التي تعتمد على البنية الكيميائية المركزية ( النواة اللاكتونية ) وكذا حسب الأصل: طبيعي أو مصنع، حيث نميز من ضمن المجموعات المستعملة علاجيا مجموعتين للماكروليدات

(حسب (F.Van Bembeke et al [6].

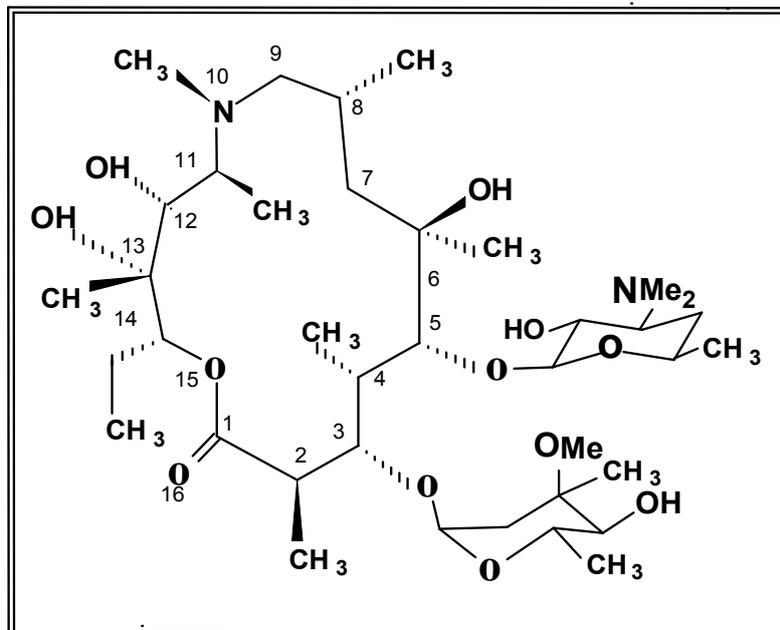
## I-2-4- (أ) مجموعة ذات حلقة لاكتونية

وهي جزئيات تحتوي على 14 ذرة الشكل (2-I)

بالإضافة إلى سكر أميني مرتبط بالموضع C5 للحلقة الكبيرة (desosamine)، كل هذه الجزئيات (ما عدا الكيتوليدات (Kitolides)) تحتوي على سكر طبيعي (cladinose) مرتبط بالموضع C3. يعتبر الإريثروميسين المركب الأساسي في هذه المجموعة (ويسمى الإريثروميسين A لتمييزه عن المركبات الأخرى قريبة عزلت من نفس المصدر الطبيعي الإريثروميسين B وC)، وفضلا عن ذلك فإن الإريثروميسين يملك وظيفة سيتونية (C=O) في الموضع C9 للحلقة تقع بين كربونين مشبعين (-CH<sub>2</sub>-). أما الماكروليدات الأخرى من نفس العائلة لا تملك هذه الوظيفة باستثناء الكلاريتروميسين (la clarithromycin).



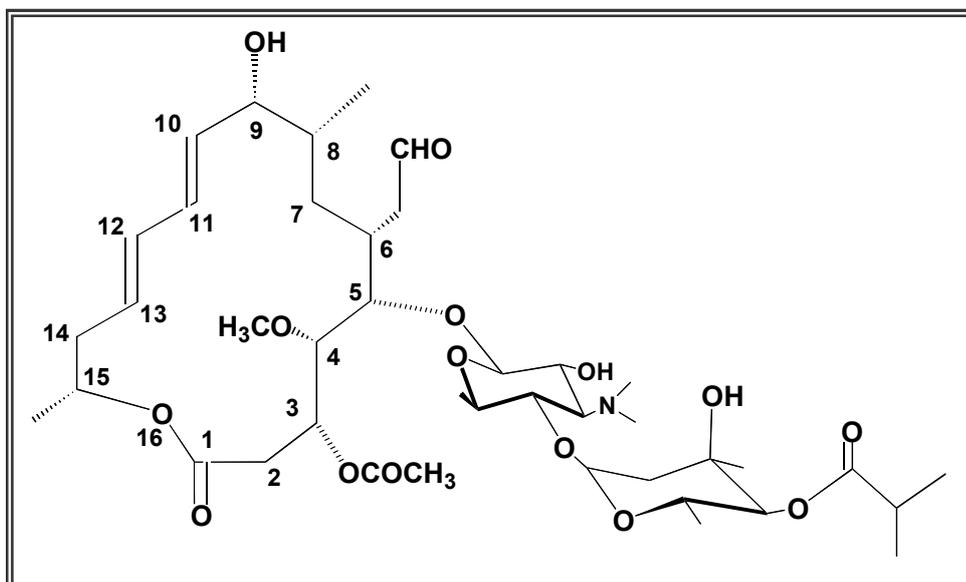
الشكل (2-I) بنية الإريثروميسين (ماكروليد بـ14 ذرة)



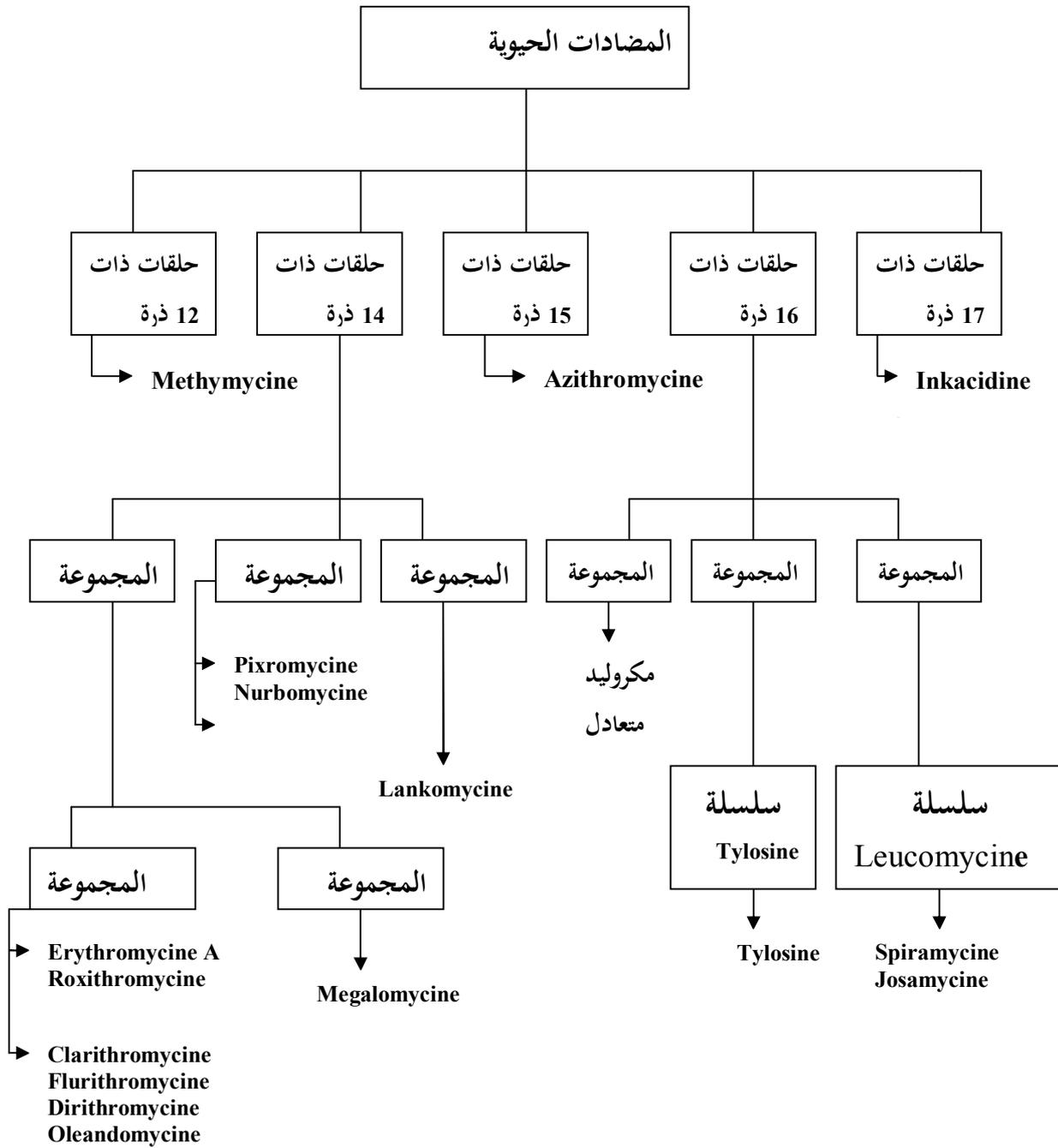
الشكل (3-I) يمثل بنية الأزيترومييسين (ماكروليد ب 15 ذرة)

## I-2-4- (ب) مجموعة ذات حلقة لاكتونية كبيرة ب 16 ذرة

وهي جزيئات تحتوي على 16 ذرة داخل الحلقة، هذه الجزيئات لا تملك الوظيفة السيتونية في الحلقة باستثناء التيلوزين (tylosine)، والسكر المقابل ل (cladinose) لا يكون مرتبط مباشرة بالحلقة الكبيرة و لكنه مرتبط ب (desosamine). هذه العائلة التي لها الماكروليد الأساسي السبيراميسين (spiramycine)، تحتوي على جزيئات عديدة مستعملة عالميا مثل الجوزاميسين أو (leucomycineA3) الشكل (4-I)، الذي يسوق بكثرة في فرنسا و الروكيتاميسين (Rokitamycine) في اليابان و الميوكاميسين (la miocamycine) الذي يسوق بكثرة في بلجيكا [6].



الشكل (4-I) يمثل بنية الجوزاميسين



الشكل (5-I): مخطط تصنيف أهم المضادات الحيوية الماكروليدية حسب

[3](GHARBI-Benarous et al)

## I-2-5- طيف النشاط (centre d'activité)

الماكروليدات لها طيف نشاط متماثل ومحدود نوعا ما. شبيه بطيف نشاط البنسيلين وهو موجه أساسا نحو:

- الجراثيم موجبة لصبغة غرام: المكورات البكتيرية العنقودية (staphylocoque) و العقدية (streptocoques) وبعض أنواع (clostriduin)، (Actinomyces) و (mycobactéries) ، كما أن للمكروليدات نشاط على البكتيريا سالبة لصبغة غرام - Gram- كالجراثيم المسؤولة عن الإصابات الداخلة خلوية (mycoplasma ، clamedia ، legionellas P) والنايسيريات البنية (neisseria gonorrhoeae)، والنايسيريات السحائية (n.meningitidis) [8،7].

## I-2-6- آلية العمل

تمارس الماكروليدات نشاطا مشبطا لنمو البكتيريا والذي يصبح قاتل بتراكيز كافية. وهي تملك آلية عمل مشابهة. إذ تثبط تصنيع البروتين البكتيري بفعل التثبيط على تحت الوحدات 50 S للريبوزومات 70S التي لا توجد داخل خلايا الثدييات (مما يفسر عدم سمومية الماكروليدات) ولها تثبيط مستقر وتجمع داخل خلوي في الأهداف (les cibles) البكتيرية مما يفسر التوقف البكتيري (bacteriopause).

ويمكن الحصول على التأثير المضاد للبكتيريا بسهولة أكثر تماشيا مع العضية الممرضة في شروط من الـ PH القلوي الذي يسمح للماكروليدات بالتواجد على شكل متأين مما يجعلها تخترق الغشاء البكتيري بسهولة.

## I-2-7- الحركية الصيدلانية

يتم امتصاص الماكروليدات في المخاط الهضمي و خصوصا السبيراميسين فهو يتأثر بسرعة في المعى الدقيق في درجة PH قليلة القلوية.

تملك الماكروليدات انتشار جيد في الأنسجة بما في ذلك الرئة، الكبد، الكليتين فالسبيراميسين مثلا تكون له المضادات الحيوية التي لها ألفة نسيجية و احتباس د الماكروليدات تختلف من مكاروليد إلى آخر.

ويتم طرح الماكروليدات خصوصا عن طريق الصفراء بنسبة 3/2 وبنسبة 3/1 عن طريق البول كما يطرح عن طريقه اللعاب والحليب.

## I-2-8- دواعي استعمال الماكروليدات

- تعتبر الماكروليدات وخصوصا الإيتروميسين بديل علاجي للمرضى بالحساسية تجاه البنسيلين وهو منتهى لعلاج الأمراض التي تسببها البكتيريا المقاومة ل (β-lactamines)
- البكتيريا العقدية.
- الأمراض التي تسببها بكتيريا (Mycoplasma Pneumonia).
- علاج الأمراض المعتدلة والحادة التي تسببها بكتيريا (legionella).
- يستعمل السبيراميسين لعلاج (toxoplasmosis) وهو مرض خطير يصيب الجنين [7، 9].
- الماكروليدات الروكيتاميسين (Roxithromycine) و الجوزاميسين (Josamycine) تستعمل لعلاج الأمراض الحادة لالتهاب الأنف، الأذن والحنجرة.
- الماكروليد (clindamycin) يستعمل لعلاج أمراض الأنف، الأذن والحنجرة، الأمراض الجلدية الجنسية، تعفن الدم وأمراض العظام المفصليّة [7].
- بسبب نشاطها المضاد للجراثيم داخل خلوية، تمثل الماكروليدات العلاج الانتقائي للإصابات الرئوية الحساسية كما تستعمل الماكروليدات في علاج الأمراض المتنقلة جنسيا مثل (chlamydia) التي تصيب الجهاز البولي و التناسلي وقد ينتقل من الأم إلى الجنين [7].

## I-2-9- آثار غير مرغوبة

تبدى الماكروليدات في العموم بعض الآثار الجانبية غير المرغوب فيها كالحساسية على شكل حمى أو طفح جلدي كما تسبب الغثيان، قيء، إسهال و آلام بطنية و عصاب معدي وتقلص في الأوعية الدموية.



التركيز الأدنى المثبط مخبريا (in vitro) قريب من الكائن الحي (in vivo)، ولكن هذا الاختلاف المرتفع (tissulaire).

المقاومة البكتيرية أبطئ تطورا من الماكروليدات الأخرى، و الجراثيم المقاومة للإيرتروميسين يمكن أن تكون حساسة للسبيراميسين.

### I - 3-1-2) الحركة الصيدلانية

السبيراميسين مستقر في وسط حمضي معدي، يمتص جيدا في الأمعاء، النسبة المصلية (taux sérique) المتحصل عليها مقارنة بالجرعة العلاجية (1.25 - 2.5 mcg/ml)، بعكس التراكيز النسيجية المرتفعة جدا. وهو مضاد حيوي من النوع الذي له ألفة نسيجية و احتباس طويل داخل الأنسجة (الرئتين (poumons)، الإفرازات القصصية (sécrétions bronchiques)، اللوزتين (amygdales)، الطحال (rate)، الكبد (foie)، الكلى (reins)، الأنسجة العظمية (tissus osseux)، غدة البروستاتا (prostate)).

ويتركز في الصفراء (bile) بقوة (20 الى 40 مرة من النسبة المصلية) في الحليب (نسبة مساوية تقريبا للنسبة المصلية)، في اللعاب (10 mcg/ml). . . الخ، الإفراز الكلوي بطيء (5- 10 % من الجرعة المستعملة) النسبة البولية (urinaire) (50- 100 mcg/ml)، التثبت على البروتينات البلازمية ضعيف (في حدود 10%).

### I - 3-1-3) دواعي الاستعمال

- يوصف السبيراميسين خاصة لإصابات المكورات العنقودية (staphylococcique) المقاومة للمضادات الحيوية الأخرى:
- مرض السيلان (gonococcie).
  - داء المتمرورات (amibiase).
  - الإصابات اللاهوائية (infection anaérobies).
  - الوقاية من التهاب السحايا وكذلك ضد التمرکز النسيجي لبعض الإصابات:
  - التهاب الثدي (mastitis).

- الإفرازات الكبدية ومعالجة بعض الأمراض المعدية
- السعال الديكي (coqueluche).
- الإصابات الجلدية كتقيح الجلد (pyodermites).

### I - 3-1-4) الآثار غير المرغوب فيها

التساهل الهضمي جيد، في العموم، يمكن أن نلاحظ في بعض الحالات مثل كل الماكروليدات: غثيان، تقيء، إسهال و آلام معدية.

### I - 3-2) الجوزاميسين ( Josamycine )

وهو عبارة عن مسحوق ابيض متبلور، غير ذائب في الماء وهو من أحدث مشتقات الإيتروميسين وأكثر استقرار منه، وبنيته الكيميائية موضحة في الشكل (I-4).

### I - 3-2-1) طيف النشاط

- له طيف نشاط شبيه بالماكروليدات الأخرى فهو فعال على:
- المكورات العقدية streptocoques.
  - المكورات العنقودية staphylocoque.
  - النيسريات.
  - والبكتيريا اللاهوائية anaérobies .
- المقاومة البكتيرية له تكون أبطئ مقارنة بالماكروليدات الأخرى.

### I - 3-2-2) الحركية الصيدلانية

يمتص الجوزاميسين بسرعة على المستوى الرئيسي للأمعاء الدقيقة، فالامتصاص الهضمي يكون سريع حيث يصل التركيز المصلي أقصاه (2-4 mcg/ml) بعد امتصاص 1g

و (1-2 mcg/ml) بعد امتصاص 500mg نصف الجوزاميسين بألفة نسيجية عالية بسبب انتشاره الرئوي و الدموع والبروستاتا.

### I-3-2-3) دواعي الاستعمال

- يستعمل الجوزاميسين في علاج الإصابات الناجمة عن الجراثيم الحساسة نظرا لطيفه المضاد للبكتيريا وخصائصه الصيدلانية في كل من الحالات التالية:
- التهاب الأذن الحاد والمزمن.
  - السعال الديكي (coqueluche).
  - الإصابة بالمكورات العقدية (streptocoques) و العنقودية (staphylocoques).
  - الإصابات الجلدية.
  - اللوزتين (les angines).
  - الدفتيريا.

### I-3-2-4) الآثار غير المرغوب فيها

يمكن أن يسبب الجوزاميسين آثار جانبية مختلفة منها: غثيان، قيء، إسهال، آلام بطنية، كما يسبب حساسية جلدية (طفح جلدي، حكة شديدة).

### ملاحظة

طرق ومقادير استعمال بعض الماكروليدات ذات 16 ذرة موضحة في الجدول (I-1).

### الجدول (I-1): التسمية والجرعة المستعملة لبعض الماكروليدات ذات 16 ذرة

الجرعة المستعملة في اليوم	العبوة	التسمية التجارية		التسمية الكيميائية
		في فرنسا	في أوروبا	
عند				
فرد بالغ				

			أقراص - Suanavil Amphomycin Foromacidin Grovmicine Selectomycin	Rovamycine Provamycine	Spiramycine
	الوزن.	( للأطفال ) - تحميلة Suppositoires ب 500 ملغ و 1 غ. - مرهم ب 1% . - قطرة عين Collyre 1% تقطير instillation			
من 800 ملغ إلى 1800 ملغ تكون مقسمة على 3 أو 4 نوبات.	30 ملغ لكل كيلو غرام من الوزن.	أقراص ب 200 ملغ و 400 ملغ. أقراص مغلقة ب 500 ملغ	Josamycin Josaxin Jomybel	Josacine	Josamycine
1.2 غ إلى 2 غ عن طريق الفم و 0.6 غ عن طريق الحقن الوريدي.		أقراص مغلقة ب 200 ملغ أنبوبة ذات 200 ملغ للحقن. حببيات منحلّة للشراب (ملعقة قهوة 100 ملغ).	Ayermicina Stereomycine Kitasamycin Leucomycin Sineptina	Syneptine	Kitasamycine
من 800- 1600 ملغ مقسمة من 3-2 جرعات ذات 400 ملغ.	20 - 50 ملغ لكل كيلو غرام من الوزن.	Gélules ب 200 ملغ.	Medemycine Midecamycin	Midécacine	Midécamycine

t, Batna, 2002.

n, J .P. Zalta ‘‘Les antibiotiques, structures

et exemples de mode d’action’’ *Herman.Paris*.1993.

3. J. Gharbi-Benarous, N. Evrard-Todeschi, P. Ladam, G. Bertho, M. Delaforge and J.P. Girault, *J. Chem. Soc, Perkin Trans 2*, 1999,529.

4. J. Acar, *La recherche*,1998,314,50.

5. P. Edder, A. Cominoli et C. Corvi, *Mitt. Lebensm.* 2000,91,172

6. F. Van Bambeke, J. Verhaegen, D. Tyteca, R. Auckenthaler et P.M. Tulkens, *louv.med*, 2000,119, 259.

7. M. Schorderet et Collaborateurs, ‘‘Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques’’ *O.P.U. Alger*.1989.

8. Dwight. J. Hardy, D.M. Hensey, J.M. Beyer ,C. Vojtko, E.J.Mc. Donald, and P.B. Fernandes. *Amer. Soc. for Microbiology*, 1988,32(11),1710.

9. M. Neuman, ‘‘Vade-Mecum des antibiotiques et agents chimiotherapiques anti-infectieux’’ *Maloine S.A.Editeur.Paris*.1979.

## II-1-1- وصف المنهجية

### II-1-1- مقدمة

مع قدوم الطرق النظرية للحساب، الأكثر فألاً سهولة، تعدّ الكيمياء الحاسوبية (La chimie informatique) الآن الأداة الأكثر استعمالاً في الصناعة و في الوسط الأكاديمي.

إن نمذجة جزيء بواسطة جهاز الحاسوب تعطي عموماً عرض بياني لهندسة أو شكل الجزيء بعد تطبيق طريقة نظرية [1، 2].

النمذجة الجزيئية (الميكانيكا الجزيئية و الديناميكا الجزيئية) في الحقيقة، هي مصطلح عام يجمع تقنيات مختلفة للوصف الجزيئي. و الكيمياء الحاسوبية تسمح بعرض و محاكاة و تحليل و حساب و تجميع خصائص الجزيئات، كما تسمح أيضاً بتحديد بنية و طاقة الجزيئات [3].

ترتكز الميكانيكا الجزيئية على حقل قوة تجريبي، وهي طريقة غير كمية، في الحقيقة النظام الإلكتروني غير معتمد مباشرة، ولكن نتائجه تكون مقدرة بحساب غير مباشر. الذرات ممثلة بكرات مرتبطة بسيقان أونوا بض و أي تشوه في البنية يؤدي إلى تغيير في الطاقة الكامنة للنظام.

### II-1-2- مقارنة مختصرة لطرق تحديد البنية الكيميائية للجزيئات:

توجد العديد من التقنيات الطيفية التي تستعمل إما مجتمعة مع بعضها أو منفصلة، للحصول على معلومات بنيوية حول البنية الجزيئية. إن تفسير طيف الأشعة تحت الحمراء يمكنه إعلامنا بوجود أو غياب مجاميع وظيفية نشطة. انطلاقاً من طيف الرنين المغناطيسي النووي (RMN) يمكننا تحديد عدد و طبيعة و محيط ذرات الهيدروجين لجزيء ما. هذه المعلومات تسمح غالباً بإنشاء بنية هيكلية لجزيء ما. فطيف الكتلة يزودنا بمعلومات حول

ومن بين الطرق التجريبية الغير طيفية، الانعراج (la diffraction) بواسطة الأشعة السينية (RX) وهي الأكثر استعمالاً لتوفر جميع المعطيات الهندسية للجزيء.

الطرق التي وضعها الكيميائيون النظريون هي الطرق الكمية بينما الطرق المسماة بطرق حقل القوة أو "الميكانيكا الجزيئية" فتعودنا إلى معرفة البنية الثلاثية الأبعاد 3D والخصائص الفيزيائية والكيميائية الموافقة لها [1].

من بين الطرق الكمية الأكثر بساطة طريقة هيكل (Hückel) البسيطة التي لا تأخذ بعين الاعتبار إلا إلكترونات ( $\pi$ ) وطريقة هيكل الموسعة (E·H·T) التي تأخذ بعين الاعتبار كل إلكترونات التكافؤ ( $\sigma+\pi$ ) [1].

الطرق النصف تجريبية (مثل PM3 ، CNDO ، MNDO) لا تأخذ بعين الاعتبار إلا إلكترونات التكافؤ وامل بعض التكاملات وتعوضها ببرامترات موافقة لها (Paramétrisation adapté) [1].

الطرق الكمية الأكثر تطوراً هي المسماة (ab-initio) التي يتم بكل الإلكترونات ولكنها تعاني من بعض الحدود المعينة، ويتطلب الحساب وقتاً طويلاً حتى بالنسبة للجزيئات المتوسطة الحجم [4]. ومهما كانت الطريقة الكمية المستعملة فالاختلاف يمكن في الزمن المستغرق للحساب بالميكانيكا الجزيئية فهو وقت أقل بالنسبة لبقية الطرق، وهذا الاختلاف يزداد بدلالة أبعاد الجزيء هذا ما يفسر اهتمام الصناع بهذه الطريقة [5] إذن تسمح الميكانيكا الجزيئية بفحص سلاسل من الجزيئات الكبيرة و المواد الصيدلانية و الملونات وتسمح لنا أيضاً بالفرز قبل المرور إلى الطور التجريبي [6].

## II-2- شرح طرق الحساب

## II-2-1-1- الميكانيكا الجزيئية

### II-2-1-1 مقدمة

الميكانيكا الجزيئية، وتسمى طريقة حقل القوان - يري . برن رنج  
رياضي يركز على المبادئ الأساسية لمطيافية الاهتزاز (spectroscopie vibrationnelle)،  
حيث أن الطاقة الكامنة (Energie potentielle)، التي تميز الطاقة الفراغية  
(Energie stérique) لجزيء معطى تتعلق قيمتها بحقل القوة المعتمد، هذه الطاقة يعبر عنها  
بشكل مجموع إسهامات ثنائية (Contribution 2D) مجتمعة مع فروق البنية بالنسبة للثوابت  
المتحولة المرجعية (Paramètres) (طول الرابطة، زاوية التكافؤ) وكذلك مجموع إسهامات  
ثلاثية الأبعاد 3D.

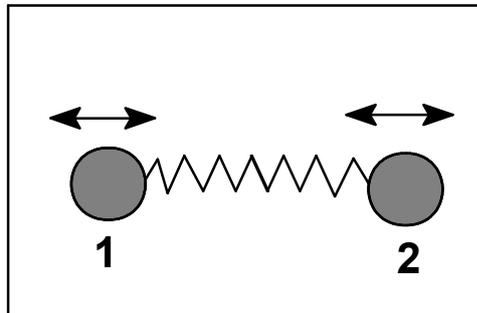
تحسب الطاقة الفراغية الدنيا من مجموع الإسهامات المتمثلة على التوالي في طاقة  
الاستطالة، طاقة المرونة، طاقة الفتل، طاقة فاندر فالس و طاقة الكهرباء الساكنة [1، 7، 8]:

$$E(\text{stérique}) = E(\text{totale}) = E(L) + E(\theta) + E(\phi) + E(VdW) + E(e), \dots$$

و الهدف هو إنشاء حساب نموذج رياضي للدلالة قدر الإمكان على تغيرات الطاقة  
الكامنة مع الهندسة الجزيئية. وتعبير حقل القوة يشمل مجموع الدوال، كذلك الثوابت المتحولة  
المشتركة لمختلف الذرات التي تحتويها.

### II-2-1-2 طاقة الاستطالة (Energie d'élongation)

إن الروابط بين الذرات في بناء جزيء، غالبا ما تخضع للتمدد و التقلص.



شك

هذا التشوه موجه بالتقارب الأولي لقانون هوك (Hook) لاستطالة النوابض و يمكن أن نعبر عن طاقة الاستطالة بالشكل التالي :

$$E(L) = 1/2[K_1(L-L_0)^2]$$

$K_1$ : ثابت الاستطالة (ثابت هوك).

$L_0$ : طول الرابطة المرجعية.

$L$ : طول الرابطة في النموذج.

كل حدود هذه الاستطالة هي جمع لروابط الجزيء.

الحد التكاملي  $(L-L_0)^3$  يمكن إضافته من أجل التشوهات المهمة. حساب هذه الطاقة يستدعي معرفة على الأقل الثابتان غير المنفصلين  $(L_0, K_1)$  اللذان يمثلان مجموعة فرعية لحقل القوة.

في الحقيقة هو يأتي من العبارة الرياضية لمنحنى مورس Morse الذي يوضح التفاعل المتبادل الموجود بين ذرتين بدلالة المسافة المحددة بينهما [1].

## II-2-1-3) طاقة المرونة ( Energie de flexion )

إن تموج الذرات حول موضع توازن  $\theta_0$  ينجم عنه تشوه في زوايا التكافؤ هذه الظاهرة تحت إشراف طاقة المرونة التي يمكن تفسيرها بنفس الشكل السابق لأكثر تبسيط:

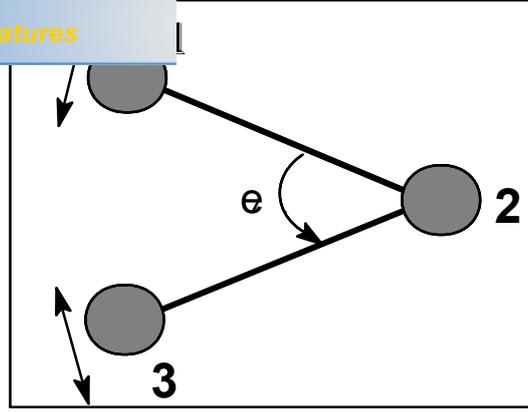
$$E(\theta) = 1/2[K_f(\theta - \theta_0)^2]$$

$K_f$ : ثابت المرونة.

$\theta_0$ : زوايا التكافؤ المرجعية.

$\theta$  : زاوية التكافؤ في الجزيء.

الشائبة  $(\theta_0, K_f)$  تمثل مجموعة فرعية لحقل القوة .



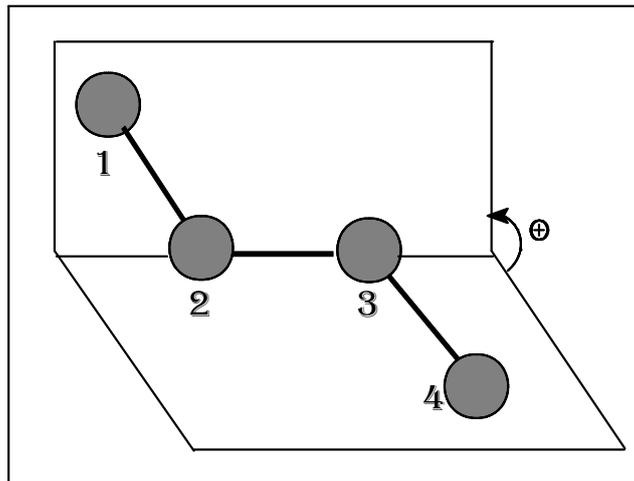
شكل (II-2)

### (Energie de torsion) طاقة الفتل (4-1-2-II)

وهي تتعلق بالزاوية الزوجية (Dièdre) المشكلة بالذرات 1، 2، 3، 4 وهي تنتج خصوصا من حساب البنية ثلاثية الأبعاد للجزيء 3D. تقدير هذه الطاقة يكون عن طريقة دالة مبسطة لسلسلة فورييه (Fourier) [5].

$$E(\phi) = 1/2 [V_1(1+\cos\phi)+V_2(1 - \cos2\phi)+V_3(1+\cos3\phi)]$$

الزاوية الزوجية  $(\Phi)$  (Dièdre) تحدد الفتل حول الرابطة (2-3)  $V_1, V_2, V_3$  هي ثوابت الجهد لطاقة الفتل.



شكل (II-3)

## II-2-1-5) طاقة فاندر فالس (r Waals)

هذه الطاقة تتعلق بالذرات الغير مرتبطة فيما بينها وتتركب من جزئين، واحد دافع و الأخر جاذب و نس

$$E(vdw) = \epsilon^* [- C_1(r^*/r)^6 + C_2 \exp(-C_3(r/r^*))]$$

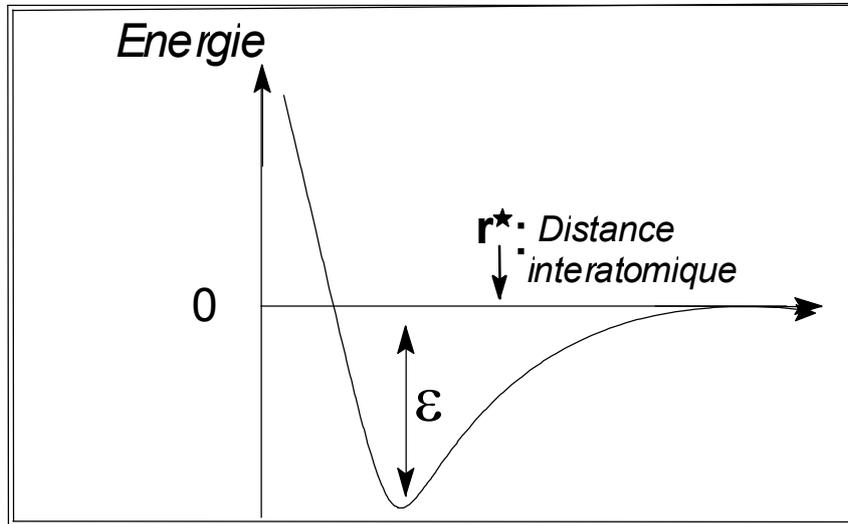
حيث:

$\epsilon^*$ : ثابت متحول (paramètre) للطاقة التي تختص بعمق بئر جهد المسافة ويسمى أيضا الصلابة (dureté)  
 $r^*$ : مجموع الأشعة لفاندر فالس vdw للذرات المتفاعلة فيما بينها (interagissants).

$r$ : المسافة المشتركة بين الذرات (interatomique).

$C_1, C_2, C_3$  ثوابت الحقل.

نستطيع إذا تمثيل هذه الطاقة بدلالة المسافة المشتركة بين الذرات  $r$  بالطريقة التالية:



الشكل (II-4): منحنى طاقة (VdW)

## II-2-1-6) الطاقة الكهربائية الساكنة (Energie électrostatique)

يمكن لتداخلات الكهرباء الساكنة في بعض الحالات في حالة الجزئيات الحاوية على ذرتين أو أكثر من (hétéroatomes) [10، 1]، واقترحت كذلك من أجل حيث يمكن وصفها انطلاقاً من الشحنات الذرية أو العزوم ثنائية القطب لكل رابطة.

### - في الحالة الأولى:

$$E(e) = \sum q_1 q_2 / D \cdot d_{12}$$

D : ثابت العزل الكهربائي في وضع التوازن.

$q_1 q_2$ : الشحنات الذرية للذرات 1، 2.

$D_{12}$ : المسافة المشتركة بين الذرات.

### - في الحالة الثانية:

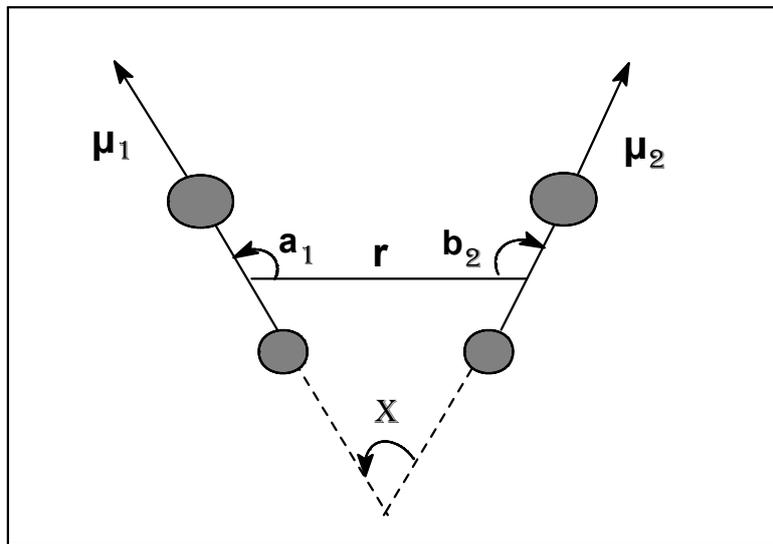
$$E(e) = \mu_1 \mu_2 (\cos X - 3 \cos a_1 \cdot \cos b_2) / D \cdot r_{12}^3$$

r: المسافة بين أوساط الرابطين.

$\mu_1 \mu_2$ : تمثل على التوالي عزوم ثنائية الأقطاب للرابطين.

X: الزاوية بين اتجاه عزمين (زاوية تتشكل بتقاطع شعاعين).

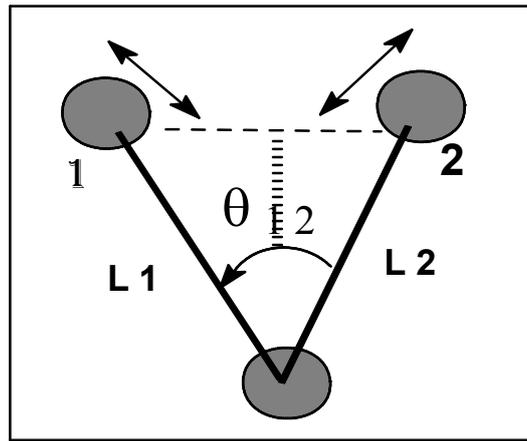
$b_2 \cdot a_1$ : الزاوية المتشكلة على التوالي بين  $\mu_1$ ، r و  $\mu_2$ ، r



مجموعة الحدود المذكورة إلى حد الساعة تمثل الحركات البسيطة للذرات في الجزيء، من أجل الأخذ في الحسبان التأثيرات المتداخلة بين حركتين ليستا مستقلتين، ومن المؤلف إضافة حد ثاني أو أكثر من الحدود المكتملة للتداخلات [10، 11].  
المعادلات الأكثر سهولة هي:

حد الاستطالة - مرونة. (Elongation-flexion).  $E(l, \theta)$

$$E(L, \theta) = K1f(L - L_0)(\theta - \theta_0)$$



شكل (II-6)

وحد مرونة - فتل (flexion - torsion):

$$E(\phi, \theta) = Kft(\theta - \theta_0)(\phi - \phi_0).$$

## II-2-2-2 الديناميكا الجزيئية (dynamique moléculaire)

### II-2-2-1 مقدمة

تستعمل الديناميكا الجزيئية من أجل البحث الامثالي ومن أجل تصفية الامثالات المتحصل عليها بواسطة الأشعة السينية وهي طريقة لدراسة تحركات وتحويلات التمثيل

## II-2-2-2) مبادئ الديناميكا الجزيئية

هي طريقة تمثيل تتم على مستوى جهاز حاسوب أين يكون التحرك بدلالة الزمن ومسار الجزء بحيث يعتمد على مبادئ الديناميكا الكلاسيكية لنيوتن [12]. في الديناميكا الجزيئية، نحاول محاكاة الحركات داخل الجزيئات التي يمكن أن نصورها مباشرة في الزمن الحقيقي. (هذه الحركات قابلة للمرور إلى أدنى طاقة، إذا كانت هذه الطاقة تزود النظام بقوة مرتفعة بقدر كاف فيمكن أن تخترق حواجز طاقة مهمة [1]).

حقول القوة هي نفسها المستعملة في طرق التقليل. القوى تحسب انطلاقاً من الطاقة الكامنة، وتستخدم لحل معادلات نيوتن لتوجيه حركات النظام. الفائدة الأهم للديناميكا الجزيئية، هي أنها تؤدي إلى تمثيلات أقل اعتماداً على البنية الابتدائية من تلك المتحصل عليها بواسطة الميكانيكا الجزيئية. منذ سنة 1990 ظهرت إمكانيات معلوماتية، أكثر فعالية، تسمح بتوسيع طرق الحساب في الديناميكا الجزيئية [1].

الديناميكا الجزيئية تحاكي الحركات الآنية الموجودة للنظام الجزيئي، ولهذا فإن كل ذرة تعامل كأنها جسيمة تخضع لقانون فعل الكتلة لنيوتن.

$$\vec{\Sigma F} = m\vec{a}$$

التكاملات المتتالية لهذه المعادلة بدلالة الزمن تؤدي إلى معادلة مسار الذرة. الديناميكا الجزيئية لها أيضاً استعمال قوي في وصف وتعيين نوع الحركات المفضلة، وهي أيضاً جيدة مع الجزيئات الصغيرة وكذلك الجزيئات الكبيرة.

محاكات الديناميكا الجزيئية تدخل البعد الزمني في دراسة الجزيئات، هذا التحرك الزمني (المسار) لجزيء توصف بحل معادلات الحركة لنيوتن [13]. ويعامل الجزيء كأنه كيان ديناميكي ما، حيث أن الذرات تغير موقعها الفضائي مع تغير الزمن، هذه التغيرات تتأثر بالطاقة الحركية للذرة ( $\frac{1}{2}k_B T_0$ ) لكل درجة حرية، إذا كانت المحاكاة محققة في درجة حرارة

$$\Sigma \vec{F} = m\vec{a} = \frac{m d\vec{V}}{dt} = \frac{m d^2\vec{r}}{dt^2}$$

$m$ : كتلة الذرات.

$a$ : التسارع.

$t$ : الزمن.

$r$ : هي الإحداثيات الكارتيزية للذرة (شعاع الموضع للذرة)

$$\frac{d^2\vec{x}_i}{dt^2} = \vec{a}_i = \frac{\vec{F}_i}{m_i} ; \vec{F}_i = \frac{d\vec{V}}{dx_i}$$

$V$ : دالة الطاقة الكلية للتفاعل الذي يخضع له الجزيء.

إذن يمكننا مكاملة معادلات الحركة لنحصل على معادلة مسار كل ذرة بدلالة الزمن،  
من أجل هذا نستعمل خوارزمية الضبط من الرتبة الثانية ل (Verlet) (سلاسل تايلور)،  
ويمكن اختبار صلاحية هذه الطريقة بواسطة القانون العام الثالث للترموديناميكا الذي لا  
يهتم إلا بالطاقة الكلية للنظام المحفوظة خلال المحاكاة [1].

المحاكاة يمكن أن تكون محققة في الفراغ أو في محلول عموماً في الديناميكا الجزيئية،  
وتكون المحاكاة أطول، من أجل زمن أقصر وفي العادة نستعمل زمن للمحاكاة من  
(20 - 30ps) ( $1ps = 10^{-12} s$ ) [2].

## II-2-3) استعمالات الديناميكا الجزيئية

الاستعمال المهم هو تحليل الأشكال النظامية لاهتزاز على طول المسار كما تستعمل  
في تقليل طاقة وتدقيق البني الثلاثية الأبعاد 3D من معطيات ال RMN أو البلورية (RX)  
[14].

في الحقيقة هناك بعض المشاكل العميقة للدنيا  
الزمني للظاهرة الفيزيائية الملاحظة مع قابلية المحاكات  
اجتهادات كثيرة من أجل إطالة المحاكاة الديناميكية الجزئية

استراتيجية الديناميكا الجزيئية هي دراسة الحركات الديناميكية للجزيئات مثل: طريقة  
مونتي كارلو (MC) التي تبديل مصادفة موضع الذرات [1] هذه الطريقة تولد امثالات بديلة  
متعاقبة، إلا [2] لا تمثل مسار متعلق بالزمن. لكن مع ذلك تمثل فضاء امثالي متناسب مع  
الطاقة الحرارية المعطاة. الديناميكا الجزيئية من جهة، تحل المعادلات الحركية للجزيء و تصف  
التحرك الزمني لحركات الجزيئات (مسار). وهي بعكس الميكانيكا الجزيئية (MM) تدرس  
الخصائص المتعلقة بالزمن مثل: انتشار و انطواء الجزيء [6].

من محاسن الديناميكا الجزيئية (DM) هي [3] لا تقتصر على المحاكاة التوافقية في  
حدود التقليلات البسيطة، كما تسمح أيضا للجزيئات باجتياز أعلى طاقة وتكشف عن  
امثالات أخرى مستقرة.

## II-2-3- محاكاة مونتي كارلو (Monte Carlo)

تستعمل المحاكاة مونتي كارلو (MC) من أجل البحث الامثالي.

## II-2-3-1 المبادئ الأساسية لمحاكاة مونتي - كارلو

طريقة مونتي - كارلو هي طريقة عشوائية تتركز على توليد سلسلة من الامثالات،  
حيث أن الخصائص الترمو ديناميكية والبنى المتحصل عليها تكون في زمن متوسط، هذا  
الزمن يسمح به توزيع بولتزمان من نوع  $\exp(-\Delta E_i/KT)$ . وبالعكس في تقليل الطاقة،  
تقريب مونت كارلو لا يجد أبدا حد أدنى للطاقة ولكن يأخذ كعينة لحالة جزيئية مع حالات  
طاقوية تتكاثر مع الحرارة.

ولكن حالات الطاقة العالية جدا يمكن أن تساهم قليلا في استقرار النظام. لأن إذا  
كانت طاقة النظام في تزايد، فان عبارة بولتزمان تتناقص.

الخوارزمية التي تتحقق هذه المجموعة للعينات وتستعمل خوارزمية (Métropolis) للفصل فيما إذا كان أن الامتثال الجديد يحتفظ به، هو معامل بولتزمان ( $\langle T \rangle$ )

في مجال  $[0, 1]$ ، يأخذ عشوائياً و يقارن بمعامل بولتزمان فإذا كانت طاقة الامتثال المتحصلة عليه اقل من طاقة الامتثال السابق. فان الامتثال الجديد يكون مقبولاً.

ونلخص خوارزمية (Métropolis) فيما يلي:

1- انتقاء ذرة بالصدفة وانتقال بالصدفة ( $\Delta z, \Delta y, \Delta x$ )

2- نحسب التغيير في  $\Delta E$  بعد انتقال الذرة.

3- إذا كان  $\Delta E > 0 \leftarrow$  قبول الامتثال الجديد.

4- إذا كان  $\Delta E < 0 \leftarrow$  نختار عدداً بالصدفة من المجال  $[0, 1]$ :

أ- إذا كان  $\exp(\Delta E/KT) > 1 \leftarrow$  قبول الامتثال الجديد

ب- إذا كان  $\exp(\Delta E/KT) < 1 \leftarrow$  نحتفظ بالامتثال الأصلي ونعود من جديد إلى (1).

جملة (التشكيلات) التمثيلات المحفوظة يمكن أيضاً أن تؤلف تدريجياً سلسلة ما ر كوف (chaine de Markov) و هذا سلوك طبيعي للبحث عن فضاء امتثالي. البنى المتحصل عليها هي نقطة الانطلاق للتقليل المستقبلي. [1].

## II-2-3-2 التحليل الامتثالي بواسطة مونت كارلو (MC)

في أول تقريب نحسب فقط القوى داخل الجزيعات لحساب الخصائص الامتثالية للجزئي. هناك تقريب جديد الآن يعتمد على تقنية بحث منظمة تتمثل في تطوير دوال تولد امتثالات مضاعفة (بحث امتثالي مضاعف)، وطريقة التحليل المستعملة هي تقريب مونت كارلو (MC).

وتعتمد هذه الطريقة على تغيير تدريجي لزوايا الفتل، طورت من قبل (Lipton, Still) [16] هذا التقريب سريع جداً لأنه لا يوسع إلا الزوايا الزوجية التي تنقلب أكثر عند التقليل. على عكس تقليل الطاقة، طريقة مونت كارلو لا تبحث على طاقة أقل، وإنما هي تبحث عن مجموعة عينات لجملة حالة امتثالية تتطلب طاقة قوية جداً مع زيادة درجة الحرارة. إذن هدف البحث الامتثالي هو تحقيق أو تعيين امتثالات جديدة.

الميكانيكا الكوانتية (mécanique quantique) الميكانيكا الكوانتية (les orbitales) بالتوزيع الالكتروني في الفضاء المحطي (les orbitales) إن حل هذه المعادلة يسمح بالحصول على معلومات دقيقة عن الخصائص الهندسية و الالكترونية للجزيء.

### طريقة ab-initio

يمكن لمعادلة شرودنغر إن تحل بدون تقريبات باستعمال ab-initio هذه الطريقة تعتبر كل الالكترونات الجزئية وتطمح إلى حل دقيق للمعامل الهاملتوني (l'hamiltonien) [17] أو بإدخال تقريبات باستعمال الطرق النصف تجريبية التي تعالج الالكترونات التكافؤ فقط، وتستعمل معامل هاملتوني أكثر بساطة له عوامل تصحيح ترتكز على معطيات تجريبية [6].

### طريقة CNDO

هي من بين الطرق النصف تجريبية التي لا تعتبر إلا الالكترونات التكافؤ. وهي بالتعريف إهمالا تاما للتداخل التفاضلي ( Complete Neglecting of Differential Overlapping) طورت من قبل Pople في سبيل دراسة البنية الالكترونية و الفراغية للجزيء [1].

### طريقة PM3

هي طريقة حساب كيميائية نصف تجريبية و هي امتداد لطريقة AM1 (طريقة نصف تجريبية وهي تحسين للطريقة النصف تجريبية (Modified Neglect of Diatomic Overlap) MNDO) إهمال تعديل التداخل ثنائي الذرة) و يمكننا بواسطة PM3 حساب الخصائص البنيوية، الطاقة الكلية، حرارة التشكل. وهي عموماً من أدق الطرق النصف تجريبية التي يتضمنها برنامج HyperChem [18].

بعكس الميكانيكا الجزئية هنا تكون اقل احت  
البرامج التجارية للميكانيكا الكمية ممتازة و تعطي نتائج  
أ) هذه الطريقة تستلزم الكثير من الوقت و تتطلب

ب) الميكانيكا الكمية، في الحقيقة هي صالحة فقط للأنظمة التي تحتوي على اقل من 40 ذرة  
بتطبيق ab-initio، وفي جوار 100 ذرة بتطبيق الطرق النصف تجريبية.

## II-3- Métodes de recherche des ) طرق البحث التقليدية (minima

(minima

### II-3-1- مقدمة

التقليل يعطي أحياناً هيدروجينات و أزواج متوضعة حول الذرة في مواضع بنيوية  
مستحيلة. هذا غالباً ما ينتج عنه حركة ابتدائية غير متطابقة لهذه الذرات الخفيفة عند ما  
تكون البنية ملتوية ومتداخلة و من أجل ذلك فإن النظام يقوم بخطوة ثانية للتقليل بعد  
الحصول على إعادة تموضع للذرات الخفيفة.

و صعوبة أخرى للتقليل تتعلق بمشكل التقليل الموضعي (minimum local). إن نمط  
التحسين الإجباري هو في الحقيقة الميل المفرط في إيجاد تقليل للطاقة الأقرب للبنية الأولية  
(structure d'entrée) [19].

في العموم، أبعاد و زوايا الروابط تكون مقللة بدقة، وإن يكن مشكل التقليل الموضعي  
يمكن أن نختصره في تحسين الزوايا الزوجية (تشويه رابطة أو زاوية تكافؤ يستلزم الكثير من  
الطاقة مقارنة بزاوية زوجية ) وهذه التقريبات هي هدف استخلاص الجزيء من بئر كموه.

## II-3-2- خوارزميات التقليل (Algorithmes de minimisation)

لكل جزيء يحتوي N ذرة، دالة تقليل تحتوي إذ العموم على تقليل إجمالي و تقليلات محلية. انطلا الإحداثيات الكارتيزية التي تختزل في تقليلها مجموع كل

الطرق المستعملة تعتمد على المشتق الأول للطاقة الكامنة، طريقة الميل الحاد "Steepest descent"، وطريقة التدرج المرافق "Gradient-conjugué"، وطريقة (نيوتن - رافسون) التي تعتمد على المشتق الثاني للطاقة الكامنة و طريقة "Recuit simulé".

## II-3-2-1) طريقة "Steepest descent"

أو طريقة الميل الحاد، تحسب أولاً الطاقة الابتدائية  $E_0$  ثم تنقل كل ذرة بشكل فردي حسب إحداثيات  $x, y, z$  بعامل انتقال  $dx, dy, dz$  ثم نحسب الطاقة الجديدة  $E_1$  و المشتق الأول للطاقة الكامنة.

$$\text{grad}(E) = \Delta E / d(x, y, z) = e_i e_0 / dx y z$$

إذا كان المشتق أقل من 0.1 الطاقة تتناقص مع  $dx y z$

إذا كان المشتق أكبر من 0.1 الطاقة تتزايد مع  $dx y z$

تتحرك بعد إذ كل ذرة على مسافة تتعلق ب  $\Delta E / dx y z$ .

هذه الخوارزمية تتبع إذا اتجاه المفروض من قبل القوى المسيطرة داخل الذرات (intratomiques) وتكمن في البحث عن اتجاه الميل الأكبر في حين تتناقص الطاقة بسرعة أكبر.

هذه الطريقة هي سريعة في الدورات الأولى ثم تتقارب ببطء شديد في نهاية الدورة.

## II-3-2-2) طريقة التدرج المرافق "Gradient-conjugué"

هذه الطريقة هي تحسين لطريقة "Steepest descent"، الخطوة محكمة في كل دورة من أجل الحصول على أحسن تقليل للطاقة.

## II-3-2-3) طريقة نيوتن - رافسون (Newton-Raphson)

$$(E)^2/d^2(xyz)$$

برمجة هذه الخوارزمية جد معقدة، لكن نتيجتها جد واضحة، لهذا فإن أغلب برامج التمثيل الجزئي تعتمد عليها.  
من أجل  $N$  ذرة المصفوفة تحتوي  $3N*3N$  عنصر انطلاقا من مصفوفة المشتقة الثانية يمكن أن نستخلص القيم الجديدة لترددات الاهتزاز.

## II-3-2-4) طريقة المحاكاة المعادة "Recuit simulé"

الطرق التي نحن بصدد كتابتها تعمل على تنقيص في كل خطوة الدالة  $F$ . هذه الطرق لا تستطيع التخلص من التقليل المحلي (minimum local).  
طريقة المحاكات المعادة تطورت بواسطة (Kirk Patrick) [20]. تسمح للدالة  $F$  بالتزايد مؤقتا حتى تجتاز حواجز القوة لأجل الحصول على تقليل أكثر عمق.  
اجتياز هذه الحواجز يسمح بالمرور إلى تقليلات محلية (minima locaux)، في جوار البنية الأساسية للاستقصاء بطريقة أكثر قوة. المسافة التمثيلية مقبولة إلى غاية العثور على تقليلات أعمق و أبعد للبنية الابتدائية من التقليلات المحلية.  
طريقة المحاكات المعادة يمكن أن نردها بطريقة الديناميكا الجزئية أو مونت كارلو، في الحالات يمكن أن ندخل مفهوم درجة الحرارة الذي ليس له مدلول فيزيائي، و لكن يعطي رتبة الحواجز الطاقوية التي تسمح باجتيازها. درجة الحرارة هذه يمكن أن تتغير من بعض المئات إلى بعض الآلاف من درجات الكلفن.

## II-4-3) مجال تطبيق النمذجة الجزئية

الميكانيكا الجزئية هي الطريقة الأساسية لحسابات التمثيل الجزئي الخاص بالجزئيات الكبيرة وهي مطورة لكي تسمح بتحديد شكل الجزئيات و خصائصها الترمو ديناميكية و أطيايف اهتزازها، و هي طريقة تجريبية يمكن اعتبارها كنظام خبير مؤلف من نموذج رياضي و

## II-4-1- دراسة البنية (Etude de structures)

غالباً ما تستعمل الميكانيكا الجزيئية للحصول على الأشكال الهندسية، ثم نربط بينها وبين الأهمية التي تقود خاصة إلى تفسير النتائج الناشئة عن الدراسات البنوية بواسطة الأشعة السينية (Rayon X)، والانعراج الإلكتروني (diffraction électronique)، أو المساعدة على صنع الجزيء من أجل احتياجات التصوير بالإعلام الآلي (infographie).

## II-4-2- تفسير قابلية الفعالية (Interprétation de la réactivité)

الميكانيكا الجزيئية يمكنها أن تسمح بتفسير الآثار الفراغية (les effets stériques) على الفعالية، ونستطيع أن نميز في هذه الحالة طريقتين للاستفادة:  
أ - المقارنة بين مجموع الجزيئات المتماثلة وذلك من أجل تمييز العلاقة بين تغيرات البنية و الاستبدالات من جهة و الفعالية من جهة أخرى.  
ب - المقارنة داخل الجزيئات (intramoléculaires)، التنبؤ بوسيلة إعادة التنظيم، الانتقائية الموقعية (régiosélectivité) أو الانتقائية الفراغية (Stéréosélectivité)

## II-4-3- التحليل الامثالي (Analyse conformationnelle)

عندما لا تكون أي من الروابط مفككة أو مشكلة، ولا يوجد أي وسيط مشحون متدخل، فإن الميكانيكا الجزيئية تصف الانقلاب الامثالي (interconversion conformationnelle) المهياً بشكل خاص، وصفاً جيداً.

يمكننا الحصول بواسطة هذا التحليل الامثالي على معلومات بنوية بشكل منحنى طاقي (على شكل دالة زوجية مثلاً) أو منحنيات طاوية ثلاثية الأبعاد 3D.

البحث المتعدد الامتثالات يرتكز على إيجاد مجمل الطرق الممكنة الاحتمالية (stochastique) أو التحديد التحديدية توجد طرق التشوه الفضائي التعاقبي

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

(séquentielles)، وطرق التشوهات الفضائية المؤقتة تحت اسم شامل هو الديناميكا الجزيئية. من كل هذا يجب أن نتذكر أن ولا واحدة من بين هذه الطرق يمكن أن تسمح بالحصول على كل الامتثالات الموجودة حقا في النافذة الطاقوية المعطاة مهما كانت المدة المخصصة للحساب.

تحليل الخصائص البنيوية يسمح بتقسيم الامتثالات إلى عائلات متماثلة، ثم نستعمل فيها بعد توزيع بولتزمان (Boltzmann) [21] من أجل فخص النسبة المئوية لكل نوع إمتثالي.

$$P_i = \frac{\exp(-E_i / kT)}{\sum_i^n g_i \exp(-E_i / kT)}$$

$$P_i = \frac{n_i}{n_t}$$

$P_i$ : هي نسبة المستوي للطاقة  $E_i$  من بين  $n$  امتثال.

$n_i$ : عدد الامتثالات للطاقة  $E_i$ .

$n_t$ : العدد الإجمالي للامتثالات.

$k$ : ثابت بولتزمان.

$T$ : درجة الحرارة بالكلفن.

## II-4-4- طرُق الارتباط الكمي QSAR

(les méthodes de corrélations quantitatives).

مقدمة (II-4-4-1)

لقد سمحت مقارنة الفعالية البيولوجية لجزيء مع بنيته الكيميائية في كثير من الحالات بإثبات وجود علاقة متبادلة بين خصائص الجزيء وثوابته البنوية. إن الجمع بين تغيرات الفعالية والثوابت البنوية. يسمح بالحصول على نظام معادلات يعطي لكل سلسلة كيميائية معطاة وفعالية محددة معادلة ارتباط (corrélation).

الفائدة الأساسية لهذه المعادلة هي أنها تسمح بتحديد قيم الثوابت الموافقة للفعالية الأعلى، كما تسمح أيضا بالتنبؤ بفعالية الجزيئات التي لم تصنع بعد [1، 23].  
صلاحية النموذج QSAR تتعلق إذا بالاختيار الواقع على الثوابت الأكثر للاستعمال بدلالة الفعالية والجزيئات المختارة.

ومن بين الثوابت الأساسية التي تدخل في فعالية الجزيء نذكر ما يلي:

## II-4-4-2) المساحة الجزيئية و الحجم الجزيئي (la surface et le volume moléculaire)

المساحة الجزيئية تعبر عن غلاف فاندر فالس للجزيء المعبر.  
لقد أثبت أن هناك عدة ارتباطات بين الفعالية البيولوجية لجزيء و المساحة المناسبة (الموافقة) لكل مستبدلاته غير القطبية، حيث أن المساحة المناسبة و الخاصة الليوفيلية (محب للدهن) للمجموعات غير القطبية مرتبطان بدقة [24].  
بينما يعرف الحجم الجزيئي بالعلاقة التالية [6]:

$$V = \frac{MW}{d}$$

حيث:

MW: الكتلة الجزيئية.

d: الكثافة.

التمثيل الحجمي لجزيء: الشكل، الحجم و المساحة المناسبة (الموافقة) في الوسط الخارجي (محلل، مستقبل) (solvant, récepteur) يسمح بتقريب تكاملية التفاعلات (أدوية-مستقبلات) (drogues-récepteurs). إن استقرار المعقد ربيط-مستقبل (ligand-récepteur) يكون مضمون إذا كان هناك مطابقة أمثل (أفضل) لمساحات التماس بين اثنين متجاورين [24].

## II-4-4-3) طاقة الإماهة (l'énergie d'hydratation)

في الأوساط الحيوية (milieus biologiques) الجزيئات القطبية تحاط بجزيئات ماء، وتشكل روابط هيدروجينية بين جزيء الماء وهذه الجزيئات. المواقع المانحة للبروتونات ترتبط مع ذرة الأكسجين لجزيء الماء و المواقع المستقبلة للبروتونات ترتبط مع ذرة الهيدروجين. هذه الجزيئات المميهة تجف ولو جزئيا قبل أو عند تفاعلها. هذه التفاعلات ذات الطاقة الضعيفة، التي نلاحظها خصوصا بين الرسائل و المستقبلات (messagers et récepteurs) هي في العموم تفاعلات عكوسة [24].

الرابطة الهيدروجينية هي تلك الرابطة التي تنشأ بين ذرة هيدروجين مشاركة برابطة تكافؤية مشحونة بشحنة جزئية موجبة، وذرة مستقبلة مشحونة سلبا مشاركة هي أيضا في رابطة تكافؤية [25]:

- [ ] مجموعات المانحات للبروتونات هي: C-H، P-H، Cl-H، N-H، O-H، F-H، وأحيانا C-H.
- [ ] مجموعات المستقبلة يجب أن تكون حاملة لزوج إلكتروني حر: F، O، N، ولكن أيضا Cl، S، P وبعض الأيونات السالبة.
- الروابط الهيدروجينية يمكن أن تكون داخل الجزيء أو بين الجزيئات.

## II-4-4-4) الثوابت اللبوفيلية (les paramètres de Lipophilie)

الخاصية اللبيوفيلية (Lipophilie) ( محب للماء )  
بيولوجية كالأيض (métabolisme) الانتشار داخل  
المركز المستقبل (le site récepteur) إذ أن التغيير

الجزئيء على الموقع المستقبل. وبالتالي فان اللبيوفيلية هي متغير مهم في معادلات الارتباط  
(correlation) المستعملة للتنبأ بالفعالية البيولوجية (QSAR) .

ولتقدير الطاقة الناجمة عن اللبيوفيلية نعرف معامل التجزئة ( coefficient de partage ) ويسمى أيضا معامل الفصل P (coefficient de partition). أو بأكثر تعميم  
نعرف لوغاريتم معامل الفصل log P في مزيج من الأوكتانول -1 / ماء.  
ولتحديد log P نستعمل إحدى الطرق التالية:

✓ طريق هانس (Hansch): وهي طريقة نصف تجريبية.

$$\log P_{RX} = \log P_{RH} + \Pi_X + \Pi_{CORR}$$

$P_{RX}$  et  $P_{RH}$ : يمثلان على التوالي معاملات الفصل للجزيئات  $RH$  و  $RX$  في نظام  
(n - أوكتانول / ماء).

$\Pi_X$ : الثابت اللبيوفيلي للمستبدل.

$\Pi_{CORR}$ : هو حد تصحيحي يأخذ بعين الاعتبار الأثر الناجم عن التفرعات  
(ramifications) ، الروابط الثنائية ، (les double liaison) ، إغلاقات الحلقة  
(fermetures de cycles) ، الروابط داخل الجزيئات (les liaisons intramoléculaires)  
و انثناءات الجزيء (les repliements de molecules).

✓ طريقة ريكار (Rekker):

$$\log P = \sum_n a_n F_n + F_{CORR}$$

$a_n$ : عدد الأجزاء المتجانسة داخل الجزيء.

$F_n$ : ثابت هيدروفوبي للجزيء

$F_{COOR}$ : حد تصحيحي مضاعف تام لثابت سحري (خيالي) (0.289) يصف خصائص  
بنيوية نوعية (ذرات الهيدروجين المرتبطة بمجموعات قطبية ، قرب المجموعات القطبية ...).

## II-4-4-5) الاستقطابية (polarisabilité)

نسمي استقطابية، السهولة التي معها تتشوه كهربائي. الجزيء يخضع لبعض التشوهات و يكتسب يتناسب مع الحقل الكهربائي E[26].

$$\mathbf{P}(\mathbf{e}) = \epsilon_0 \alpha \mathbf{E}$$

$\alpha$ : معامل الاستقطابية (coefficient de polarisabilité).

$\epsilon_0$ : ثابت العزل الكهربائي (constante diélectrique).

$\mathbf{P}(\mathbf{e})$ : العزم الكهربائي لثنائي القطب المحرض  
(moment électrique du dipole induit).

من اجل الجزيئات التي تكون نسبيا غير قطبية تكون الاستقطابية مرتبة مباشرة بالحجم لان مراكز ثقل الشاحنات الموجبة والسالبة تكون متطابقة وكذلك عزم ثنائي القطب يكون معدوم. استقطابية الجزيء لا تتعلق إلا بحجمه، حيث أن الإثارة الحرارية للجزيئات غير القطبية ليس لها تأثير على ظهور عزم ثنائي القطب في هذه الجزيئات، وعليه فان الاستقطابية لا تتعلق بالحرارة.

وبالعكس بالنسبة للجزيئات القطبية فان الاستقطابية الجزيء لا تتعلق فقط بالحجم ولكن تتعداه إلى عوامل أخرى حسب درجة الحرارة، بسبب وجود ثنائي قطب دائم [24، 26].

## II-5-5-1) المقادير المشتقة من الطاقة الفراغية

في هذا الجزء نعرض انطلاقا من الطاقة الفراغية الكلية تحديد مقدارين آخرين هما أنتالبية التشكل، التي تحتوي على نقطة المعاينة التجريبية الأكثر أهمية، وطاقة التوتر الضرورية من أجل المقارنات بين الجزيئات المختلفة [27].

## II-5-1-1) أنطالبية التشكل (L'enthalpie de formation)

وتكتب كما يلي:

$$E(\text{tot}) + E(\text{l})$$

(I) E: طاقة الرابطة المعطاة بمجموع الأطراف  $a_x$  المرتب حسب ترتيب ودرجة التفرع من نوع من السلاسل التالية ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ , ...). الأطراف تحدد بالمقارنة بين  $\Delta H_f^\circ$  التجريبية و E (tot) المحسوبة لجزيئات لها مساعدة في إعداد حقل قوة [27].

$$E(\text{l}) = a_{\text{CH}_3} \cdot n_{\text{CH}_3} + a_{\text{CH}_2} \cdot n_{\text{CH}_2} + a_{\text{CH}} \cdot n_{\text{CH}} + \dots$$

$a_{\text{CH}_3}$  عدد السلاسل.

## II-5-2- طاقة التوتر (Energie de tension)

الطاقة الفراغية يمكنها المساعدة لمقارنة الثوابت الترمو ديناميكية للمركبات الهندسية و أيضاً تلك الجزيئات الأخرى المتماثلة (الحاوية على نفس عدد الوحدات  $(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)$ ). بالمقابل من أجل المقارنات الأخرى يجب اللجوء إلى مقدار آخر "طاقة الضغط" وتحدد بواسطة المعادلة [28]:

$$E(\text{ten}) = \Delta H_f^\circ - E(\text{LST})$$

E(LST): هي طاقة الروابط " بدون توتر " ، و التي توضح بنفس الطريقة كما هو في E(l)

$$E(\text{LST}) = b_{\text{CH}_3} \cdot n_{\text{CH}_3} + b_{\text{CH}_2} \cdot n_{\text{CH}_2} + b_{\text{CH}} \cdot n_{\text{CH}} + \dots$$

الأطراف (b) هي مصوبة من أجل طاقة التوتر إذا كانت تساوي الصفر من أجل بعض الأعداد من الجزيئات المرجعية، لذلك يتم بالقيمة المطلقة لطاقة التوتر و لكن باختلاف بين القيم المرتبطة بمكونين أو أكثر من المكونات المتشابهة.

## II-6- محدودية النمذجة الجزيئية

الميكانيكا الجزيئية م العضويين، المهتمين بمشاكل  
عدد كاف من الذرات. وتخطب أيضا البيوكيميائيين و  
و الفعالية إذا أردنا الاستفادة وفهم البرامج المتوفرة و  
بعض المبادئ القاعدية يجب أن تكون معتبرة فمن الضروري معرفة أصول الطريقة، مداها و  
[1]اي[1]. هذه طريقة تجريبية لا تطبق جيداً إلا عند دراسة الجزيئات [1]اورة التي استعملت  
لإنشاء حقل القوة، عندها تطور أكثر حقل القوة (MM2  $\Rightarrow$  MM3) يكون أكثر احتياجاً إلى  
الثوابت ومن الصعب إيجاد حقل قوة عام و لكن نتوجه دائماً نحو حقول قوة خاصة مثل  
الحقول الخاصة بالفحوم الهيدروجينية المرافقة [28] و الالسانات و البروتينات و  
البوليميرات..... الخ . وفي الأخير يجب دائماً إثبات مصداقية الدراسة في الميكانيكا الجزيئية  
بواسطة المقارنة بينها وبين النتائج التجريبية (...., RMN, RX) على جزيئات نوعية.

المراجع

- t, Université de Batna, 2002.
- “Computational Chemistry”, Edition, Wiley,
- , 1996, 29, 462.
- , “Topics In Stereochemistry”, Eds. Eliel  
& Wilen, 1991.
5. J. S.Lomas, *act.chimique*, 1986, 5, 14.
6. K. B. Lipkowitz et D. B. Boyd, "The Application of Quantitative Design Strategies in Pesticide Discovery".*Reviews in Computational Chemistry*, p. 119,1990.
7. N.L. Allinger, X. Zhou, J. Bergsma, *J. Mol. Structr. (Theochem)*, 1994,312, 69.
8. M.Slimani, *Thèse de magister en chimie théorique*, Université de Constantine. 1996.
9. W.C. Still, “Molecular Mechanics”, *Columbia Univ. Press*, 1986.
10. A.Y.Meyer and R.F.Forrest, *J.Am.Chem.Soc.*1981, 103, 4664.
11. K.B. Lipkowitz, *J. Chem. Educ.*, 1995,72, 1070.
12. J. Tirado-Rives & W.L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc*, 1990,112, 2773.
13. M. Karplus & G.A. Petsko, *Nature*, 1990,347, 631
14. J.A. McCammon & S.C. Harvey, “Dynamics of Proteins and Nucleic Acids”, *Cambridge, Univ. Press*, 1987.
15. N. Métropolis, A. Rosenbluth, M. Rosenbluth, A. Teller et E. Teller, *J. Chem. Phys.*,1953,21, 1087.
16. Still et Lipton, *J. Comput. Chem.*, 1990 , 11, 440
17. J.L.Rivail “Elément de chimie quantique à l’usage des chimistes”. *Inter Editions. Paris*. 1994
18. HyperChem (Molecular Modelling System) *Hypercube, Inc.* , 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 ; USA, 2000.
19. V.Brenner, *thèse de doctorat*, Université de Paris-Sud ,octobre, 1993
20. S. Kirkpatrick, C.D. Gellet, M.P. Vecchi, *Science*, 1983, 220,671.
21. J.Koca, *J.Mol.Structr.*1993, 291, 255.
22. V. N. Viswanadhan, M. R. Reddy, R.J. Bacquet et M.D. Erion, *Journal of computational chemistry*, 1993,14, 1019
23. V. N. Viswanadhan , A. K. Ghose et J. N. Weinstein, *Biochimica et Biophysica Acta* , 1990, 1039, 356.
24. S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chem.* 2004,14,27.
25. macromoléculaire
26. B. Yavorski et A. Detlaf, “Aide-mémoire de physique”, p.376, *Editions Mir, Moscou*, 1980.
27. W. F.van Gunsteren et H. J. C. Berendsen, "Computer Simulation of Molecular Dynamics”*Angew. Chem. International Edition England*, 1990.
28. N.L.Allinger, F.Li and L.Yan, *J.Am. chem. Soc.*1990,117, 868.

في هذا الجزء من العمل استعملنا النمذجة الجزيئية

(الميكانيكا الجزيئية والديناميكا الجزيئية و الميكانيكا الكمية ab-initio و النصف تجريبية CNDO و PM3) التي تسمح بتحديد هندسة الجزيء و تقدير الخصائص الفيزيوكيميائية المرافقة لها [1].

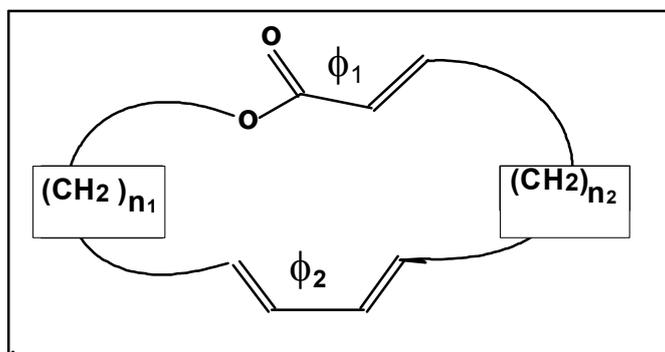
وقد أجريت الحسابات برنامج (HyperChem (6.01) [2]، الذي يعتمد على حقل قوة MM<sup>+</sup> Allinger [3,4].

الهدف من الدراسة الكمية والكيفية للحلقات الكبيرة ذات 16 ذرة هو البحث عن الامتثالات الأكثر احتمال في التواجد بمعنى الامتثالات الأقل طاقة، على أساس هندسي و طاقي و بمساعدة حساب إحصائي يستخدم توزيع بولتزمان [5]. نستطيع بعد ذلك تحديد مباشرة متماكبات الامتثال التي لها أكبر حظ في التواجد.

إن عرض الخصائص الامتثالية لهذه المركبات يسمى بالتحليل الامتثالي [6].

### III-2- نتائج البحث الامتثالي

في هذا القسم من العمل يتم عرض دراسة امتثالية للحلقات الكبيرة ذات 16 ذرة وقد رمزنا للمتناظرة 16s ( $n_1=n_2=4$ ) وغير المتناظرة 16d ( $n_1=2, n_2=6$ ) الشكل (III-1).



الشكل (III-1) البنية العامة لنوى الماكروليدات

### III-2-1- الثوابت البنيوية (structuraux)

بنيت الدراسة المفصلة لامتحانات الحلقات الكبرى

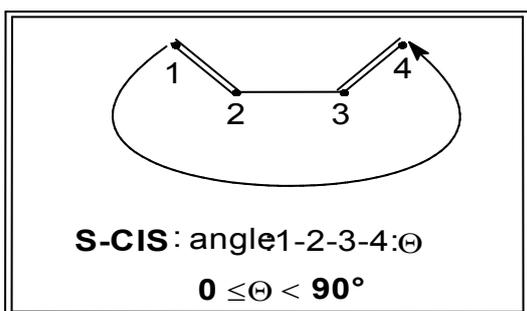
تضم ثلاث خصائص بنيوية [6، 9، 8، 7]:

- ✓ نظام ديبان
- ✓ نظام استر  $\alpha$ - $\beta$  غير مشبع
- ✓ سلسلتان كربونيتان مشبعتان.

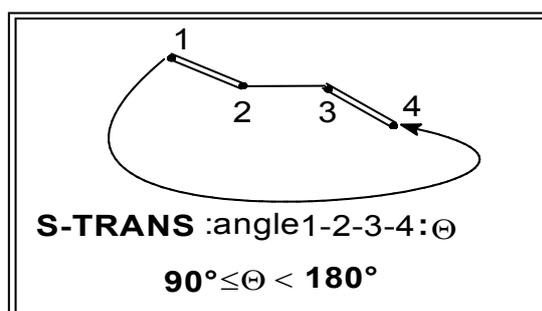
### III-2-1-1) امتثال الدييان (Conformation du diène)

نظام الدييان له امتثالان: امتثال مفروق (transoide) S-trans الشكل (III-2-1-أ)

و امتثال مقرون (cisoide) S-cis الشكل (III-2-1-ب).



الشكل (III-2-1-ب)



الشكل (III-2-1-أ)

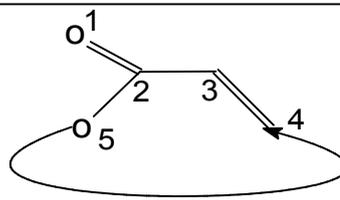
### III-2-1-2) امتثالات الأستر $\alpha$ - $\beta$ غير المشبع

وكما هو الحال بالنسبة لنظام الدييان فإن نظام الاستر  $\alpha$ - $\beta$  غير المشبع له امتثالان أيضا

امتثال مفروق S-trans الشكل (III-2-1-أ) وامتثال مقرون S-CIS الشكل (III-2-1-ب).

**S-CIS** : angle1-2-3-4:  $\Theta$

$$0 \leq \Theta < 90^\circ$$



**S-TRANS** : angle1-2-3-4:  $\Theta$

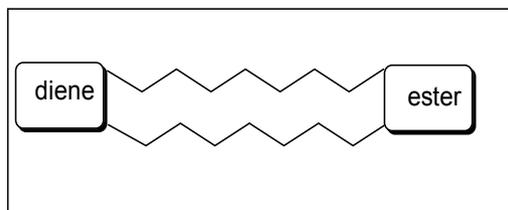
$$90^\circ \leq \Theta < 180^\circ$$

الشكل (III-3-ب)

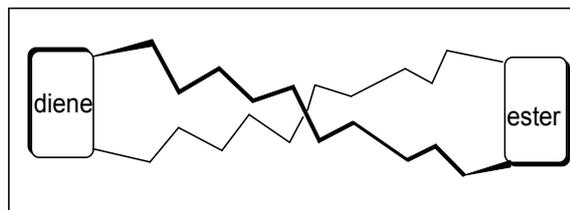
الشكل (III-3-أ)

### III-2-1-3) امثالات السلسلتان الكربونيتان

نجد نوعان من الروابط الخاصة بين السلسلتين، في الحالة الأولى السلسلتان متعاكستان الشكل (III-4-أ) وفي الحالة الثانية وهي الحالة الغالبة، حيث تكون سلسلتا الحلقة متوازيتان ومتطابقتان الشكل (III-4-ب).



الشكل (III-4-ب)



الشكل (III-4-أ)

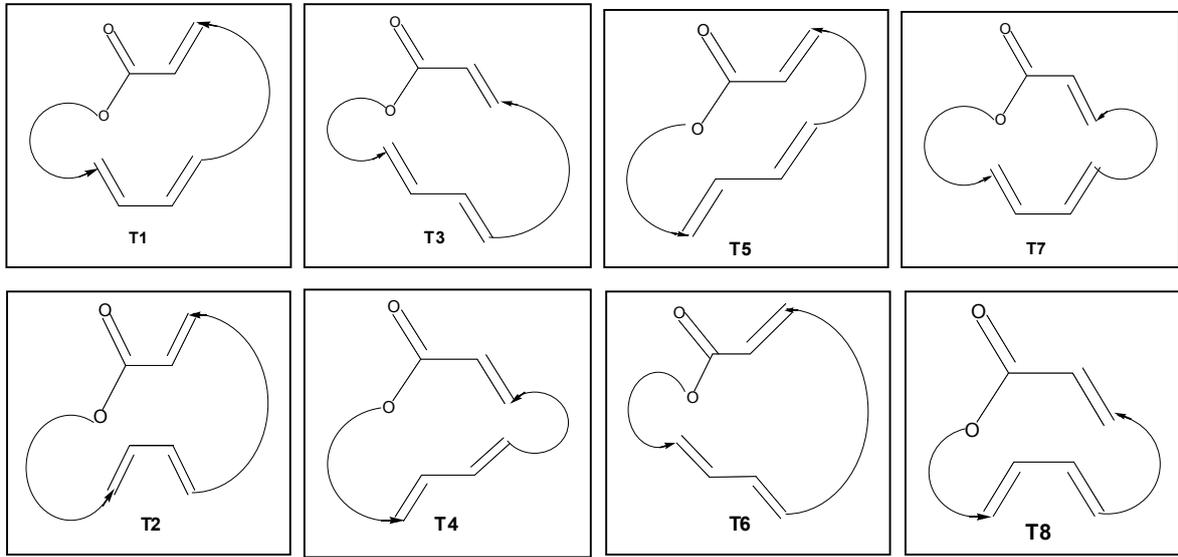
### III-2-2-العائلات الامتالية

توجد مواضع نسبية ممكنة و غير محدودة لموعات الميثيل، مجموعة الاستر ومجموعة الديان، من بين هذه الامثالات نميز حالات قصوى ذات طاقة دنيا. إن امثال السلسلتين الكربونيتين لا يعتبر خاصية مهمة، لأنه لا يدخل في مشكل الفعالية فيبقى مهمل في بقية الاستدلالات و عليه فان النتائج المتحصل عليها تعتمد فقط

على خاصيتي الاستر- $\beta$  غير المشبع والديان، وهي المتحصل عليها من هذه الحسابات إلى عائلات امتنا متوسطة.

إن التحليل الامتثالي للماكروليدات والمعتمد على الخاصيتين البنيويتين الأولتين يسمح بتجميعها وتقسيمها ضمن عائلات امتثالية حيث يمكننا كتابة ثمان عائلات والتي تعرض في اغلب الحالات في مجال طاقي 5 كيلو كالوري/مول بالنسبة للتقليل المطلق [6، 7، 8، 9].

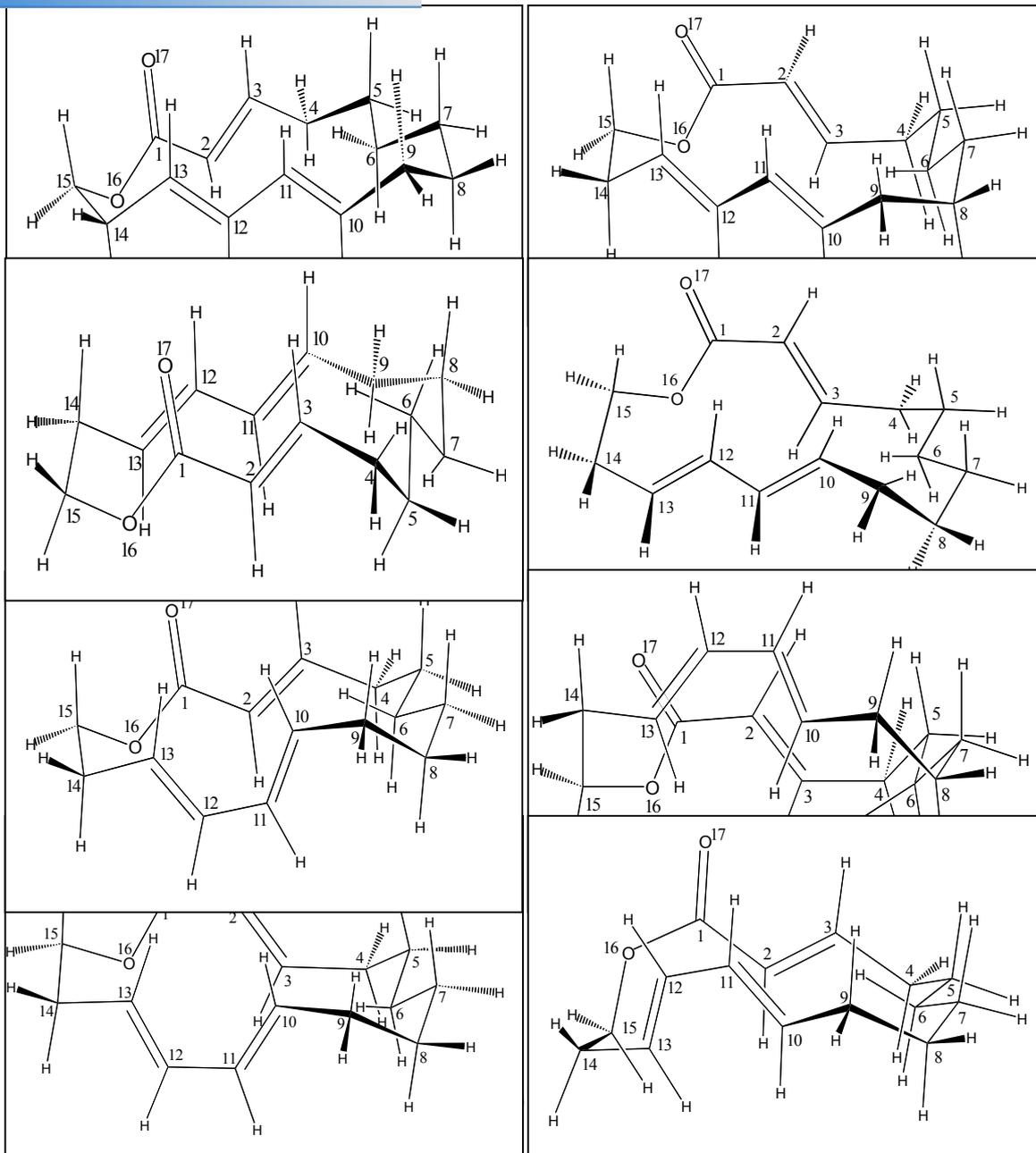
العائلات الامتثالية الثمانية الأساسية موضحة في الشكل التالي:



### الشكل (5-III) العائلات الامتثالية الأساسية

في العائلات من النمط (2، 4، 6، 8) فان مستويي النظامين: الديان ووظيفة الاستر- $\beta$  غير المشبع يكونان شبه متوازيان، أما بالنسبة للأنماط الأخرى (1، 3، 5، 7) فان المستويان يكونان شبه ضد متوازيان.

ويلاحظ انه من اجل امتثالين لا يختلفان إلا في ترتيب النظامين فان قيمة العزم ثنائي القطب تكون مرتفعة بالنسبة للترتيب شبه المتوازي وضعيفا في الحالة العكسية مثلا بالنسبة للماكروليد 16d: T1 له عزم ثنائي القطب ( $\mu=2.72D$ ) و T2 له عزم ثنائي القطب ( $\mu=2.79D$ ).



### III-2-3-الطافه النسبيه و نسب التواجد حسب توزيع بولتزمان

الدراسة الكمية حسب توزيع بولتزمان تعطي الامثال المفضل الأول من النوع T5 بنسبة 20.72% يليه النوع T4 بنسبة 17.93% بالنسبة للماكروليدات المتناظرة 16s أما بالنسبة للماكروليدات غير المتناظرة 16d فتميز بالامثال المفضل الأول من النوع T6 بنسبة 22.69% و يليه النوع T3 بنسبة 20.50%، إذن نسبة تواجد الامثال المفضل بالنسبة للماكروليدات غير المتناظرة 16d تكون عالية مقارنة بالماكروليدات المتناظرة 16s.

ملاحظة: الامتثال الأكثر استقرار (الامتثال المفضل) هو

بقية الامتثالات.

بقية الأنواع مرتبة من الأكثر إلى الأقل استقرار في الجدول التالي:

الجدول (III-1) الفرق في الطاقة و نسبة بولتزمان

16 غير متناظرة ( $n_1 = 6, n_2 = 2$ )			16 متناظرة ( $n_1 = n_2 = 4$ )			الماكروليدا ت
%	$\Delta E$	النمط	%	$\Delta E$	النمط	
22.69	0.00	T6	20.72	0.000	T5	فرق طاقي 1 كيلو حريرة/المول
20.50	0.417	T3	17.93	0.596	T4	
14.83	1.750	T5	15.14	1.292	T6	2 كيلو حريرة/المول
			13.10	1.886	T3	
12.20	2.550	T4	10.54	2.782	T1	أكبر من 2 كيلو حريرة/المول
07.63	4.483	T1	09.28	3.303	T7	
07.61	4.495	T8	07.05	4.434	T8	
07.37	4.623	T7	06.25	4.932	T2	
07.18	4.734	T2				

$\Delta E =$  الفرق في الطاقة (كيلو حريرة/المول) (kcal / mol) % نسبة بولتزمان

نلاحظ انه من اجل فرق طاقي (2 كيلو حريرة/مول) نجد أربعة أنماط بالنسبة للماكروليدا المتناظرة 16s (T3، T6، T4،T5) بينما نجد ثلاثة أنماط فقط بالنسبة للماكروليدا غير المتناظرة 16d (T5،T3،T6) ومن هنا نستطيع أن نقول أن الماكروليدا غير المتناظرة 16d لها حركية امتثالية اضعف من الماكروليدا المتناظرة 16s و هذا يتوافق مع نتائج (S.Belaidi et al) [8].

الدراسة الهندسية للا متثالين المفصلين أعطت الزاو

الاستر- $\beta$  غير المشبع بامثال مقرون  $161^\circ$ (S-cis)

للماكروليدات غير المتناظرة 16d و  $5.546^\circ$  (C4)

للماكروليدات المتناظرة 16s. والزاوية الزوجية لنظام الدييان بامثال مفروق (S-trans)

$\Phi_2$ (C10-C11-C12-C13) = 179.587° بالنسبة للماكروليدات 16d

و  $\Phi_2$  (C8-C9-C10-C11) = 179.871° بالنسبة للماكروليدات 16s.

ونلاحظ أن T5 و T6 لهما نفس امثالي النظامين ولا يختلفان إلا في ترتيب النظامين

فيما بينهما.

قيم الزوايا الزوجية بالنسبة للنظامين الاستر- $\beta$  غير المشبع و نظام الدييان لبقية الأنواع

الامتثالية ل 16d و 16s مسجلة في الجدول التالي:

الجدول الثاني(III-2) قيم الزوايا الزوجية بالدرجة لنظامي الاستر و الدييان

ماكروليدات 16 غير متناظرة ( $n_1 = 2, n_2 = 6$ )			ماكروليدات 16 متناظرة ( $n_1 = n_2 = 4$ )		
نظام: $\Phi_2$	نظام: $\Phi_1$	النمط	نظام: $\Phi_2$	نظام: $\Phi_1$	النمط
الدييان	الأستر		الدييان	الأستر	
179.5	003.1	T6	179.8	005.5	T5
178.0	177.7	T3	179.6	177.8	T4
179.3	00.06	T5	176.4	003.2	T6
177.6	176.9	T4	177.9	177.1	T3
001.1	002.7	T1	002.5	000.6	T1
001.6	178.9	T8	001.1	177.0	T7
002.1	176.5	T7	000.6	177.3	T8
002.7	000.2	T2	000.7	002.0	T2

### 3.III. مجموع الطاقات المساهمة في الطاقة الكلية

الطاقة الفراغية الدنيا المحسوبة بواسطة الميكانيكا الجزيئية (HyperChem/MM+) هي

مجموع إسهامات للطاقات التالية طاقة الاستطالة، طاقة المرونة، طاقة الفتل، طاقة فاندرفالس

وطاقة الالكتروستاتيكية.

$$) + E(\Phi) + E(vdw) + E(\acute{e}lec).....$$

وقيم الطاقات المساهمة في الطاقة الفراغية الكلية

16d و 16s معطاة في الجدولين التاليين:

الجدول (III-3) قيم الطاقات المساهمة (بالكيلو حريرة/المول) في الطاقة الكلية

بالنسبة للماكروليدات 16d

T2	T7	T1	T8	T4	T5	T3	T6	النوع الطاقة
15.479	15.368	15.240	15.22 8	13.295	12.495	11.162	10.745	الطاقة الكلية
00.858	00.860	00.842	00.84 9	00.914	00.807	00.856	00.815	طاقة الإستطالة
06.021	05.011	04.339	06.26 0	04.318	05.549	03.981	04.823	طاقة المرونة
00.284 -3	01.006	01.595	00.37 -9	00.252 -	03.088 -	02.117 -	03.059 -	طاقة الفتل
08.679	10.011	08.585	09.74 5	10.105	10.587	09.992	09.415	طاقة فاندنر فالس VdW
00.270	00.282	00.248	00.29 9	00.305	00.237	00.265	00.272	استطالة- مرونة
00.066 -	01.804 -	00.370 -	01.54 -7	01.819 -	01.597 -	01.816 -	01.521 -	الطاقة الالكتروستاتيكية

الجدول (III-4) قيم الطاقات المساهمة (بالكيلو حريرة/المول) في الطاقة الكلية

بالنسبة للماكروليدات 16s

T2	T8	T7	T1	T3	T6	T4	T5	النمط الطاقة
22.07 3	21.575	20.444	19.923	19.027	18.433	17.737	17.141	الطاقة الكلية
00.87 9	00.962	00.832	00.852	00.914	00.992	00.852	00.817	طاقة الإستطالة

				05.528	05.099	06.211	05.439	طاقة المرونة
				03.975	03.351	02.774	03.011	طاقة الفتل
				10.224	10.236	09.496	09.367	طاقة فاندرفالس فالس VdW
8								
00.39 4	00.252	00.404	00.428	00.346	00.335	00.355	00.316	استطالة - مرونة
01.21 -2	00.298 -	01.991 -	01.733 -	01.962 -	01.583 -	01.953 -	01.811 -	الطاقة الالكتروستاتيكية

نلاحظ من خلال النتائج المسجلة في الجدولين (III-3 و III-4) أن الإسهام الأكبر في الطاقة الفراغية الكلية هو إسهام طاقة (VdW) فاندرفالس وذلك بالنسبة لكل الأنماط الامتثالية وهذا راجع إلى التأثيرات المتبادلة الإضافية الجانبية (interaction transannulaire) عبر الحلقات بين ذرات الهيدروجين. حيث أن كل مجموعات الميثيلين (CH<sub>2</sub>) لها امتثال (Anti) (لأن السلسلتان الكربونيتان الجانبيتان للحلقات الكبيرة ذات 16 ذرة تكونان متوازيتان) وقد سجلت أعلى قيمة لحلقات 16s للنمط T6 (10.236 كيلوحريرة/المول) وأدنى قيمة كانت للنمط T2 (9.288 كيلوحريرة/المول) أما بالنسبة للحلقات 16d فقد سجلت أعلى قيمة للنمط T5 (10.587 كيلوحريرة/المول) وأدنى قيمة كانت للنمط T1 (8.585 كيلوحريرة/المول).

أما للإسهام الثاني فهو إسهام طاقة المرونة (flexion) وهو اقل من إسهام طاقة (vdw)، فقيم طاقة المرونة هي كبيرة نسبيا و هذا راجع إلى حيود قيم زوايا التكافؤ (C-C-C) عن القيم العادية (109°)، مما يؤدي إلى توسيع الفجوة و تقليل تنافر ذرات الهيدروجين بين الحلقات إلى داخل الحلقة [7،10،11].

بالنسبة لطاقة الفتل فتكون اقل من طاقة المرونة و هذا بسبب زوايا الفتل الموافقة، لأن معظم مجموعات الميثيل كلها لها امتثال (Anti). هناك حالة خاصة بالنسبة للامتثال T8 (16s) حيث أن طاقة الفتل أكبر من طاقة المرونة (طاقة الفتل (6.430 كيلوحريرة/المول) و طاقة المرونة (4.915 كيلوحريرة/المول)) لأن الزوايا المرونية (C-C-C) ليست متنافرة على طول السلسلة الحلقية و تبقى متقاربة مع قيم الزوايا العادية (109°)، كذلك زوايا الفتل فهي غير

ونلاحظ هنا أن طاقة المرونة تكون أكبر من

(S.Belaidi et al) [6]، بحيث وجد أن قيمة طاقة الفتل تكون أقل من طاقة المرونة بالنسبة للماكروليدات غير المتناظرة ( $n = 8$ ) الحلقات الكبيرة ذات 16 ذرة [6].

أما طاقة الاستطالة فتكون ضعيفة بالنسبة لكل الأنماط هذا يعني أن أطوال الروابط تبقى قريبة من القيم المرجعية [7، 8].

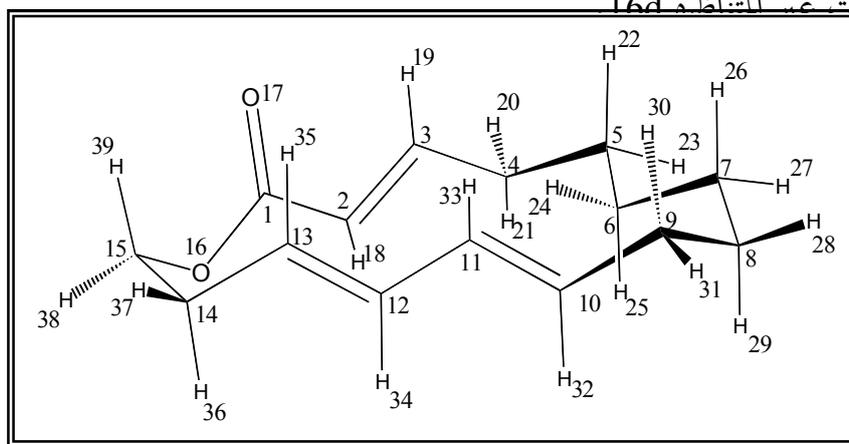
وعليه يمكن أن نستنتج أن طاقة فاندرفالس لها الإسهام الأكبر في الطاقة الفراغية الكلية، ثم تليها طاقة المرونة.

في كل حلقة تتم تسوية يقوم البرنامج بين الطاقات: طاقة الفتل، طاقة المرونة و طاقة فاندرفالس، من أجل أن يتبنى كل جزيء الامثال الذي يوافق الطاقة الفراغية الدنيا [7].

### III-4- مقارنة بنيوية و إلكترونية لمثال عن الماكروليدات غير المتناظرة 16d

في هذا الجزء تمت دراسة البرامترات البنيوية و الالكترونية بالتفصيل للامثال الأكثر استقرار للماكروليدات غير المتناظرة 16d باستعمال الطرق الكمية النصف تجريبية CNDO و PM3 ، وقد استغرق الحساب بطريقة CNDO مدة 11 دقيقة وبضع ثواني، أما بطريقة PM3 فقد استغرق الحساب مدة 5 دقائق و 17 ثانية، وهذا باستعمال كومبيوتر فردي Pentium 4. كما وقد أجرينا الحساب أيضا بطريقة (ab-initio) و هي طريقة كمية بحته حيث وجدنا أن هناك تطابق كلي بين MM و Small و Minimal لكن تعذر الحساب بالطريقة الكوانتية (ab-initio) بالنسبة ل (Large و Medium) ، لأن هذه الطريقة تتطلب أجهزة حاسوب ضخمة (كبيرة). و الشكل (III-7) يمثل بنية للامثال الأكثر استقرار

للماكروليدات غير المتناظرة 16d



### الشكل (III-7)

الهدف من التحليل الامثالي للحلقات الكبيرة هو معرفة الامثال الأكثر حظ في التواجد انطلاقاً من اعتبارات طاوية و إحصائية.

إن الدراسة الكمية انطلاقاً من توزيع بولتزمان (Boltzmann) أعطت الامثال المفضل بالنسبة للماكروليدات 16d من النمط T6 بنسبة 22.25 % من النسبة الكلية للامثالات يليه النمط T4 بنسبة 20.10 % بفرق طاوي  $(\Delta E = 0.417 \text{ k cal/mol})$ .

الدراسة الهندسية تبين بوضوح أن نظام الاستر- $\alpha$  غير المشيع له امثال (S-cis) بزواوية زوجية  $\Phi_1(O17-C1-C2-C3) = 3.161^\circ$  باستعمال الميكانيكا الجزئية و القيمة  $8.806^\circ$  باستعمال طريقة PM3 و  $17.966^\circ$  باستعمال CNDO.

و نظام الـديان له امثال مفروق (S-trans) بزواوية فتل  $\Phi_2(C10-C11-C12-C13) = 179.932^\circ$  باستعمال الميكانيكا الجزئية و القيمة  $178.847^\circ$  باستعمال PM3 و  $177.661^\circ$  باستعمال CNDO (الجدول III-7).

الجدول (III-5) قيم المسافات بين الذرات بالأنغستروم (Å)

CNDO	PM3	MM	المسافة الذرات
1.41813	1.37363	1.34987	O1-C2
1.48535	1.47873	1.35882	C2-C3
1.33381	1.33688	1.34307	C3-C4
1.49103	1.48746	1.50922	C4-C5
1.52625	1.52388	1.53794	C5-C6
1.52209	1.52047	1.53797	C6-C7
1.52064	1.51954	1.53564	C7-C8
1.52387	1.52212	1.53918	C8-C9
1.52526	1.52422	1.53831	C9-C10
1.48933	1.48712	1.50925	C10-C11

33870	1.34363	C11-C12	
45362	1.34378	C12-C13	
33826	1.34353	C13-C14	
87270	1.50943	C14-C15	
53240	1.53468	C15-C16	
42121	1.41025	C16-O1	
1.45671	1.21714	1.21150	C2-O17

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

MM : الميكانيكا الجزئية CNDO,PM3 : طرق حساب نصف تجريبية

### الجدول (III-6) قيم زوايا المرونة بالدرجة

CNDO	PM3	MM	زوايا المرونة الذرات
109.939	112.656	119.112	O1-C2-C3
123.618	120.942	122.898	C2-C3-C4
122.205	122.896	123.418	C3-C4-C5
109.991	111.068	111.459	C4-C5-C6
111.450	111.727	112.363	C5-C6-C7
112.600	111.725	112.261	C6-C7-C8
111.977	112.830	114.365	C7-C8-C9
113.440	114.105	115.303	C8-C9-C10
113.358	112.736	113.579	C9-C10-C11
122.652	122.965	123.879	C10-C11-C12
122.701	121.647	122.843	C11-C12-C13
114.669	122.210	123.007	C12-C13-C14
108.299	122.269	123.661	C13-C14-C15
108.652	111.854	111.325	C14-C15-C16
116.351	110.985	108.926	C15-C16-O1
115.116	119.303	119.783	C16-O1-C2
103.672	119.531	120.776	O1-C2-O17
119.137	127.805	119.929	O17-C2-C3

### الجدول (III-7) قيم زوايا الفتل بالدرجة

CNDO	PM3	MM	زوايا الفتل الذرات
137.313	172.193	178.273	O <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>
173.27	176.116	179.058	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>
104.989	123.711	118.040	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>
066.275	066.588	061.380	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>
157.444	177.887	178.992	C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>
157.448	173.976	173.061	C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>
082.586	072.354	066.538	C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>
081.121	080.138	075.790	C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>
128.120	133.854	129.862	C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>
177.661	178.847	179.932	C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub>
166.479	174.393	179.587	C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub>
159.204	176.119	178.579	C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub>
046.153	113.375	110.822	C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub>

061.471	C14-C15-C16-O1
095.984	C15-C16-O1-C2
158.407	C16-O1-C2-C3
016.661	C2-C16-O1-O17
003.161	O17-C2-C3-C4

النظامان المستويان استر و ديبان هما عموديان على المستوي المتوسط للحلقة و هما شبه متوازيان فيما بينهما.

قيم المسافات بين الذرات المسجلة بالطريقتين CNDO و PM3 هي قريبة من تلك المسجلة بطريقة الميكانيكا الجزيئية (MM) وهي بالتالي قريبة من القيم المرجعية، و قد وجدنا أن PM3 كانت أقرب إلى الميكانيكا الجزيئية (MM) من CNDO و هذا في أغلب الحالات.

شحنات الذرات تتغير بين  $-0.299089$  لذرة الأكسجين للكربونيل و  $0.367047$  لذرة الكربون رقم-1- باستعمال طريقة PM3 و بين  $-0.383299$  لذرة الأكسجين للكربونيل و  $0.416140$  لذرة الكربون رقم -1- باستعمال طريقة CNDO ، وهذا ما يفسر وجود ثنائي القطب مهم في نظام الكربونيل (الجدولين 1 و 2) في الملحق (أ).

التوزيع الالكترونية للمدارات الذرية (Les orbitales atomiques) للأساس باستعمال الطريقتين النصف تجريبيتين CNDO معطاة على الترتيب في الجدولين (1 و 2) في الملحق (ب).

من خلال هذه النتائج نلاحظ أن هناك تماثل أو تشابه في الحساب بالطريقة التجريبية الميكانيكا الجزيئية (MM) و الطرق النصف تجريبية CNDO و PM3.

## خلاصة

لقد بين التحليل الامتثالي لأنوية الماكروليدات ذات 16 ذرة المتناظرة و غير المتناظرة أن الحلقات المتناظرة تتميز بحركة امتثالية عالية مقارنة بالحلقات غير المتناظرة و هذا يتوافق مع نتائج (S.Belaidi et al) [8].

وتبين النتائج أن الحلقات الكبيرة المتناظرة 16s لها امتثال مفضل من النمط T5 بنسبة 20.72% يليه النمط T4 بنسبة 17.93% ، أما الحلقات الكبيرة غير المتناظرة فلها امتثال مفضل من النمط T6 بنسبة 22.25% و يليه النمط T3 بنسبة 20.10%.

بالنسبة للامتثالين المفضلين (T6،T5) الوظيفة الأسترية يكون لها امتثال S-cis، بينما وظيفة الدييان فيكون لها امتثال S-trans، ويختلفان في ترتيب النظامين فيما بينهما حيث يكونان في النظام الأول شبه ضد متوازيان بينما في النظام الثاني فهما شبه متوازيان.

كما بينت النتائج أن الإسهام الأكبر في الطاقة ال  
فالس و هذا يتوافق مع نتائج (S.Belaidi et al) [7]،  
مع نتائج (S.Belaidi et al) [6].

وقد لوحظ من المقارنة البنوية و الإلكترونية لنمط من الماكروليدات ذات 16 ذرة (T6)  
أن هناك تشابه أو تماثل بين الحساب بالطريقة التجريبية (MM) و الطرق النصف تجريبية  
(PM3 و CNDO).

## قائمة المراجع

1. G. Grant W. Richards, "Computational Chemistry", *Oxford Chemistry Primers*, Oxford, 1995.
2. HyperChem (Molecular Modelling System) *Hypercube, Inc.* , 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 ; USA, 2000.
3. N.L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 8127.
4. N.L. Allinger, X. Zhou and J. Bergsma, *J. Mol. Structr. (Theochem)*, 1994, 312, 69.
5. J.Koca, *J. Mol. Structr.* , 1993, 291, 255.
6. S. Belaidi, A. Dibi and M. Omari, *Turk. J.Chem.*, 2002, 26, 491.
7. S. Belaidi et M. Omari, *J. Soc. Alger. Chim.* , 2000, 10 (1), 31.
8. S. Belaidi, M. Omari and A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chem* 2000, 10(2).221.
9. S. Belaidi, *Thèse de doctorat*, Univ. Batna.2002.
10. N.L.Allinger , M.P.Cava, D.C.Dejongh, C.R.Johnson , N.A.Lebel and C.L.Stevens; "Organic Chemistry", Vol,1, 36 *McGraw-Hill. New York*. 1976.
11. H. Meishish, H. Nechamkin et J. Smarefkin; "Chimie Organique" p142, *Mc Graw-Hill. Québec*, 1979.

## IV- دراسة البرامترات المحبة للماء و

### المشترك (محب للماء/ كاره للماء)

### الماكروليدية ذات 16 ذرة

#### IV-1-مقدمة

إن مقارنة الفعالية البيولوجية لبعض الجزيئات بينت في العديد من الحالات وجود علاقة متبادلة بين البرامترات البنيوية لجزئي و فعاليتها البيولوجية [1،2]، فقد أثبت أن هناك عدة ارتباطات بين هذه الأخيرة و السطح المناسب لكل مستبدلاته غير القطبية، حيث أن السطح المناسب و الخاصية الليوفيلية (محبة للدهن) للمجموعات غير القطبية مرتبطان بدقة [3،4].

التمثيل الحجمي لجزئي: الشكل، الحجم و السطح المناسب في الوسط الخارجي (محلول، مستقبل) (solvant, récepteur) يسمح بتقريب تكاملية التفاعلات (أدوية-مستقبلات) (drogues-récepteurs). إن استقرار المعقد ربيط-مستقبل (ligand-récepteur) يكون مضمون إذا كان هناك مطابقة أفضل لمساحات التماس بين اثنين متجاورين.

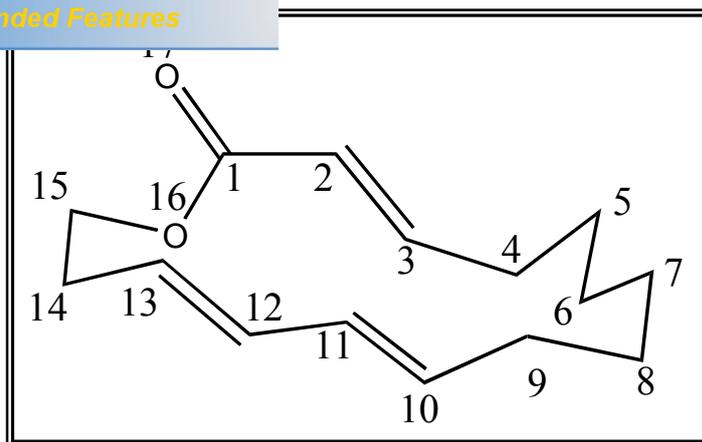
في هذا الجزء من العمل □ تم بدراسة البرامترات البنيوية وعلاقتها بالفعالية البيولوجية للماكروليديات الجديدة ذات 16 ذرة ، وقبل التطرق إلى دراسة البرامترات البنيوية قمنا بدراسة الأثر الذي يحدثه مستبدل على الهيكل الأساسي للماكروليديات ذات 16 ذرة.

وقد تمت الحسابات ببرنامج (HyperChem(6.01) [5] وقد اعتمدنا أساسا على النمذجة الجزيئية (الميكانيكا الجزيئية، الديناميكا الجزيئية و QSAR).

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد المواضع التي يكون لها انتقاء فراغي عال و التي تعطي للجزئي الامتثالات المفضلة (conformations privilégiées) على أساس طاقتي و هندسي وبمساعدة حساب إحصائي لبولتزمان [6]، ثم نحدد بعدها العلاقة بين الثوابت البنيوية و الفعالية البيولوجية.

#### IV-2- دراسة اثر مستبدل على الهيكل الأساسي

لأجل دراسة الدور الذي يلعبه مستبدل جديد على الاستقرار الترمو ديناميكي و الامتثالي ، قمنا بإدخال جذر ميثوكسيل (Méthoxy) (-O-CH<sub>3</sub>) في مواضع مختلفة



الشكل (1-IV): الهيكل الأساسي للماكروليدات غير المتناظرة ذات 16 ذرة

إدخال المستبدل بين أن ترتيب الأنماط لم يتغير بالنسبة للتقليل الأول و الثاني و الثالث أما بالنسبة للبقية فقد حدثت إعادة ترتيب في بعض الحالات . وهذا حسب موضع المستبدل في الحلقة وموضعه بالنسبة لمجموعة الكربونيل (C=O) لنظام الاستر  $\beta$ - $\alpha$  غير المشبع النتائج المحصل عليها ممثلة في الجدولين (3-IV و 4-IV).

من الدراسة الكمية و بمقارنة نسب التواجد حسب توزيع بولتزمان تبين أن النمط T6 يمثل في مجمل الحالات الامتثال الأول في امتثال (endo أو exo)، في المرتبة الثانية يأتي النمط T3 في أغلب الحالات كما هو الحال بالنسبة للماكروليدات غير المستبدلة.

الموضع الأكثر تأثيراً هو الموضع C15 (endo) الذي من اجله يكون الفرق الطاقوي بين الحد الأدنى المطلق (minimum absolu) والحد الأدنى الثاني هو (1.03 Kcal/mol) بنسبة 28.68 % حيث كان هذا الفرق قبل الاستبدال هو (0.417 Kcal/mol) بنسبة 22.25 % وكذلك الموضعين C13 (endo) و C14 (endo) فقد كانت لهما نسب عالية أيضاً وهي على التوالي 27.14 % و 27.12 %، هذه المواضع تتميز بانتقائية فراغية عالية مقارنة ببقية المواضع.

أما الموضوع الذي كان أقل تأثراً فهو الموضوع 2  
توزيع بولتزمان هي 20.96 % هذا الموضوع يتميز باذ  
الأخرى، نتائج الحساب معطاة في الجدولين (3-IV و

أما الجدولان (1-IV و2-IV) فيمثلان قيم الطاقات الفراغية الأكثر استقراراً لمختلف  
متماكبات الموضوع المستبدلة.

#### الجدول (1-IV) الطاقات الفراغية لمختلف الامثالات: المستبدلة من C2 إلى C8

موضوع المستبدل	C2 (endo)	C3 (endo)	C4 (endo)	C5 (endo)	C6 (exo)	C7 (endo)	C8 (endo)
الطاقة (كيلو حريرة/المول)	11.28	15.44	13.02	15.23	14.35	14.06	13.37

#### الجدول (2-IV) الطاقات الفراغية لمختلف الامثالات: المستبدلة من C9 إلى C15

موضوع المستبدل	C9 (exo)	C10 (exo)	C11 (endo)	C12 (Exo)	C13 (Endo)	C14 (exo)	C15 (endo)
الطاقة (كيلو حريرة/المول)	14.76	15.52	16.19	17.08	14.74	13.75	11.97

من خلال نتائج الجدولين و من مقارنة الطاقات الأكثر استقراراً لمختلف متماكبات  
الموضوع ، نلاحظ أن المركبات المستبدلة في المواضيع (C8،C4،C15،C2) هي الأكثر استقراراً  
ترموديناميكياً، ثم تليها المستبدلة في المواضيع (C13،C6،C7،C14) (وهي مرتبة من الأكثر إلى  
الأقل استقراراً). أما المركبات الأكثر لا استقراراً فهي المستبدلة في المواضيع (C11،C12) وتليها  
تلك المستبدلة في المواضيع (C9،C5،C3،C10) (وهي مرتبة من الأكثر إلى الأقل لا استقراراً).

#### الجدول (3-IV): فرق الطاقة ونسبة بولتزمان للماكروليدات 16d المستبدلة

(من الحد الأدنى 1 إلى 4)

موضوع المستبدل	الحد الأدنى الأول			الحد الأدنى الثاني			الحد الأدنى الثالث			الحد الأدنى الرابع		
	%	$\Delta E$	النمط	%	$\Delta E$	النمط	%	$\Delta E$	النمط	%	$\Delta E$	النمط

												ل
						20.50	0.417	T3	22.69	0.00	T6	غير مستبدل
13.37	2.276	T8 endo	14.38	2.61	T4 endo	18.52	1.569	T6 exo	27.12	0.00	T3 endo	C2
13.73	1.962	T5 endo	14.16	1.835	T4 exo	16.59	1.183	T3 exo	22.12	0.00	T6 endo	C3
11.10	3.446	T5 exo	12.39	2.996	T4 exo	20.97	0.831	T3 endo	25.67	0.00	T6 endo	C4
10.80	3.275	T8 exo	13.32	2.412	T5 endo	16.97	1.417	T3 endo	23.94	0.00	T6 endo	C5
9.47	4.123	T4 exo	9.76	4.001	T2 exo	24.07	0.287	T3 exo	25.81	0.00	T6 exo	C6
10.55	3.558	T4 exo	13.63	2.504	T5 exo	19.97	0.933	T3 exo	25.05	0.00	T6 endo	C7
9.55	4.117	T4 endo	14.00	2.543	T5 endo	23.43	0.425	T3 endo	25.98	0.00	T6 endo	C8
10.54	3.145	T7 endo	12.78	2.352	T5 exo	20.35	0.438	T6 exo	22.64	0.00	T3 exo	C9
12.81	2.09	T4 endo	14.31	1.635	T5 endo	20.72	0.113	T6 exo	21.30	0.00	T3 exo	C10
11.12	2.718	T4 exo	14.03	1.765	T2 endo	19.57	0.396	T3 endo	21.54	0.00	T6 endo	C11
10.30	2.92	T4 endo	10.95	2.672	T5 endo	19.63	0.269	T3 exo	20.96	0.00	T6 exo	C12
9.68	4.24	T3 endo	14.55	2.562	T5 exo	16.09	2.15	T4 exo	27.14	0.00	T6 endo	C13
10.93	2.778	T4 endo	13.77	1.83	T5 endo	18.96	0.514	T3 endo	21.48	0.00	T6 exo	C14
10.17	4.265	T7 endo	12.37	3.458	T5 exo	22.32	1.03	T6 exo	28.68	0.00	T3 endo	C15

الجدول (4-IV): فرق الطاقة و نسبة بولتزمان للماكروليدات 16d المستبدلة  
(من الحد الأدنى 5 إلى 8)

الحد الأدنى الثامن			الحد الأدنى السابع			الحد الأدنى السادس			الحد الأدنى الخامس			موضع المستبدل ل
%	$\Delta E$	النمط										
7.18	4.734	T2	7.37	4.623	T7	7.61	4.495	T8	7.63	4.483	T1	غير

												مستبدل
8.35	4.846	T5 exo	10.08	4.07	T7 endo	C2						
8.46	3.952	T8 exo	11.31	2.759	T7 exo	C3						
8.04	4.772	T1 endo	8.17	4.706	T2 exo	C4						
5.74	5.876	T2 Exo	8.05	4.482	T1 Exo	C5						
5.34	6.478	T1 Exo	8.30	4.668	T5 Exo	C6						
6.48	5.56	T1 Endo	6.60	5.483	T2 endo	C7						
5.58	6.326	T2 Endo	5.60	6.307	T1 endo	C8						
7.47	4.561	T2 Exo	8.05	4.251	T1 Exo	C9						
6.05	5.176	T2 Exo	7.52	4.285	T8 endo	C10						
6.98	4.635	T1 Exo	7.06	4.586	T7 Exo	C11						
9.06	3.45	T7 Exo	9.58	3.218	T8 Exo	C12						
6.90	5.634	T7 Exo	7.54	5.268	T1 endo	C13						
7.78	4.175	T7 Endo	7.88	4.126	T1 endo	C14						
4.27	7.828	T1 Exo	6.06	6.391	T2 Exo	C15						

### IV-3- مقارنة بنيوية للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16 ذرة

تتكون الماكروليديات من قسمين : الأول نظام حلقي كبير من 12 إلى 40 ذرة بعدة مراكز لا تناظر (asymétrique) و وظيفة لاكتونية (fonction lactone) ، و الثاني هو عبارة عن سكرين أحدهما طبيعي (mycarose) و الآخر أميني (mycaminose) (باستثناء الكيتوليدات (kétolides)) في الماكروليديات ذات 14 ذرة السكر الأميني يكون مرتبط في الموضع (C5) أما في الماكروليديات ذات 16 ذرة فالسكر الطبيعي لا يرتبط مباشرة بالحلقة ولكن يكون مرتبط بالسكر الأميني .

وهذه في الحقيقة ، هي العناصر البنوية التي تش  
والتي يأخذها الكيميائيون بعين الاعتبار عند تصنيع ها  
الماكروليدات المستعملة عياديا باستثناء الإيتروميسين  
جذري موجه انطلاقا من الإيتروميسين أو من جزئيات طبيعية أخرى من عائلة الماكروليدات  
[7].

تتميز الماكروليدات ذات 16 ذرة بوجود مجموعتي ميثيل (Méthyl) (-CH<sub>3</sub>) في  
الموضعين (C15) و (C8) ومجموعة ميثوكسيل (Méthoxyl) (-O-CH<sub>3</sub>) في الموضع (C4)  
باستثناء التيلوزين (tylosine) (يحتوي على مجموعة إيثيل (Éthyl) في (C15) و مجموعة  
ميثيل (Méthyl) في الموضع (C4)) ومجموعة فورميل ميثيل (Formylméthyl) (الديهيد) في  
الموضع C6 ، وهذه الأخيرة لها دور مهم حيث أن العلاقة المتبادلة بين البنية والفعالية  
البيولوجية بينت إن هذه المجموعة الوظيفية مهمة في الفعالية البيولوجية [8].

إن السبيراميسين (Spiramycine) هو مركب مستقر في الوسط الحمضي هذا بفعل  
وجود وظيفتين أمينيتين (deux fonctions amines) على مستوى السكرين الأمينيين  
(C5) (mycaminose) و (C9) (forosamine). يتثبت السبيراميسين على البكتيريا بشكل  
مستقر حتى بعد أن يكون المضاد الحيوي غير موجود في الوسط [9]، كما أن له انتشار  
نسيجي عال و يمتص جيدا في الأمعاء.

الخصائص البنوية للجوزاميسين (Josamycine) تتضمن وجود مجموعة هيدروكسيل  
(OH) (Hydroxyl) في الموضع (C9) و مجموعة -O-اسيتيل (O-acétyl) في الموضع (C3)  
و مجموعة -O-إيزوبروبيونيل (O-isopropionyl) في الموضع (C4) للميكاروز، وككل  
الماكروليدات ذات 16 ذرة فإن الجوزاميسين (Josamycine) يتميز بوجود مجموعة فورميل  
ميثيل (Formylméthyl) في الموضع (C6) للحلقة الأساسية هذه المجموعة الوظيفية لها أهمية  
معتبرة في الفعالية البيولوجية إذ لوحظ أن فعالية الجوزاميسين تقل عندما تتحول مجموعة  
الفورميل (Formyl) إلى كحول [8] ، وكذلك وجود مجموعتي الميثيل (Méthyl) المستبدلة  
التي تميل إلى إنشاء تفاعلات هيدروفوبية بين الجوزاميسين و الريبوزوم (ribosome) ، و  
تكن أهمية الجوزاميسين في سمومته الضعيفة جدا مقارنة بالإيتروميسين (erythromycine)،  
فهو لا يشكل معقد مع السيتوكروم (cytochrome) P-450 و من محاسنه أنه لا يملك آثار

جانبية حادة فهو غالبا ما يستعمل عند الأطفال، كما  
على مستوى الأمعاء الدقيقة وله ألفة نسيجية عالية.

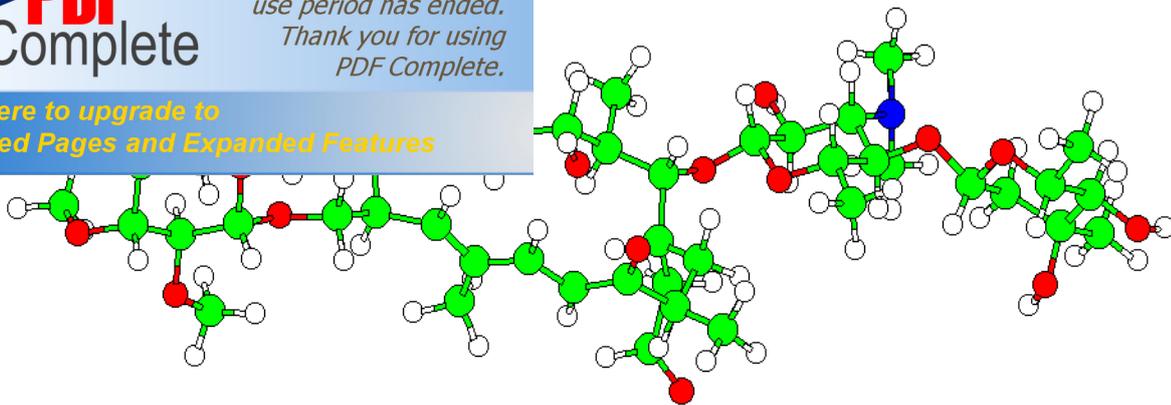
يتميز الروكيتاميسين (Rokitamycine) بنشاط

لوجود مجموعة البريونيل(propionyl) في الموضع ("C3") على مستوى الميكاروز  
(mycarose)، لكن على الرغم من نشاطه القاتل للبكتيريا مخبريا، فهو يتحول بسرعة في  
الجسم إلى مواد أيضا لها نشاط مثبط للبكتيريا [10]. وهذا راجع إلى أن mycarose غير  
مستقر في الوسط الحمضي، هذه الظاهرة سمحت بتصنيع مشتقات أكثر استقرارا بإجراء  
تعديلات على الموضعين ("C3" و"C4") على مستوى الميكاروز(mycarose) (C5).

الميدكاميسين(Midécamycine) و يتميز بوجود مجموعتي O-بروبيونيل  
(O-propionyl) على مستوى ("C3" و"C4") و مجموعتي هيدروكسيل (dihydroxyl) على  
مستوى ("C3" و"C9")، كما أن له انتشار جيد، وتركيز نسيجي عال مقارنة  
بالإيرتروميسين(erythromycine) [9].

الميوكاميسين(Miocamycine) هو مشتق ثنائي اسيتيل(diacétyl)  
للميدكاميسين(Midécamycine) تم تصنيعه في مخبر (Meiji Seika.Ltd) في اليابان [7].  
وهو ويسوق بكثرة في بلجيكا و له استقرار معدي (stabilité gastrique) أي استقرار في  
وسط حمضي، وكذلك القدرة الحيوية (biodisponibilité) للميوكاميسين حسنة، لكن مدة  
نصف حياته قصيرة .

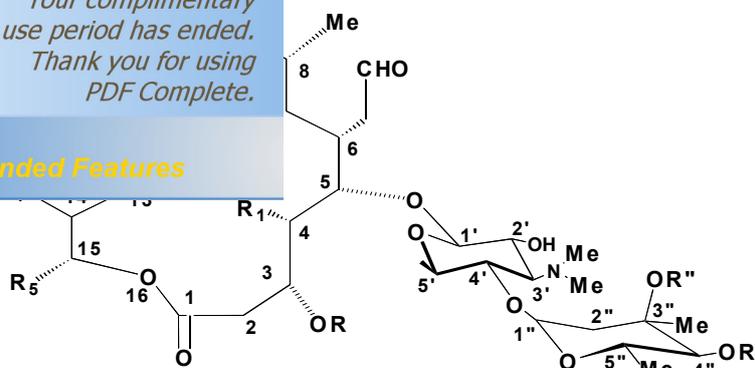
يختلف التيلوزين(Tylosine) عن بقية الماكروليدات ذات 16 ذرة بوجود سكر  
طبيعي(زيادة على الميكاروز) على مستوى الحلقة الأساسية في الموضع (C14)، وكذلك  
مجموعتي ميثيل(diméthyl) في الموضعين (C4 وC12) و إيثيل(Éthyl) في الموضع(C15).



## الشكل (2-IV): بنية التيلوزين (Tylosine) بواسطة HyperChem

ومن خلال مقارنة بني بعض الماكروليديات ذات 16 ذرة نجد أن المستبدلات في المواضع (C15،C8،C6،C4) تبقى دون تغيير (باستثناء التيلوزين Tylosine) الذي يحدث فيه تغيير على مستوى C4 و C15، بينما المستبدلات في المواضع (C9،C5،C3) فيحدث لها تغيير (بالنسبة للموضع C5 يتم التغيير على مستوى الموضعين (C3") (C4") بالنسبة للسكر ميكاروز (mycarose). لأن هذا الأخير غير مستقر في الوسط الحمضي [10]، وهذا يتفق مع النتائج المتحصل عليها من دراسة أثر المستبدل على الهيكل الأساسي، فقد وجدنا أن المركبات المستبدلة في المواضع الأولى أكثر استقرار من تلك المستبدلة في المواضع الثانية. وللحصول على جزيئات أكثر استقرار وأكثر فعالية يتم الاستبدال في المواضع الأقل استقرار (الشكل (2-IV)). وهذا يتلائم مع توجهات البحث الحالية حول الماكروليديات ذات 16 ذرة.

والشكل (6-IV) يمثل البنى المختلفة للماكروليديات ذات 16 ذرة.



R''	R'	R <sub>5</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R	الماكروليد
H	H	Me	H	H		OMe	H	السبيراميسين I Spiramycine I
H	H	Me	H	H		OMe	COMe	السبيراميسين II Spiramycine II
H	H	Me	H	H		OMe	COEt	السبيراميسين III Spiramycine III
H	COCH(Me) <sub>2</sub>	Me	H	H	OH	OMe	COMe	الجوزاميسين Josamycine
COMe	COEt	Me	H	H	OCOMe	OMe	COEt	الميوكاميسين Mioamycine
H	COEt	Me	H	H	OH	OMe	COEt	الميدكاميسين Midécamycine
COEt	COCH(Me) <sub>2</sub>	Me	H	H	OH	OMe	H	الروكيتاميسين Rokitamycine
H	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Me	H	H	OH	OMe	H	الكتيتازاميسين Kitasamycine
H	H	Et		Me		Me	H	التيلوزين Tylosine

الشكل (3-IV) البنى المختلفة للماكروليدات ذات 16 ذرة

4-IV- نمذجة امثالات الماكروليدات ذات 16 ذرة على السطح

المشترك (محب للماء/كاره للماء) (hydrophobe/hydrophile)

في هذا الجزء من العمل [1] تتم بدراسة الخاصية الـ للمضادات الحيوية الماكروليدية على سطح مشترك = الفيزيوكيميائية الأولى التي نحن بصدد دراستها في هذا الجزء هي خاصية كره الماء (l'hydrophobicité) التي تعني ميل المركب إلى تقليل نطاق أو سطح تماسه مع طور مائي.

خاصيتان ثابتتان تميزان خاصية كره الماء (hydrophobicité) أو حب الدسم (Lipophilie) لمركب وهما : معامل التقسيم (logP) (coefficient de partition) بين الأوكتانول والماء ، والميزان التذبذي (balance amphiphilique) (محب للماء / كاره للماء) على السطح المشترك (دسم/ماء) (lipide / eau) [11،12].

الحالة الأكثر سريان لوصف تصرف أو سلوك مركب في هذا المجال هي عبارة معامل تقسيمه (coefficient de partition) بين الماء و الأوكتانول -1- في الحقيقة المركب يتوزع بين المحلولين غير قابلين للامتزاج (non miscibles) بدلالة ألفته لكلا الطورين. وتعيين (logP) يكون بأجراء حساب بمساعدة ثوابت كارهة للماء جزئية (constantes hydrophobiques fragmentales).

الميزان التذبذي (balance amphiphilique) يفرض نفسه كمعيار ترتيب المواد الفعالة على السطح (surfactants) بدلالة التأثير المراد . هذا الثابت يمثل التوازن بين المجموعات المحبة للماء و الكارهة للماء في بنية جزيئية . ويمكن تحديدها تجريبيا أو عن طريق الحساب [11].

## IV-4-2- حساب البرامترات المتذبذبة (Les paramètres amphiphiliques)

لقد تم تحديد البرامترات المتذبذبة (amphiphilique) باستعمال البرنامج (6.01) HyperChem [5] من المشترك (interface) أوكتانول - ماء والنتائج المتحصل

الجدول (5-IV): البرامترات المتذبذبة (amphiphiliques) على السطح

محب للماء/كاره للماء

الإستقطابية ( $\text{\AA}^3$ )	Log P	طاقة الإماهة (كيلو حريرة /المول)	الحجم الجزيئي ( $\text{\AA}^3$ )	السطح الجزيئي ( $\text{\AA}^2$ )	المضاد الحيوي الماكروليدي
86.72	2.02	-6.86	2219.04	1110.27	السيبراميسين I <b>Spiramycin e I</b>
90.47	2.15	-4.78	2317.74	1151.97	السيبراميسين II <b>Spiramycin e II</b>
92.31	2.78	-5.24	2353.33	1159.71	السيبراميسين III <b>Spiramycin e III</b>
82.01	2.43	-4.48	2144.40	1087.08	الجوزاميسين <b>Josamycine</b>
89.52	2.76	-1.23	2323.64	1165.03	الميوكاميسين <b>Miocamycin e</b>
82.01	2.50	-4.73	2117.29	1055.56	الميديكاميسين <b>Midecamyci ne</b>
83.84	3.06	-4.88	2186.31	1106.12	الروكيتاميسين <b>Rokitamyci ne</b>
78.25	2.14	-7.11	2056.41	1059.28	الكيتازاميسين <b>Kitasamyci ne</b>
92.23	2.24	-10.06	2387.78	1195.15	التيلوزين <b>Tylosine</b>

الاستقطابية (polarisabilité) حسب بمساء

حسب طريقة Miller [13] بدقة حساب 3 %، نلاحظ

مباشرة مع قيم الحجوم حيث أن ترتيب الماكروليدات ذات 16 ذرة حسب الترتيب التنازلي لقيم الإستقطابية الموافقة هو: السبيراميسين III (Spiramycine III) ، التيلوزين (Tylosine) ، السبيراميسين II (Spiramycine II) ، الميوكاميسين (Miocamycine) ، السبيراميسين I (Spiramycine I) ، روكيتاميسين (Rokitamycine) ، الجوزاميسين (Josamycine) ، الميدكاميسين (Midécamycine) وأخيرا الكيتازاميسين (Kitasamycine) وهذا الترتيب هو نفسه ترتيب الحجوم الجزئية (باستثناء التيلوزين فإن ترتيبه بالنسبة للحجوم هو الأول أما بالنسبة للإستقطابية فكان هو الثاني، بفارق ضعيف بالنسبة للأول حيث أن الفرق بينه وبين الأول هو  $0.08 \text{ \AA}^3$  وهذا في حدود دقة طريقة الحساب).

إن هذا التناسب يفسر بالعلاقة الموجودة بين الاستقطابية و الحجم ، من اجل الجزئيات التي تكون نسبيا غير قطبية ، ففي هذه الحالة تكون الاستقطابية مرتبطة مباشرة بالحجم لأن مراكز ثقل الشاحنات الموجبة والسالبة تكون متطابقة وكذلك عزم ثنائي القطب يكون معدوم . استقطابية الجزيء لا تتعلق إلا بحجمه ، حيث أن الإثارة الحرارية للجزئيات غير القطبية ليس لها تأثير على ظهور عزم ثنائي القطب في هذه الجزئيات ، وعليه فان الاستقطابية لا تتعلق بالحرارة .

وبالعكس بالنسبة للجزئيات القطبية فان استقطابية الجزيء لا تتعلق فقط بالحجم ولكن تتعداه إلى عوامل أخرى حسب درجة الحرارة ، بسبب وجود ثنائي قطب دائم [11،13].

نلاحظ بوضوح أن قيم مساحة (surface) وحجم (volume) توزيع هذه الجزئيات تكون مرتفعة مقارنة بجزئيات أكثر قطبية مثل الليبوبيبتيدات (lipopeptides) فعلى سبيل المثال " ديلو و معاونوه " (Deleu et al) [3] وجدوا أن قيم المساحة تتغير من  $129 \text{ \AA}^2$  إلى  $157 \text{ \AA}^2$  بالنسبة لـ (les surfactines) بـ C13 ، C14 و C15 التي لها نواة مشحونة للمكروليدات [12،3] . ولكن في حالات الماكروليدات ذات 16 ذرة فقد وجدنا أن المساحة

تتغير من (1055.56Å<sup>2</sup>) إلى (1195.15 Å<sup>2</sup>)، هذه التوزيع (volume de distribution)، وخاصة التيلوزين التي حجمها على التوالي : 2387.78 Å<sup>3</sup> ، 33 Å<sup>3</sup>. الثلاث تبدي قدرة معتبرة على الارتباط بالبروتينات البلازمية.

نلاحظ أن القيمة المطلقة الأكبر لطاقة الإماهة كانت للتيلوزين (Tylosine) (10.06 كيلو حريرة/المول) و القيمة الأقل هي للميوكاميسين (Miocamycine) (1.23 كيلو حريرة/المول).

في الأوساط الحيوية (milieus biologiques) الجزئيات القطبية تحاط بجزئيات ماء ، وتتشكل روابط هيدروجينية بين جزيء الماء وهذه الجزئيات . المواقع المانحة للبروتونات ترتبط مع ذرة الأكسجين لجزيء الماء و المواقع المستقبلية للبروتونات ترتبط مع ذرة الهيدروجين. هذه الجزئيات المميهة تجف ولو جزئيا قبل أو عند تفاعلها . هذه التفاعلات ذات الطاقة الضعيفة ، وهي التي نلاحظها خصوصا بين المرسلات و المستقبلات ( messagers et récepteurs) هي في العموم تفاعلات عكوسة [11].

التيلوزين (Tylosine) يحتوي على 5 مواقع مانحة للبروتونات (5 مواقع OH)، موقع على مستوى الحلقة اللاكتونية C3 و 4 مواقع على مستوى السكاكر الثلاث و 3 مواقع مستقبلية للبروتونات (3 مواقع C=O على مستوى الحلقة اللاكتونية (C9,C6,C1))، بينما للميوكاميسين فهو يحتوي على موقع واحد مانح للبروتونات فقط (موقع OH واحد على مستوى السكر الأميني (C2')) و 6 مواقع مستقبلية للبروتونات (6 مواقع C=O، 4 على مستوى الحلقة اللاكتونية (C9,C6,C3,C1) و 2 على مستوى السكر الطبيعي (C4",C3")). إن الفرق بين الاثنين هو نقص أربع مواقع مانحة للبروتونات وزيادة ثلاث مواقع مستقبلية بالنسبة للميوكاميسين (Miocamycine). إن الرابطة الهيدروجينية التي يشكلها الموقع المانح للبروتونات مع ذرة الأكسجين لجزيء الماء تكون أقوى من تلك التي يشكلها الموقع المستقبل للبروتونات مع ذرة الهيدروجين لجزيء الماء. وبما أن التيلوزين يملك خمس مواقع مانحة للبروتونات أي بفارق أربع مواقع مانحة للبروتونات بالنسبة للميوكاميسين، كما أن هذا

الأخير له موقع مانح واحد فقط على مستوى السكر  
مواقع مانحة على مستوى السكاكر الثلاث، فهذه المواد  
بالحلقة اللاكتونية لأقل إعاقة فراغية، ونتيجة لما  
وعليه يكون له تثبت أفضل على المستقبلات، و بالتالي أكثر فعالية.

السبيراميسين (Spiramycine I) كان له معامل الفصل (log P) الأقل (2.02) ثم يليه  
الكيثاميسين (Kitasamycine) بقيمة (2.14) و السبيراميسين  
(Spiramycine II) بمعامل فصل (2.15) هذه الجزيئات هي من المواد الكارهة للماء أكثر  
(les plus hydrophobes) ، فعندما يكون معامل الفصل أصغر فإنه يوافق تقبل معدي  
أفضل (Tolerance gastrique).

أما الجزيئات التي لها معامل فصل أكبر مثل : الروكيتاميسين (Rokitamycine)  
(3.06) و السبيراميسين (Spiramycine III) (2.78) و الميوكاميسين (Miocamycine)  
(2.76) فإنها تبدي قدرة مهمة للارتباط بالبروتينات البلازمية.

## الخلاصة

تتميز الماكروليدات ذات 16 ذرة بوجود مجموعتي ميثيل (-CH<sub>3</sub>) في الموضعين (C15)  
(C8) ومجموعة ميثوكسيل (-O-CH<sub>3</sub>) في الموضع (C4) باستثناء  
التيلوزين (tylosine) (يحتوي على مجموعة إيثيل في (C15) و مجموعة ميثيل في الموضع (C4))  
ومجموعة فورميل ميثيل (الديهيد) في الموضع C6 ، وهذه الأخيرة لها دور مهم حيث أن  
العلاقة المتبادلة بين البنية والفعالية البيولوجية بينت إن هذه المجموعة الوظيفية مهمة في  
الفعالية البيولوجية [8].

لقد تبين بعد دراسة الدور الذي يلعبه مستبد

المركبات المستبدلة في المواضع (C8،C4،C15،C2) هي

المستبدلة في المواضع (C13،C6،C7،C14) أما المركبات الأكثر لا استقرار فهي المستبدلة في المواضع (C11،C12) وتليها تلك المستبدلة في المواضع (C9،C5،C3،C10) وهذا يتفق مع توجهات البحث الحالية من أجل تصنيع مضادات حيوية جديدة. بحيث تحافظ على المواقع المستقرة و تجرى تغييرات على مستوى المواقع غير المستقرة.

الموضع الأكثر تأثراً هو الموضع C15 (endo) الذي من اجله تكون نسبة احتمال توزيع بولتزمان هي 28.68 % وكذلك الموضعين C13 (endo) و C14 (endo) فقد كانت لها نسب عالية أيضا وهي على التوالي: 27.14 % و 27.12 % ، مما يعطي لهذه المواضع الثلاث انتقاء فراغي عال.

وقد وجد أن قيم الاستقطابية تكون متناسبة مباشرة مع قيم الحجم (باستثناء التيلوزين فإن ترتيبه بالنسبة للحجوم هو الأول أما بالنسبة للإستقطابية فكان هو الثاني، بفارق ضعيف بالنسبة للأول حيث أن الفرق بينه وبين الأول هو  $0.08 \text{ \AA}^3$  وهذا في حدود دقة الحساب). إن هذا التناسب يفسر بالعلاقة الموجودة بين الاستقطابية و الحجم. من أجل الجزيئات التي تكون نسبيا غير قطبية ، فإن استقطابية الجزيء لا تتعلق إلا بحجمه.

التيلوزين (Tylosine) له أكبر طاقة إمامة (10.06 كيلو حريرة/المول) وهذا يعني أن له تثبت أفضل على المستقبلات، و بالتالي أكثر فعالية و ذلك لوجود 5 مراكز (OH) مانحة للبروتونات على مستوى السكاكر الثلاث.

السبيراميسين (Spiramycine I) له معامل الفصل (log P) الأصغر (2.02) ثم يليه الكيتازاميسين (Kitasamycine) بقيمة (2.14) و السبيراميسين (Spiramycine II) بمعامل فصل (2.15)، هذه المركبات لها تقبل معدي أفضل (Tolerance gastrique).

الروكيتاميسين (Rokitamycine) له معامل الفص  
(Spiramycine III) (2.78) ثم الميوكاميسين (ine)  
تبدي قدرة مهمة للارتباط بالبروتينات البلازمية.

## قائمة المراجع

1. G. Grant W. Richards, "Computational Chemistry", *Oxford Chemistry Primers*, Oxford, 1995
2. N. H. de Leeuw D. Mkhonto, and C. R. A. Catlow, *J. Phys. Chem. B.*, 2003, 107, 1.
3. M. Deleu, *thèse de doctorat es sciences*, FUSAGx, Belgique, 2000.
4. K.B. Lipkowitz, *J. Chem. Educ*, 1995, 72, 1070.
5. HyperChem (Molecular Modelling System) *Hypercube, Inc.* , 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 ; USA, (2000).
6. J.Koca, *J. Mol. Structr.* , 1993, 291, 255.
7. F. Van Bambeke, J. Verhaegen, D. Tyteca, R. Auckenthaler et P.M. Tulkens, *louv.med*, 2000, 119, 259.
8. J.Gharbi-Benarous, N. Evrard-Todeschi, P. Ladam, G. Bertho, M. Delaforge and J.P. Girault, *J. Chem Soc., Perkin Trans 2*, 1999, 529.
9. M. Neuman, "Vade-Mecum des antibiotiques et agents chimiotherapiques anti-infectieux" *Maloine S.A.Editeur.Paris*.1979.
10. Dwight. J. Hardy, D.M. Hensey, J.M. Beyer ,C. Vojtko, E.J.Mc. Donald, and P.B. Fernandes. *Am. S. for Microbiology*, 1988, 32(11), 1710.
11. S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chem.* 2004. 14.27.
12. S. Morimoto ,T. Nagate ,K. Sugita ,T. Ono ,K. Numata ,Y. Miyachi ,S. Omura , *J. Antibiot. Tokyo*, 1990, 43, 295
13. K.J. Miller, *J. Am. Chem. Soc*, 1990, 112, 8533.
14. B. Yavorski et A. Detlaf, "Aide-mémoire de physique", p.376, *Editions Mir, Moscou*, 1980.

هذا العمل يدخل ضمن بحث أساسي و أصلي

ذات 16 ذرة.

ومن أجل هذا قمنا بدراسة التحليل الامتثالي لأنوية الماكروليدات ذات 16 ذرة. متناظرة 16s ( $n_1=n_2=4$ ) و غير متناظرة 16d ( $n_1=2$  و  $n_2=6$ )، هذه الأخيرة تمثل الهيكل الأساسي للماكروليدات ذات 16 ذرة.

ثم قمنا بدراسة أثر مستبدل على الحلقة الأساسية لتحديد المواضع التي يكون لها انتقاء فراغي عال وعليه فقد تم إدخال جدر ميثوكسيل ( $OCH_3$ ) في مواضع مختلفة للحلقات الكبيرة غير المتناظرة 16d.

وفي الأخير قمنا بإثبات عدة ارتباطات (بنية-فعالية) بين الفعالية البيولوجية للماكروليدات الجديدة ذات 16 ذرة و بناها الكيميائية.

إن التحليل الامتثالي للماكروليدات والمعتمد على خصائصها البنوية، يسمح بتجميعها وتقسيمها إلى ثمان عائلات والتي تعرض في اغلب الحالات في مجال طاقي 5 كيلو حريرة / المول تحت التقليل الكلي [1,2,3,4]، وهي مرتبة من 1 إلى 8.

لقد بينت نتائج التحليل الامتثالي لأنوية الماكروليدات ذات 16 ذرة المتناظرة و غير المتناظرة أن الحلقات المتناظرة تتميز بحركة امتثالية عالية مقارنة بالحلقات غير المتناظرة و هذا يتوافق مع نتائج (S.Belaidi et al) [3].

وأظهرت الحسابات أن الحلقات الكبيرة المتناظرة 16s لها امتثال مفضل من النمط T5 بنسبة 20.72%، أما الحلقات الكبيرة غير المتناظرة فلها امتثال مفضل من النمط T6 بنسبة 22.25%.

بالنسبة للامتثالين المفضلين ( $T_6, T_5$ ) الوظيفة الأسترية يكون لها امتثال S-cis، بينما وظيفة الدييان فيكون لها امتثال S-trans، ويختلفان في ترتيب النظامين فيما بينهما حيث يكونان في النظام الأول شبه متوازنان بينما في النظام الثاني فهما شبه متوازنان.

كما بينت النتائج أن الإسهام الأكبر في الطاقة الفراغية الكلية هو إسهام طاقة فاندر

فالس، يليه إسهام طاقة المرونة و هذا يتفق مع نتائج (S.Belaidi et al) [1,4].

وقد لوحظ من المقارنة البنيوية و الإلكترونية (T6) أن هناك تماثل بين الحساب بالطريقة التجريبية (PM3 و CNDO).

وتبين بعد دراسة الدور الذي يلعبه مستبدل جديد على الهيكل الأساسي ، أن المركبات المستبدلة على الترتيب في المواضع (C8،C4،C15،C2) هي الأكثر استقرارا ترموديناميكيا، ثم تليها المستبدلة في المواضع (C13،C6،C7،C14) أما المركبات الأقل استقرارا فهي المستبدلة على الترتيب في المواضع (C11،C12) وتليها تلك المستبدلة في المواضع (C9،C5،C3،C10) وهذا يتفق مع توجهات البحث الحالية من أجل تصميم و تصنيع مضادات حيوية جديدة. بحيث تحافظ على المواقع المستقرة و تجرى تغييرات على مستوى المواقع غير المستقرة.

الموضع الأكثر تأثرا هو الموضع C15 (endo) الذي من اجله تكون نسبة احتمال بولتزمان هي 28.68 % وكذلك الموضعين C13 (endo) و C14 (endo) فقد كانت لها نسب عالية أيضا وهي على التوالي: 27.14 % و 27.12 % ، مما يعطي لهذه المواضع الثلاث انتقاء فراغي عال.

إن نتائج البحث حول العلاقة بنية-فعالية للمضادات الحيوية الجديدة سمحت بإظهار الخصائص البنيوية التي تدخل في الفعالية البيولوجية للماكروليدات ذات 16 ذرة على السطح المشترك أوكتانول/ماء.

و نلاحظ أن كل الماكروليدات المدروسة و المستعملة عياديا باستثناء السيبراميسين I تم الحصول عليها بتعديل كيميائي جذري موجه انطلاقا من الإيترومييسين أو من جزيئات طبيعية أخرى من عائلة الماكروليدات .

لذلك فإن توجهات البحث الحالية تبقى المستبدلات في المواضع (C15،C8،C6،C4) دون تغيير باستثناء التيلوزين (Tylosine) الذي يحدث فيه تغيير على مستوى (C4 و C15) بينما يجرى التغيير على المستبدلات في المواضع (C9،C5،C3) بالنسبة للموضع C5 يتم التغيير على مستوى الموضعين ("C3" و "C4) بالنسبة للسكر ميكاروز (mycarose)) وهذا يتفق مع النتائج المتحصل عليها من دراسة أثر المستبدل على الهيكل الأساسي.

وقد وجدنا أن قيم الاستقطابية تكون متناسبا  
التناسب يفسر بالعلاقة الموجودة بين الاستقطابية و  
نسبيا غير قطبية ، فإن استقطابية الجزيء لا تتعلق إلا

الاستقطابية الجزيء لا تتعلق فقط بالحجم ولكن تتعداه إلى عوامل أخرى حسب درجة  
الحرارة ، بسبب وجود ثنائي قطب دائم [7،6،8].

التيلوزين (Tylosine) له أكبر طاقة إمامة (10.06 كيلوحريرة/المول) وهذا يعني أن له  
تثبت أفضل على المستقبلات، و بالتالي أكثر فعالية و ذلك لوجود 5 مراكز (OH) مانحة  
للبروتونات على مستوى السكاكر الثلاث.

السيبراميسين (Spiramycine I) له معامل الفصل (log P) الأصغر (2.02) ثم يليه  
الكيتازاميسين (Kitasamycine) بقيمة (2.14) و السيبراميسين (Spiramycine II) بمعامل  
فصل (2.15)، هذه المركبات لها تقبل معدي أفضل (Tolerance gastrique).

الروكيتاميسين (Rokitamycine) كان له معامل الفصل الأكبر (3.06) ويليه  
السيبراميسين (Spiramycine III) (2.78) ثم الميوكاميسين (Miocamycine) (2.76)، هذه  
المركبات تبدي قدرة مهمة للارتباط بالبروتينات البلازمية.

## المراجع

1. S. Belaidi, A. Dibi and M. Omari, *Turk. J.Chem.*, 2002, 26, 491.
2. S. Belaidi et M. Omari, *J. Soc. Alger. Chim.* , 2000,10 (1), 31.
3. S. Belaidi, M. Omari and A. Dibi, *j. Soc. Alger. Chem* .,2000,10(2),221.
4. S. Belaidi, M . Laabassi, R. Gée et A. Botrel, *scientific study and research.*,2003, 4, 27.



Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

, Nha H. Vo, J. S. Chen, Ly T. Phan, and  
2002, 21, 2.

nez et A. Dibi, *j. Soc. Alger. Chem.*, 2004,

D.C.Dejongh, C.R.Johnson , N.A.Lebel  
and C.L.Stevens; "Organic Chemistry", Vol,1, 36 *McGraw-Hill. New  
York*. 1976.

8. N. H. de Leeuw D. Mkhonto, and C. R. A. Catlow *J. Phys. Chem. B.*,  
2003, 107, 1.

## قائمة الأشكال

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

الرقم	العنوان
10	البنية العامة لنوى الماكروليدات
11	بنية الإريثروميسين (ماكروليد بـ14 ذرة)
12	بنية الأزيثروميسين (ماكروليد بـ15 ذرة)
13	بنية الجوزاميسين (ماكروليد بـ16 ذرة)
14	مخطط تصنيف أهم المضادات الحيوية الماكروليدية حسب (Gharbi-Benarous et al) [3].
17	بنية السبيراميسين (Spiramycine)
27	تمدد وتقلص الروابط بين الجزئيات
28	زاوية المرونة
29	زوايا الفتل
30	منحنى طاقة (VdW)
31	يمثل عزم ثنائي القطب بين الذرات
32	يمثل تداخل حركتين في الجزيء
53	البنية العامة لنوى الماكروليدات
54	أ) نظام الديين في امتثال S-trans ب) نظام الديين في امتثال S-cis

		أ) نظام الأستر في امثال S-trans ب) نظام الأستر في امثال S-cis	الشكل (3-III)
55		أ) السلسلتان الكربونيتان متعاكستان ب) السلسلتان متوازيتان ومتطابقتان	الشكل (4-III)
56		العائلات الامتالية الأساسية	الشكل (5-III)
57		مختلف امثالات الحلقات الكبيرة غير المتناظرة 16d	الشكل (6-III)
63		بنية الامثال الأكثر استقرارا للماكروليدات غير المتناظرة 16d	الشكل (7-III)
71		يمثل الهيكل الأساسي للماكروليدات غير المتناظرة ذات 16 ذرة	الشكل (1-IV)
77		بنية التيلوزين (Tylosine) بواسطة HyperChem	الشكل (2-IV)
78		يمثل البنى المختلفة للماكروليدات ذات 16 ذرة	الشكل (3-IV)

## قائمة الجداول

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

العنوان	رقم الجدول
التسمية والجرعة المستعملة لبعض	الجدول (1-I)
الفرق في الطاقة و نسبة بولتزمان	الجدول- (1III)
58	
قيم الزوايا الزوجية بالدرجة لنظامي الاستر و الديان	الجدول (III)- (2)
59	
قيم الطاقات المساهمة(بالكيلو حريرة/المول) في الطاقة الكلية بالنسبة للماكروليدات 16d	الجدول (III)- (3)
60	
قيم الطاقات المساهمة(بالكيلو حريرة/المول) في الطاقة الكلية بالنسبة للماكروليدات 16s	الجدول(III-4)
61	
قيم المسافات بين الذرات بالآنغستروم (Å)	الجدول(III-5)
64	
قيم زوايا المرونة بالدرجة	الجدول(III-6)
64	
قيم زوايا الفتل بالدرجة	الجدول(III-7)
65	
الطاقات الفراغية لمختلف الامثالات المستبدلة من C2 إلى C8	الجدول(IV-1)
72	
الطاقات الفراغية لمختلف الامثالات المستبدلة من C9 إلى C15	الجدول(IV-2)
72	
فرق الطاقة ونسبة بولتزمان للماكروليدات 16d المستبدلة (من الحد الأدنى 1 إلى 4)	الجدول(IV-3)
73	
فرق الطاقة و نسبة بولتزمان للماكروليدات 16d المستبدلة (من الحد الأدنى 5 إلى 8)	الجدول(IV-4)
74	
البرامترات المتذبذبة (amphiphiliques) على السطح (محب للماء/كاره للماء)	الجدول(IV-5)
83	

الكتلة	الإحداثيات			الشحنة	العدد الذري	الذرة
	z	y	x			
12.01100	-0.29085	0.59564	-1.65676	0.367047	6	1
12.01100	-0.57297	1.46818	-0.51318	-0.073640	6	2
12.01100	0.25516	2.23601	0.19371	0.034861	6	3
12.01100	-0.00806	2.97095	1.42217	0.032470	6	4
12.01100	0.38316	2.10298	2.55118	0.046876	6	5
12.01100	-0.32719	0.81014	2.63380	0.019583	6	6
12.01100	0.16244	-0.14223	3.65054	0.038357	6	7
12.01100	-0.25849	-1.54375	3.45818	0.042633	6	8
12.01100	0.33108	-2.22742	2.29033	0.044474	6	9
12.01100	-0.21875	-1.84587	0.99498	-0.011476	6	10
12.01100	0.34778	-1.19340	-0.02246	0.009319	6	11
12.01100	-0.18178	-0.87794	-1.34136	-0.068628	6	12
12.01100	0.80072	-0.63910	-2.44822	0.228660	6	13
12.01100	0.17898	-0.77509	-3.78482	-0.026285	6	14
12.01100	-0.84305	0.28837	-3.87150	0.185778	6	15
15.99900	-1.22250	0.84837	-2.66399	-0.258623	8	16
15.99900	1.00777	0.73285	-2.19487	-0.299089	8	17
1.00800	-1.64895	1.41193	-0.20830	0.007820	1	18
1.00800	1.32467	2.29210	-0.13759	0.000669	1	19
1.00800	0.56496	3.93914	1.44369	-0.014511	1	20
1.00800	-1.08678	3.27697	1.51383	-0.009495	1	21
1.00800	1.49479	1.92264	2.50299	-0.014187	1	22
1.00800	0.24993	2.65684	3.52440	-0.020172	1	23
1.00800	-0.30442	0.30361	1.61939	-0.004593	1	24
1.00800	-1.42394	1.00005	2.80920	-0.011221	1	25
1.00800	1.28750	-0.10538	3.70982	-0.016925	1	26
1.00800	-0.16345	0.21608	4.66860	-0.020097	1	27
1.00800	0.00074	-2.12885	4.38729	-0.027569	1	28
1.00800	-1.38264	-1.60589	3.41600	-0.015502	1	29
1.00800	0.18017	-3.34070	2.39738	-0.018070	1	30
1.00800	1.45077	-2.10507	2.30703	-0.016683	1	31
1.00800	-1.27048	-2.21000	0.85560	-0.010739	1	32
1.00800	1.39860	-0.82883	0.12624	-0.012018	1	33
1.00800	-1.08224	-1.49883	-1.59667	0.000172	1	34
1.00800	1.79088	-1.18210	-2.36604	-0.054762	1	35
1.00800	-0.25986	-1.79837	-3.93254	-0.000391	1	36
1.00800	0.92895	-0.67383	-4.61500	0.003662	1	37
1.00800	-1.78998	-0.06896	-4.36726	-0.031655	1	38
1.00800	-0.48674	1.12999	-4.53145	-0.026055	1	39

الجدول -2- الشحنات المتعادلة، الإحداثيات  
للحلقات الك (HyperChem (6.01)) PM3

الكتلة	الإحداثيات			الشحنة	العدد الذري	الذرة
	z	y	x			
12.01100	0.14036	1.82791	-2.10020	0.416140	6	1
12.01100	-0.53093	2.25111	-0.85244	-0.203721	6	2
12.01100	0.17819	2.64890	0.20877	-0.044199	6	3
12.01100	-0.44672	3.00310	1.51129	-0.082747	6	4
12.01100	0.13695	2.16751	2.64413	-0.091310	6	5
12.01100	-0.22485	0.69744	2.50334	-0.123800	6	6
12.01100	0.39980	-0.14346	3.60411	-0.095293	6	7
12.01100	-0.06241	-1.59339	3.57404	-0.092820	6	8
12.01100	0.51493	-2.40704	2.42170	-0.067396	6	9
12.01100	-0.19991	-2.17388	1.13868	-0.133473	6	10
12.01100	0.43481	-1.95507	-0.01950	-0.122330	6	11
12.01100	-0.29301	-1.70587	-1.25287	-0.109816	6	12
12.01100	0.32648	-1.37772	-2.39283	-0.143286	6	13
12.01100	-0.42056	-1.04019	-3.63379	-0.094563	6	14
12.01100	-0.23662	0.42901	-4.02856	0.073946	6	15
15.99900	-0.73311	1.29407	-3.01613	-0.268979	8	16
15.99900	1.32130	1.91972	-2.38018	-0.383299	8	17
1.00800	-1.62621	2.17923	-0.82446	0.126797	1	18
1.00800	1.27514	2.71207	0.16656	0.115769	1	19
1.00800	-0.26319	4.07950	1.70272	0.062582	1	20
1.00800	-1.54881	2.88453	1.47943	0.059705	1	21
1.00800	1.23885	2.28595	2.67516	0.053782	1	22
1.00800	-0.23351	2.55554	3.61375	0.051056	1	23
1.00800	0.10471	0.31883	1.51144	0.070301	1	24
1.00800	-1.32715	0.57779	2.51175	0.053204	1	25
1.00800	1.50532	-0.09515	3.53413	0.051903	1	26
1.00800	0.14499	0.29484	4.59044	0.046861	1	27
1.00800	0.23682	-2.07479	4.52664	0.046455	1	28
1.00800	-1.17017	-1.63670	3.55394	0.053144	1	29
1.00800	0.42920	-3.48784	2.65668	0.055478	1	30
1.00800	1.60065	-2.20627	2.31949	0.058053	1	31
1.00800	-1.29699	-2.19198	1.18684	0.101773	1	32
1.00800	1.53138	-1.93059	-0.07013	0.105885	1	33
1.00800	-1.38906	-1.76589	-1.20548	0.102803	1	34
1.00800	1.42064	-1.31192	-2.45069	0.109452	1	35
1.00800	-1.49887	-1.27392	-3.52456	0.060986	1	36
1.00800	-0.05532	-1.67651	-4.46411	0.061848	1	37
1.00800	-0.87998	0.68914	-4.88742	0.051543	1	38
1.00800	0.81283	0.64318	-4.30735	0.067567	1	39

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

			1 Py C 0.967120	1 Pz C 0.822240	2 S C 1.020505
AO:	2 Px C 1.032342	2 Py C 1.030133	2 Pz C 0.990660	3 S C 1.009264	3 Px C 0.973922
AO:	3 Py C 0.995820	3 Pz C 0.986133	4 S C 0.971534	4 Px C 1.045265	4 Py C 0.988301
AO:	4 Pz C 0.962429	5 S C 0.973188	5 Px C 0.977106	5 Py C 1.014751	5 Pz C 0.988078
AO:	6 S C 0.979875	6 Px C 1.002624	6 Py C 1.004893	6 Pz C 0.993025	7 S C 0.974340
AO:	7 Px C 0.996506	7 Py C 1.015595	7 Pz C 1.015595	8 S C 0.973036	8 Px C 0.990504
AO:	8 Py C 1.016155	8 Pz C 0.977672	9 S C 0.970369	9 Px C 1.027756	9 Py C 0.978362
AO:	9 Pz C 0.979039	10 S C 1.008053	10 Px C 0.996296	10 Py C 1.027919	10 Pz C 0.979208
AO:	11 S C 1.008472	11 Px C 0.986832	11 Py C 1.019531	11 Pz C 0.975846	12 S C 0.954603
AO:	12 Px C 1.020971	12 Py C 1.044610	12 Pz C 1.048444	13 S C 0.953837	13 Px C 0.987805
AO:	13 Py C 0.882205	13 Pz C 0.947493	14 S C 0.986119	14 Px C 1.013789	14 Py C 1.003014
AO:	14 Pz C 1.023362	15 S C 0.993476	15 Px C 0.889948	15 Py C 0.965754	15 Pz C 0.965044
AO:	16 S O 1.617590	16 Px O 1.244566	16 Py O 1.811483	16 Pz O 1.584984	17 S O 1.680444
AO:	17 Px O 1.848024	17 Py O 1.351364	17 Pz O 1.419257	18 S H 0.992180	19 S H 0.999331
AO:	20 S H 1.014511	21 S H 1.009495	22 S H 1.014187	23 S H 1.020172	24 S H 1.004593
AO:	25 S H 1.011221	26 S H 1.016925	27 S H 1.020097	28 S H 1.027569	29 S H 1.015502
AO:	30 S H 1.018070	31 S H 1.016683	32 S H 1.010739	33 S H 1.012018	34 S H 0.999828
AO:	35 S H	36 S H	37 S H	38 S H	39 S H

## الجدول-2-:التوزيع الإلكتروني لكل مدار ذري بطريقة PM3

(HyperChem 6.01) للحلقات الكبيرة غير المتناظرة (النمط T6)

AO:	1 S C 1.174980	1 Px C 0.825787	1 Py C 0.744558	1 Pz C 0.838535	2 S C 1.190267
AO:	2 Px C 0.946954	2 Py C 1.061014	2 Pz C 1.005486	3 S C 1.198585	3 Px C 0.939251
AO:	3 Py C 0.905945	3 Pz C 1.000417	4 S C 1.152567	4 Px C 0.936653	4 Py C 0.994611
AO:	4 Pz C 0.998916	5 S C 1.160962	5 Px C 0.971120	5 Py C 0.952995	5 Pz C 1.006233
AO:	6 S C 1.166114	6 Px C 1.004420	6 Py C 0.945808	6 Pz C 1.007458	7 S C 1.161768
AO:	7 Px C 0.982833	7 Py C 0.949446	7 Pz C 1.001246	8 S C 1.161710	8 Px C 0.974483
AO:	8 Py C 0.952768	8 Pz C 1.003860	9 S C 1.149972	9 Px C 0.936439	9 Py C 0.991056
AO:	9 Pz C 0.989929	10 S C 1.199193	10 Px C 0.950476	10 Py C 0.991653	10 Pz C 0.992151

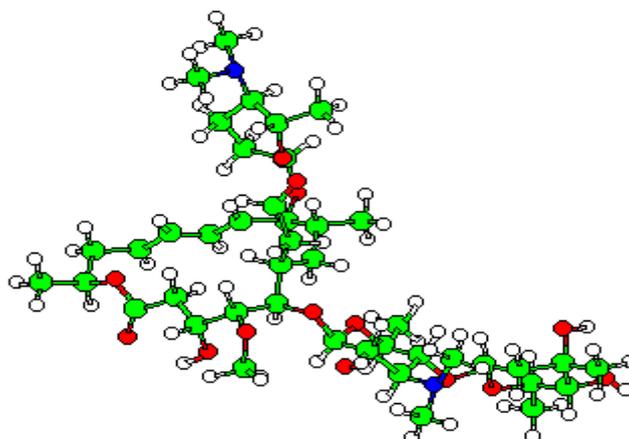


**PDF Complete**

Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

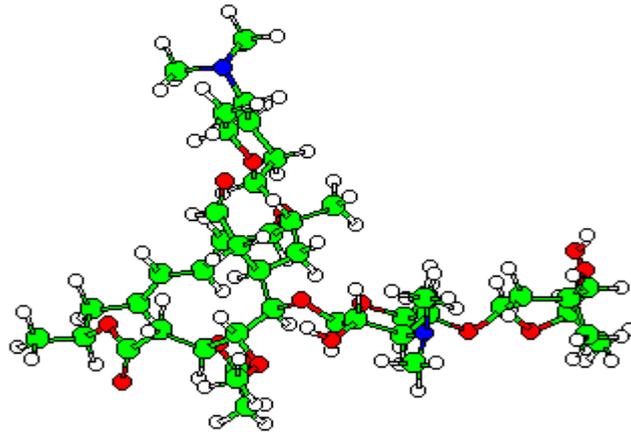
	11 Py C 1.014953	11 Pz C 0.986876	12 S C 1.182732		
	12 Pz C 0.984453	13 S C 1.197446	13 Px C 0.950778		
	14 S C 1.156180	14 Px C 0.970612	14 Py C 0.963460		
AO:	14 Pz C 1.004311	15 S C 1.159277	15 Px C 0.884104	15 Py C 0.877849	15 Pz C 1.004824
AO:	16 S O 1.839236	16 Px O 1.414305	16 Py O 1.601024	16 Pz O 1.414414	17 S O 1.865515
AO:	17 Px O 1.766737	17 Py O 1.514013	17 Pz O 1.237034	18 S H 0.873203	19 S H 0.884231
AO:	20 S H 0.937418	21 S H 0.940295	22 S H 0.946218	23 S H 0.948944	24 S H 0.929699
AO:	25 S H 0.946796	26 S H 0.948097	27 S H 0.953139	28 S H 0.953545	29 S H 0.946856
AO:	30 S H 0.944522	31 S H 0.941947	32 S H 0.898227	33 S H 0.894115	34 S H 0.897197
AO:	35 S H 0.890548	36 S H 0.939014	37 S H 0.938152	38 S H 0.948457	39 S H 0.932433



---

### بنية السبيراميسين 1

---



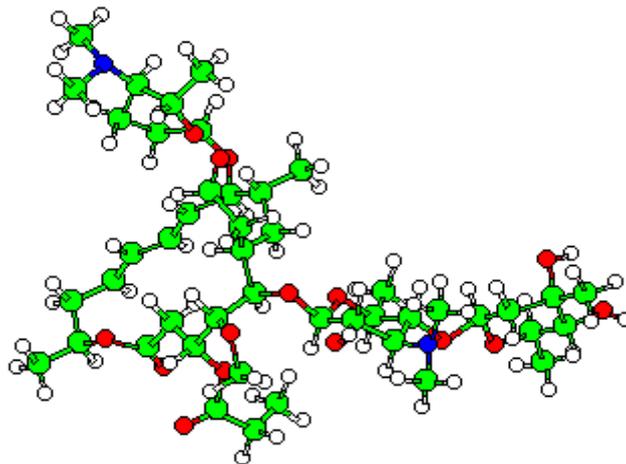
---

بنية

---

### السبيراميسين 2

---



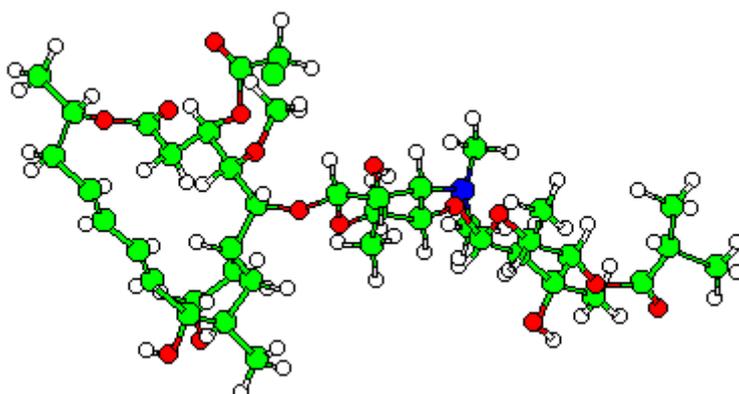
---

بنية

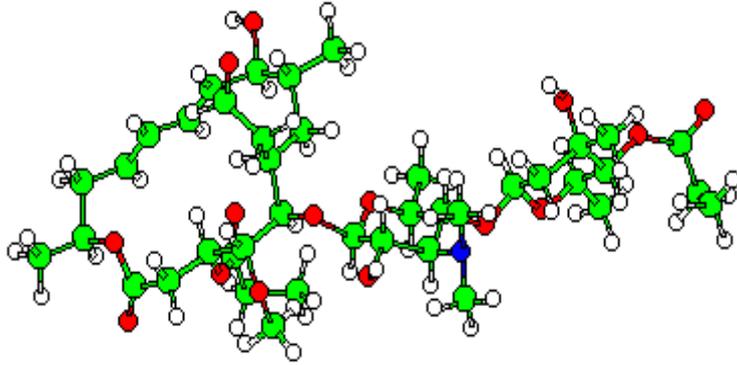
---

### السبيراميسين 3

---

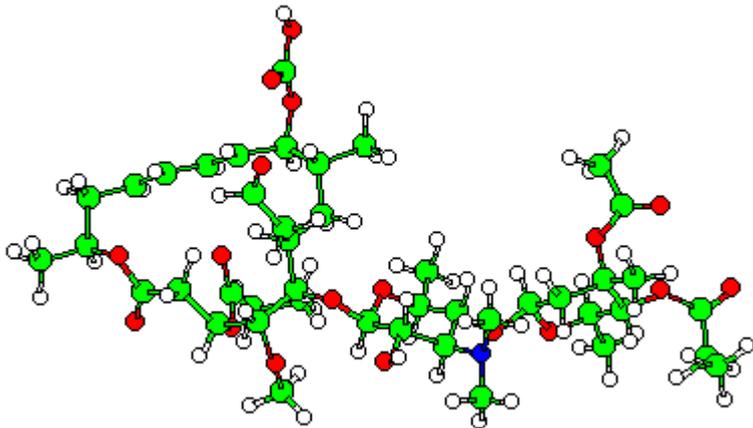


### بنية الجوزاميسين

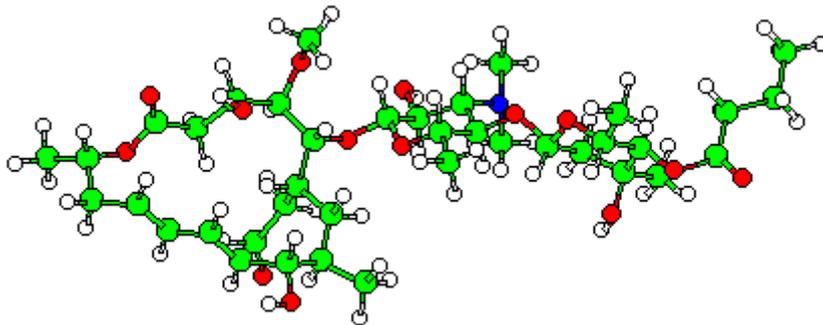


بنية

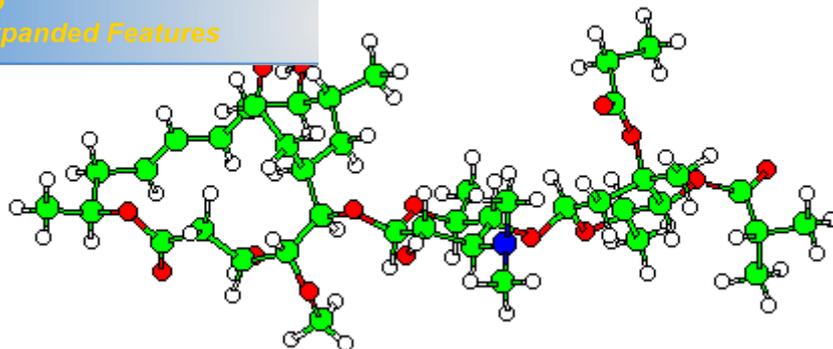
### المديكامسين



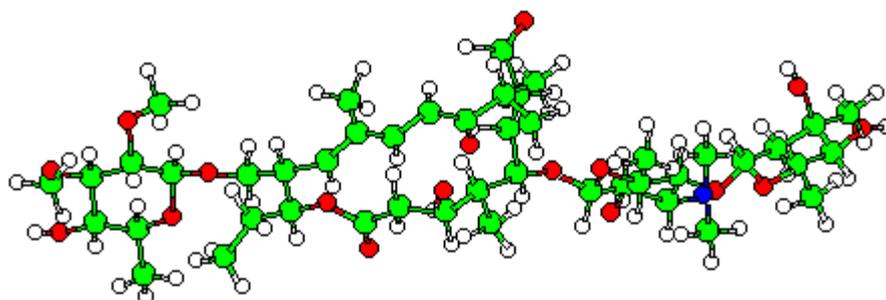
### بنية الميوكامسين



بنية



بنية الروكيتامسين



بنية التيلوزين

العمل الحالي يدخل في إطار بحث أساسي في دراسة البرامترات المحبة للماء و الكارهة ل الحوية الماکروليدية ذات 16 ذرة ، وهو يعتمد أساسا على النمذجة الجزيئية (QSAR) كما تمت دراسة التحليل الامتثالي للحلقات الكبيرة ذات 16 ذرة حيث أظهرت النتائج أن الكبيرة 16d ، وبنيت المقارنة البنيوية والالكترونية لمثال عن الحلقات الكبيرة 16d أن (MM) و الطرق النصف تجريبية CNDO و PM3.

لقد عرفنا العوامل البنيوية التي تدخل في الخصائص الحوية لهذه الماکروليدات الجديدة. المركبات المستبدلة في المواضع (C15، C8، C2، C4) هي الأكثر استقرار و الأقل استقرارا هي المستبدلة في الموضع C12. الروكيتاميسين (Rokitamycine) له معامل الفصل الأكبر (3.06) ، هذا المركب يبدي قدرة مهمة للارتباط بالبروتينات البلازمية. التيلوزين له أكبر طاقة إماهة (10.06 كيلو حريرة / المول) وهذا يعني أن له تثبت أفضل على المستقبلات.

#### ABSTRACT:

STUDY OF THE HYDROPHYLIC AND HYDROPHOBIC PARAMETERS ON THE INTERFACE (HYDROPHILIC/HYDROPHOBIC) IN THE ANTIBIOTIC MACROLIDES WITH 16 RINGS.

(Key words; hydrophobic, hydrophilic , Macrolide, structures - activity relationship)

The present work is a fundamental research on the study of the hydrophylic and hydrophobic parameters on the interface (hydrophilic/hydrophobic) in new antibiotic macrolides with 16 rings. It is based on the molecular modeling (QSAR, mechanical and molecular dynamics). The conformational analysis study is carried out, in the macrocycles with 16 rings, the results showed a high conformational mobility of macrocycles 16s compared with macrocycles 16d. The structural and electronic comparison of an example marks indicates that there is a good agreement between the calculations by the method of the molecular mechanics and the methods semi - empiric CNDO and PM3. We defined the structural motives intervening in new antibiotic macrolides properties. The compounds substituted in positions (C2, C4, C8, C15) are the most stables and the less stable is substituted in C12. The Rokitamycine has the value of partition coefficient (Log P) most elevated (3.06), it presents an important capacity to bind to the plasmatic proteins. The tylosine presents the most important hydration energy (10.06 kcal/mol), it results in a better fixing on the receptor.

résumé: Etude des paramètres hydrophiliques et hydrophobiques à l'interface (hydrophobe/ hydrophile) dans des les macrolides antibiotiques à 16 chaînons

#### (MOTS CLES; HYDROPHOBE, HYDROPHILE, MACROLIDE, RELATION STRUCTURE- ACTIVITE)

Le présent travail est une recherche fondamentale sur l'étude des paramètres hydrophiliques et hydrophobiques à l'interface (hydrophobe/ hydrophile) dans des nouveaux macrolides antibiotiques à 16 chaînons. Il est basé sur la modélisation moléculaire (QSAR, mécanique moléculaire et dynamique moléculaire). L'analyse conformationnelle des macrocycles symétriques 16s et dissymétriques 16d à 16 chaînons montre que les macrocycles 16s ont les mobilités conformationnelles les plus élevées par rapport aux macrocycles 16d. La comparaison structurale et électronique d'un exemple type indique qu'il y a une similitude entre les calculs par la méthode de la mécanique moléculaire et les méthodes semi-empiriques CNDO et PM3. Nous avons défini les motifs structuraux intervenant dans les propriétés antibiotiques des nouveaux macrolides. Les composés substitués en positions (C2, C15, C4, C8) sont les plus stables et le moins stable est substitué en C12. La Rokitamycine qui a la valeur de coefficient de partage (Log P) la plus élevée (3.06), elle présente une capacité importante à se lier aux protéines plasmatices. La tylosine présente l'énergie d'hydratation la plus importante (10.06 kcal/mol), elle se traduit par une meilleure fixation sur le récepteur.