

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة قاصدي مرباح ورقلة

كلية الرياضيات وعلوم المادة

قسم الكيمياء



مذكرة مقدمة لنيل شهادة ماستر أكاديمي

في الكيمياء

التخصص: كيمياء عضوية

من إعداد: صبرينة كباس، راضية هبال

بعنوان

دراسة بواسطة النمذجة الجزيئية للبنية والخصائص
الفيزيوكيميائية لبعض الجزيئات النيكلوزيدية المضادة للفيروسات

نوقشت علنا يوم: 2018/06/10

أمام لجنة المناقشة:

رئيسا	أستاذة محاضرة صنف " ب "	زنخري لويزة
مناقشا	أستاذ مساعد صنف " أ "	سعيدات مصطفى
مقررا	أستاذ محاضر صنف " أ "	حاج سعيد عبد القادر
مساعد	أستاذة مساعدة صنف " ب "	تخة مباركة

السنة الجامعية : 2017 / 2018

شكر وعرفان

نشكر الله العلي القدير الذي أنعم علينا بنعمة العقل والدين القائل في محكم تنزيله " وفوق كل ذي علم عليم " صدق الله العظيم (سورة يوسف الآية 76).
وقوله صلي الله عليه وسلم: " من صنع إليكم معروفا فكافئوه، فإن لم تجدوا ما تكافئونه به فادعوا له حتى تروا أنكم كافأتموه " رواه أبو داود.
ووفاء وتقديرا واعترافا منا بالجميل نتقدم بالشكر الخاص والخاص جدا لأستاذنا المشرف الحاج سعيد عبد القادر على توجيهنا وصبره معنا طيلة هذا البحث، وكذلك أصحاب الفضل في مساعدتنا لتجميع المادة البحثية ونخص بالذكر الأساتذة: زاوى منال، تخة مباركة، ذوادي علي رحيم أم الخير، رحمانى زينب على مجهوداتهم القيمة، وكما لا ننسا أساتذتنا أعضاء اللجنة على قبولهم الدعوة فجزاهم الله كل خير.
وأخيرا نتقدم بجزيل شكرنا إلى كل من مدوا لنا يد العون والمساعدة في إخراج هذه المذكرة على أكمل وجه.

الإهداء

إلهي لا يطيب الليل إلا بشكرك، ولا يطيب النهار إلا بطاعتك، ولا تطيب اللحظات إلا بذكرك، ولا تطيب الآخرة إلا بعفوك، ولا تطيب الجنة إلا برويتك جل جلالك.
إلى من بلغ الرسالة وأدى الأمانة، ونصح الأمة، إلى نبي الرحمة ونور العالمين سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم.
إلى من كلله الله بالهبة والوقار، والعطاء دون إنتظار، إلى من أحمل إسمه بكل إفتخار، أرجو من الله أن يبارك في عمره ليرى ثمارا قد حان قطافها بعد طول إنتظار، وستبقى كلماتك نجوم أهدتني بها اليوم والغد وإلى الأبد. والدي العزيز.
إلى ملاكي في الحياة، إلى معنى الحب والحنان والتفاني، إلى سر الوجود، إلى من كان دعائها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي، إلى من بها أكبر وعليها أعتد، إلى شمعة تنير ظلمة حياتي، إلى أعلى الحبايب أمي.
إلى من جمعتهم معي ظلمة الرحم، إلى من شاركتهم وشاركوني سنوات الطفولة فخري وعزتي إخوتي وأخواتي: نورة، محمد العيد، فاطمة، عاطف، محمد المهدي.
إلى من سكب الحب وزرع الورد، إلى النور الذي سينير الدرب، إلى من بعثه الله ليكون سند الظهر وبلسم الحياة خطيبي رائد.
إلى صاحبتنا القلب الطيب والنوايا الصادقة، إلى من رافقتنا دربي منذ أن حملنا محافظ الصغر، إلى أخواتي اللواتي لم تلدهما أمي سناء و فريدة أحلام.
إلى من جمعتهم معي ذكريات جميلة، تعلمت منهم الكثير، صديقاتي العزيزات مريم، نور الإيمان خولة.
إلى زميلاتي في مشوار الدراسة في جميع الأطوار وأخص بالذكر الطور الجامعي اللواتي كن السند لتخطي صعوبات الدراسة والحياة الجامعية راوية، شهرزاد، راضية، مليكة.
وإلى كل من ذكرهم قلبي ولم يكتبهم قلمي.

صبر الله

الإهداء

إلهي لا يطيب الليل إلا بشكرك، ولا يطيب النهار إلا بطاعتك، ولا تطيب اللحظات إلا بذكرك
ولا تطيب الآخرة إلا بعفوك، ولا تطيب الجنة إلا برويتك جل جلالك.
إلى من بلغ الرسالة وأدى الأمانة، ونصح الأمة، إلى نبي الرحمة ونور العالمين سيدنا محمد
صلى الله عليه وسلم.

إلى من كلله الله بالهيبة والوقار، والعطاء دون إنتظار، إلى من أحمل إسمه بكل إفتخار
أرجو من الله أن يرحمه برحمته، وستبقى كلماته نجوم أهدى بها اليوم والغد وإلى الأبد.
والدي العزيز.

إلى ملاكي في الحياة، إلى معنى الحب والحنان والتفاني، إلى سر الوجود، إلى من كان
دعائها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي، إلى من بها أكبر وعليها أعتد، إلى شمعة تنير
ظلمة حياتي، إلى أغلى الحبايب أمي.

إلى من جمعهم معي ظلمة الرحم، إلى من شاركهم وشاركوني سنوات الطفولة فخري
وعزتي إخواني وأخواتي: خضرة، سارة، كوثر، فاطمة، زينب وشكر خاص لأخي لحسن الذي
ساعدني بكل ما يملك لإتمام دراستي معنويا وماديا.

إلى صاحبات القلب الطيب والنوايا الصادقة، إلى من رافقنني في مشواري الدراسي شهرزاد
مريا، سهام.

إلى الزميل عبد الجبار الذي مدى لنا يد العون طيلة هذا البحث، أدعوا الله عز وجل أن
يجازيه كل خير، كما أدعوا الله أن يوفقه لنيل شهادة الدكتوراه.
وإلى كل من ذكرهم قلبي ولم يكتبهم قلمي.

راضية

الملخص:

الهدف من هذا العمل هو دراسة الخصائص الفيزيوكيميائية لبعض المركبات النيكليوزيدية ذات الطابع المضاد للفيروسات عن طريق النمذجة الجزيئية للبنية بواسطة برنامج Hyperchem. جرى تحديد الخصائص الفيزيوكيميائية لهذه المركبات من خلال طرق مختلفة للنمذجة: الميكانيك الجزيئية (MM) وطريقتين نصف تجريبيتين للميكانيك الكمية (CNDO-PM3) كما قمنا بدراسة بليوغرافية لكل من فيروس فقدان المناعة المكتسبة من حيث: تاريخه، دورة حياته، طرق معالجته الكيميائية وتطرقنا باسهاب الى طرق النمذجة الثلاث: طرق الكم، الميكانيكا الجزيئية الديناميكا الجزيئية ثم بينا أهمية المركبات النيكليوزيدية كمضادات فعالة للفيروسات.

الكلمات الدالة: النيكليوزيدات، الفيروسات، النمذجة الجزيئية، Hyperchem

Résumé:

L'objectif de ce travail est d'étudier les propriétés physico-chimiques de certains composés antiviraux nucléosidiques par modélisation moléculaire de la structure par le logiciel Hyperchem.

Les propriétés physicochimiques de ces composés ont été étudiés par différentes méthodes de modélisation : Par mécanique moléculaire (MM) et par des méthodes semi-empiriques (PM3 et CNDO). Nous avons également étudié l'épidémiologie du VIH: historique, cycle de vie, ses méthodes de traitement chimique et nous avons détaillé les trois méthodes de modélisation: méthodes quantiques, mécanique moléculaire et dynamique moléculaire ainsi que nous avons mis en évidence l'importance des composés nucléosidiques en tant que médicaments antiviraux.

Mots clés: nucléosides, virus, modélisation moléculaire, Hyperchem.

Summary

Summary:

The objective of this work is to study the physicochemical properties of some nucleoside antiviral compounds by molecular modeling of the structure by Hyperchem software.

The physicochemical properties of these compounds have been studied by different modeling methods: molecular mechanics (MM) and semi-empirical methods (PM3 and CNDO). We also studied the epidemiology of HIV: history, life cycle, its chemical treatment methods and we have detailed the three modeling methods: quantum methods, molecular mechanics and molecular dynamics, as well as highlighting the importance of nucleoside compounds as antiviral drugs.

Key words: nucleosides, virus, molecular modeling, Hyperchem.

الإختصارات

ADN :	Acide Dèsoxyribonuclèique
AMBER :	Assisted Model Building with Energy Refinement
amu :	Unite de masse atomique
AM1 :	Austrin Model 1
ARN :	Acide ribonuclèique
CHARMM:	Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic
CNDO :	Complete Neglect of Differential Overlep
DFT :	Density Functional Theory
DIAD :	Azodicarboxy de Diisoprpyle
DM :	Dynamique Molèculaire
E :	Energie
GROMOS :	Gronirgen Molecular Simulation Program Package
HOMO :	Highest Occupied Molecular Orbital
IR :	Infra Rouge
IUPAC :	International Union of Pure and Applied Chemistry
Log P :	Cofficient de Partage
LUMO :	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MM :	Mècanique Molèculaire
MNDO :	Modi fied Neglect of Diatomic Overlop
MQ :	Mèthodes Quantiques
MR :	Molar Refractivity
OPLS :	Optimised Potentials for Liquide Simulation
PM3 :	Parametric Method 3
PPH3 :	Triphènyi Phosphine
QSAR :	Quantitative Structure - Activity Relationships
SAM1 :	Semi-abinitio Model 1
THF :	Tètrahydrofurane
UFF :	Universal Force Field
VHB :	Virus de l'hèpatite B
VIH :	Virus de l'immunodèficiency Humaine
ΔE :	Ecart ènergètique
μ :	Moment dipolaire
3D :	Trois Dimension

الرموز

الزاوية المتشكلة على التوالي بين r و μ_1 و r و μ_2	$b_2; a_1$
ثوابت الحقل	$c_1; c_2; c_3$
الكثافة	d
ثابت العزل الكهربائي في وضع التوازن	D
طاقة النظام	E
L'opèrateur hamiltonien	H
ثابت الإستطالة (ثابت هوك)	K_1
ثابت المرونة	K_f
طول الرابطة في النموذج	L
طول الرابطة المرجعية	L_0
معامل الإنكسار	n
معامل الإستقطاب	$P(e)$
الشحنات للذرات 1 و 2	$q_1; q_2$
المسافة المشتركة بين الذرات	r
مجموع الأشعة لفاندر فالس للذرات المتفاعلة فيما بينها	r^*
درجة حرارة النظام	T
درجة الحرارة المرجعية	T_0
حجم الجزيئة	V
ثوابت إمكانيات الطاقة الإلتوائية	$V_1; V_2; V_3$
الكتلة الجزيئية	W
زاوية تتشكل بتقاطع شعاعين (الزاوية بين إتجاه عزمين)	X
دالة الموجات المتعددة (n للإلكترونات)	Ψ
زوايا التكافؤ في الجزيء	θ
زوايا التكافؤ المرجعية	θ_0
الزوايا المرجعية	\emptyset
متحول للطاقة ويسمى أيضا ثابت الصلابة	ε
عزوم ثنائية الأقطاب للرابطين	$\mu_1; \mu_2$
وقت الإسترخاء ويجب أن تكون قيمته صغيرة بما يكفي عادة ما يعادل 10fs	τ
ثابت العزل الكهربائي	ε_0
لحظة الثنائي الكهربائي المستحث	α

قائمة الأشكال

الصفحة	قائمة الأشكال العنوان	رقم الشكل
04	الهيكل العام للفيروسات	الشكل 1.I
05	صورة لفيروس الإيدز	الشكل 2.I
06	دورة تكرار فيروس نقص المناعة البشرية	الشكل 3.I
08	أمثلة على بعض الكربونيكليزيديات الطبيعية	الشكل 4.I
08	أمثلة على بعض الكربونيكليوزيدات الإصطناعية	الشكل 5.I
09	طريقة تصنيع المشتق الكربونيكليوزيدي B	الشكل 6.I
09	طريقة تصنيع المشتق الكربونيكليوزيدي C	الشكل 7.I
10	طريقة تصنيع المشتق الكربونيكليوزيدي D	الشكل 8.I
12	الهيكل العام لبعض الأحماض الأمينية	الشكل 9.I
12	هيكل السكريات الخماسية	الشكل 10.I
12	البنية المتماثلة للنيكليوزيدات	الشكل 11.I
15	صورة للأباكافير التجاري	الشكل 12.I
21	تفاعلات داخل الجزيئات بين الذرات المربوطة و الغير مربوطة	الشكل 1.II
22	تشوه زوايا التكافؤ	الشكل 2.II
22	طاقات التوائية	الشكل 3.II
24	عزم ثنائي القطب بين الذرات	الشكل II.4
27	توضيح للمدارات الجزيئية HOMO و LUMO	الشكل 5.II
32	الترقيم المعتمد من طرف Hyperchem لمركب Neplanocin F	الشكل 1.III
33	أعمدة بيانية تمثل قيم الطاقة القصوى والدنيا	الشكل 2.III
35	أعمدة بيانية تمثل قيم المساحة السطحية	الشكل 3.III
35	أعمدة بيانية تمثل قيم الحجم	الشكل 4.III
36	أعمدة بيانية تمثل قيم التمييه	الشكل 5.III

قائمة الأشكال

36	أعمدة بيانية تمثل قيم Log P	الشكل 6.III
37	أعمدة بيانية تمثل قيم الإنكسارية المولية	الشكل 7.III
37	أعمدة بيانية تمثل قيم الإستقطاب	الشكل 8.III
37	أعمدة بيانية تمثل قيم الكتلة	الشكل 9.III
47	أعمدة بيانية تمثل قيم أطوال الروابط	الشكل 10.III
47	أعمدة بيانية تمثل قيم الزوايا	الشكل 11.III
47	أعمدة بيانية تمثل قيم زوايا الفتل	الشكل 12.III
49	أعمدة بيانية تمثل قيم شحنة الذرات	الشكل 13.III
50	أعمدة بيانية تمثل قيم طاقة HOMO	الشكل 14.III
50	أعمدة بيانية تمثل قيم طاقة LUMO	الشكل 15.III
51	صور HOMO و LUMO للمركبات في الحقلين PM3 و CNDO	الشكل 16.III
53	صور الكمون الكهروستاتي للمركبات المدروسة	الشكل 18.III

قائمة الجداول

الصفحة	العنوان	رقم الجدول
10	بعض الخصائص الفيزيوكيميائية لبعض المشتقات الكربونيكليوزيدية المحضرة مخبريا	الجدول 1:
13	بعض المركبات النيكليوزيدية واسماؤها العلمية	الجدول 2:
33	نتائج الطاقة ببنية الأكثر استقرار بالنسبة للطرق الثلاثة ب kcal/mol	الجدول 3.أ:
33	النتائج المفصلة لقيم الطاقة في الطريقة MM ب kcal/mol	الجدول 3.ب:
34	النتائج المفصلة لقيم الطاقة في الطريقة PM3 ب kcal/mol	الجدول 3.ج:
34	النتائج المفصلة لقيم الطاقة في الطريقة CNDO ب kcal/mol	الجدول 3.د:
34	نتائج العلاقة ببنية فاعلية (QSAR) بالطريقة MM	الجدول 4.أ:
35	نتائج العلاقة ببنية فاعلية (QSAR) بالطريقة PM3	الجدول 4.ب:
35	نتائج العلاقة ببنية فاعلية (QSAR) بالطريقة CNDO	الجدول 4.ج:
38	نتائج أطوال الروابط للبنية المتماثلة و الجذور بطريقة MM	الجدول 5.أ:
39	نتائج أطوال الروابط للبنية المتماثلة و الجذور بطريقة PM3	الجدول 5.ب:
40	نتائج أطوال الروابط للبنية المتماثلة و الجذور بطريقة CNDO	الجدول 5.ج:
41	نتائج أقياس الزوايا بطريقة MM	الجدول 6.أ:
42	نتائج أقياس الزوايا بطريقة PM3	الجدول 6.ب:
43	نتائج أقياس الزوايا بطريقة CNDO	الجدول 6.ج:
44	نتائج أقياس زوايا الفتل بطريقة MM	الجدول 7.أ:
45	نتائج أقياس زوايا الفتل بطريقة PM3	الجدول 7.ب:
46	نتائج أقياس زوايا الفتل بطريقة CNDO	الجدول 7.ج:
48	نتائج الشحنة بطريقة MM	الجدول 8.أ:
48	نتائج الشحنة بطريقة PM3	الجدول 8.ب:
48	نتائج الشحنة بطريقة CNDO	الجدول 8.ج:

قائمة الجداول

الجدول 9: نتائج طاقة HOMO و LUMO والفرق بينهما

الجدول 10: الخصائص الفيزيوكيميائية للمركبات

50

66

قائمة المعادلات

قائمة المعادلات

الصفحة	المعادلة	الرقم
17	معادلة الطاقة الوظيفية	01
18	معادلة شرودنغر	02
19	معادلة شرودنغر الإلكترونية	03
19	معادلة الطاقة الكلية	04
21	طاقة الإستطالة	05
21	طاقة المرونة	06
22	طاقة الفتل	07
23	طاقة فاندرفالس	08
23	طاقة الكهرباء الساكنة	10 ;09
26	معادلة حساب درجة الحرارة	11

الفهرس

الصفحة	العنوان
I	شكر و عرفان
II	الإهداء
IV	الملخص
V	Rèsume
VI	summary
VII	قائمة الرموز والإختصارات
IX	قائمة الأشكال
XI	قائمة الجداول
XIII	قائمة المعادلات
XIV	الفهرس
01	المقدمة العامة

الفصل الأول: المركبات النيكليوزيدية ذات الطبيعة المضادة للفيروسات

03	مقدمة	1.I
03	تعريف الفيروسات	2.I
03	التركيب الكيميائي للفيروسات	1.2.I
04	تعريف فيروس نقص المناعة البشرية	3.I
05	تركيب فيروس نقص المناعة البشرية	1.3.I
05	حلقة حياة فيروس نقص المناعة البشرية	2.3.I

06	ماذا يحل بالخلية التائية بعد أن يهاجمها الفيروس؟	3.3.I
07	طرق معالجة العدوى الفيروسية	4.3.I
07	المركبات الكربونيكليوزيدية و النيكليوزيدية	4.I
07	المركبات الكربونيكليوزيدية	1.4.I
09	تحضير المشتقات الكربونيكليوزيدية	1.1.4.I
10	الخصائص العامة للمشتقات الكربونيكليوزيدية	2.1.4.I
10	دراسة قابلية زوبان المشتقات الكربونيكليوزيدية	3.1.4.I
11	المركبات النيكليوزيدية	2.4.I
11	تركيب النيكليوزيدات	1.2.4.I
13	بعض المركبات النيكليوزيدية ذات الطابع المضاد للفيروسات	2.2.4.I
14	المثبطات النيكليوزيدية لإنزيم النسخ العكسي	5.I
14	التأثير	1.5.I
14	بعض الأدوية و تأثيراتها الجانبية	.2.5.I
15	الهدف من علاج المضاد للفيروسات	6.I
15	الخصائص العامة للمركبات النيكليوزيدية	7.I

الفصل الثاني: الكيمياء الحاسبية والنمذجة الجزيئية

16	مقدمة	1.II
16	تعريف النمذجة الجزيئية	2.II
17	طرق النمذجة الجزيئية	3.II
17	ميكانيكا الكم MQ	1.3.II
18	المبدأ الأساسي لميكانيكا الكم	1.1.3.II
19	الميكانيكا الجزيئية MM	2.3.II
20	استخدامات الميكانيكا الجزيئية	1.2.3.II
20	الطاقات الميكانيكا الجزيئية	2.2.3.II

20	تطبيقات الميكانيكا الجزيئية	3.2.3.II
20	إمكانيات الميكانيكا الجزيئية	4.2.3.II
20	حقول القوى	5.2.3.II
21	طاقة التفاعل بين الذرات المربوطة	1.5.2.3.II
23	طاقة التفاعل بين الذرات الغير مربوطة	2.5.2.3.II
25	الديناميكا الجزيئية DM	3.3.II
26	المبدأ الأساسى للديناميكا الجزيئية	1.3.3.II
26	تطبيق حساب الديناميكا الجزيئية	2.3.3.II
27	HOMO و LUMO	4.II
27	العلاقة بنية فاعلية QSAR	5.II
28	بعض الخصائص المتوفرة في نموذج QSAR	1.5.II
30	مجالات تطبيق النمذجة الجزيئية	6.II
30	البرامج المستعملة في النمذجة الجزيئية	7.II

الفصل الثالث: تحليل النتائج العملية

31	الوسائل والبرامج المستعملة	1.III
31	المركبات النيكلوزيدية المدروسة	2.III
31	طريقة العمل	3.III
32	النتائج والتحليل	4.III
32	النتائج	1.4.III
32	نتائج الطاقة للمركبات المدروسة	1.1.4.III
34	نتائج العلاقة بنية فاعلية QSAR	2.1.4.III

38	نتائج أطوال الروابط للبنية المتماثلة والجدور	3.1.4.III
41	نتائج أقياس الزوايا للبنية المتماثلة والجدور	4.1.3.III
44	نتائج أقياس زوايا الفتل للبنية المتماثلة والجدور	5.1.4.III
48	نتائج شحنة الذرات	6.1.4.III
50	نتائج طاقة HOMO و LOMO والفرق بينهما	7.1.4.III
51	صور HOMO و LUMO للمركبات	8.1.4.III
53	صور الكمون الكهروستاتي للمركبات	9.1.4.III
55	مناقشة النتائج	2.4.III
60	الخلاصة العامة	
62	قائمة المراجع	
66	قائمة الملاحق	

المقدمة العامة

منذ فهم الآليات البيولوجية التي تحكم النظام الغذائي الخلوي إزداد الإهتمام بالمواد القادرة على تعديلها. حيث تمت دراسة العديد من عائلات الجزيئات لأجل العثور على علاجات فعالة ضد الأمراض المختلفة. وعلى الرغم من التقدم المحرز في الطب، لا يزال هناك العديد من الأمراض المستعصية كالزيادة المستمرة في حالات السرطان وظهور أمراض فيروسية جديدة فتاكة مثل فيروس نقص المناعة البشرية.

رغم العلاجات الكبيرة وتطوير أساليب العلاج وتحسين الظروف المعيشية للمرضى، فإن العلاج الكيميائي له عائقان رئيسيان هما: المقاومة الكيميائية للأورام السرطانية والفيروسات وسمية المواد الفعالة مقابل الخلايا السليمة. ولا يزال تطوير المواد النشطة بيولوجيا قائم لحد الآن، ومن بين الجزيئات النشطة بيولوجيا نظائر النيوكليوزيد التي لها فائدة خاصة في مكافحة الالتهابات الفيروسية مثل: الإيدز VIH (متلازمة العوز المناعي المكتسب)، فيروس التهاب الكبد B (HBV).

أظهرت المركبات النيكليوزيدية التي لها تأثير كبير على مستوى المواد الوراثية مثل ADN أو ARN أهمية كبيرة في العلاج الجيني حيث تتميز هذه المركبات بخواص فيزيائية وكيميائية تسمح بمعرفة أهميتها البيولوجية وكذا فعاليتها تجاه الأمراض والفيروسات [1]. ولمعرفة هذه الخصائص لجأ الكيميائيون إلى التجارب النظرية (النمذجة الجزيئية) حيث تمكنوا من تطبيق جهاز الكمبيوتر في المجال الكيميائي لنمذجة الهياكل الجزيئية للمركبات الكيميائية المعقدة وخاصة الأدوية، حيث سمحت الزيادة في القوة الحسابية للحواسيب بتطبيق النمذجة الجزيئية على الهياكل المعقدة بشكل متزايد وأكثر صرامة وواقعية. وهكذا أصبحت النمذجة الجزيئية شيئا فشيئا تقنية جديدة لفهم الظواهر الكيميائية وأداة العمل في مجال الكيمياء. حيث تمكننا نمذجة جزئي بواسطة جهاز الحاسوب من إعطاء معلومات حول هندسة وشكل الجزئي، وبعض الخصائص الفيزيوكيميائية (الشحنة الإستقطابية، الحجم والسطح الجزئي...) بالإضافة إلى تحديد بنية وطاقة الجزيئات كما تهتم النمذجة الجزيئية في ميدان الكيمياء العضوية بالفاعلية والبنية الجزيئية، حيث يستعملها الصيادلة المهتمين بالعلاقة (بنية/ فاعلية)، ولإستعمال هذه التقنية يجب فهم البرامج المتوفرة والجاهزة من أجل الحاسوب ومن الضروري معرفة أصول الطريقة ولمعرفة مصداقية النتائج يجب مقارنتها بالمعطيات الأولية [2]

النمذجة الجزيئية هي تطبيق للأساليب النظرية والأساليب الحسابية لحل المشاكل التي تنطوي على البنية الجزيئية والتفاعل الكيميائي أو النشاط البيولوجي [3]. وطموح الكيميائي النظري هو أن يكون قادر على التنبؤ والتأكيد أو إعادة تفسير التجربة باستخدام النمذجة الجزيئية وفي الواقع فإن مثابرة الباحثين ولا سيما قوة موارد الحاسوبية تلعب لصالح الكيمياء النظرية ومجال تطبيقها [2].

سنعتمد في هذا العمل على النمذجة الجزيئية للمركبات النيكليوزيدية ذات الطابع المضاد للفيروسات قصد تعرف على الخصائص الفيزيوكيميائية لهذه المركبات من خلال طرق مختلفة للنمذجة.

- ولغرض تسهيل الدراسة قسمنا العمل في هذه المذكرة إلى ثلاث فصول مختلفة حيث أن:
- ✓ الفصل الأول أخذ عنوان المركبات النيكلوزيدية ذات الطبيعة المضاد للفيروسات وكان عبارة عن دراسة بيليوغرافية لفيروس فقدان المناعة المكتسب من حيث تاريخه، دورة حياته وطرق معالجته الكيميائية. وتم التطرق كذلك لأهم طرق تصنيع المركبات النيكلوزيدية
 - ✓ الفصل الثاني اخذ عنوان الكيمياء الحسابية والنمذجة الجزيئية وكان أيضا عبارة عن دراسة بيليوغرافية للنمذجة الجزيئية ومختلف طرقها والبرامج المستعمل فيها.
 - ✓ الفصل الثالث كان بعنوان تحليل النتائج العملية حيث تكلمنا فيه عن الوسائل المستعملة وحساب بعض الخصائص الفيزيوكيميائية للمركبات المراد دراستها بواسطة الطرق الثلاث.

الجزء النظري

الفصل الأول

المركبات النيكلوزيدية ذات

الطبيعة المضادة للفيروسات

1.1. المقدمة:

في نهاية القرن التاسع عشر وبالذات سنة 1888، إكتشف الإنسان أن هناك كائنات مسببة للعدوى، صغيرة الحجم، بحيث تستطيع المرور عبر المسام الدقيقة، وهي الفيروسات، وكان أول الفيروسات العابرة للمسام التي تم إكتشافها عند النباتات هو فيروس سرنج التبغ وعند الحيوان (البقرات بالتحديد) فيروس الحمى القلاعية أما عند الإنسان، ففيروس الحمى الصفراء الذي ظهر في كوبا سنة 1900.

لقد أصبح اليوم إكتشاف فيروسات جديدة ظاهرة متواصلة تتزايد بوتيرة كبيرة بفضل التقنيات الحديثة والأبحاث الموجهة حين يتعلق الأمر بمرض جديد، ومن بين الفيروسات البشرية التي تم إكتشافها مؤخرا، فيروس نقص المناعة VIH في عام 1981 وهو المسؤول عن الإصابة بمرض الإيدز الذي يعاني منه ما لا يقل عن 40 مليون في العالم [4].

2.1. تعريف الفيروسات:

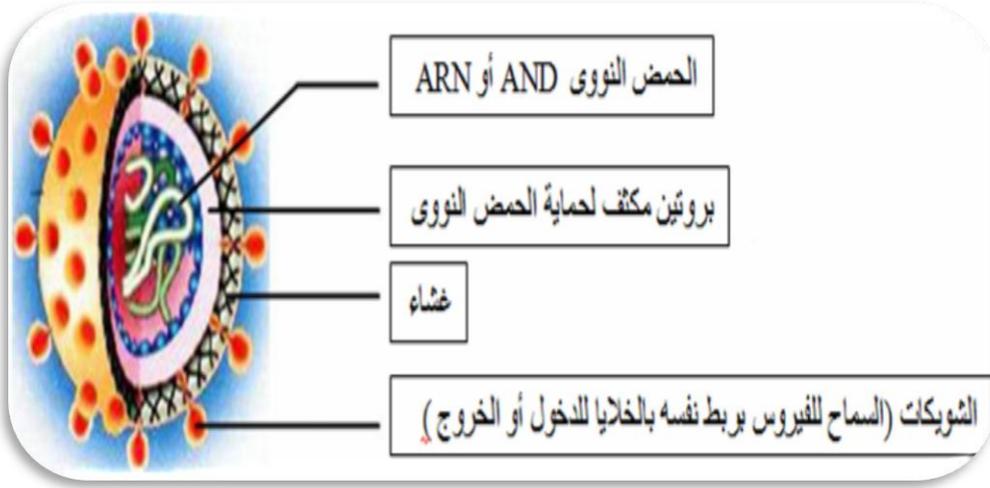
يعتبر تعريف الفيروسات من الأمور البالغة الصعوبة مقارنة بالكائنات الحية الدقيقة الأخرى. وقد وضعت العديد من التعريفات وكل منها يركز على صفة من صفات الفيروس وخصائصه، وكان أول من أدلى بتعريف الفيروسات هو أندريه لوف حيث يعود أصل كلمة فيروس إلى اللفظة اللاتينية virulentes معناها السم [5]، وهو طفيلي داخل الخلايا يمكن أن يتضاعف فقط في الخلية المستهدفة حيث يتكون من وحدات تحتوي على عوامل وراثية مكونة من حمض نووي ARN أو ADN ولها القدرة على التضاعف داخل الخلية الحية وتؤدي القدرة التخليقية لهذه الخلايا إلى إنتاج وحدات فيروسية جديدة تحمل نفس الصفات وتنقلها إلى خلايا أخرى جديدة [5].

1.2.1. التركيب الكيميائي للفيروسات:

معظم الفيروسات تتكون من:

- أ- جزء مركزي مؤلف من ADN أو ARN.
- ب- غلاف بروتيني (كابسيد) يغطي المادة النووية ويحميها.
- ج- غلاف لبيدي يغطي الكابسيد (هيكل يحيط ويحمي الجينوم أي كل المواد الجينية للفيروس، ويتركب من وحدات بروتينية عديدة).
- د- البروتين: يشكل البروتين نسبة عالية من مكونات الفيروس لأنه يكون وحدات الغلاف البروتيني الذي يحيط بالحمض النووي.
- و- الدهون: بعض الفيروسات الحيوانية تحتوي على جزيئات من الدهون تدخل في تكوين الغشاء الذي يحيط بالغلاف البروتيني للفيروس.

ي- الكربوهيدرات: توجد في جميع أنواع الفيروسات في صورة ريبوز أو دي أكسي ريبوز أهميته يدخل في تكوين الحمض النووي [4]



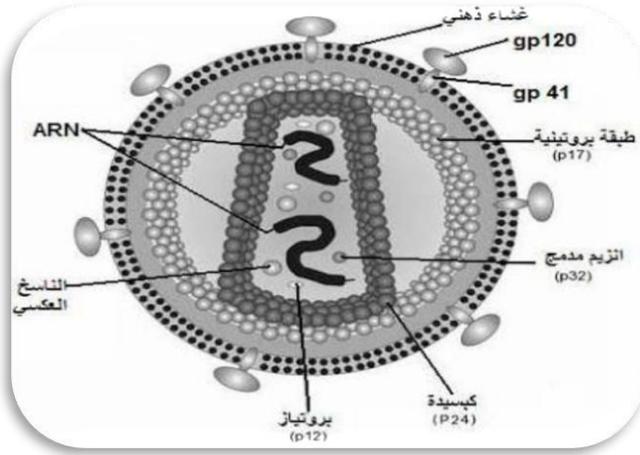
الشكل 1.I: الهيكل العام للفيروسات

إن تكاثر الفيروسات يحدث في قلب الخلية، حيث تدخل الجزيئة الوبائية أو الفيرون virion (الفيروس الذي يمتلك مادة وراثية ويبحث عن الخلية، الخلية الأم أو الخلية المصابة بالعدوى، لينقل إليها هذه المادة في داخلها) فتتحلل ثم تعيد تخليق نفسها في نسخ عديدة، وتسمى هذه الظاهرة بالظاهرة الدورية تجرى على مدى ساعات قليلة، فتتيح إنتاج عدد هائل من الجزيئات الوبائية التي ستنتقل بدورها إلى خلايا أخرى فتسبب لها العدوى. وفي الآونة الأخيرة عرف المختصون عددا من الفيروسات المسببة للأورام، مثل فيروس إنتهاب الكبد B، فيروس نقص المناعة البشرية VIH [4] الذي هو محط دراستنا.

3.I. تعريف فيروس نقص المناعة البشرية:

هو عبارة عن مرض مكتسب يصيب خلايا الجهاز المناعي ويتسبب في تدمير وظائفه. وينجم عن الإصابة بهذا الفيروس تدهور الجهاز المناعي تدريجيا. حيث تمتلك الفيروسات القهقرية ARN ذات وزن جزيئي مرتفع وتتميز بوجود إنزيم (إنزيم النسخ العكسي) مما يجعل من الممكن نسخ الحمض النووي الريبي الفيروسي إلى الحمض النووي المؤيد للفيروس. يمكن أن يندمج هذا الحمض النووي المؤيد للفيروس في جينوم الخلية.

وفي حالة الإصابة بفيروس الإيدز، تهاجم هذه الفيروسات الخلايا اللمفاوية وتتكاثر داخلها مما يؤدي إلى اضطراب نظام المناعة في الجسم، وبالتالي يصبح الجسم فريسة سهلة لأي عدوى جرثومية ومن ثم لا يستطيع درء الخطر عن نفسه مما يجعل المريض عرضة لمجموعة عديدة من الأورام الخبيثة [6].



الشكل I.2: صورة لفيروس الإيدز

I. 1.3. تركيب فيروس نقص المناعة البشرية:

أ-الغلاف الخارجي للفيروس: يتكون من غشاء دهني يحتوي على وحدات عديدة بيضاوية الشكل تمثل الجليكوبروتينين و يأخذ هذا الغلاف شكل محيط كرة صغيرة لذلك يبدو مستدير الشكل.

ب-قشرة النواة: تحتوي على بروتينين ومادة وراثية ARN.

ج-النواة: تمثل النواة لب الفيروس وهي مستطيلة الشكل وداخل النواة توجد نوية Nucleolus

تحتوي على مادة ARN ويوجد أيضا إنزيم ترانسكريبيناز الضروري لتكاثر الفيروس [6].

يدخل الفيروس إلى مجرى الدم ويتجه مباشرة إلى الخلايا للمفاوية المساعدة، وهي الخلايا التي يعتمد عليها في استنساخ نفسه لملايين المرات، حيث أنها تعتبر هذه الأخيرة أحد عناصر الجهاز المناعي وبمجرد الالتقاء معها تبدأ دورة حياته كما يلي:

I. 2.3. حلقة حياة فيروس نقص المناعة البشرية:

أ-الإرتباط والانصهار يرتبط الفيروس بمستقبلات خاصة على سطح الخلايا التائية، تعمل تلك المستقبلات كالقفل، والمستقبلات على سطح الفيروس هي المفتاح. بمجرد ارتباط المفتاح والقفل معا سيفتح سطح الخلية للفيروس ليتمكن من الإنصهار والدخول إلى قلب الخلية التائية الهدف وإطلاق مادته الوراثية ضمنها.

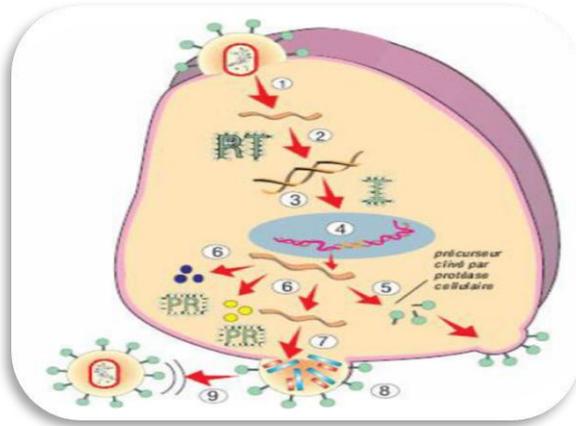
ب-النسخ العكسي: يقوم بهذه العملية إنزيم خاص يغير من خصائص المادة الوراثية الفيروسية كي تتمكن من الإندماج مع المادة الوراثية للمفاوية التائية.

ج-التكامل: تدخل المادة الوراثية الجديدة للفيروس ضمن نواة الخلية وتستعمل إنزيم يدعى إنزيم التكامل ليندمج مع المادة الوراثية للخلايا التائية، ومن ثم يختبئ هناك لعدة سنوات.

د-النسخ: عندما تنشط الخلية التائية يقوم الفيروس باستخدام إنزيمات الخلية نفسها ليصنع المزيد من مادته الوراثية مع ميزات وراثية جديدة تسمح له بصناعة سلاسل بروتينية أطول (معقدة أكثر من مادته الوراثية البسيطة القديمة).

و-التجميع: بوجود إنزيم خاص (البروتياز) يتم قطع السلاسل الوراثية الطويلة للفيروس إلى بروتينات فردية صغيرة، وعندما تلتقي تلك البروتينات الصغيرة مع المادة الوراثية للفيروس فإنها تقوم بتشكيل فيروس جديد.

ي- التبرعم: بعد أن ينهي الفيروس عمله داخل الخلية، يقوم بالخروج منها محيطاً نفسه بجزء من غشاء الخلية. هذا الغشاء يحوي كل الميزات الضرورية التي تمكن الفيروس من الاندماج مع مستقبلات الخلايا والبدء بدورة حياة مشابهة من جهة، وخداع الجهاز المناعي على أنه خلية طبيعية فلا يهاجمها من جهة أخرى [7,8].



الشكل 3.I: دورة تكرار فيروس نقص المناعة البشرية

3.3.I. ماذا يحل بالخلية التائية بعد أن يهاجمها الفيروس؟

أصبح هنالك عدد كبير جداً من الفيروسات الجديدة داخل الخلية، وكل منها يستخدم بروتينات الخلية لاستنساخ نفسه، وبعد كل لحظة من عمليات النسخ الفيروسي فإن طاقة الخلية تنتهي، ومصادر الطاقة فيها تفرغ، ولا تستطيع الخلية أن تقاوم كل هذا النشاط الفيروسي الكبير والمتطلب لطاقة كبيرة تفوق طاقتها فتموت ويستمر الفيروس بمهاجمة الخلايا التائية وقتلها حتى تبلغ مستوى منخفضاً جداً يعجز عنه جهاز المناعة عن العمل بشكل نهائي. تستغرق تلك العملية حوالي 10 سنوات، يكون المصاب فيها بصحة جيدة دون أن يعلم ما يحدث داخل جسده من أذية [6].

4.3.I طرق معالجة العدوى الفيروسية:

يوجد طريقتان لمقاومة العدوى الفيروسية هما، التلقيح الذي يسعى إلى منع إنتشار الفيروس داخل جسم الشخص المصاب، ويتمثل في حقن الجسم بفيروس من النوع المراد مقاومته لكنه غير حامل للعدوى بهدف تحفيز الجهاز المناعي، أما الطريقة الثانية، فتتمثل في الجزيئات المضادة للفيروسات Antiviraux وهي عبارة عن جزيئات ذات مفعول ضد الفيروسات أثناء تكاثرها، إذ تضع حدا لعملية الإستنساخ [4]. يمكن تصنيف الأدوية المضادة للفيروسات حسب الفيروس المستهدف إلى: [9].

أ- الأدوية المضادة لفيروس الحلا.

ب- الأدوية المضادة لفيروسات إلتهاب الكبد.

ت- الأدوية المضادة لفيروسات الإنفلونزا.

ث- الأدوية المضادة لفيروس الإيدز.

كما تصنف أيضا على حسب خصائصها الدوائية:

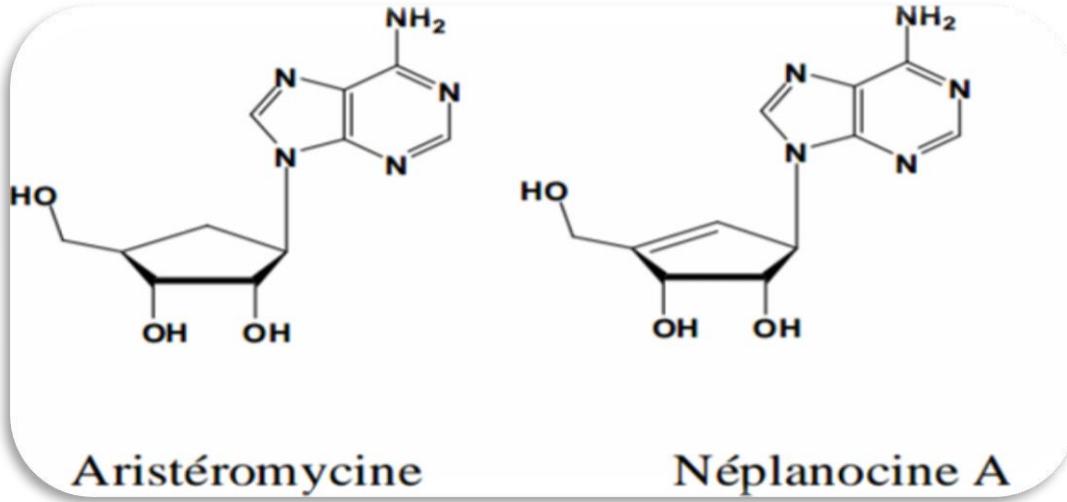
أ- مثبطات غير نيكليوزيدية لإنزيم التناسخ المعكوس.

ب- مثبطات البروتياز.

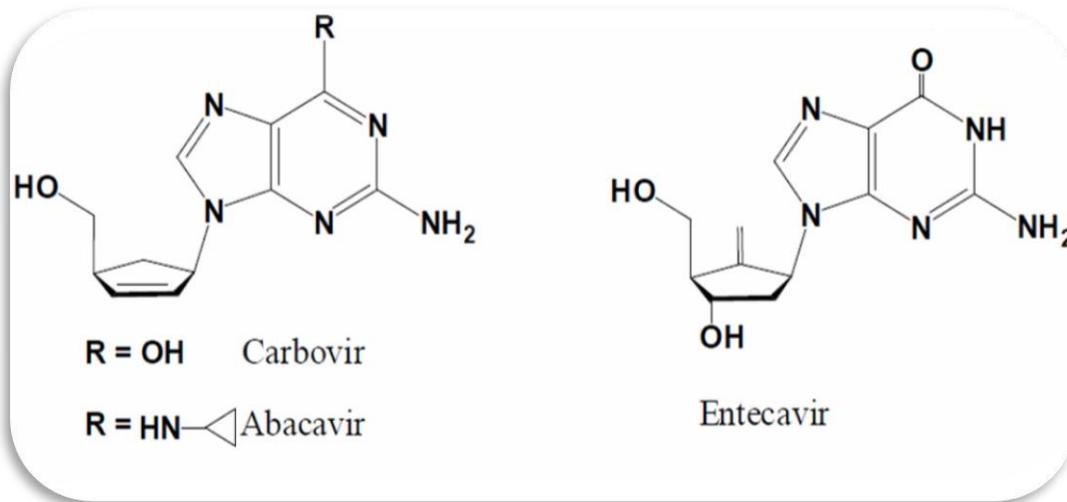
ج- مثبطات نيكليوزيدية لإنزيم التناسخ المعكوس.

4.I المركبات الكربونيكليوزيدية والنيكليوزيدية:**1.4 I المركبات الكربونيكليوزيدية:**

الكربونيكليوزيدات هي نظائر النيكليوزيدات حيث تختلف فيما بينها في جزء السكريد و/ أو في القاعدة النيتروجينية. هذه الاختلافات الهيكلية والوظيفية يمكن أن تحسن إلى حد كبير في الخصائص البيولوجية (مضاد للفيتامينات أو المضادة للفيروسات) والدوائية [10]. وتعتبر الكربونوكليوزيدات من النيوكليوزيدات التي تم فيها استبدال ذرة الأكسجين من حلقة الفوران بميثيلين [11]، وقد أدى استبدال الأكسجين داخل الحلقات من الريبوز مع الميثيلين في نظائرها النيوكليوزيدات الكربوكسيلية إلى عدم وجود صلة بين القاعدة والسكر، مما يجعل هذه الجزيئات مقاومة للفسفوريلاز والتدهور الكيميائي أو الإنزيمي، وبالتالي لديها حياة أطول عندما تكون في البيئة المعيشية [12]. يتم التعرف عليها من قبل نفس الإنزيمات (مثل الأنزيمات الخلوية أثناء خطوات الفسفرة أو الإنزيمات الفيروسية خلال دورة التكاثر). هناك على وجه التحديد الكربونوكليوزيدات الطبيعية مثل: Aristeromycin و Neplanocin A التي تشتهر بنشاطها الدوائي [11] وهي ممثلة في الشكل 4.I أدناه، كما يمكن تصنيعها في المخابر مثل: Abacavir و Carbovir (الشكل 5.I).



الشكل 4.I: أمثلة على بعض الكربونيكليوزيدات الطبيعية



الشكل 5.I: أمثلة على بعض الكربونيكليوزيدات الإصطناعية

1.1.4.I تحضير المشتقات الكربونيكليوزيدية: [13]

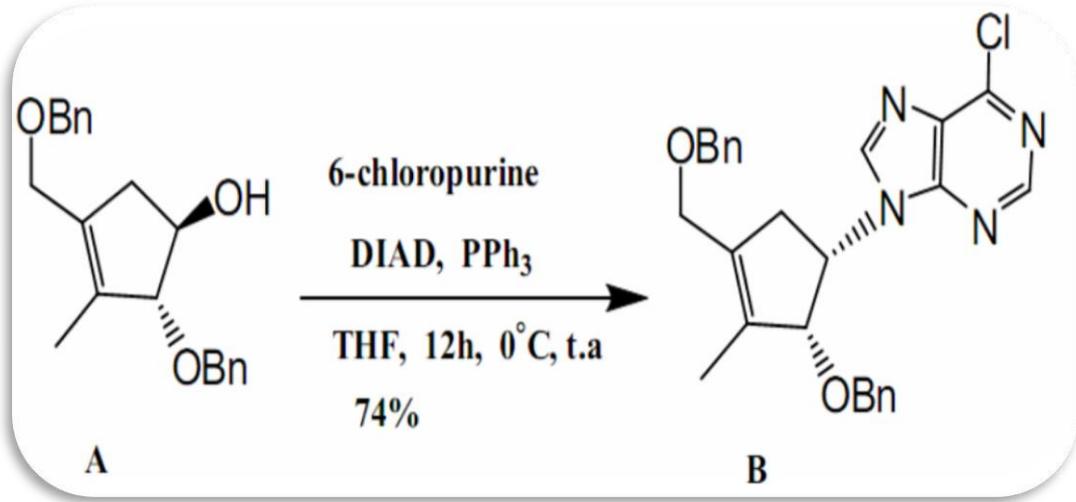
تم تصنيع مركبات الكربونيكليوزيد لأول مرة في جامعة إيكس مارسيليا (فرنسا) [13]

1.1.1.4.I تحضير الكربونيكليوزيد B:

أولا يحدث إقتران ل 6-Chloropurine مع الكحول الثانوى (A) في شروط ميستينيبيو

(6-Chloropurine, DIAD, PPH₃, THF) أدى إلى المشتق الكلوري (B) مع مردود التفاعل

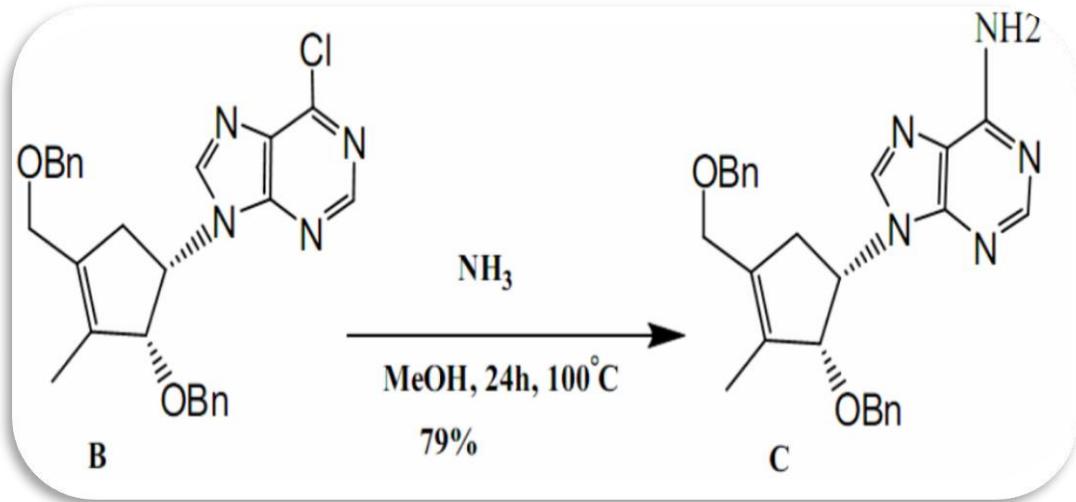
74%. (الشكل 6.I)



الشكل 6.I: طريقة تصنيع المشتق الكربونيكليوزيدي B

2.1.1.4.I تحضير الكربونيكليوزيد C:

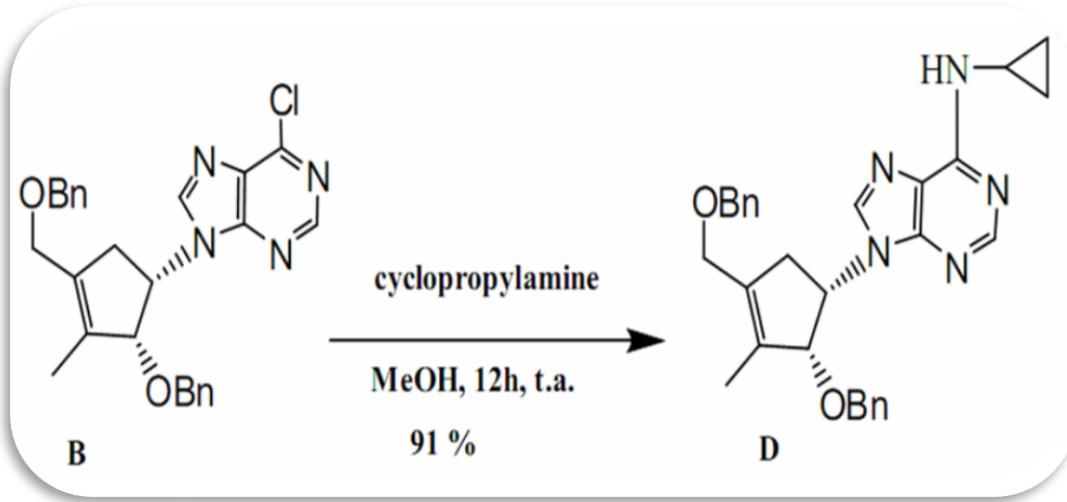
في وجود الميثانول والمركب B مع الأمونياك NH₃ يعطى المركب C الذي يحتوي على قاعدة الأدينين بمردود 79%. (الشكل 7.I)



الشكل 7.I: طريقة تصنيع المشتق الكربونيكليوزيدي C

3.1.1.4.I تحضير الكربونيكليوزيد D:

يستبدل الكلور في القاعدة البيورينية ب Cyclopropylamine ليعطينا المركب D بمردود جيد. (الشكل 8.I)



الشكل 8.I: طريقة تصنيع المشتق الكربونيكليوزيدي D

2.1.4.I الخصائص العامة للمشتقات الكربونيكليوزيدية: [13]

1.2.1.4.I الخصائص الفيزيوكيميائية :

الجدول 1: بعض الخصائص الفيزيوكيميائية لبعض المشتقات الكربونيكليوزيدية المحضرة مخبرياً.

المركب	B	C	D
الصيغة الكيميائية	$C_{26}H_{25}ClN_4O_2$	$C_{26}H_{27}N_5O_2$	$C_{29}H_{31}N_5O_2$
الإسم العلمي	9-((1S, 2R)-2-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-3-methylcyclopent-3-enyl)-6-Chloro-9H-purine	9-((1S, 2R)-2-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-3-methylcyclopent-3-enyl)-9Hpurin-6-ylamine	[9-((1S, 2R)-2-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-3-methylcyclopent-3-enyl)-9H-purin-6-yl]-cyclopropyl-amine
الكتلة المولية g/mol	460.96	441.52	481.59
نقطة الإنصهار °C	-	143.5-144.5	-
الحالة الفيزيائية	رغوة	صلب	رغوة
اللون	أحمر آجوري	أبيض	بنديقي
Log P	3.24	4.23	3.84

3.1.4.I دراسة قابلية ذوبان المشتقات الكربونوكليوزيدية:

يعتبر معامل التجزئة $\text{Log P} = (\text{C}_{\text{octanol}}/\text{C}_{\text{eau}})$ من أهم الخصائص الفيزيوكيميائية التي تعبر على ذوبان المادة وتقسيمها بين وسط عضوي (دهني) وآخر مائي.

إن معامل التجزئة لجميع الكربونوكليوزيدات يتجاوز 1 لذلك فإن المركبات B، C و D قابلة للذوبان في الأكتانول (الدهون) وليس قابل للذوبان في الماء [13].

2.4.I. المركبات النيكليوزيدية:

ظهرت الأهمية البيولوجية للمركبات النيكليوزيدية في النصف الأول من القرن العشرين بسبب دورها في نقل المعلومات الوراثية وتصنيع البروتين، فهي تمثل المكونات الأساسية للأحماض النووية التي تلعب دوراً أساسياً في حياة وتكاثر الخلايا الحيوانية والنباتية والميكروبية. فالأحماض النووية ليست موجودة فقط في النواة بل في سيتوبلازم الخلايا أيضاً، حيث يوجد نوعان من هذه الأحماض، الحمض النووي الريبسي منقوص الأكسجين (ADN) الموجود أساساً في نواة الخلايا، والحمض النووي الريبسي (ARN)، الموجود على الأغلب في سيتوبلازم الخلايا.

النوعان السابقان من الأحماض النووية يعتبر بوليمرات خيطية تتكون من وحدات تسمى نيكلو تيدات وهي تلك التي ترتبط مع بعضها بواسطة روابط الفوسفات ثنائية الأستر وتتكون النيكلو تيدات من جزئين هما النيكلو تيدات ومجموعات الفوسفات. وقد أظهرت الكمية الهائلة من الأبحاث التي أجريت على مدى العقود الثلاثة الماضية تطبيقات النيكليوزيدات كمضادات للفيروسات [8].

1.2.4.I. تركيب النيكليوزيدات:

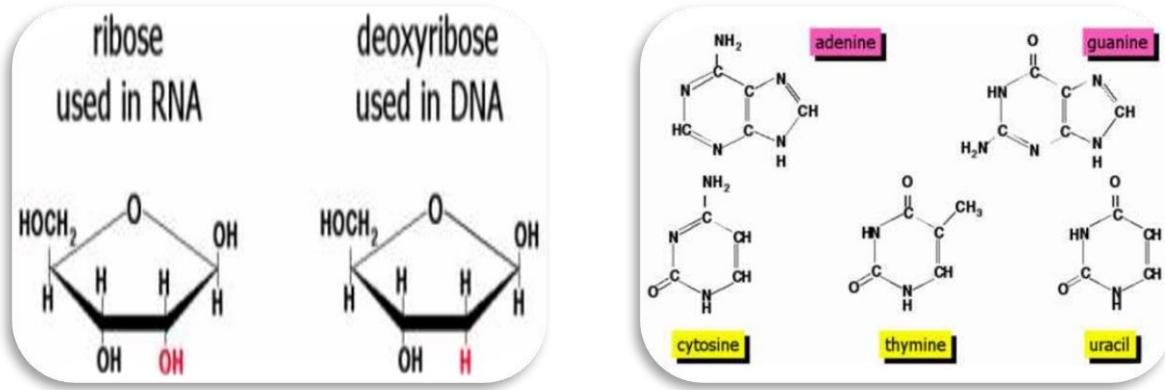
يتركب أي نيكليوزيد من وحدتين بنائيتين تتمثلان في:

1-قاعدة نيتروجينية: وتتمثل في قاعدة بيورينية حيث يعود مصدرها إلى مركب البيورين الذي يتكون من اتحاد حلقة البيريميدين السداسية بحلقة أخرى ومن أهم مشتقاتها يوجد الأدينين Adenine والجوانين Guanine. كما يوجد كذلك القاعدة البيريميدينية وهي مشتقة من البيريميدين بإستبدال ذرات الهيدروجين الموجودة على الكربون رقم 2،4،5 بمجموعات الأمين أو الهيدروكسيل أو الميثايل ومن بين أهمها السيتوزين Cytosine اليوراسيل Uracil الثايمين Thymine.

ويحتوي كلا الحمضيين النوويين ADN و ARN على القاعدتين الأزوتيتين من البيورين وهما الأدينين Adenine والجوانين Guanine، كما يحتويان أيضاً على قاعدة آزوتية من نوع البيريميدين وهي سيتوزين Cytosine ولكنهما يختلفان في القاعدة البيريميدينية الأخرى، فبينما يحتوي الحمض النووي ARN على القاعدة الأزوتية يوراسيل Uracil يحتوي الحمض النووي ADN على القاعدة الأزوتية ثايمين Thymine. (الشكل I.9)

2-السكر الخماسي: ويوجد نوعان من السكر الخماسي أحدهما رايبوز ويوجد في حمض ARN و الآخر دي أوكسي رايبوز ويتواجد في ADN، ومن أهم خصائص هذا السكر هو قدرة المجاميع الهيدروكسيلية

على تشكيل أسترات مع حمض الفوسفوريك وخاصة المجاميع المتواجدة على الكربون الثالث والخامس.
(الشكل I.10)



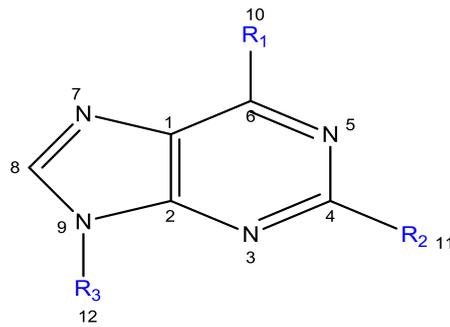
الشكل I.10: هيكل السكريات الخماسية

الشكل I.9: الهيكل العام لبعض الأحماض الأمينية

وترتبط القواعد النيتروجينية مباشرة بالسكر الخماسي برابطة جليكوزيدية من النوع بيتا مكونة النيكلوزيدات ثم ترتبط مع بعضها بواسطة مجموعة الفوسفات والتي ترتبط بالسكر الخماسي مكونة النيكلوزيدات [8,13].

وتشمل المركبات النيكليوزيدية على بنية متماثلة موضحة في الصورة الموالية حيث تختلف فيما بينها

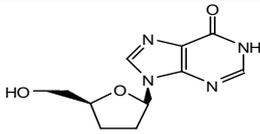
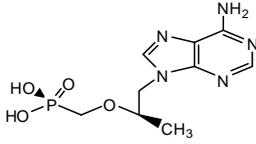
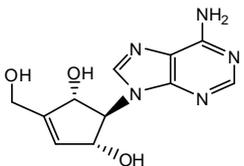
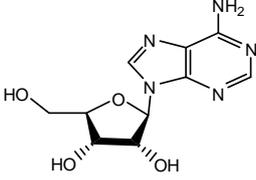
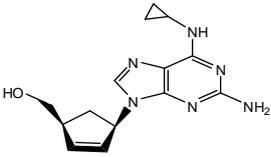
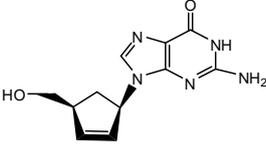
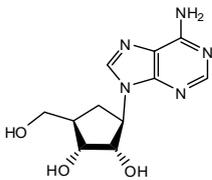
في ثلاث مواضع:



الشكل I.11: البنية المتماثلة للنيكليوزيدات

2.2.4.I بعض المركبات النكليوزيدية ذات الطابع المضاد للفيروسات:

الجدول.2: بعض المركبات النكليوزيدية وأسمائها العلمية

المركب	الاسم حسب IUPAC	الاسم التجاري
	9-((2S,5S)-5-(hydroxymethyl) Tetrahydrofuran-2-yl)-1H-purin-6(9H)-one	Didanosine
	(R)-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yloxy) methylphonic Acid	Tenofovir
	(1R,2S,3S)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-(hydroxymethyl)cyclopent-4-ene-1,3-diol	Neplanocin F
	(2R,3R,4R,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(hydroxymethyl) tetrahydrofuran-3,4-diol	Neplanocin A
	(1S,4R)-4-(2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl)cyclopent-2-enyl)methanol	Abacavir
	2-amino-9-((1R,4S)-4-(hydroxymethyl)cyclopent-2-enyl)-1H-purin-6(9H)-one	Carbovir
	(1R,2S,3R,5R)-3-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diol	Aristeromycin

5.I. المثبطات النيوكليوزيدية لإنزيم النسخ العكسي:**1.5.I. التأثير:**

تعمل هذه المثبطات على تثبيط إنزيم النسخ العكسي وتمنع تحول ARN الفيروسي إلى ADN داخل الخلية المصابة، لكن في البداية يجب فسفرتها ومن ثم تستطيع تثبيط الإنزيم. و بما أنها عبارة عن نوكلوزيد، فهي تحوي في تركيبها على الريبوز المنقوص، ينقصه رابط هيدروكسيلي في الكربون 3 والذي يشبع بارتباط مزيد من النوكليوتيدات بواسطة إنزيم النسخ العكسي مما يؤدي إلي تثبيط السلسلة وبالتالي تثبيط أكبر للتضاعف الصبغي الفيروسي [9].

2.5.I. بعض الأدوية وتأثيراتها الجانبية:

أ- **الديدانوزين Didanosine**: هو مثبط نكليوزيدي لإنزيم النسخ العكسي يستعمل في معالجة VIH، يعطى فمويًا على شكل أقراص أو كبسولات ملبسة، الجرعات يجب أن تؤخذ قبل 30 دقيقة على الأقل قبل الوجبة أو 2 ساعة بعدها، ومن بين تأثيراته الجانبية إعتلال أعصاب محيطي، التهاب البنكرياس، إضطرابات هضمية.

ب- **الأباكافير Abacavir**: مثبط نكليوزيدي لإنزيم النسخ العكسي حيث أظهر هذا المركب نشاطاً مضاداً لفيروس العوز المناعي البشري مماثلاً لنشاط الكاربوفير. وبعد التجارب السريرية الناجحة، تمت الموافقة على abacavir من قبل إدارة الأغذية والعقاقير في 18 ديسمبر 1998. يعطى فمويًا على شكل أقراص أو محلول، وتتمثل تأثيراته الجانبية في: طفح، سعال وإضطرابات معدية [9;13].

ج- **التينوفوفير Tenofovir**: هو مثبط نكليوزيدي لإنزيم النسخ العكسي، يستعمل في معالجة VIH يعطى مرة واحدة يوميًا مع الوجبة، يطرح معظم الدواء في البول لذلك من الضروري تعديل الجرعة في حالة وجود قصور كلوي. تأثيراته الجانبية إضطرابات هضمية (غثيان إسهال).

د- **الكاربوفير Carbovir**: أظهر هذا الدواء الذي صنعه فينس في عام 1988، نشاطاً قوياً في المختبر ضد فيروس نقص المناعة البشرية عن طريق التثبيط الانتقائي لإنزيم النسخ العكسي وتمت إزالته من التجارب بسبب المشاكل الدوائية والسمية. بحثاً عن نظائر أقل سمية من الكاربوفير [14].



الشكل 11.I: صورة للأباكافير التجاري

6.I. الهدف من علاج المضاد للفيروسات: [9]

الهدف المثالي هو منع العدوى وشفاء الخلايا المصابة، لكن الدمج العشوائي للحمض النووي للفيروس ARN في جينوم الخلية يجعل من الصعب ذلك، ولذلك، غالباً ما تكون السيطرة على العدوى المطلوبة بمنع التكاثر الفيروسي داخل الخلية.

تأتي الأهداف المختلفة الممكنة للعلاج المضاد للفيروسات الرجعية مباشرة من دورة تكرار فيروس نقص المناعة البشرية:

- أ- تمنع دمج الحمض النووي المؤيد للفيروس
- ب- تمنع نسخ الحمض النووي المؤيد للفيروس
- ج- تمنع تجميع البروتينات الفيروسية المنسوخة من أجل منع إطلاق الفيروسات المعدية

7.I. الخصائص العامة للمركبات النيكليوزيدية:

تتراوح كثافة الادوية من المركبات النيكليوزيدية من 1.8 الى 2.1 g/cm^3 وحجمها المولي من 128.2 الى 167.7 cm^3 بينما تتراوح قيمة استقطابتها من 22.7 الى 30.1 cm^3 أما التوتر السطحي فمن 79.2 الى 107.6 dyne/cm بينما تتراوح قيمة معامل التوزيع من -1.02 الى 0.72، أما مساحتها السطحية من 89 إلى $146 \text{ A}^{\circ 2}$ والجدول رقم 10 يشمل أهم الخصائص الفيزيوكيميائية لهذه المركبات [42, 41, 40].

الفصل الثاني

الكيمياء الحسابية والنمذجة الجزيئية

1.I. المقدمة:

تعتمد البحوث النظرية على أساسين مهمين هما الفهم والتنبؤ، أي فهم ما تم بالفعل والتنبؤ بما يمكن تحقيقه. وفي الوقت الذي تستمر فيه المواد الكيميائية والأجهزة في النمو، تنخفض أسعار الحواسيب بثبات فمن المثير للاهتمام على نحو متزايد استخدام النماذج النظرية بجميع أنواعها للمساعدة في تصميم أنواع كيميائية جديدة [15].

و غالبًا ما يرتبط البحث والتركيب للمركبات الكيميائية والبيوكيميائية الجديدة بدراسة النمذجة الجزيئية حيث أن هذه الأخيرة هي منهجية شائعة الاستخدام لأكثر من ثلاثين سنة وأصبحت تدريجياً أداة اختيار لاكتشاف وتصميم الجزيئات النشطة الجديدة. حيث تساعد النمذجة الجزيئية على فهم ما جرى في التحول الفيزيائي أو الكيميائي أو البيولوجي للمركبات الكيميائية. ويمكن أيضاً أن يجعل من الممكن تصور هذه التحولات، لأنها تسهل الفهم والتنبؤ بشكل كبير ويمكن أيضاً تصور هذه الهياكل من خلال وصف الجزيء بشكل صحيح: هندسته وخصائصه الديناميكية الحرارية..... [2,3].

2.II. تعريف النمذجة الجزيئية:

النمذجة الجزيئية هي تطبيق للأساليب النظرية الطرق الحاسوبية لحل المشاكل التي لها علاقة بالبنية الجزيئية والتفاعل الكيميائي. ويمكن أن تكون هذه الطرق بسيطة نسبياً وقابلة للاستعمال بسرعة أو على العكس من ذلك يمكن أن تكون معقدة للغاية وتتطلب مئات الساعات من وقت الكمبيوتر حتى على الكمبيوتر الفائق. بالإضافة إلى ذلك تستخدم هذه الطرق غالباً وسائل رسومية متطورة جداً تسهل إلى حد كبير تحويل أعداد هائلة من الأرقام إلى بعض التماثلات البيانية بسهولة.

من الممكن تصور مناهج مختلفة في سياق أدوات النمذجة الجزيئية، في حين أن الميكانيكا الكلاسيكية، والتي تعتبر اقتصادية من حيث زمن الحوسبة تجعل من الممكن معالجة الأنظمة الجزيئية الكبيرة، فإن الأساليب الكمية (*ab initio*)، شبه التجريبية أو نظرية الكثافة الوظيفية) هي من جانبها قادرة على حساب الخصائص الإلكترونية للأنظمة. ولهذا السبب تم استخدام هذه الأساليب في هذه الدراسة. ويتم حساب الطاقة باستخدام حقل القوة وبالتالي فإن اختيار نوع الحساب سوف يعتمد على المشكلة التي تمت دراستها (درجة حرية النظام والدقة المطلوبة للحساب) وموارد الحوسبة بوضوح (قوة الكمبيوتر) [2].

3.II. طرق النمذجة الجزيئية:

1.3.II. ميكانيكا الكم (MQ):

تعتمد على حساب المدارات الجزيئية، حيث يزيد تعقيدها مع عدد الإلكترونات. ومن بين طرق الكم الرئيسية طريقة هوكل HUCKEL (فهي تعتبر من أبسط الطرق جميعا حيث تأخذ بعين الاعتبار الإلكترونات فقط وتستخدم تقريبا دقيقا. وعلى الرغم من ذلك فإنها تسمح بتفسير جزء كبير من التفاعل الكيميائي).

يعتمد تطبيق مبادئ ميكانيكا الكم على الأنظمة والجزيئات لمحاولة حل معادلة شرودنغر. حيث يمكن وصف السلوك الإلكتروني والنووي للجزيئات، كونها مسؤولة عن الخصائص الكيميائية، بشكل واقعي من هذه المعادلة. ومع التطور المتزايد لموارد الكمبيوتر تطورت هذه الأساليب حيث أصبحت سهلة وأقل تعقيدا [17,16] ونميز ثلاثة طرق [2]:

- أ- طريقة **ab initio**: وتهدف إلى حل المعادلة الإلكترونية لشرودنغر لتحديد الدالة الموجية التقريبية للنظام المدروس، وتستغرق هذه الطريقة وقتا طويلا للحساب.
- ب- نظرية الكثافة الوظيفية **DFT**: تبحث هذه النظرية عن أقرب كثافة إلكترونية ممكنة بافتراض أن كثافة الإلكترون في نظامه الإلكتروني تحدد جميع خصائص هذا النظام حيث تعتمد هذه النظرية على مقولة توماس وفيرمي على أنه يمكن وصف الخصائص الإلكترونية من حيث وظائف الكثافة الإلكترونية، من خلال تطبيق العلاقات الملائمة على نظام إلكتروني متجانس [18].

تناول هوهنبرغ وكوهن في عام 1964 [20،19] نظرية توماس فيرمي وأظهرا أن هناك طاقة وظيفية $E[\rho(r)]$ مما سمح بوضع أساس لنظرية الكثافة الوظيفية، وتعتمد هذه الأخيرة على نظرية هوهنبرغ-كون [21] التي تثبت أن طاقة النظام في حالته الأرضية هي دالة للكثافة الإلكترونية لهذا النظام $\rho(r)$ ، لا تتكون نظرية الكثافة الوظيفية في البحث عن وظيفة موجة معقدة ψ مع أبعاد التي تصف النظام المراد دراسته، بل دالة ثلاثية الأبعاد بسيطة [22].

تستخدم هذه النظرية تعبيرًا عن الطاقة الإلكترونية E كدالة لكثافة الإلكترون ρ ، وهي دالة على الموضع r للإلكترون موضحة في معادلة الطاقة الوظيفية التالية:

$$(1) \quad E = G[\rho(\mathbf{r})]$$

حيث تحسب هذه الطريقة طاقة النظام من الكثافة وتتطلب حسابًا أقل لنتائج مماثلة.

- ج- الطريقة النصف التجريبية (semi-empirique): يتم فيها تقدير شروط الطاقة الأكثر صعوبة في الحساب من البيانات التجريبية. وتستغرق وقتاً أقل للحساب وتستخدم أساساً للأنظمة الجزيئية الكبيرة جداً حيث تضم هذه الطريقة عدة حقول ومن بينها:
- **PM3**: يمكننا بواسطتها حساب الخصائص البنيوية، الطاقة الكلية، حرارة التشكل وتعتبر من أدق الطرق النصف تجريبية التي يتضمنها برنامج (Heperchem) [3].4
 - **CNDO**: طورت من قبل Pople في سبيل دراسة البنية الإلكترونية والفراغية للجزيء حيث لا تأخذ بعين الاعتبار إلا الإلكترونات التكافؤ [3].
 - **MNDO**: يعتمد على إهمال الجزيئات ثنائية الذرة، أي إهمال الفارق بين المدارات الذرية في الذرات المختلفة [2].
 - **AM1**: المقترح من قبل Dewar عام 1985، حيث حاول من خلالها تصحيح عيوب [2] MNDO.
 - **SAM1**: أحدث طريقة إقترحها Dewar عام 1933 وهي تشمل الارتباط الإلكتروني [2].

II.1.1.3. المبدأ الأساسي لميكانيكا الكم:

يصف المادة على أنها مجموعة من الأنوية الذرية حولها إلكترونات تدور حول نفسها وإحتمال وجودها عند نقطة. ومن خلال تطبيق قوانين الميكانيكا فإن موجة الإلكترونات تسمح بتحديد الحالة الإلكترونية للنظام الذري، والخصائص التي يمكن ملاحظتها في (الهيكليّة: الهندسة والزوايا والأطوال... الطاقة: الإثارة ... ، الطيفية: ترددات الاهتزاز، والأشعة فوق البنفسجية مرئية الأطياف، IR والميكروويف.....).

تم وضع قواعد الحساب الكمومي في عام 1925 من قبل Jordan و Heisenberg ثم وضع اللمسات الأخيرة عليها سنة 1926 بواسطة شرودنغر بمعادلته الشهيرة (2) ، التي تجعل من الممكن وصف الطبيعة المجهرية للمادة بدقة [2].

$$(2) \quad \hat{H}\Psi = E\Psi$$

حيث:

\hat{H} هو l'opérateur hamiltonien

E هي طاقة النظام .

Ψ : هي دالة الموجات المتعددة (n للإلكترونات).

يعرف إجمالي هاميلتون الذي يحتوي على جزيء يحتوي على N نوية و n إلكترون بمجموع خمسة مصطلحات (المصطلح الحركي للإلكترونات، المصطلح الحركي للنواة، نوبات إلكترون، مدة النواة الأساسية، ومدة الإلكترونات ، نواة الجذب).

في الحالة العامة للأنظمة ذات الأهمية الكيميائية، والتي غالباً ما تكون متعددة الأبعاد ومتعددة الإلكترونات، لا يمكن حل هذه المعادلة تحليلياً. وبالتالي تم اقتراح تقريب بورن وأوبنهايمر [6] أن الفرق الكبير في الكتلة والسرعة بين النوى والإلكترونات يمكن دراسة حركاتها بشكل منفصل، ويمكننا بعد ذلك النظر في سلوك الإلكترونات في الجزيء بافتراض أن النوى تحتل مواقع ثابتة في الفضاء. والنتيجة هي معادلة شرودنغر الإلكترونية:

$$(3) \quad \hat{H}_{el} \Psi_{el} = E_{el} \Psi_{el}$$

II.2.3. الميكانيكا الجزيئية MM:

ظهرت الميكانيكا الجزيئية لأول مرة في عام 1930 [23]، لكنها تطورت في الستينات ومع تطوير أجهزة الكمبيوتر والتقدم في الأداء جعل من الممكن تحديد طاقة الجزيء وفقاً للإحداثيات الذرية، والبحث عن الحد الأدنى للطاقة [2].

تحسب هذه الطريقة طاقات الذرات وليس الإلكترونات حيث أن التبسيط الكبير الناتج عن الحسابات يجعل من الممكن العمل على جزيئات كبيرة كالبروتينات والأحماض الأمينية أو على الأنظمة التي تحتوي عدد كبير من الجزيئات [2]. وتهدف الميكانيكا الجزيئية إلى حساب الطاقة

المحتملة لجزيء (أو نظام جزيئات) وفقاً لإحداثيات الذرات. من ناحية أخرى، تعتبر الميكانيكا الجزيئية طاقة النظام كدالة لمواقعها الذرية. ويفترض تقريب بورن وأوبنهايمر، بفصل حركة النوى والإلكترونات في جزيء ما، إن هذا الأخير يمكن أن يتكيف بشكل شبه فوري مع موضع النواة. كما أن تجاهل حركات الإلكترونات يوفر وقتاً كبيراً في الحوسبة.

تسمح الميكانيكا الجزيئية بدراسة مجموعة من الخصائص من خلال وصف طاقة النظام إنطلاقاً من مجموع سلسلة مساهمات التي تمثل التفاعلات داخل الجزيئات وبين الجزيئات [24].

يتم تطبيق الطاقة عندما ينحرف متغير (على سبيل المثال طول الرابطة أو زاوية التكافؤ) عن قيمته المرجعية. تشكل مجموعة هذه الشروط التي تهدف إلى وصف كل نوع من أنواع الذرة وتحسب الطاقة الفراغية الدنيا من مجموع الإسهامات المتمثلة على التوالي في طاقة الإستطالة، طاقة المرونة، طاقة الفتل، طاقة فاندرفالس وطاقة الكهرباء الساكنة موضحة في معادلة الطاقة الكلية التالية [3,2]:

$$(4) \quad E_{stériq} = E_{stretch} + E_{bending} + E_{torsion} + E_{van\ der\ Waals} + E_{électro}$$

II.1.2.3. استخدامات الميكانيكا الجزيئية:

- تقريبا كل ذرة تشكل جسيماً.
- تعتبر الذرة كروية الشكل صلبة ذات نصف قطر وشحنة محددتين
- يتم حساب الطاقات بواسطة الصيغ المشتقة من الميكانيكا الكلاسيكية.

II.2.2.3. الطاقات في الميكانيكا الجزيئية:

الأشكال الرئيسية للطاقة التي تأخذها MM ترتبط بالظواهر التالية:

- اهتزازات الارتباط
- التقلبات: الدوران حول الروابط
- تفاعلات الإلكترونات
- تفاعلات فان دير فالس.

II.3.2.3. تطبيقات الميكانيكا الجزيئية:

يمكن لطريقة MM أن تغير الإحداثيات الذرية إلى الحد الأدنى من الطاقة الكامنة كما يمكنها التحسين في هندسة الجزيء.

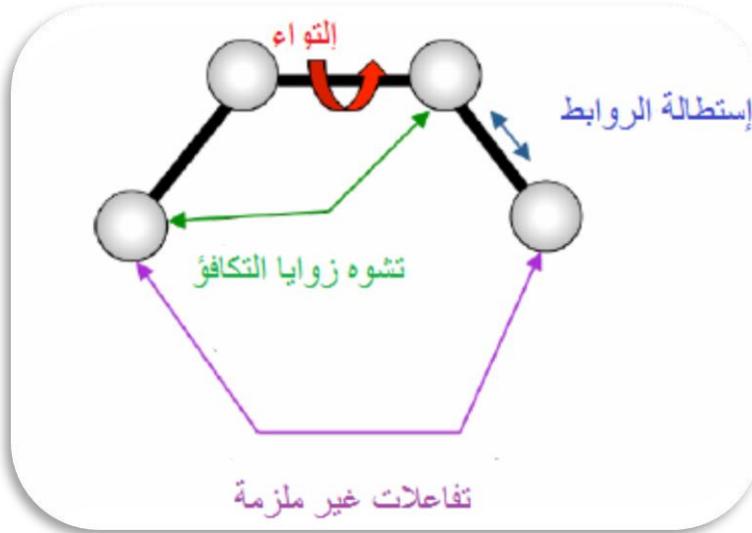
II.4.2.3. إمكانات الميكانيكا الجزيئية:

- تسمح بوصف الطاقة كدالة للإحداثيات الذرية (المحتوى الحراري)
- تسمح بالبحث عن الحد الأدنى لطاقة الجزيئات
- لا تسمح بوصف الطاقة كدالة للوقت ودرجة الحرارة (الإنتروبيا، الطاقة الحرة)
- لا تسمح بعبور حواجز الطاقة

II.5.2.3. حقول القوى Champ de Forces:

هو نموذج رياضي يمثل اختلافات الطاقة المحتملة مع الهندسة الجزيئية، وتعتبر الأداة الأساسية للميكانيكا الجزيئية حيث يمكن من خلالها التنبؤ بالحركات الاهتزازية أو القوى بين الجزيئات وللعثور على الهندسة المثلى لمجموعة من الذرات، من الضروري إستعمال 3 إحداثيات ديكارتية لكل ذرة، فعلى سبيل المثال (بروتين من 1000 ذرة = 3000 إحداثيات ديكارتية). لذا يتعين العثور على الحد الأدنى للطاقة في مساحة بضعة آلاف من المتغيرات.

حقل القوة يتكون من وظائف عديدة للطاقة المحتملة التي تستمد التفاعلات داخل الجزيئات بين الذرات المربوطة وغير المربوطة.



الشكل 1.11: تفاعلات داخل الجزيئات بين الذرات المربوطة والغير مربوطة.

1.5.2.3.II. طاقة التفاعل بين الذرات المربوطة:

يتم وصف تشوه الهيكلية فيها من خلال إطالة الروابط وتشويه زوايا التكافؤ. وتمثل هذه التشوهات في الروابط والزوايا بواسطة مذبذب توافقي مع تجميع لكل الروابط التساهمية أو على جميع الزوايا بين الذرات المرتبطة بواسطة روابط تساهمية [25,2].

أ- طاقة الإستطالة $Energie d'elongation$:

غالبا ما تخضع الروابط بين الذرات في بناء جزيء للتمدد والتقلص هذا التشوه موضح في قانون هوك لاستطالة النوابض ويمكن أن نعبر عن طاقة الاستطالة بالشكل التالي: [3]

$$(5) \quad E(L) = 1/2[K_1(L-L_0)^2]$$

K_1 : ثابت الاستطالة (ثابت هوك).

L_0 : طول الرابطة المرجعية.

L : طول الرابطة في النموذج.

ب- طاقة المرونة $Energie de flexion$:

تنشأ طاقة المرونة من تموج الذرات حول موضع التوازن وينتج عن هذا التموج تشوه في زوايا التكافؤ ويمكن تفسيرها من خلال العبارة التالية: [3]

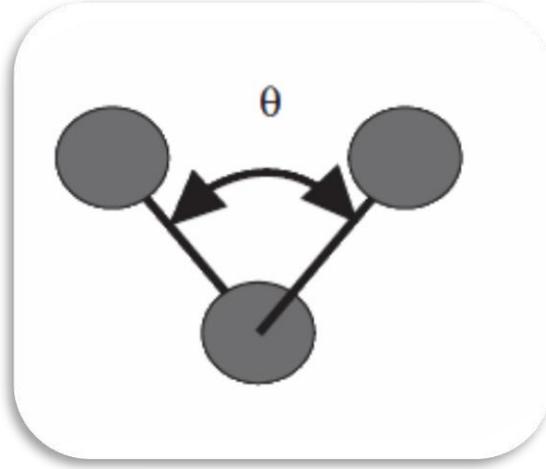
$$(6) \quad E(\theta) = 1/2[K_f(\theta - \theta_0)^2]$$

K_f : ثابت المرونة.

θ_0 : زوايا التكافؤ المرجعية.

θ : زاوية التكافؤ في الجزيء.

الثنائية (K_f, θ_0) تمثل مجموعة فرعية لحقل القوة.



الشكل 2.11: تشوه زوايا التكافؤ.

ج- طاقة الفتل **Energie de Torsion**:

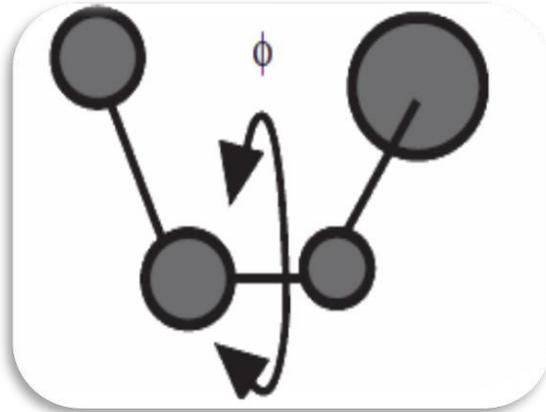
هذه الطاقة تتعلق بالزاوية الزوجية المشكلة للذرات الأربعة المتجاورة وتقدير هذه الطاقة يكون عن

طريقة دالة مبسطة لسلسلة فوربييه: [3]

$$(7) \quad E(\phi) = 1/2 [V_1(1+\cos\phi)+V_2(1 - \cos2\phi)+V_3(1+\cos3\phi)]$$

V_1, V_2, V_3 : هي ثوابت إمكانات الطاقة الالتوائية [2].

ϕ : الزاوية الزوجية [3].



الشكل 3.11: طاقات التوائية.

II.2.5.2.3. طاقة التفاعل بين الذرات غير المرتبطة:

وتشمل الطاقات التالية:

أ- طاقة فاندر فالس Van der Waals [3]:

تتعلق هذه الطاقة بالذرات الغير مرتبطة فيما بينها والغير مرتبطة بالذرة المشتركة، وهي تتركب من جزئين، واحد دافع والآخر جاذب ونستطيع التعبير عنها بالمعادلة التالية :

$$(8) \quad E(\text{vdw}) = \epsilon^* [-C_1(r^*/r)^6 + C_2 \exp(-C_3(r/r^*))]$$

ϵ^* : ثابت متحول للطاقة ويسمى أيضا ثابت الصلابة.

r^* : مجموع الأشعة لفاندر فالس للذرات المتفاعلة فيما بينها.

r : المسافة المشتركة بين الذرات.

C_1, C_2, C_3 : ثوابت الحقل.

ب- الطاقة الكهربائية الساكنة Energie électrostatique [26.3]:

تأخذ تداخلات الكهرباء الساكنة في بعض الحالات أهمية معتبرة خصوصا في حالة الجزيئات التي تحتوي على ذرتين أو أكثر من الذرات المختلفة عن الكربون (hétéroatome) واقترحت كذلك من أجل الهيدروكربونات حيث يمكن وصفها انطلاقا من الشحنات الذرية التي يصفها قانون كولوم أو العزوم ثنائية القطب لكل رابطة.

الحالة الأولى:

معادلة طاقة الكهرباء الساكنة:

$$(9) \quad E(e) = \sum q_1 q_2 / D \cdot d_{12}$$

D : ثابت العزل الكهربائي في وضع التوازن.

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

d_{12} : المسافة المشتركة بين الذرات 1 و 2.

الحالة الثانية:

معادلة طاقة الكهرباء الساكنة:

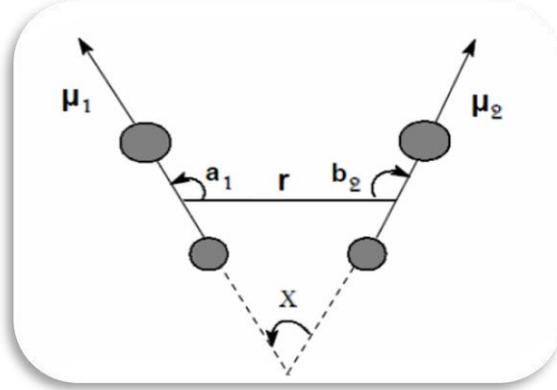
$$(10) \quad E(e) = \mu_1 \mu_2 (\cos X - 3 \cos \alpha_1 \cdot \cos \alpha_2) / D \cdot r_{12}^3$$

r : المسافة بين أوساط الرابطين.

$\mu_1 \mu_2$: عزوم ثنائية الأقطاب للرابطين.

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

$\mathbf{b}_2 \cdot \mathbf{a}_1$: الزاوية المتشكلة على التوالي بين r و μ_1 ، r و μ_2 .



الشكل. 4.II: عزم ثنائي القطب بين الذرات

ج طاقة الرابطة الهيدروجينية:

تتشكل طاقة الروابط الهيدروجينية نتيجة للتفاعل الكهروستاتيكي (70%) و van der Waals (30%) بين ذرة كهروسالبية (عادة ذرة أكسجين أو نيتروجين) تحمل زوج إلكترون حر وذرة هيدروجين. البعد بين الذرتين يكون حوالي 3 Å. يمكن للكربوهيدرات القطبية أن تشكل روابط هيدروجينية مع بعضها البعض أو مع جزيئات الماء. لأنها تذوب بسهولة فيه. [2]

تختلف حقول القوة عن بعضها البعض حسب الشروط في تحسين طاقة الجزيء يعتمد اختيار حقل القوة على خصائص وتطبيق النظام المراد دراسته:

✓ نوع المركب: كربوهيدرات، معقد معدني.

✓ البيئة: الغاز، محلول.

✓ نوع التفاعل للدراسة: الرابطة الهيدروجينية ،

مجالات القوة الأكثر شيوعاً هي:

MM2, MM3, و MM4: تم تطويره من قبل Allinger في عام 1976 وهو حقل القوة الأكثر

استخداماً من قبل الكيميائيين العضويين [27]. تم تصميمه في البداية لجزيئات بسيطة (ألكانات،

ألكينات، مركبات كربونيل، كبريتيدات، أمينات ...) ولكن صيغته المحسنة (1989) MM3

و (1996) MM4 يسمح لها بمعالجة الجزيئات العضوية أكثر وأكثر تعقيداً. [2]

▪ MM+: هو امتداد لحقل القوة MM2 مع إضافة بعض البارامترات إضافية [2].

MM^+ هو حقل قوة قوي يمكن تطبيقه على الجزيئات الأكثر تعقيدا مثل المركبات غير العضوية [28].

▪ **AMBER** : Assisted Model Building with Energy Refinement (بناء نموذج بمساعدة تحسين الطاقة) هو مجال القوة للميكانيكا الجزيئية يستخدم من أجل البروتينات والأحماض النووية ويستخدم أيضا للبوليمرات والجزيئات الصغيرة الأخرى [29].

▪ **OPLS** : Optimised Potentials for Liquid Simulation (إمكانات محسنة لمحاكاة السوائل) مصممة لتحسين الإمكانيات التي تسمح بوصف خصائص الذوبانية [30].

▪ **GROMOS** : Groningen Molecular Simulation Program Package (مجموعة البرامج المحاكية لجزيئات جرونينجن) مصممة خصيصًا للجزيئات الحيوية في الوسائط المائية لدراسة التفاعلات بين جزيئات الماء والمجموعات القطبية والبروتينات [2].

▪ **CHARMM (Bio+)** : Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic (كيمياء هارفارد الجزيئية الميكانيكية) مفهومها مشابه لمفهوم AMBER وتستخدم دالة طاقة تجريبية للأنظمة الجزيئية والجزيئات البيولوجية (البروتينات، الأحماض النووية، ...) [2]

▪ **SPASIBA** :

Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability.

(الخوارزمية المحتملة الطيفية لمحاكاة القدرة على التكيف الجزيئي)

وضعه جيرارد فيرغوتن عام 1995 هو يجمع بين مزايا حقل Urey-Bradley-Shimanouchi المعدل والمجال الطيفي [2].

▪ **MMFF94** : هو أحد حقول القوى الميكانيكا الجزيئية، وقد تم تطويره من قبل توم هالغرين [31].

▪ **UFF** : Universal Force Field (حقل القوة العالمي) حاول A. K. Rappé و C.J. Casewit والمتعاونون لتصميم حقل قوة عالمي [32] قادر على محاكاة الجزيئات التي تحتوي على أي مجموعة من الذرات في الجدول الدوري [2].

▪ **BIOSYM (MSI)** : تم تصميمه في الأصل للبروتينات والجزيئات العضوية [42].

▪ **Sybyl (Tripos)** : للجزيئات العضوية.

3.3.II الديناميكا الجزيئية DM:

هي طريقة تمثيل تتم على مستوى جهاز الحاسوب حيث يمكن من خلالها محاكاة الحركات الموجودة للنظام الجزيئي، ولهذا فان كل ذرة تعامل وكأنها جسيمة تخضع لقانون فعل الكتلة لنيوتن.

1.3.3.II. المبدأ الأساسي ل DM:

في الديناميكيات الجزيئية حقول القوة هي نفسها المستعملة في الطرق الأخرى وتحسب انطلاقاً من الطاقة الكامنة ويعتمد مبدأ هذه الطريقة على دراسة مسار الجزيء بتطبيق قوانين الميكانيكا الكلاسيكية النيوتونية لمحاكاة الحركات الذرية هذه الحركات تتوافق مع الاهتزازات للوصول إلى الحد الأدنى للطاقة أو المرور من الحد الأدنى إلى أقل طاقة أخرى. وبالتالي يمكن استخراج الديناميكيات الجزيئية من الحد الأدنى المحلي.

وفي سنة 1990 ظهرت إمكانيات معلوماتية، أكثر فعالية تسمح بتوسيع طرق الحساب في الديناميكا الجزيئية [2].

2.3.3.II. تطبيق حساب الديناميكا الجزيئية:

قبل البدء في النمذجة بواسطة الديناميكا الجزيئية من المهم أن يكون نموذج البدء قريب من البنية الفعلية

- التقليل إلى الحد الأدنى بواسطة الميكانيكا الجزيئية: حيث يبدأ بصفة عامة بالتشكيل الأمثل بواسطة MM.

- الديناميكا الجزيئية: بشكل عام يتم تقسيم حساب DM إلى ثلاث مراحل:

☒ الحرارة: من أجل تسخين النظام لإحضاره إلى درجة الحرارة المرغوبة (بشكل عام 300K) وهذا الإرتفاع في درجة الحرارة يتطلب من 2 إلى 10ps من المحاكاة (2000 إلى 10000 خطوات التكامل).

☒ الإتران: هي مرحلة مهمة من أجل إستقرار درجة حرارة النظام، ثم هناك تبادل بين الطاقة الكامنة والطاقة الحركية. هذه الخطوة يمكن أن تستمر ما بين 10 إلى 20ps حيث يتم حساب درجة الحرارة بعد كل خطوة وفق المعادلة التالية:

$$(11) \quad \frac{dT}{dt} = \tau^{-1}(T_0 - T)$$

τ : يسمى وقت الإسترخاء ويجب أن يكون قيمته صغيرة بما يكفي عادة ما يعادل 10fs.

T_0 : درجة الحرارة المرجعية.

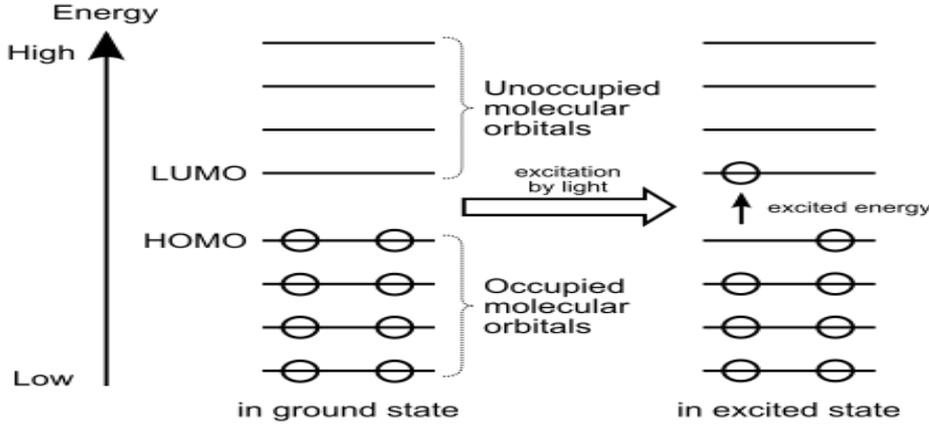
T : درجة حرارة النظام.

☒ الديناميكية أو الإنتاج: وهي المرحلة القابلة للإستغلال والتي تدوم في المتوسط من 60 إلى 100ps. أثناء هذه المحاكاة يتم حفظ 0.05 أو 0.1ps.

4.II.HOMO وLUMO:

- **HOMO**: هو أعلى مدار جزيئي مشغول بالالكترونات.
- **LUMO**: هو أدنى مدار جزيئي غير مشغول بالالكترونات.

وتدعى هذه المدارات باسم المدارات الحدودية.



الشكل 5.II: توضيح للمدارات الجزيئية HOMO و LUMO

يوضح الشكل 5.II المدارات الجزيئية حيث يظهر أعلى مدار جزيئي مشغول HOMO وأدنى مدار جزيئي غير مشغول LUMO لجزيء. حيث أن كل دائرة تمثل إلكترون في المدار الجزيئي وعندما يمتص الإلكترون طاقة كافية فإنه يقفز من مدار HOMO إلى LUMO [43].

5.II.العلاقة بنية فاعلية QSAR: [44]

على مدى العقدين الماضيين تحول مركز الجاذبية (التركيز الفكري) للكيمياء الطبية من كيفية صنع جزيء إلى جمع المعلومات لإستخدام الموارد في تصميم الأدوية، وبناءاً على التطورات الأخيرة في وصف الهيكل الجزيئي من قبل مجموعة من التخصصات العلمية المختلفة كالرياضيات التجميعية، والإحصاء، والمحاكاة الحاسوبية. توصلوا إلى نموذج جديد في تصميم الأدوية الذي يشار إليه باسم علاقة النشاط الكمي (QSAR). وأصبح هذا النموذج QSAR طريقة إلى ممارسة الكيمياء الصيدلانية بكل سهولة.

تعتبر دراسة العلاقة بنية - فاعلية (QSAR) ذات أهمية كبيرة في الكيمياء الحديثة والكيمياء الحيوية لأنها تبحث عن تحويل مركبات ذات خواص مرغوبة باستخدام الحدس الكيميائي والخبرة في العمليات الحاسوبية حيث تتميز أساليب QSAR بافتراضين فيما يتعلق بالعلاقة بين البنية الكيميائية والفاعلية الحيوية للمركبات. الأولى هي أنها تسمح بالأخذ من القياسات الكمية للخواص الهيكلية الخاصة

بالنشاط البيولوجي للمركب، وهذه الخواص يمكن أن تكون فيزيائية كيميائية مثل معامل التقسيم أو البنية الفراغية..... أما الافتراض الثاني هو الوصف الرياضي لعلاقة النشاطية البيولوجية المرغوب تحسينها. نموذج QSAR هو تعبير رياضي يربط تباين النشاط البيولوجي في سلسلة من المركبات المشابهة بنيوياً للتغير في تركيبها الكيميائي. وبالتالي، فإن نموذج QSAR هو معادلة رياضية تصف نشاطاً لفئة معينة من المواد وتشتق من البيانات المقاسة التي تنتمي إلى هذه المواد. كما يعتبر أيضاً أداة ذات مصداقية علمية للتنبؤ والتصنيف للأنشطة البيولوجية للمواد غير المختبرة، كما يعد QSAR أساس من أساسيات التنمية والتحسين حيث يستخدم في عملية اكتشاف الأدوية والتطوير في المواد الكيميائية التي تفتقر إلى بعض الخصائص أو تلك المواد الكيميائية التي تنبأت بإنتاج استجابة سامة. يحاول نموذج QSAR ربط الخواص الفيزيائية والكيميائية للجزيئات بأنشطتها البيولوجية ببساطة عن طريق استخدام واصفات حيث تأخذ هذه الأخيرة بعين الاعتبار الأشعة السينية المعروفة من البروتينات والإنزيمات وكذلك تفاعلات الأدوية.

1.5.II. بعض خصائص الـ QSAR:

معامل التجزئة: هو عبارة عن بيانات تجريبية تصف المادة، وتقرب الوسط إلى جسم الكائن الحي ونشاطه البيولوجي فقد تكون المواد منخفضة الدهون للغاية أقل قدرة على تمرير الأغشية الدهنية والمواد التي تتراكم بدرجة عالية في الأنسجة الدهنية وبالتالي قد لا تحرر الاستجابة البيولوجية. لمعامل التجزئة تأثير كبير على الذوبان والامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي وإفراز الأدوية، وقد هانش وليو Hunch et Léono أن الجزيئات ذات درجة الدسم العالية سيتم الاحتفاظ بها داخل الدهون الغشائية [33].

إن أفضل طريقة لتقدير قدرة المركب على الذوبان في الوسط المائي والوسائط العضوية هو قياس درجة الإحساس بالذوبان ويقدر ذلك بحساب توزيع الدواء بين وسط مائي وعضوي مكون من مذيب الاكتانول.

$$\text{Log P} = \frac{[\text{concentration du médicament}]_{\text{Octanol}}}{[\text{concentration du médicament}]_{\text{Eau}}}$$

القطبية: هي تعبير عن التوزيع الإلكتروني في المادة وهي ضرورية لربط أو إطلاق المادة (الجزيئات الضخمة) في أغشية الكائن الحي وبالتالي تحدد ما إذا كانت الاستجابة البيولوجية قد تحدث أم لا [33].

التركيب الفراغي: قد يؤثر التركيب الفراغي على إمكانية التفاعل مع الجزيئات الكبيرة للكائن الحي، حيث يجب أن يكون الحجم والشكل مناسبين للمستقبل أو الإنزيم قبل أن يحدث الإجراء البيولوجي [43].

السطح الجزيئي: هو عبارة عن غلاف يحيط بالذرات الواقعة محيطياً، وهو ما يفسر سطح التلامس المستقبللي Ligand [34.35].

مساحة الشبكة: هي طريقة شبكية وهي الطريقة الأسرع والأكثر تقريباً. بغض النظر عن المنطقة التي يمكن الوصول إليها بالمذيبات [36]، في هذه الطريقة يتم تمثيل كل ذرة من الجزيء بواسطة كرة [37].

الحجم الجزيئي (V): هو حجم يشغله الجسم في درجة الحرارة والضغط العاديين. حسابه مشابه جداً لحساب السطح، يتم تعريف الحجم بالعلاقة التالية [38]:

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

W: الكتلة الجزيئية.

d: الكثافة.

الإنكسارية المولية: إن الانكسار هو حالة خاصة من الحجم الجزيئي، لأن الانكسارية هي جودة الانكسار للجسم، فهي تستخدم في الكهرباء الإشعاعية في علم الأحياء [39]. في الكيمياء، يعتبر الانكسار الجزيئي معياراً مهماً لقياس العامل الاستاتيكي، فمن المهم في الحالة التي تكون فيها المستبدلة تمتلك π إلكترونات أو ثنائيات حرة يتم تعريف الانكسارية الجزيئية بالعلاقة التالية: [33]

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

v: حجم الجزيئية.

n: معامل الإنكسار

الاستقطاب: الاستقطاب في الجزيء هو السهولة التي تنتشوه بها السحابة الإلكترونية من خلال حقل كهربائي خارجي. يمكن أن تؤدي قابلية الاستقطاب لجزيء ما إلى تحسين قابليتها للذوبان في الماء. تلعب هذه الخاصية دوراً مهماً جداً في نمذجة العديد من الخصائص الجزيئية يتم تعريف الاستقطاب الجزيئي بالعلاقة التالية: [33].

$$P(e) = \epsilon_0 \alpha E$$

$P(e)$: معامل الاستقطاب.

ϵ_0 : ثابت العزل الكهربائي.

α : لحظة الثنائي الكهربائي المستحث.

6.II. مجالات تطبيق النمذجة الجزيئية:

تستخدم النمذجة الجزيئية لفحص التركيبات الجزيئية، ودراسة الديناميكية لها، ودراسة الخصائص الفيزيوكيميائية للمركبات كما أنها تستخدم أيضا لفحص أنواع الأنشطة البيولوجية التي تشمل: إلتفاف البروتين، والتغيرات التوافقية المرتبطة بالوظيفة الجزيئية البيولوجية والتقدير الجزيئي للبروتينات والأغشية المعقدة وكذلك تستخدم لتطوير الأدوية [2].

7.II. البرامج المستعملة في النمذجة الجزيئية:

يعد Hyperchem من بين البرامج المستعملة في النمذجة الجزيئية وهو برنامج متطور يعرف بجودته العالية وسهولة الإستخدام حيث يحتوي على عدة طرق حسابية تشمل الديناميكا الجزيئية، والميكانيكا الجزيئية، والطريقة الكوانتية. ويعمل تحت نظام التشغيل ويندوز Windows يحتوي HyperChem على ميزتين فريدتين، الأولى كونه يحتوي على مجموعة من أوامر البرنامج النصي الخاصة به والتي يمكنه من تنشيط أي وظيفة من وظائف البرنامج، والثانية هي أن HyperChem يسمح باستبدال هيكل القائمة بالكامل بقوائم مخصصة [36].

الجزء العملي



الفصل الثالث
تحليل النتائج العملية

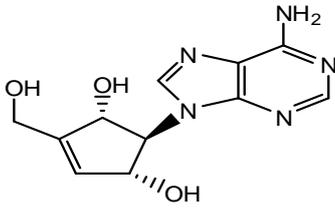
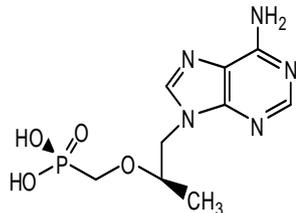
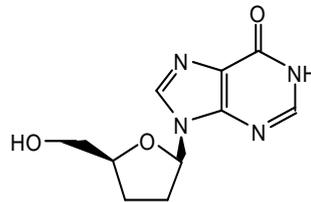
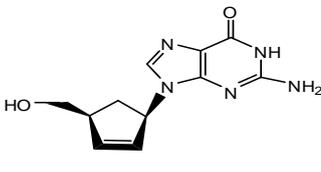
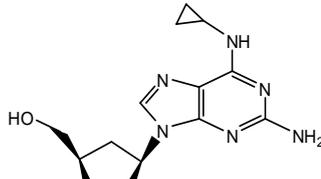
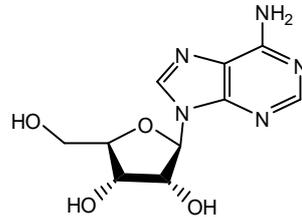
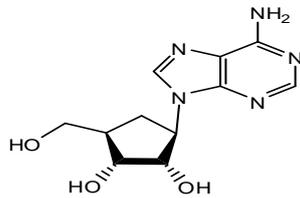
1.III. الوسائل والبرامج المستعملة:

- جهاز كومبيوتر محمول نوع acer-PC ذات الخصائص التالية:

معالج **Processeur**: 2.13GHz Intel(R) Pentium(R) CPU P620@ 2.13GHz

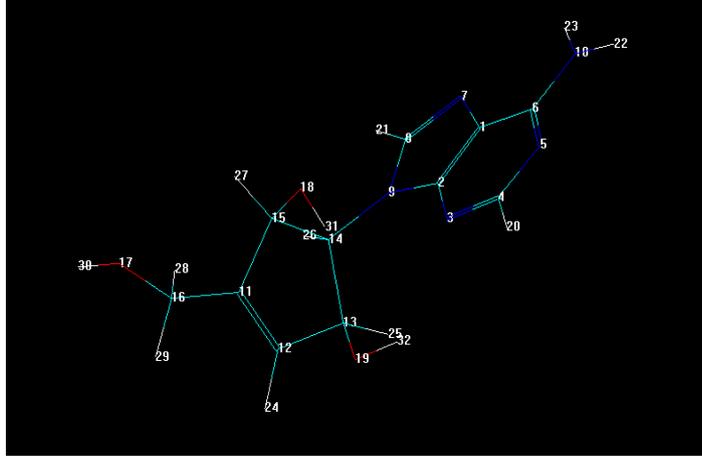
الذاكرة المثبتة **(RAM) Mèmoire installèe**: 2.00GO(1.74GO utilisable)

- برنامج **Hyperchem** اصدار رقم 8.03 سنة 2007.

2.III. المركبات النكليوزيدية المدروسة:**Neplanocin F****C****Tènofiovir****B****Didanosine****A****Carbovir****F****Abacavir****E****Neplanocin A****D****Aristeromycin****G****3.III. طريقة العمل:**

تم رسم جميع المركبات وترقيم ذراتها في برنامج Hyperchem انطلاقاً من النواة النكليوزيدية ثم الجذور المرتبطة بها وذلك لغرض تسهيل عملية قراءة نتائج البرنامج فيما يتعلق بأطوال الروابط وقياس الزوايا، الشكل الموالي يحتوي على مثال لمركب Neplanocin F. بالنسبة لحساب الطاقة، فقد استعملنا

طريقة الميكانيكا الجزيئية بواسطة حقل القوة MM+ وكذا طريقتين نصف تجريبتين تعتمدان على خوارزمية Polak-Ribiere المتمثلتين في PM3 و CNDO



الشكل III.1: الترقيم المعتمد من طرف Hyperchem لمركب Neplanocin F

- رسم المركب النيكليوزيدي ثم الذهاب إلى Build ثم النقر على Add Hydrogens.
- تحديد الطريقة أو الحقل المتبع (البداً يكون بالطريقة الأسهل MM ثم الأصعب MQ) وذلك بالذهاب إلى Setup والنقر Molecular Mechanics أو Semi-empirical على حسب الطريقة المتبعة.
- الذهاب إلى Compute ثم Entropy and Free Energy وتحدد درجة الحرارة 298K.
- الذهاب إلى Compute ثم Geometry optimization فيبدأ البرنامج بحساب أدنى طاقة للمركب ثم يكتب في الشريط السفلي قيمة الطاقة.
- النقر باليسرى على ذرتين متجاورتين فيسجل في الشريط السفلي طول الرابطة ثم النقر على 3 ذرات متجاورة فيسجل قيمة الزاوية، أما 4 ذرات متجاورة فنحصل على قيمة زاوية الفتل وهكذا إلى أن تكتمل جميع ذرات المركب.
- أما بالنسبة لحساب خصائص QSAR الذهاب إلى Compute ثم إلى QSAR properties.

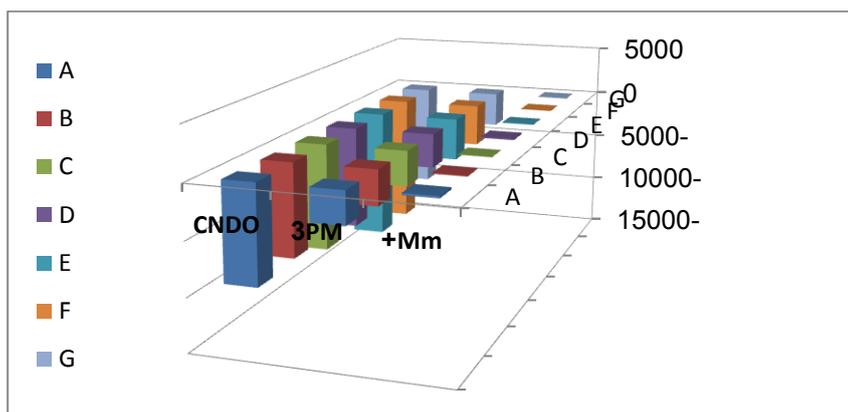
4.III.النتائج والتحليل:

1.4.III.النتائج:

1.1.4.III. نتائج الطاقة للمركبات المدروسة موضحة في الجداول والأعمدة البيانية

الجدول.3.أ: نتائج الطاقة للبنية الأكثر إستقرارا بالنسبة للطرق الثلاثة ب Kcal/mol .

المركبات	الطريقة	MM	PM3	CNDO
A		187.737859	-3042.6588	-9209.0656
B		46.631109	-3323.8985	-8886.4155
C		30.522185	-3356.3983	-10219.96
D		122.501709	-3299.9799	-9934.6029
E		49.453657	-4155.9476	-12692.241
F		11.194584	-3393.1283	-10253.7
G		31.193165	-3486.8369	-10490.913



الشكل.III.2: أعمدة بيانية تمثل قيم الطاقة القصوى والدنيا

الجدول.3.ب: النتائج المفصلة لكمية الطاقة في الطريقة MM ب Kcal/mol

المركبات	نوع الطاقة	الكلية	الإلكترونية	الإهتزازية	الدورانية	الفتل
A		414.196	104.4268404	307.992983	0.8882853	0.8882853
B		404.576	46.6310993	356.168404	0.8882853	0.8882853
C		502.346	190.793857	310.843289	0.8882853	0.8882853
D		414.461	60.642104	352.041942	0.8882853	0.8882853
E		488.889	63.19271165	423.919523	0.8882853	0.8882853
F		385.121	32.8268447	323.517127	0.8882853	0.8882853
G		389.463	61.00398401	326.682047	0.8882853	0.8882853

الجدول 3.ج: النتائج المفصلة لكمية الطاقة في الطريقة PM3 بـ Kcal/mol

المركبات	نوع الطاقة	الكلية	الإلكترونية	الإهتزازية	الدورانية	الفتل
A		-66865.6	-66865.602	0	0	0
B		-78214.2	-78214.242	0	0	0
C		-73683.1	-73683.113	0	0	0
D		-74414.7	-74414.661	0	0	0
E		-74576.5	-74576.528	0	0	0
F		-67654.3	-67654.26	0	0	0
G		-74416.6	-74416.592	0	0	0

الجدول 3.د: النتائج المفصلة لكمية الطاقة في الطريقة CNDO بـ Kcal/mol

المركبات	نوع الطاقة	الكلية	الإلكترونية	الإهتزازية	الدورانية	الفتل
A		-114229	-114548.86	318.3856	0.8882853	0.8882853
B		-133445	-133723.91	276.717	0.8882853	0.8882853
C		-115983	-116268.83	284.138	0.8882853	0.8882853
D		-126117	-126542.61	423.91	0.8882853	0.8882853
E		-127314	-127668.07	352.0419	0.8882853	0.8882853
F		-126499	-126787.69	287.1289	0.8882853	0.8882853
G		-127576	-127868.41	290.935	0.8882853	0.8882853

III.2.1.4 نتائج العلاقة بنية فاعلية (QSAR) للمركبات المدروسة موضحة في الجداول والأعمدة البيانية

الجدول 4.أ: نتائج العلاقة بنية فاعلية (QSAR) بالطريقة MM

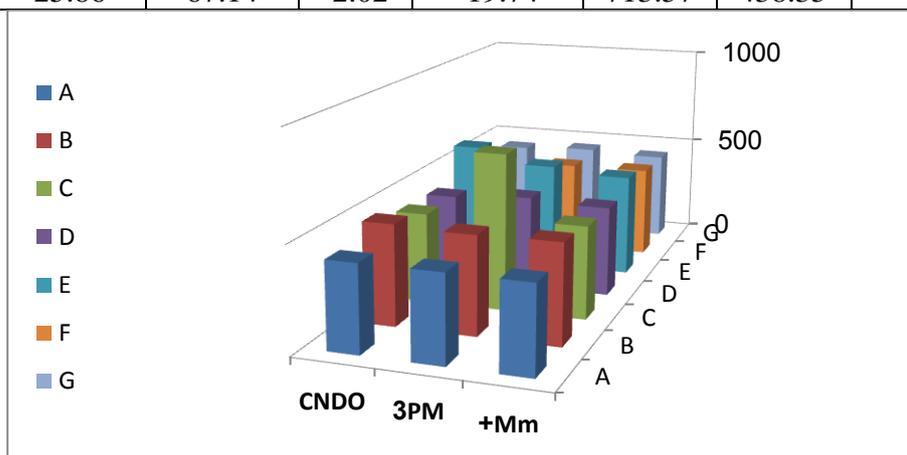
المركبات	الخصائص	المساحة السطحية $A^{\circ 2}$	الحجم المولي $A^{\circ 3}$	طاقة التمييه Kcal/mol	Log P	الإنكسارية المولية $A^{\circ 3}$	الإستقطاب $A^{\circ 3}$	الكتلة amu
A		412.71	667.76	-11.07	-1.39	58.92	22.54	236.23
B		476.08	782.05	-23.6	-0.62	66.98	23.92	287.21
C		444.57	724.57	-21.84	-2.14	67.7	25.67	263.26
D		434.44	712.84	-20.77	-2.02	67.14	25.86	265.27
E		496.33	827.27	-12.34	0.38	79.37	30.67	288.35
F		448.42	723.88	-14.08	-0.77	65.21	25.09	249.27
G		440.95	713.75	-20.1	-2.02	67.14	25.86	265.27

الجدول 4.ب: نتائج العلاقة بنية فاعلية (QSAR) بطريقة PM3

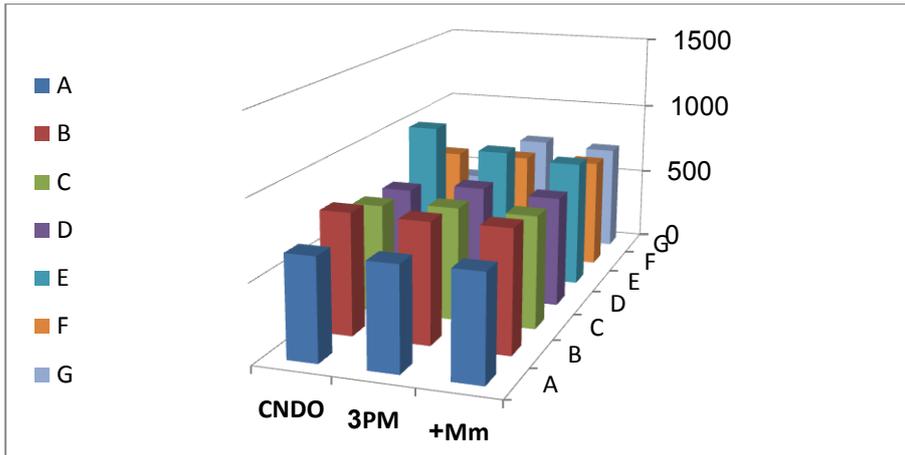
الكتلة amu	الإستقطاب $A^{\circ 3}$	الإتكسارية المولية $A^{\circ 3}$	Log P	طاقة التمييه Kcal/mol	الحجم المولى $A^{\circ 3}$	المساحة السطحية $A^{\circ 2}$	الخصائص المركبات
236.23	22.54	58.92	-1.39	-11.34	658.69	414.2	A
287.21	23.92	66.98	-0.62	-23.21	772.56	470.11	B
263.26	25.67	67.7	-2.14	-22.01	729.5	449.35	C
265.27	25.86	67.14	-2.02	-21.94	735.98	450.06	D
288.35	30.68	79.37	0.38	-13.35	868.82	523.24	E
249.27	25.09	65.21	-0.77	-13.56	724.89	445.19	F
265.27	25.86	67.14	-2.02	-21.15	739.59	455.58	G

الجدول 4.ج: نتائج العلاقة بنية فاعلية (QSAR) بطريقة CNDO

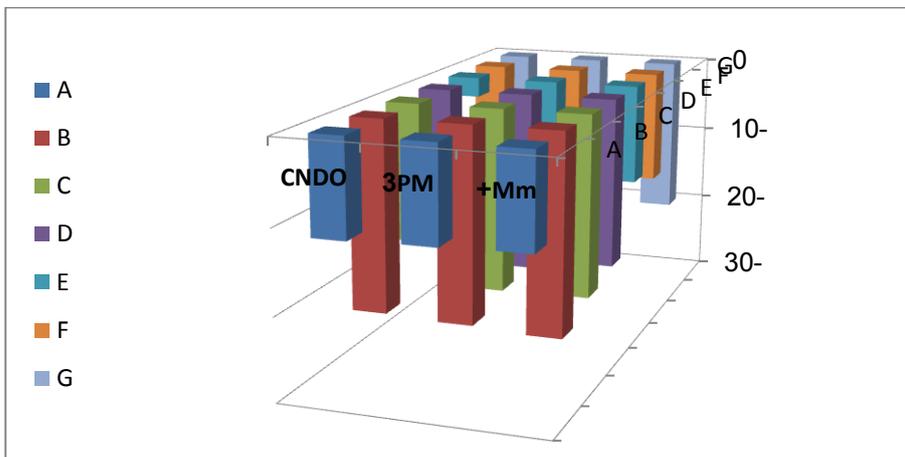
الكتلة amu	الإستقطاب $A^{\circ 3}$	الإتكسارية المولية $A^{\circ 3}$	Log P	طاقة التمييه Kcal/mol	الحجم المولى $A^{\circ 3}$	المساحة السطحية $A^{\circ 2}$	الخصائص المركبات
236.23	22.54	58.92	-1.39	-11.6	652.33	413.53	A
287.21	23.92	66.98	-0.62	-22.9	781.37	482.38	B
263.26	25.67	67.7	-2.14	-16.86	698.59	430.51	C
265.27	25.86	67.14	-2.02	-17.82	681.22	423.23	D
288.35	30.67	79.37	0.38	-2.45	1001.3	595.03	E
249.27	25.09	65.21	-0.77	-13.23	717.21	445.39	F
265.27	25.86	67.14	-2.02	-19.74	713.57	438.35	G



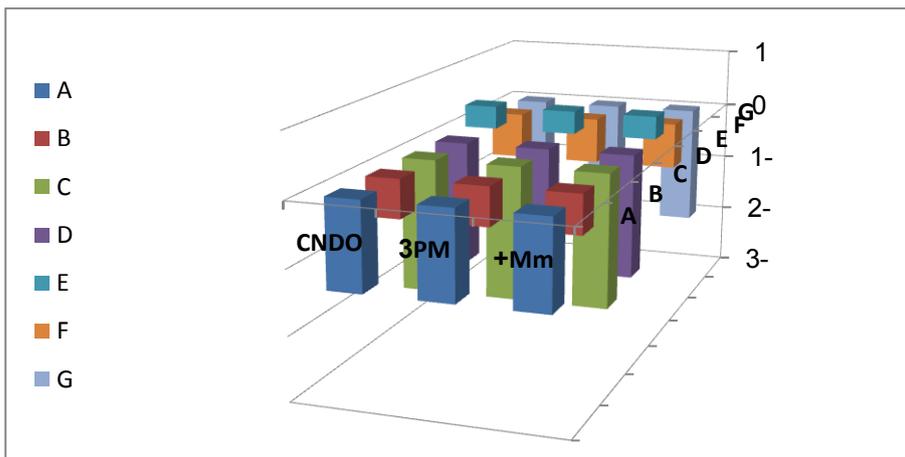
الشكل III.3: أعمدة بيانية تمثل قيم المساحة السطحية



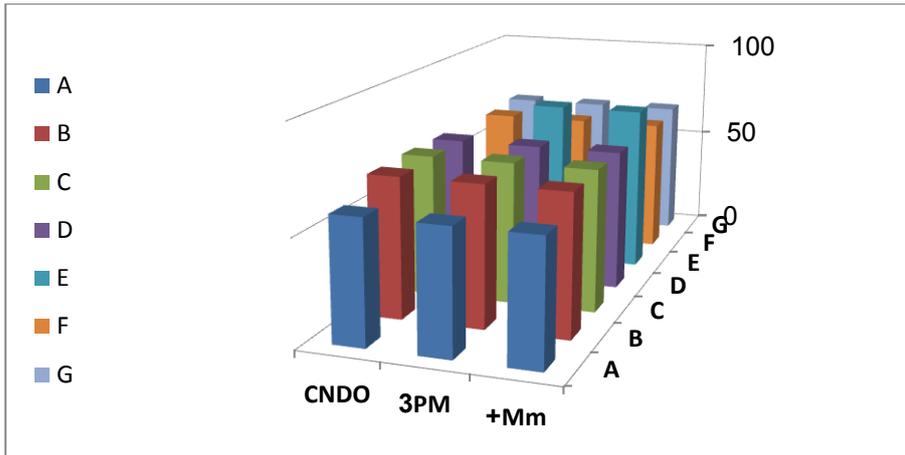
الشكل III.4: أعمدة بيانية تمثل قيم الحجم



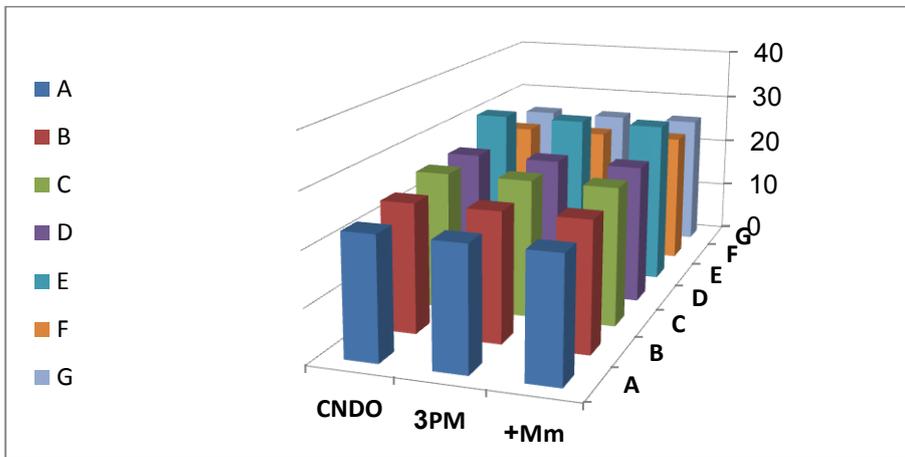
الشكل III.5: أعمدة بيانية تمثل قيم طاقة التمييه



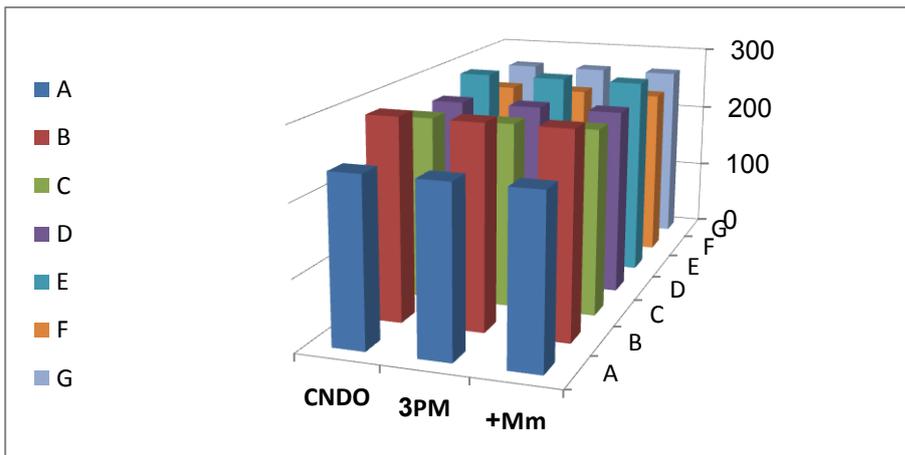
الشكل III.6: أعمدة بيانية تمثل قيم Log P



الشكل III.7: أعمدة بيانية تمثل قيم الإنكسارية المولية



الشكل III.8: أعمدة بيانية تمثل قيم الإستقطاب



الشكل III.9: أعمدة بيانية تمثل قيم الكتلة

3.1.4.III نتائج أطوال الروابط للبنية المتماثلة والجذور للمركبات المدروسة موضحة في الجداول والأعمدة البيانية

الجدول 5.أ: نتائج أطوال الروابط للبنية المتماثلة والجذور بطريقة MM

G	F	E	D	C	B	A	الرابعة	
1.3401	1.3401	1.3401	1.3401	1.3401	1.3401	1.3401	C1-C6	البنية المتماثلة
1.3369	1.3369	1.3369	1.3369	1.3369	1.3369	1.3369	C1=C2	
1.2612	1.2612	1.2612	1.2612	1.2612	1.2612	1.2612	C2-N3	
1.2667	1.2667	1.2667	1.2667	1.2667	1.2667	1.2667	N3=C4	
1.2674	1.2674	1.2674	1.2674	1.2674	1.2674	1.2674	C4-N5	
1.2653	1.2653	1.2653	1.2653	1.2653	1.2653	1.2653	N5=C6	
1.3477	1.3477	1.3477	1.3477	1.3477	1.3477	1.3477	C1-N7	
1.34779	1.34779	1.34779	1.34779	1.34779	1.34779	1.34779	N7=C8	
1.3435	1.3435	1.3435	1.3435	1.3435	1.3435	1.3435	C8-N9	
1.3408	1.3408	1.3408	1.3408	1.3408	1.3408	1.3408	N9-C2	
1.34835	/	1.35097	1.37133	1.40935	1.4089	/	C6-N10	الجذور
1.05189	/	/	1.05177	1.05066	1.05078	1.04937	C4-H20	
1.45038	1.4408	1.45059	1.446885	1.45233	1.45071	1.48134	N9-C14	
/	1.2095	/	/	/	/	1.2121	C6=O10	
/	1.33647	1.34891	/	/	/	/	C4-N11	

الجدول 5.ب: نتائج أطوال الروابط للبنية المتماثلة والجنور بطريقة PM3

G	F	E	D	C	B	A	الرابطة	
1.41704	1.41704	1.41704	1.41704	1.41704	1.41704	1.41704	C1-C6	البنية المتماثلة
1.41573	1.41573	1.41573	1.41573	1.41573	1.41573	1.41573	C1=C2	
1.37649	1.37649	1.37649	1.37649	1.37649	1.37649	1.37649	C2-N3	
1.34685	1.34685	1.34685	1.34685	1.34685	1.34685	1.34685	N3=C4	
1.37101	1.37101	1.37101	1.37101	1.37101	1.37101	1.37101	C4-N5	
1.36557	1.36557	1.36557	1.36557	1.36557	1.36557	1.36557	N5=C6	
1.41018	1.41018	1.41018	1.41018	1.41018	1.41018	1.41018	C1-N7	
1.3365	1.3365	1.3365	1.3365	1.3365	1.3365	1.3365	N7=C8	
1.41853	1.41853	1.41853	1.41853	1.41853	1.41853	1.41853	C8-N9	
1.40688	1.40688	1.40688	1.40688	1.40688	1.40688	1.40688	N9-C2	
1.39428	/	1.39944	1.39452	1.39382	1.39556	/	C6-N10	الجنور
1.09801	/	/	1.09792	1.0977	1.09787	1.21652	C4-H20	
1.47824	1.21618	1.40546	1.48245	1.47086	1.46864	1.10027	N9-C14	
/	1.4246	/	/	/	/	1.48395	C6=O10	
/	1.48024	1.47735	/	/	/	/	C4-N11	

الجدول.5.ج: نتائج أطوال الروابط للبنية المتماثلة والجذور بطريقة CNDO

G	F	E	D	C	B	A	الرابطه	
1.39731	1.39731	1.39731	1.39731	1.39731	1.39731	1.39731	C1-C6	البنية المتماثلة
1.4092	1.4092	1.4092	1.4092	1.4092	1.4092	1.4092	C1=C2	
1.35616	1.35616	1.35616	1.35616	1.35616	1.35616	1.35616	C2-N3	
1.33948	1.33948	1.33948	1.33948	1.33948	1.33948	1.33948	N3=C4	
1.34103	1.34103	1.34103	1.34103	1.34103	1.34103	1.34103	C4-N5	
1.35373	1.35373	1.35373	1.35373	1.35373	1.35373	1.35373	N5=C6	
1.39827	1.39827	1.39827	1.39827	1.39827	1.39827	1.39827	C1-N7	
1.31879	1.31879	1.31879	1.31879	1.31879	1.31879	1.31879	N7=C8	
1.38583	1.38583	1.38583	1.38583	1.38583	1.38583	1.38583	C8-N9	
1.39413	1.39413	1.39413	1.39413	1.39413	1.39413	1.39413	N9-C2	الجذور
1.3949	/	1.39715	1.39475	1.39397	1.39477	/	C6-N10	
1.12313	/	/	1.12148	1.12307	1.12379	1.28177	C4-H20	
1.42482	1.28255	1.39628	1.42001	1.42454	1.41537	1.11933	N9-C14	
/	1.39085	/	/	/	/	1.42099	C6=O10	
/	1.4236	1.42471	/	/	/	/	C4-N11	

4.1.4.III: نتائج أقياس الزوايا للبنية المتماثلة والجذور للمركبات المدروسة بالدرجة موضحة في الجداول والأعمدة البيانية

الجدول 6.أ: نتائج أقياس الزوايا بطريقة MM

G	F	E	D	C	B	A	الزوايا	
118.164	118.164	118.164	118.164	118.164	118.164	118.164	C1-C6=N5	البنية المتماثلة
118.542	118.542	118.542	118.542	118.542	118.542	118.542	C6=N5-C4	
127.905	127.905	127.905	127.905	127.905	127.905	127.905	N5-C4=N3	
114.595	114.595	114.595	114.595	114.595	114.595	114.595	C4=N3-C2	
122.366	122.366	122.366	122.366	122.366	122.366	122.366	N3-C2=C1	
112.739	112.739	112.739	112.739	112.739	112.739	112.739	C2=C1-N7	
98.8448	98.8448	98.8448	98.8448	98.8448	98.8448	98.8448	C1-N7=C8	
117.789	117.789	117.789	117.789	117.789	117.789	117.789	N7=C8-N9	
101.181	101.181	101.181	101.181	101.181	101.181	101.181	C8-N9-C2	
/	120.744	/	/	/	/	119.028	C1-C6=O10	الجذور
/	119.343	/	/	/	/	121.046	N5-C6=O10	
160.015	/	/	118.066	119.67	116.011	118.919	N5-C4-H20	
116.081	/	/	118.005	119.368	116.038	118.53	N3=C4-H20	
/	/	/	127.299	/	/	121.415	C2-N9-C14	
/	/	129.63	130.206	125.298	128.922	126.979	C8-N9-C14	
/	/	/	/	/	/	/	N11-C6=N5	
/	/	/	/	/	/	/	N9-C6-C1	
/	/	/	/	/	/	/	C10-N9-C2	
121.01	/	/	122.134	121.955	120.871	/	C1-C6-N10	
120.826	/	/	/	120.93	/	/	N5=C6-N10	
128.283	128.37	128.041	/	128.7728	129.482	/	C14-N9-C2	
/	/	119.452	121.384	/	120.909	/	N10-C6=N5	
/	118.734	118.757	/	/	/	/	N11-C4-N5	
130.425	129.423	/	/	/	/	/	C14-N9-C8	
/	/	124.329	/	/	/	/	N10-C6-C1	
/	119.763	118.503	/	/	/	/	N3=C4-N11	

الجدول 6.ب: نتائج أقياس الزوايا بطريقة PM3

G	F	E	D	C	B	A	الزوايا	
118.114	118.114	118.114	118.114	118.114	118.114	118.114	C1-C6=N5	البنية المتماثلة
120.372	120.372	120.372	120.372	120.372	120.372	120.372	C6=N5-C4	
125.231	125.231	125.231	125.231	125.231	125.231	125.231	N5-C4=N3	
114.903	114.903	114.903	114.903	114.903	114.903	114.903	C4=N3-C2	
123.608	123.608	123.608	123.608	123.608	123.608	123.608	N3-C2=C1	
108.722	108.722	108.722	108.722	108.722	108.722	108.722	C2=C1-N7	
107.71	107.71	107.71	107.71	107.71	107.71	107.71	C1-N7=C8	
110.282	110.282	110.282	110.282	110.282	110.282	110.282	N7=C8-N9	
107.065	107.065	107.065	107.065	107.065	107.065	107.065	C8-N9-C2	
/	115.469	/	/	/	/	131.443	C1-C6=O10	الجذور
/	130.638	/	/	/	/	116.161	N5-C6=O10	
124.07	/	/	117.792	124.023	117.702	119.013	N5-C4-H20	
117.629	/	/	123.892	117.672	124.007	117.352	N3=C4-H20	
/	/	/	116.712	/	/	125.74	C2-N9-C14	
/	/	127.425	118.029	116.765	116.704	127.221	C8-N9-C14	
/	/	/	/	/	/	/	N11-C6=N5	
/	/	/	/	/	/	/	N9-C6-C1	
/	/	/	/	/	/	/	C10-N9-C2	
116.789	/	/	125.312	117.926	117.999	/	C1-C6-N10	
117.98	/	/	/	129.5	/	/	N5=C6-N10	
126.559	118.405	114.166	/	123.628	126.958	/	C14-N9-C2	
/	/	116.656	127.527	/	126.037	/	N10-C6=N5	
/	117.487	117.681	/	/	/	/	N11-C4-N5	
126.347	125.9	/	/	/	/	/	C14-N9-C8	
/	/	126.969	/	/	/	/	N10-C6-C1	
/	127.068	125.494	/	/	/	/	N3=C4-N11	

الجدول 6.ج: نتائج أقياس الزوايا بطريقة CNDO

G	F	E	D	C	B	A	الزوايا	
119.818	119.818	119.818	119.818	119.818	119.818	119.818	C1-C6=N5	البنية المتمثلة
117.045	117.045	117.045	117.045	117.045	117.045	117.045	C6=N5-C4	
130.866	130.866	130.866	130.866	130.866	130.866	130.866	N5-C4=N3	
109.417	109.417	109.417	109.417	109.417	109.417	109.417	C4=N3-C2	
127.258	127.258	127.258	127.258	127.258	127.258	127.258	N3-C2=C1	
111.007	111.007	111.007	111.007	111.007	111.007	111.007	C2=C1-N7	
101.727	101.727	101.727	101.727	101.727	101.727	101.727	C1-N7=C8	
117.681	117.681	117.681	117.681	117.681	117.681	117.681	N7=C8-N9	
102.737	102.737	102.737	102.737	102.737	102.737	102.737	C8-N9-C2	
/	117.437	/	/	/	/	131.391	C1-C6=O10	
/	131.677	/	/	/	/	118.004	N5-C6=O10	
126.114	/	/	116.174	124.0084	116.115	114.798	N5-C4-H20	
113.607	/	/	123.859	116.086	124.199	118.33	N3=C4-H20	
/	/	/	113.856	/	/	127.763	C2-N9-C14	
/	/	123.98	114.867	114.199	113.837	127.602	C8-N9-C14	
/	/	/	/	/	/	/	N11-C6=N5	
/	/	/	/	/	/	/	N9-C6-C1	
/	/	/	/	/	/	/	C10-N9-C2	
115.389	/	/	128.207	114.844	114.942	/	C1-C6-N10	
114.415	/	/	/	125.614	/	/	N5=C6-N10	
121.326	115.919	115.886	/	131.68	128.593	/	C14-N9-C2	
/	/	115.486	128.687	/	126.806	/	N10-C6=N5	
/	119.524	115.381	/	/	/	/	N11-C4-N5	
135.904	126.973	/	/	/	/	/	C14-N9-C8	
/	/	126.214	/	/	/	/	N10-C6-C1	
/	129.697	130.624	/	/	/	/	N3=C4-N11	

III.5.1.4. نتائج أقياس زوايا الفتل للبنية المتماثلة والجذور للمركبات المدروسة موضحة في الجداول والأعمدة البيانية
الجدول 7.أ: نتائج أقياس زوايا الفتل بطريقة MM

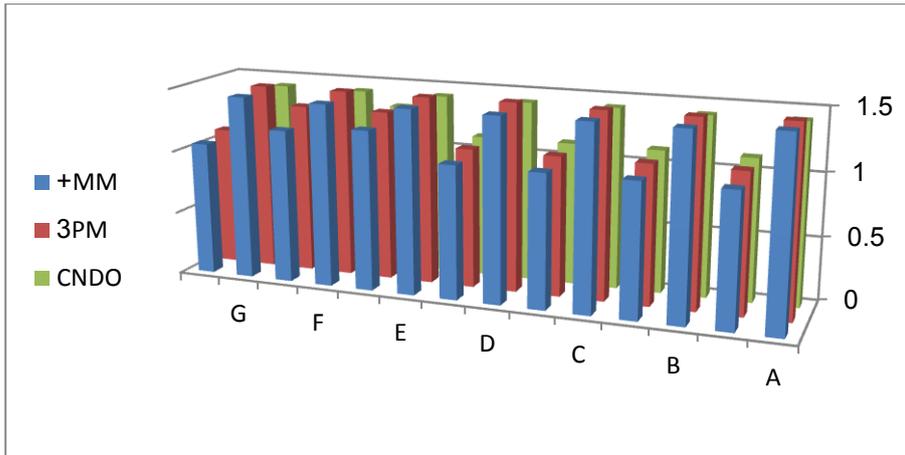
G	F	E	D	C	B	A	زوايا الفتل	
0.0034167	0.0034167	0.0034167	0.0034167	0.0034167	0.0034167	0.0034167	C1-C6=N5-C4	البنية المتماثلة
$2.7244 \cdot 10^{-5}$	C6=N5-C4=N3							
$-1.82012 \cdot 10^{-8}$	N5-C4=N3-C2							
-0.0722859	-0.0722859	-0.0722859	-0.0722859	-0.0722859	-0.0722859	-0.0722859	C4=N3-C2=C1	
-179.415	-179.415	-179.415	-179.415	-179.415	-179.415	-179.415	N3-C2=C1-N7	
0.0684686	0.0684686	0.0684686	0.0684686	0.0684686	0.0684686	0.0684686	C2=C1-N7=C8	
0.0445568	0.0445568	0.0445568	0.0445568	0.0445568	0.0445568	0.0445568	C1-N7=C8-N9	
-0.0145685	-0.0145685	-0.0145685	-0.0145685	-0.0145685	-0.0145685	-0.0145685	N7=C8-N9-C2	
0.178131	0.178131	0.178131	0.178131	0.178131	0.178131	0.178131	C8-N9-C2-C1	
179.378	179.378	179.378	179.378	179.378	179.378	179.378	N9-C2-C1-C6	
-0.110062	-0.110062	-0.110062	-0.110062	-0.110062	-0.110062	-0.110062	C2-C1-C6=N5	
/	/	/	/	/	/	178.916	C2=C1-C6=O10	
/	/	/	/	/	/	-8.16778	N7-C1-C6=O10	
/	/	/	/	/	/	175.29	H20-C4-N5-C6	
/	/	/	/	-197.957	/	-178.842	H20-C4=N3-C2	
/	/	/	/	/	/	19.722	N3-C2-N9-C14	
176.209	-174.784	179.862	-177.894	-170.246	179.129	167.093	N7=C8-N9-C14	
/	-176.263	/	/	/	/	-176.1	O10=C6-N5-C4	
/	/	/	/	/	/	-163.982	C1=C2-N9-C14	
-3.593	4.9771	-0.387	2.517	9.72438	-1.06956	-141.398	C14-N9-C8-H21	الجذور
-0.54	0.586	3.06715	-0.3947	0.490708	-0.2251	/	N7-C1-C6-N10	
180	179.862	-179.486	179.881	179.841	179.883	/	C2=C1-C6-N10	
-179.911	-0.651727	/	-179.886	-179.958	-180	/	C6=N5-C4-H20	
179.928	/	/	179.949	-179.957	179.986	/	C2-N3=C4-H20	
/	/	179.483	-179.962	/	179.965	/	C4-N5=C6-N10	
179.942	/	/	/	179.969	/	/	N10-C6=N5-C4	
2.899	-4.712	0.6542	-2.263	-10.6518	0.7113	/	C14-N9-C2-N3	
/	/	-179.496	/	/	/	/	C6-N5-C4-N11	
/	179.915	/	/	/	/	/	C2-N3=C4-N11	
/	/	180	/	/	/	/	N11-C4=N3-C2	

الجدول 7.ب: نتائج أقياس زوايا الفتل بطريقة PM3

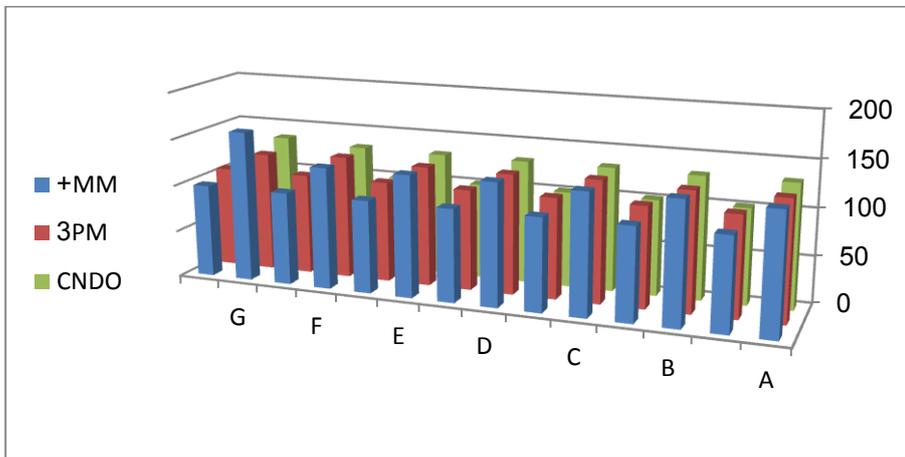
G	F	E	D	C	B	A	زوايا الفتل	
1.56761	1.56761	1.56761	1.56761	1.56761	1.56761	1.56761	C1-C6=N5-C4	البنية المتماثلة
-0.578885	-0.578885	-0.578885	-0.578885	-0.578885	-0.578885	-0.578885	C6=N5-C4=N3	
-0.102167	-0.102167	-0.102167	-0.102167	-0.102167	-0.102167	-0.102167	N5-C4=N3-C2	
-0.268491	-0.268491	-0.268491	-0.268491	-0.268491	-0.268491	-0.268491	C4=N3-C2=C1	
-178.831	-178.831	-178.831	-178.831	-178.831	-178.831	-178.831	N3-C2=C1-N7	
-0.342049	-0.342049	-0.342049	-0.342049	-0.342049	-0.342049	-0.342049	C2=C1-N7=C8	
-0.495204	-0.495204	-0.495204	-0.495204	-0.495204	-0.495204	-0.495204	C1-N7=C8-N9	
1.14698	1.14698	1.14698	1.14698	1.14698	1.14698	1.14698	N7=C8-N9-C2	
-1.30032	-1.30032	-1.30032	-1.30032	-1.30032	-1.30032	-1.30032	C8-N9-C2-C1	
-178.873	-178.873	-178.873	-178.873	-178.873	-178.873	-178.873	N9-C2-C1-C6	
-1.86455	-1.86455	-1.86455	-1.86455	-1.86455	-1.86455	-1.86455	C2-C1-C6=N5	
/	/	/	/	/	/	180	C2=C1-C6=O10	
/	/	/	/	/	/	-8.1677	N7-C1-C6=O10	
/	/	/	/	/	/	-179.839	H20-C4-N5-C6	
/	/	/	/	-197.957	/	-179.57	H20-C4=N3-C2	
/	/	/	/	/	/	-5.0854	N3-C2-N9-C14	
179.271	-176.922	173.67	-176.123	178.884	-178.503	-175.603	N7=C8-N9-C14	
/	-176.263	/	/	/	/	179.671	O10=C6-N5-C4	
/	/	/	/	/	/	175.551	C1=C2-N9-C14	
-1.773	2.972	-7.896	-3.617	-1.277	2.3028	4.7552	C14-N9-C8-H21	
-6.838	-1.044	-6.426	-7.109	-6.7237	6.8689	/	N7-C1-C6-N10	
173.038	178.078	147.168	173.744	173.708	-173.658	/	C2=C1-C6-N10	
179.606	171.914	/	179.38	179.528	179.435	/	C6=N5-C4-H20	
179.709	/	/	179.421	-179.615	-179.856	/	C2-N3=C4-H20	
/	/	174.116	/	-173.942	174.024	/	C4-N5=C6-N10	
179.942	/	/	-173.751	/	/	/	N10-C6=N5-C4	
0.432	-3.139	6.751	4.19	1.407	-0.1583	/	C14-N9-C2-N3	
/	/	173.381	/	/	/	/	C6-N5-C4-N11	
/	-179.915	/	/	/	/	/	C2-N3=C4-N11	
/	/	-174.327	/	/	/	/	N11-C4=N3-C2	

الجدول.7.ج: نتائج أقياس زوايا الفتل بالطريقة CNDO

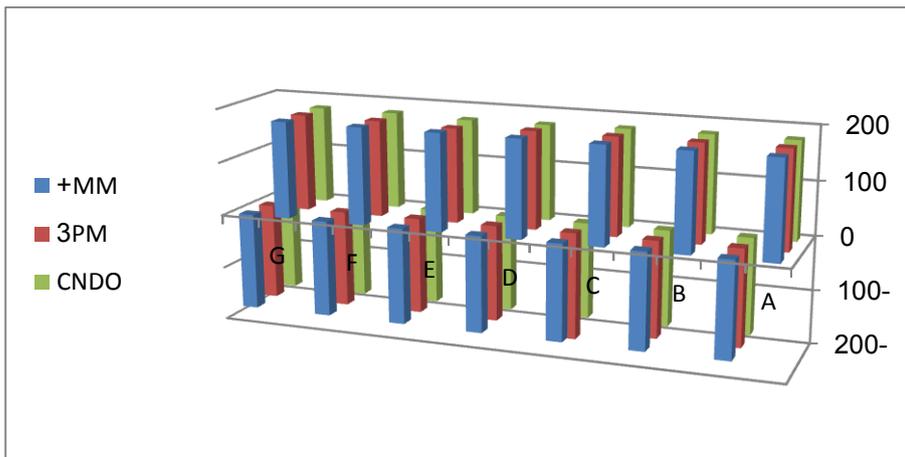
G	F	E	D	C	B	A	زوايا الفتل		
0.270216	0.270216	0.270216	0.270216	0.270216	0.270216	0.270216	C1-C6=N5-C4	البنية المتماثلة	
0.476872	0.476872	0.476872	0.476872	0.476872	0.476872	0.476872	C6=N5-C4=N3		
-0.471096	-0.471096	-0.471096	-0.471096	-0.471096	-0.471096	-0.471096	N5-C4=N3-C2		
-0.0270417	-0.0270417	-0.0270417	-0.0270417	-0.0270417	-0.0270417	-0.0270417	C4=N3-C2=C1		
-179.555	-179.555	-179.555	-179.555	-179.555	-179.555	-179.555	N3-C2=C1-N7		
-0.322005	-0.322005	-0.322005	-0.322005	-0.322005	-0.322005	-0.322005	C2=C1-N7=C8		
0.321016	0.321016	0.321016	0.321016	0.321016	0.321016	0.321016	C1-N7=C8-N9		
-0.190483	-0.190483	-0.190483	-0.190483	-0.190483	-0.190483	-0.190483	N7=C8-N9-C2		
0.0223228	0.0223228	0.0223228	0.0223228	0.0223228	0.0223228	0.0223228	C8-N9-C2-C1		
-179.315	-179.315	-179.315	-179.315	-179.315	-179.315	-179.315	N9-C2-C1-C6		
-0.854641	-0.854641	-0.854641	-0.854641	-0.854641	-0.854641	-0.854641	C2-C1-C6=N5		
/	/	/	/	/	/	-179.383	C2=C1-C6=O10		الجذور
/	/	/	/	/	/	0.304	N7-C1-C6=O10		
/	/	/	/	/	/	179.892	H20-C4-N5-C6		
/	/	/	/	-179.145	/	-179.72	H20-C4=N3-C2		
/	/	/	/	/	/	-12.693	N3-C2-N9-C14		
173.288	-178.805	175.315	176.946	-177.396	170.311	-178.668	N7=C8-N9-C14		
/	-176.263	/	/	/	/	179.858	O10=C6-N5-C4		
/	/	/	/	/	/	168.523	C1=C2-N9-C14		
-6.581	1.396	-4.806	-3.713	2.95	-12.318	12.46	C14-N9-C8-H21		
-5.829	0.963	-5.811	-5.466	-4.165	2.754	/	N7-C1-C6-N10		
175.018	-179.862	173.641	174.002	177.237	-177.823	/	C2=C1-C6-N10		
-174.262	175.189	/	-179.512	179.742	-178.738	/	C6=N5-C4-H20		
-178.426	/	/	178.822	-179.145	179.97	/	C2-N3=C4-H20		
/	/	174.414	-174.878	/	176.37	/	C4-N5=C6-N10		
179.942	/	/	/	-177.32	/	/	N10-C6=N5-C4		
6.038	-0.931	4.823	3.794	-3.321	10.976	/	C14-N9-C2-N3		
/	/	176.147	/	/	/	/	C6-N5-C4-N11		
/	179.915	/	/	/	/	/	C2-N3=C4-N11		
/	/	-176.817	/	/	/	/	N11-C4=N3-C2		



الشكل III.10: أعمدة بيانية تمثل قيم أطوال الروابط



الشكل III.11: أعمدة بيانية تمثل قيم الزوايا



الشكل III.12: أعمدة بيانية تمثل قيم زوايا الفتل

6.1.4.III نتائج شحنة الذرات للمركبات المدروسة موضحة في الجداول والأعمدة البيانية

الجدول 8.أ: نتائج الشحنة بطريقة MM.

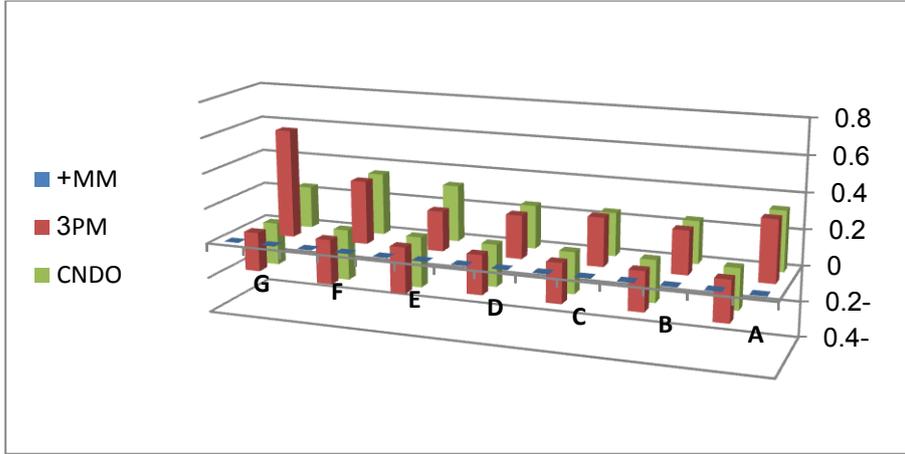
G	F	E	D	C	B	A	المركب الذرة
0	0	0	0	0	0	0	C1
0	0	0	0	0	0	0	C2
0	0	0	0	0	0	0	N3
0	0	0	0	0	0	0	C4
0	0	0	0	0	0	0	N5
0	0	0	0	0	0	0	C6
0	0	0	0	0	0	0	N7
0	0	0	0	0	0	0	C8
0	0	0	0	0	0	0	N9

الجدول 8.ب: نتائج الشحنة بطريقة PM3

G	F	E	D	C	B	A	المركب الذرة
-0.225	-0.261	-0.25	-0.229	0.227	-0.222	-0.239	C1
-0.103	-0.122	-0.057	-0.092	-0.104	-0.105	0.128	C2
-0.164	-0.182	-0.215	-0.175	-0.176	-0.156	-0.135	N3
0.035	-0.054	0.023	0.038	0.045	0.028	-0.052	C4
-0.228	0.029	-0.269	-0.229	-0.231	-0.228	0.038	N5
0.61	0.355	0.113	0.063	0.069	0.059	0.341	C6
-0.068	-0.017	-0.064	-0.07	-0.068	-0.079	-0.019	N7
-0.183	-0.246	-0.201	-0.19	-0.177	-0.163	-0.216	C8
0.233	0.293	0.224	0.241	0.27	0.241	0.241	N9

الجدول 8.ج: نتائج الشحنة بطريقة CNDO

G	F	E	D	C	B	A	المركب الذرة
-0.04	-0.085	-0.062	-0.04	-0.038	-0.037	-0.063	C1
0.195	0.196	0.208	0.2	0.198	0.195	0.187	C2
-0.239	-0.296	-0.286	-0.241	-0.241	0.236	-0.237	N3
0.217	0.348	0.316	0.223	0.222	0.216	0.242	C4
-0.247	0.19	-0.296	-0.246	-0.243	-0.243	-0.16	N5
0.236	0.336	0.244	0.242	0.241	0.236	0.333	C6
-0.198	-0.163	-0.195	-0.196	-0.194	-0.186	-0.162	N7
0.175	0.137	0.169	0.175	0.178	0.178	0.152	C8
-0.125	0.107	-0.13	0.12	-0.114	-0.119	0.188	N9

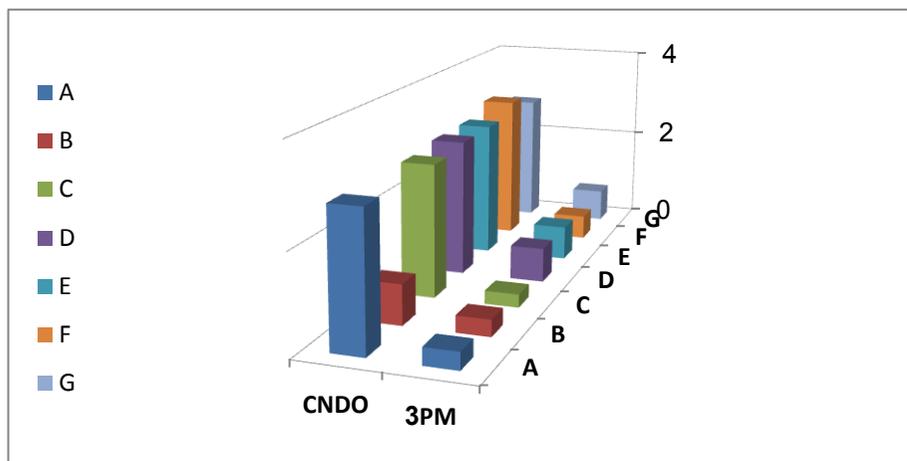


الشكل 13.III: أعمدة بيانية تمثل قيم شحنة الذرات

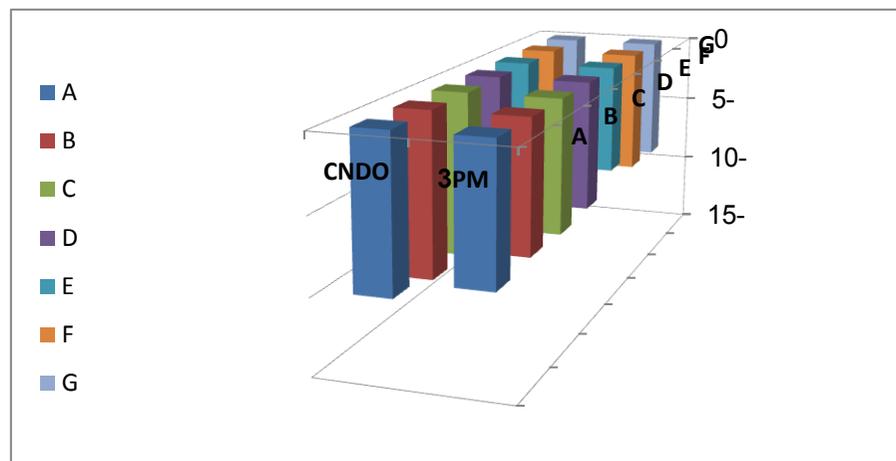
7.1.4.III. نتائج طاقة HOMO و LUMO والفرق بينهما موضحة في الجدول والأعمدة البيانية:

الجدول 9: نتائج طاقة HOMO و LUMO والفرق بينهما بالطرق الثلاثة .

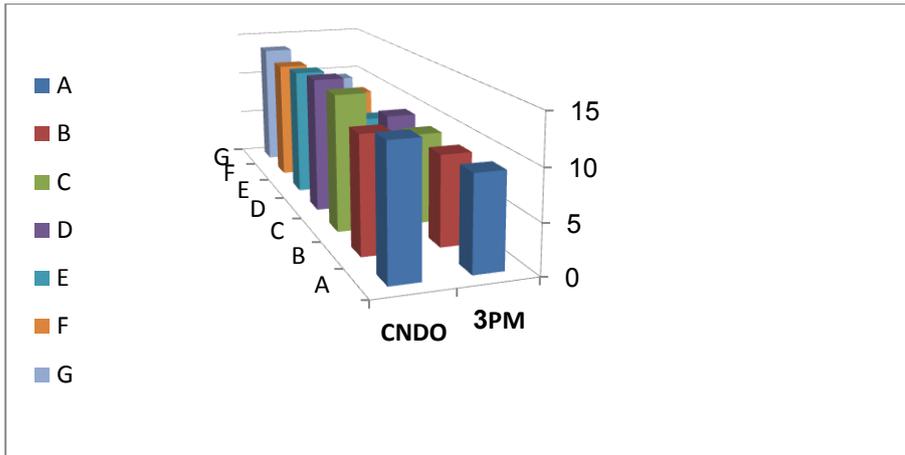
CNDO			PM3			MM		الطريقة
ΔE	LUMO	HOMO	ΔE	LUMO	HOMO	LUMO	HOMO	الطاقة المركب
12.964585	2.792785	-10.1718	9.4002755	0.3533888	-9.0468867	/	/	A
11.7388349	0.8332449	-10.90559	9.1196284	0.3445774	-8.775051	/	/	B
13.826871	2.764301	-11.06257	9.2744242	0.2723932	-9.002031	/	/	C
13.937617	2.856977	-11.08064	9.5371677	0.7131857	-8.823982	/	/	D
13.346132	2.514982	-10.83115	7.61307043	0.07965543	-7.533415	/	/	E
12.812573	3.098657	-9.713916	9.1688447	0.5116217	-8.657223	/	/	F
13.539419	2.805299	-10.73412	9.5390927	0.6973307	-8.841762	/	/	G



الشكل 15.III: أعمدة بيانية تمثل قيم طاقة LUMO



الشكل 14.III: أعمدة بيانية تمثل قيم طاقة HOMO

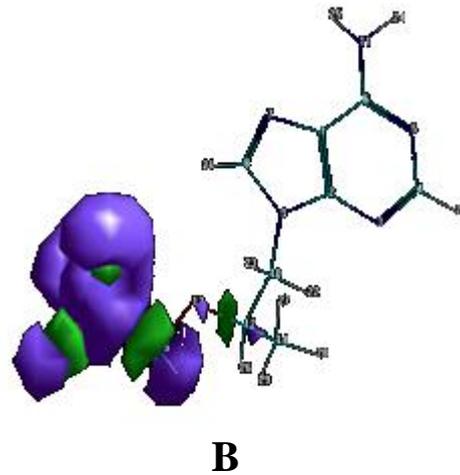
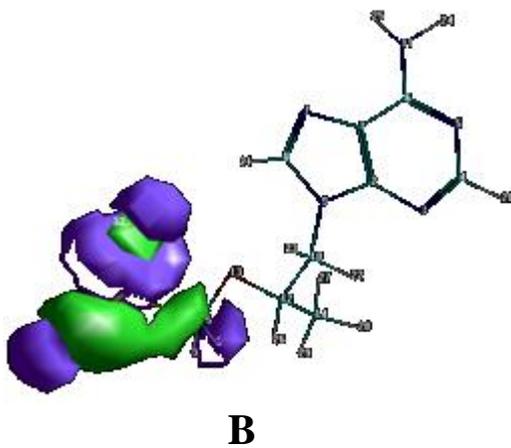
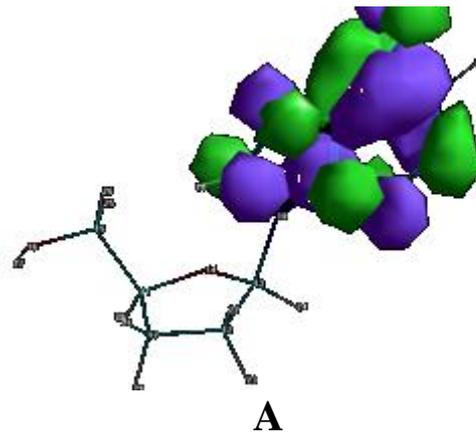
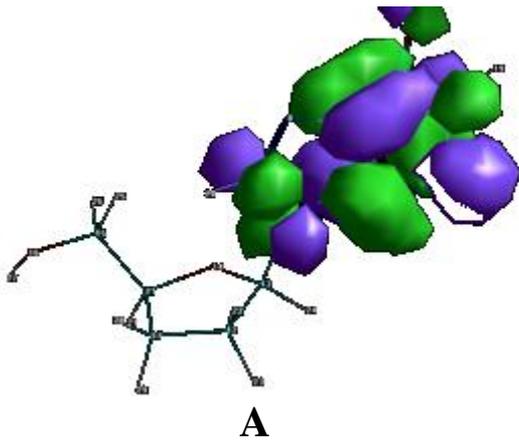


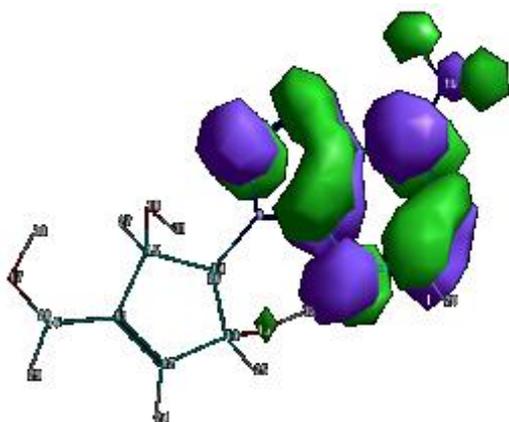
الشكل III.16: أعمدة بيانية تمثل قيم فرق طاقة HOMO و LUMO

III.8.1.4 صور HOMO و LUMO للمركبات المدروسة:

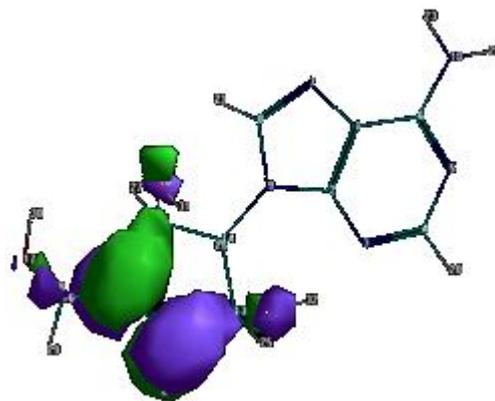
CNDO

PM3

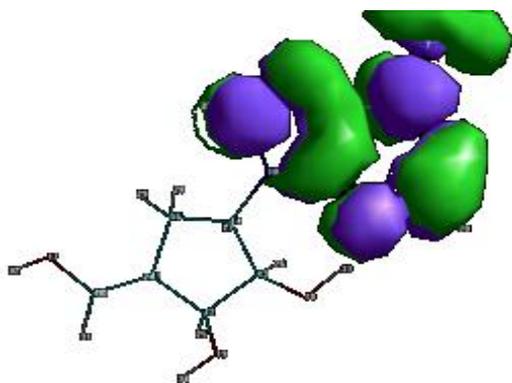




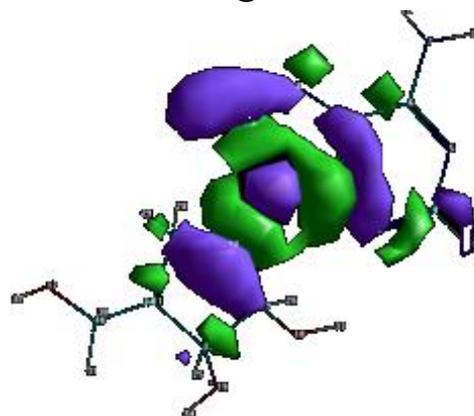
C



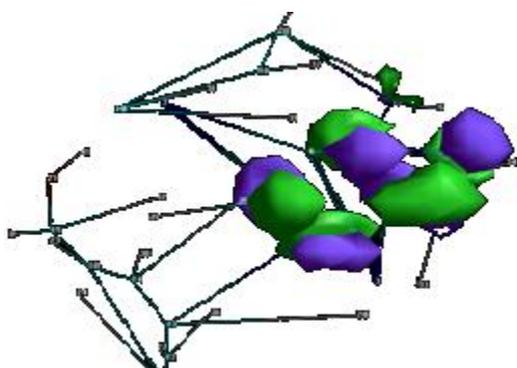
C



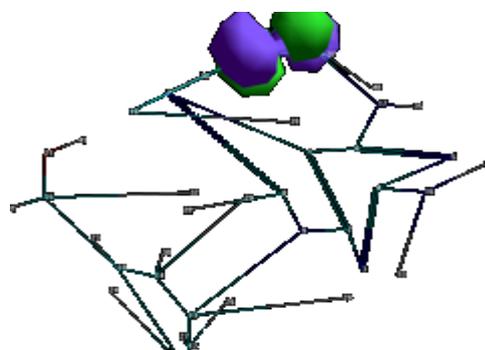
D



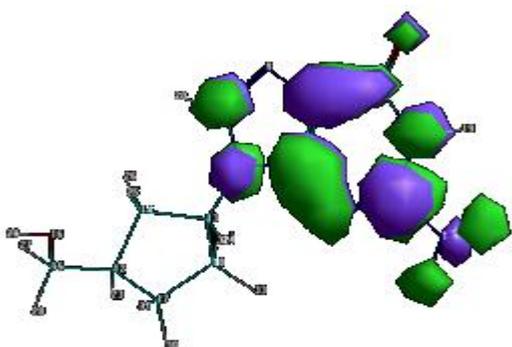
D



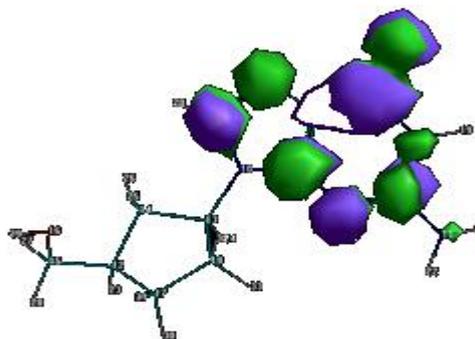
E



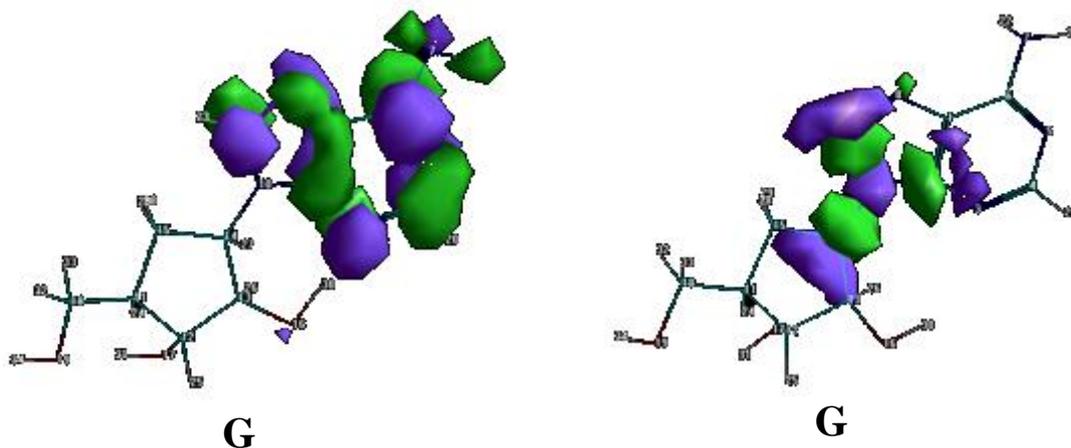
E



F



F



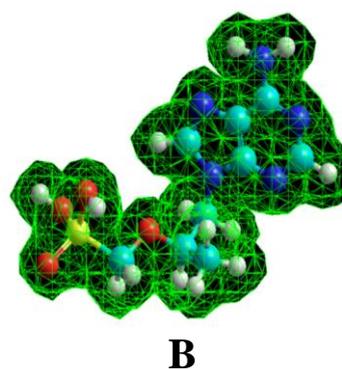
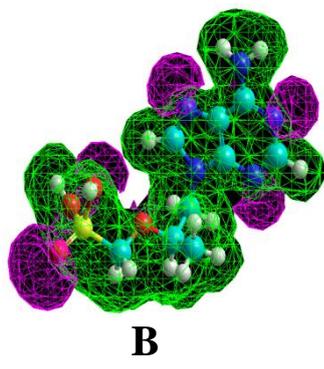
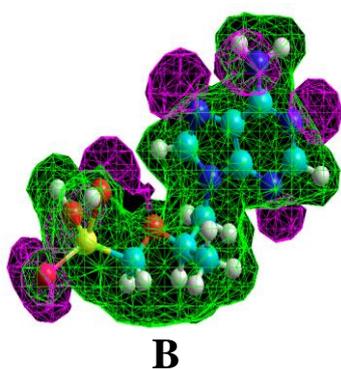
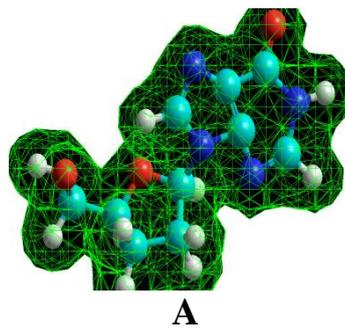
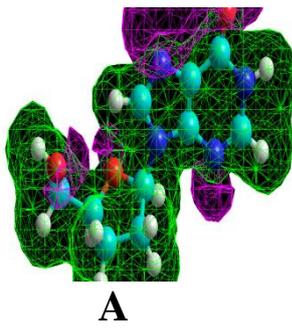
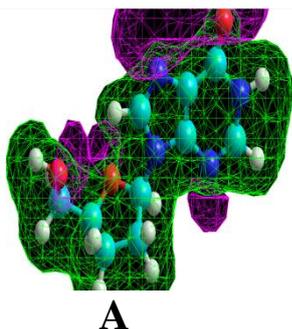
الشكل III.17: صور HOMO و LUMO للمركبات في الحقلين PM3 و CNDO

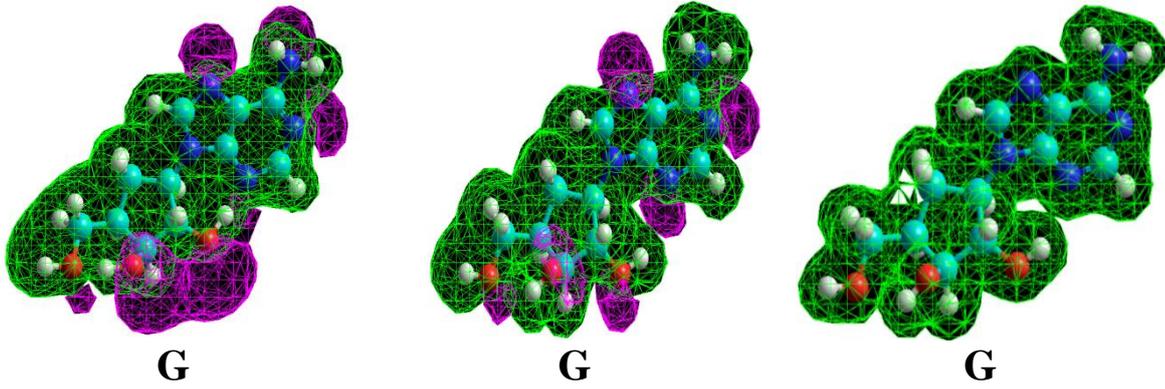
III-3-1-9 صور الكمون الكهروستاتي للمركبات المدروسة:

CNDO

PM3

Mm⁺





الشكل III.18: صور الكمون الكهروستاتي للمركبات المدروسة.

III.1.4.1 مناقشة النتائج

III.1.2.4.1 نتائج قيم الطاقة للبنية الأكثر إستقرار:

يحتوى الجدول 3.أ. على نتائج قيم الطاقة للبنية الأكثر إستقرار والتي تم حسابها بواسطة الطرق الثلاثة MM, PM3, CNDO حيث سجلت فى كل من هذه الطرق قيم الطاقة للبنية الأكثر إستقرارا للمركبات المدروسة ونلاحظ من خلال هذا الجدول أن أكبر قيمة طاقة فى الطريقة MM هي القيمة 187.737859 الخاصة بالمركب A أما أقل قيمة طاقة هي 11.194584 الخاصة بالمركب F وبالنسبة للطريقة PM3 نجد أكبر قيمة لها هي -3042.6588 الخاصة بالمركب A وأقلها قيمة هي -4155.9476 الخاصة بالمركب E أما بالنسبة لمجال CNDO أكبر قيمة هي -8886.4155 والخاصة بالمركب B وأقلها هي -12692.241 الخاصة بالمركب E. وهذه النتائج ممثلة فى الشكل III.2 أعلاه

III.2.2.4.2 نتائج القيم التفصيلية للطاقة:

الجدول 3 (ب، ج، د) تمثل النتائج التفصيلية للطاقة التي تم تسجيلها فى الطرق MM PM3 CNDO بحيث نلاحظ من خلال نتائج الجدول (3.ب) فى الطريقة MM أن أكبر قيمة طاقة كلية هي 502.346 الخاصة بالمركب C وأقلها هي 385.121 الخاصة بالمركب F, أما بالنسبة للطاقة الإلكترونية سجلت أكبر قيمة لها عند 190.793857 الخاصة بالمركب C وأقل قيمة لها هي 32.8268447 الخاصة بالمركب F, أما بالنسبة للطاقة الإهتزازية أكبر قيمة لها هي 423.919523 الخاصة بالمركب E وأقلها هي 307.992983 الخاصة بالمركب A, أما قيم طاقة الدورانية والقتل أعطت نفس القيمة لجميع المركبات وهي 0.8882853

ومن خلال نتائج الجدول (3.ج) فى الطريقة PM3 نلاحظ أن أكبر قيمة طاقة كلية وإلكترونية هي -66865.6 و-66865.602 على التوالي والخاصة بالمركب A وأقلها هي -78214.2 و-78214.242

الخاصة بالمركب B, أما بالنسبة للطاقات الإهتزازية والدورانية والفتل فكانت معدومة في جميع المركبات.

كما نلاحظ أيضا من خلال نتائج الجدول (3.د) في الطريقة CNDO أكبر قيمة طاقة كلية وإلكترونية هي 114229- و 114548.86- على التوالي والخاصة بالمركب A وأقلها هي 133445- و 133723.91- الخاصة بالمركب B, أما بالنسبة للطاقة الإهتزازية أكبر قيمة لها هي 352.0419 الخاصة بالمركب D وأقلها هي 276.17 و الخاصة بالمركب B أما طاقتي الدورانية والفتل أعطت نفس القيمة لجميع المركبات وهي 0.8882853

كما لاحظنا أيضا أن الطريقة MM أعطت أكبر قيم للطاقة الكلية والإلكترونية للمركبات أما CNDO أعطت أقل قيم للطاقات السابقة أما بالنسبة للطاقتين الدورانية والفتل فكانت متساوية في الطريقتين CNDO و MM مقارنة بالطريقة PM3 والتي سجلت أقل طاقة حيث كانت معدومة وهذا راجع إلى أن هذا الحقل لا يأخذ بعين الاعتبار حساب طاقة الإلكترونات.

3.2.4.III. نتائج العلاقة بنية- فاعلية (QSAR):

الجدول 4- (أ، ب، ج) توضح العلاقة بنية- فاعلية في الطرق الثلاثة بحيث نلاحظ أقل قيمة للمساحة السطحية كانت للمركب A في الطرق: MM, PM3, CNDO بقيمة 412.71، 414.2، 413.53 على التوالي بينما سجلت أكبر قيمة لهذه الخاصية لدى المركب E كذلك في جميع الطرق ففي الطريقة MM أعطت 496.33 والطريقة PM3 523.24 أما CNDO 595.03. وكذلك الأمر بالنسبة لخاصية الحجم حيث سجلت أقل قيمة عند المركب A في جميع الطرق ففي MM 667.76 و PM3 658.69 أما CNDO 652.33 فهو المركب الذي يحمل أقل عدد من الجذور في الهيكل النكليبيوزيدي، بينما أكبر قيمة سجلت عند المركب E بقيمة 827.27 في الطريقة MM و 868.82 في الطريقة PM3 و 1001.3 في طريقة CNDO.

أما خاصية التمييه للمركبات فسجلت أقل قيمة عند المركب B في الطريقة MM بقيمة 23.6- وفي PM3 بقيمة 23.21- بينما في طريقة CNDO 22.9- وأكبر قيمة سجلت عند المركب A هي 11.07-، 11.34-، 11.6- في المجالات الثلاث على التوالي MM، PM3، CNDO وبهذا المركب B يمتلك الأفضل ذوبانية في الماء مقارنة بالمركبات الست المدروسة بينما المركب E أشح ذوبانية. ولعل ذلك يظهر جليا في نتائج معامل التجزئة logP

بحيث أقل قيمة لمعامل التجزئة هي 2.02- والتي ظهرت عند المركب G أما أكبرها هي 0.38 و سجلت عند المركب E. وتجدر الإشارة هنا، أن قيم logP لكل المركبات سالبة، عدا المركب E مما يدل على أنها

قابلة للذوبان في الماء، وهذا تم الإشارة إليه من خلال قيم التمييه، عكس المركب E القابل للذوبان في الطور العضوي.

أما بالنسبة للإنكسارية المولية، الإستقطاب والكتلة فسجلت أقل قيمة للمركب A بحيث 58.92 بالنسبة للإنكسارية و22.54 بالنسبة للإستقطاب و236.23 بالنسبة للكتلة بينما سجلت أكبر قيمة لذى المركب E وكانت النتائج كالتالي: 79.37، 30.68، 288.53 للخواص الإنكسارية المولية والإستقطاب والكتلة على التوالي. وهذه النتائج ممثلة في الاشكال III.(9.8.7.6.5.4.3) أعلاه

III.4.2.4. نتائج أطوال الروابط:

توضح الجداول 5: (أ، ب، ج) أطوال الروابط ب Å للبنية المتماثلة والجزور بالنسبة للمركبات النيكلوزيدية المدروسة في الطرق: MM، PM3، CNDO، حيث سجل أكبر طول للبنية المتماثلة في الطريقة MM عند الرابطة N7=C8 بقيمة 1.34779، أما بالنسبة لطريقة PM3 فأكثر طول سجل عند الرابطة C1-N7 بقيمة 1.411018 بينما سجل في طريقة CNDO 1.4092 عند الرابطة C1=C2، أما بالنسبة لأقل طول ففي MM عند الرابطة C2-N3 بقيمة 1.2612 أما PM3 فكان عند الرابطة N7=C8 بقيمة 1.3365 بينما في CNDO فسجلت أقل طول عند الرابطة N7=C8 بقيمة 1.31879. وفيما يخص أطوال الروابط في الجزور فإنه سجل أكبر طول للرابطة N9-C14 بقيمة 1.48134 للمركب A في MM وكذلك الأمر بالنسبة لطريقة PM3 سجل أكبر طول عند نفس المركب لكن الرابطة في هذه الطريقة هي C6=O10 بقيمة 1.48395، أما طريقة CNDO فسجل أكبر طول عند المركب G في الرابطة N9-C14 بقيمة 1.42482، أما أقل طول للروابط بالنسبة للجزور في MM سجل عند المركب A في الرابطة C4-H20 بقيمة 1.04937، وفي المجال PM3 سجل أقل طول عند نفس الرابطة بينما في المركب C بقيمة 1.0977 أما مجال CNDO فكانت الرابطة N9-C14 ذات الطول الأقل عند المركب A بقيمة 1.11933. وهذه النتائج ممثلة في الشكل III.10 أعلاه. والملاحظ أن هذه الرابطة الأخيرة N9-C14 الحاملة للمستبدلات، هي الأطول بالنسبة لجميع المركبات حيث تتعدى 1.5 Å مما يجعلها أضعف الروابط في المركبات المدروسة.

III.5.2.4. نتائج أقياس الزوايا:

توضح الجداول 6: أ.ب.ج نتائج أقياس الزوايا للبنية المتماثلة والجزور للمركبات المدروسة في الطرق MM، PM3، CNDO، حيث نلاحظ من خلال الجدول 6: أكبر قيمة زاوية للبنية المتماثلة في MM سجلت عند الزاوية N5-C4=N3 والتي قيمتها 127.905 وأقل قيمة هي 98.8448 سجلت عند

الزاوية $C1-N7=C8$ أما بالنسبة لأكبر قيس زاوية جذر في هذا الحقل هي $N5-C4-H20$ والتي قيمتها 160.015 والخاصة بالمركب G وأقلها هي القيمة 116.011 عند الزاوية $N5-C4-H20$ الخاصة بالمركب B، كما نلاحظ أيضا من خلال الجدول 6: ب الخاص بالطريقة PM3 سجلت أكبر قيمة زاوية للبنية المتماثلة فيه عند الزاوية $N5-C4=N3$ والتي قيمتها 905.231 وأقل قيمة هي 107.065 سجلت عند الزاوية $C8-N9-C2$ أما بالنسبة لأكبر قيس زاوية جذر في هذا الحقل هي $N5-C6=O10$ والتي قيمتها 130.638 والخاصة بالمركب F وأقلها هي القيمة 116.161 عند الزاوية $N5-C6=O10$ والخاصة بالمركب A. ونلاحظ أيضا من خلال الجدول 6: ج: الخاص بالحقل CNDO سجلت أكبر قيمة زاوية للبنية المتماثلة فيه عند الزاوية $N5-C4=N3$ والتي قيمتها 130.866 وأقل قيمة هي 101.727 سجلت عند الزاوية $C14-N9-C2$ أما بالنسبة لأكبر قيس زاوية جذر في هذا الحقل هي $C14-N9-C8$ والتي قيمتها 135.904 والخاصة بالمركب G وأقلها هي القيمة 113.607 عند الزاوية $N3=C4-H20$ والخاصة بنفس المركب السابق. وهذه النتائج ممثلة في الشكل III. 11 أعلاه

III.6.2.4. نتائج أقياس زوايا الفتل:

توضح الجداول 7: أ.ب.ج نتائج أقياس زوايا الفتل للبنية المتماثلة والجذور للمركبات المراد دراستها في الطرق MM، PM3، CNDO بحيث نلاحظ من خلال الجدول 7: أ: أكبر قيمة زاوية للبنية المتماثلة في $Mm+$ سجلت عند الزاوية $N9-C2-C1-C6$ والتي قيمتها 179.378 وأقل قيمة هي 179.415- سجلت عند الزاوية $N3-C2=C1-N7$ أما بالنسبة لأكبر قيس زاوية جذر في هذه الطريقة هي $N2-N3=C4-H20$ والتي قيمتها 179.986 والخاصة بالمركب B وأقلها هي القيمة 180- عند الزاوية $C6=N5-C4-H20$ الخاصة بنفس المركب كما نلاحظ أيضا من خلال الجدول 7: ب: الخاص بالطريقة PM3 سجلت أكبر قيمة زاوية للبنية المتماثلة فيه عند الزاوية $C1-C6=N5-C4$ والتي قيمتها 1.56761 وأقل قيمة هي 178.873- سجلت عند الزاوية $N9-C2-C1-C6$ أما بالنسبة لأكبر قيس زاوية جذر في هذا الحقل هي $C2=C1-C6=O10$ والتي قيمتها 180 والخاصة بالمركب A وأقلها هي القيمة 197.957- عند الزاوية $H20-C4=N3-C2$ والخاصة بالمركب C. ونلاحظ أيضا من خلال الجدول 7: ج: الخاص بالطريقة CNDO سجلت أكبر قيمة زاوية للبنية المتماثلة فيه عند الزاوية $C6=N5-C4=N3$ والتي قيمتها 0.476872 وأقل قيمة هي 179.555- سجلت عند الزاوية $N3-C2=C1-N7$ أما بالنسبة لأكبر قيس زاوية جذر في هذه الطريقة هي $C2-N3=C4-H20$ والتي قيمتها 179.97 والخاصة بالمركب B وأقلها هي القيمة 179.862- عند الزاوية $C2=C1-C6-N10$ والخاصة بالمركب F. وهذه النتائج ممثلة في الشكل III. 12 أعلاه

III.7.2.4. نتائج شحنة الذرات:

توضح الجداول 8: أ.ب.ج نتائج الشحن ذرات المركبات بالطرق MM، PM3، CNDO بحيث نلاحظ من خلال الجدول 8: شحن المركبات للبنية المتماثلة في الطريقة MM كانت معدومة في جميع المركبات، نظرا لأنها طريقة كم ميكانيكي لا تأخذ بعين الاعتبار الإلكترونات في الحساب. أما الجدول 8 ب الخاص بالطريقة PM3 فالمركب A سجل أكبر قيمة للشحنة عند الذرة C6 بقيمة 0.341 وأقلها -0.269 عند الذرة N5 في المركب E والجدول 8 ج الخاص بالطريقة CNDO فالمركب F سجل أكبر قيمة للشحنة عند الذرة C4 بقيمة 0.348 وأقلها -0.296 عند الذرة N5 في المركب E والذرة N3 في المركب F وهذه النتائج ممثلة في الشكل III.13 أعلاه. بهذا على العموم تكون ذرات C التي تحمل أقل قيم الشحن خصوصا تلك التي لا تحمل مستبدلات، أما أكبرها قيمة فهي للذرات N على أطراف الهيكل النكليوزيدي.

III.8.2.4. نتائج طاقة HOMO و LUMO:

نتائج طاقة HOMO و LUMO والفرق بينهما في الجدول السابق المسجلة في الطرق MM، PM3 و CNDO بحيث نلاحظ انه بالنسبة للطريقة MM لم يسجل أي قيمة لطاقة HOMO و LUMO باعتبارها طريقة ميكانيكا جزيئية، بينما PM3 فقد سجلت أكبر طاقة HOMO عند القيمة -7.533415 الخاصة بالمركب E وأقل قيمة طاقة له كانت -9.0468867 الخاصة بالمركب A أما بالنسبة لطاقة LUMO فقد سجل أكبر قيمة لها عند 0.7131857 والخاصة بالمركب D وأقل قيمة له هي 0.07965543 والخاصة بالمركب E أما أكبر فرق في الطاقة بينهما كانت قيمته 9.5390927 والخاصة بالمركب G وأقل فرق قيمته 7.61307043 والخاصة بالمركب E أما بالنسبة للطريقة CNDO فقد سجلت أكبر طاقة HOMO عند قيمة -9.713916 الخاصة بالمركب F وأقل قيمة طاقة له كانت -11.08064 الخاصة بالمركب D، أما بالنسبة لطاقة LUMO فقد سجل أكبر قيمة لها عند 3.098657 والخاصة بالمركب F وأقل قيمة له هي 0.8332449 والخاصة بالمركب B وأكبر فرق في الطاقة بينهما كانت قيمتها 13.937617 الخاصة بالمركب D وأقله كانت قيمته 11.7388349 والخاصة بالمركب B. وهذه النتائج ممثلة في الشكلين III.(16.15) أعلاه.

إن قلة قيمة الفارق في طاقة HOMO و LUMO لمركب ما، يدل على القابلية الشديدة للتفاعل، ومنه فإنه حسب حسابات الطريقة PM3 فإن المركب B هو الأكثر فعالية و E بالنسبة للحساب بالطريقة CNDO، وتظهر في صور الكمون الكهروستاتي باللون الأحمر الكثافة الإلكترونية للجهات المستقطبة للمستبدلات النكليوفيلية بينما باللون الأزرق الجهات التي لها العرصة للهجوم الإلكتروني.

الخلاصة العامة

تم في هذا العمل دراسة الخصائص الفيزيوكيميائية للمركبات النيكلوزيدية المضادة للفيروسات حيث تطرقنا إلى دراسة تفصيلية للخصائص الهيكلية لكل مركب والتمثلة في الطاقة، طول الروابط، الزوايا وزوايا الفتل، وتم أيضا حساب الخصائص بنية-فاعلية QSAR كالمساحة السطحية، الحجم المولي، طاقة التمييه، الإنكسارية المولية، الإستقطاب ومعامل التجزئة $\log P$ بالإضافة إلى دراسة مستويات الطاقة HUMO و LUMO الكمون الكهروستاتي للمركبات المدروسة إضافة إلى حساب الشحنات للذرات المكونة لهذه المركبات، حيث اعتمدنا في دراستنا على طريقتي النمذجة الجزيئية: طريقة الميكانيك الجزيئية MM والطريقة الكمية النصف تجريبية (PM3 و CNDO) وذلك بواسطة برنامج النمذجة Hyperchem.

أظهرت النتائج أن الطريقة الجزيئية MM تعطي أفضل النتائج في حساب الخصائص الهيكلية للمركبات المدروسة، حيث لوحظ أن المركب F الأكثر استقرارا بطاقة كلية مقدرة بـ 11.194584 كيلوحريرة/مول، حيث أن طاقته الالكترونية 32.8268447 كيلوحريرة/مول، الاهتزازية 323.517127 كيلوحريرة/مول، الدورانية 0.8882853 كيلوحريرة/مول و طاقة الفتل فقدرت بـ 0.8882853 كيلوحريرة/مول. وأعطى المركب G أقل طول للرابطة وهي بين ذرتي C-H بمسافة 1.05189 Å وأصغر قياس للزاوية هو بين الذرات C1-N7=C8 في الهيكل النيكلوزيدي بـ 98.8448 درجة. و ذلك بنفس طريقة النمذجة الجزيئية في الحقل MM .

أما طرق النمذجة الكمية ، فقد أعطت أفضل النتائج في حساب الشحن، خصائص QSAR و HUMO/LUMO .

فقد سجل معدل أقل قيمة للشحن التي تحملها الذرات في المركب B اعتمادا على الطريقة النصف تجريبية PM3، بينما تقاربت نتائج خصائص QSAR لكلا الطريقتين PM3 و CNDO في الحجم المولي، طاقة التمييه، الإستقطاب والإنكسارية المولية، وتجدر الإشارة بالنسبة لقيم $\log P$ لكل المركبات المدروسة، عدا المركب E، جميعها سالبة مما يدل على أنها قابلة للذوبان في الماء، وهذا تم أيضا ملاحظته من خلال قيم طاقات التمييه، عكس المركب E القابل للذوبان في الطور العضوي.

فيما يخص نتائج حساب طاقة المستويات HUMO/LUMO والفارق بينهما فإن قلة قيمة هذه الأخيرة في مركب ما، يدل على القابلية الشديدة للتفاعل، ومنه فإنه حسب حسابات الطريقة PM3 فإن المركب B هو الأكثر فعالية وE بالنسبة للحساب بالطريقة CNDO، ويظهر ذلك جليا في صور الكمون الكهروستاتي ممثلا: باللون الأحمر الكثافة الالكترونية للجهات المستقطبة للمستبدلات النكليوفيلية بينما باللون الأزرق للجهات التي تكون عرضة لهجوم الكتروفيلي.

من خلال هذه الدراسة واعتمادا على طرق النمذجة الجزيئية ، تمكنا من وضع قاعدة بيانات شاملة للخصائص الفيزيوكيميائية لسبع مركبات مضادة لفيروس نقص المناعة، ذات هيكل نكليوزيدي مشترك، وتشمل معطيات تخص: البنى الهيكلية، أطوال الروابط بين الذرات، قياس الزوايا وزوايا الفتل، ومعطيات لخصائص البنية- فاعلية QSAR لهذه المركبات كالمساحة السطحية، الحجم المولي، طاقة التمييه، الإنكسارية المولية، الإستقطاب ومعامل التجزئة $\log P$ التي تقيس القدرة الدوائية والفعالية البيولوجية للمركبات، بالإضافة إلى دراسة مستويات الطاقة HUMO و LUMO الكمون الكهروستاتي وكذا شحنات الذرات المكونة لهذه المركبات، والتي تدل على مدى الفعالية الكيميائية للأدوية المدروسة. وبينت الدراسة أيضا، تأثير القيم المقاسة عند تغيير المستبدلات من الجذور في الهيكل النكليوزيدي الذي يعتبر العامل المشترك والبنية الأساسية لتلك المركبات، ومن ثم إعطاء معلومات مبدئية في حالة تصنيع دواء آخر مشابه.

المراجع

قائمة المراجع

قائمة المراجع باللغة الأجنبية

- [1] Sylvain Dalençon; *Synthèse d'analogues de nucléosides à quatre et six chaînons et incorporation d'analogues cyclobutyliques dans un motif oligonucléotidique antisens. Approche vers la synthèse de composés galactosyl-pyrrolo-pyridinones.* thèse de doctorat Université du Maine U.F.R des Sciences et Techniques. 2010,pp1
- [2] Dalal HARKATI.; Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique, thèse de doctorat, université de Mohamed Khider Biskra,2013,pp1,28-29,35,37;40-41-42-43
- [5] A. Albright; K. Burdett.H. Whangbo, *Orbital interactions in chemistry*, John Wiley & Sons,(2013).
- [8] A Douadi.; *Synthèse et évaluation biologique de nouveaux carbonucléosides à visée antivirale*, thèse de doctorat, université de Mohamed Khider Biskra, 2012, pp 3,6
- [10] (a) De Clercq, E.; *Antiviral Res*; **67**, 2005, pp 56. (b) De Clercq, E.; *Microbiol*; **8**, 2005, pp 552.
- [11] Obame N. G.; *synthese et etude cinetique de l'homolyse de biomolecules utilisables comme agents theranostiques*, Ecole doctorale université Aix-Marseille, 2013, pp 15-32.
- [12] (a) Herdewijn, P.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Vanderhaeghe, H. J.; *Med. Chem.*; **28**, 1985, pp 550. (b) Marquez, V. E.; Lim, M.; *Med. Res. Rev.*; **6**, 1986, pp 1. (c) Roberts, S.; Biggadike, K.; Borthwick, A. D.; Kirk, B.; In *Topics in Medicinal Chemistry*; Leeming, P. R. Ed.; Royal Society of Chemistry: London; 1988. (d) Saunders, J.; Cameron, J. M.; *Med. Res. Rev.*; **15**, (1995), pp 497.
- [13] Zineb RAHMANI et Ibtissem BELLAOUEUR.; Etude Des activités anti-oxydante ET antimicrobienne de quelques dérivés carbonucléosidiques, Master Académique, Université Kasdi Merbah-Ouargla,2016,pp3;7
- [14] (a) Vince, R.; Hua, M.; Brownell, J.; Daluge, S. M.; Lee, F. C.; Shannon, W. M.; Lavelle, G. C.; Qualls, J.; Weislow, O. S.; Kiser, R.; Canonico, P. G.; Schultz, R. H.; Narayanan, V. L.; Mayo, J. G.; Shoemaker, R. H.; Boyd, M. R.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*; **156**, 1988, pp 1046. (b) Vince, R.; Hua, M. J.; *Med. Chem.*; **33**, 1990, pp 17. (c) Vince, R.; *Nucleic Acids Symp. Ser.*; **25**, 1991, pp 193. (d) Parker, W. B.; Shaddix, S. C.; Bowdon, B. J.; Rose, L. M.; Vince, R.; Shannon, W. M.; Bennett, L. L.; *Antimicrob. Agents Chemother.*; **37**, 1993, pp1004
- [15] C. Larive, Ecole nationale des ponts et chaussees, (1997).
- [16] J. Hladik; M. Chrysos; P.-E. Hladik.L.U. Ancarani, *Mécanique*

- quantique*, Masson, **1997**.
- [17] E. Cancès; C. Le Bris.Y. Maday, *Méthodes mathématiques en chimie quantique. Une introduction*, Springer Science & Business, **2006**.
- [18] L.R. Domingo; E.Chamorro.P.Perez, *J.Org. Chem.* 73 4615.
- [19] A.D. Becke, *The Journal of Chemical Physics.* 98 (**1993**) 5648.
- [20] C. Lee; W. Yang.R. Parr, *Phys. Rev. A.* 38 (**1988**) 3098.
- [21] P. Hohenberg.W. Kohn, *B864.* (**1964**).
- [22] W. Kohn, *phys. Chem.* 100 (**1996**) 12974.
- [23] .H. Andrews, *Physical Review.* 36 (**1930**) 544.
- [24] I. Bremner, *The American journal of clinical nutrition.* 67 (**1998**) 1069S.
- [25] N.L. Allinger, in: V. Gold, D. Bethell (Eds.), *Advances in Physical Organic Chemistry*, Academic Press, (**1976**), p. 1.
- [26] A.Y.Meyer and R.F.Forrest, *J.Am.Chem.Soc.*(**1981**), 103, 4664.
- [27] N.L. Allinger, *Journal of the American Chemical Society.* 99 (**1977**) 8127.
- [28] A. Hocquet.M. Langgård, *Molecular modeling annual.* 4 (**1998**) 94.
- [29] P.K. Weiner.P.A. Kollman, *Journal of Computational Chemistry.* 2 (**1981**) 287.
- [30]] J. Smith.M. Karplus, *Journal of the American Chemical Society.* 114 (**1992**) 801.
- [31]] T.A. Halgren, *Journal of computational chemistry.* 17 (**1996**) 490.
- [32] A.K. Rappe; C.J. Casewit; K.S. Colwell; W.A. Goddard.W.M. Skiff, *Journal of the American Chemical Society.* 114 (**1992**) 10024.
- [33] N. Melkemi and S. Belaidi, *Structure-Property Relationships and QSAR Modeling of Detoxication Properties of some 1,2-Dithiole-3- thione Derivatives*, *International journal of chemical research* vol 4, pp. 134-139(**2012**).
- [34] Hugo Kubinyi, Gerd Folkers, Yvonne C. Martin, *3D QSAR in Drug Design* Springer,(**1998**).
- [35] Abhilash Thakur. Mamta Thakur, *Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding Affinity*, 3rd International conference on Medical, Biological and Pharmaceutical Sciences, (2013).
- [36] HyperChem help
- [37] Ovidiu Ivanciuc, *3D QSAR MODELS*, Department of Organic-chemistry, Faculty of Chemical Technology University "Politehnica" of Bucharest, Romania.
- [38] Y. Cohen, *Pharmacologie moléculaire*, Masson, (**1978**).
- [43] Walid Boussebaa, *Contribution à l'étude antioxydante et l'étude de structure-activité de quelques derives dithioliques*, université kasdi merbeh ouargla, Département sciences de matière, 2012, p64.
- [44] The Danish Environmental Protection Agency, *Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) and pesticides*, pesticides Research No. 94 (**2004**).

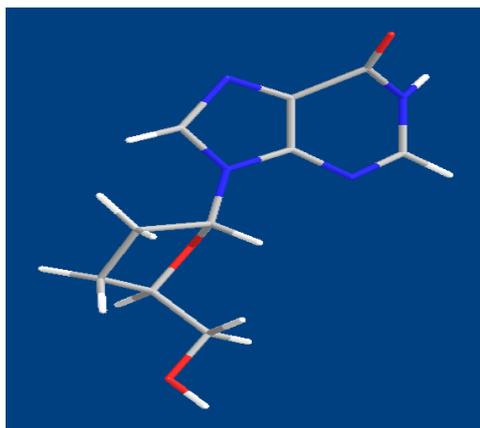
قائمة المواقع الإلكترونية

- [39] site internet, formules-physique.com
- [40] <http://www.chemspider.com/Chemical-structure.10371803.html?rid=7b5730f3-e238-4055-ad43-edd7dcb3ba3a>
- [41] <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.45864.html?rid=9971bc07-788f-41a5-962f-af4dfce8be33>
- [42] <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.390063.html?rid=ff4f1cb3-3592-4fe5-a637-6c5d1c25fe34>

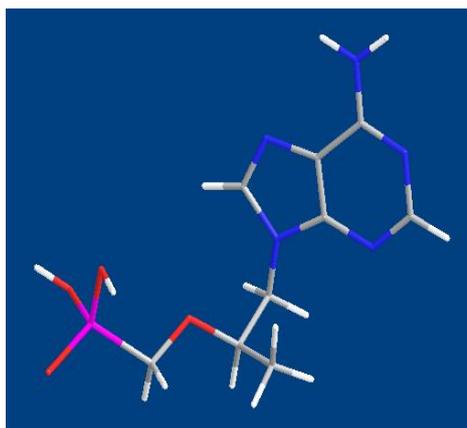
قائمة المراجع باللغة العربية

- [3] رشيدة زواري أحمد.; دراسة البرامترات المحبة للماء و الكارهة للماء على السطح المشترك (محب للماء/كاره للماء) للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16 ذرة، مذكرة لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء، جامعة ورقلة كلية العلوم و العلوم الهندسية قسم هندسة الطرائق، 2012، ص 28
- [4] كتاب الإنسان و الفيروسات، المؤلف أستريد هيئة أبو ظبي الطبعة الأولى 1433هـ 2012م. ص 15-17-39
- [6] منظمة الصحة العالمية و الإيدز و العدوى بفيروسه تموز/ يوليو 2016
- [7] كتاب قاموس الإيدز الطبى مرض العصر، فاروق مصطفى خميس، 1987، الطبعة الأولى، ص 6
- [9] كتاب الأدوية المضادة للفيروسات د.سفير حبيب جامعة دمشق كلية الطب البشري ص2، ص27-31

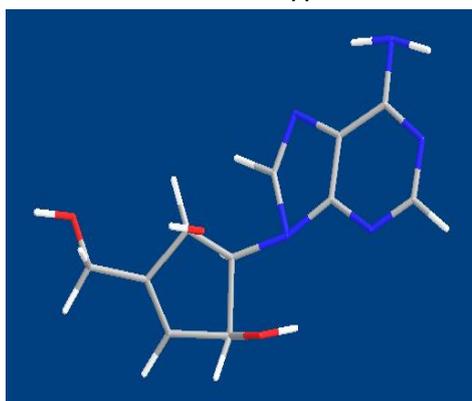
الملاحق



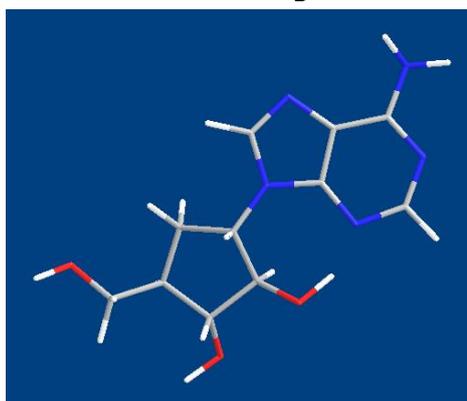
A



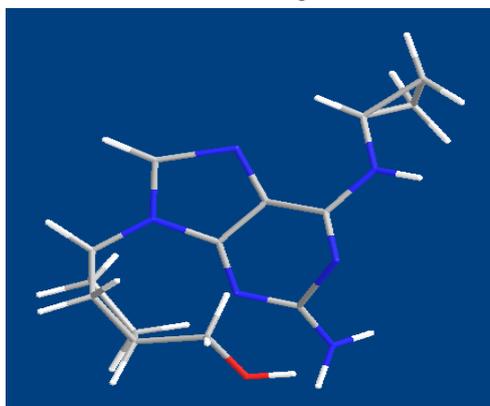
B



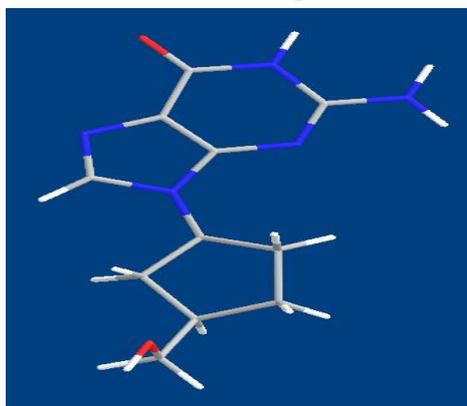
C



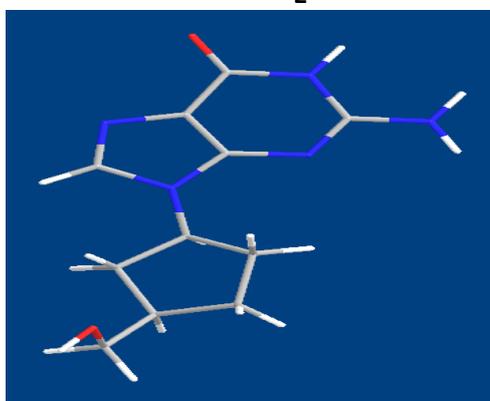
D



E



F



G

الجدول 10: الخصائص الفيزيوكيميائية

Aristeromycin	Carbovir	Abacavir	Neplanocin A	Neplanocin F	Tènofiovir	Didanosine	المركبات الخصائص
0.1±2.1	0.1±1.8	0.1 ± 1.7	0.1±1.9	0.1±1.9	0.1±1.8	0.1±1.8	الكثافة ³ g/cm ³
9	7	7	8	8	9	7	عدد H المستقبلة
5	4	4	5	5	4	2	عدد H المانحة
-1.02	-0.40	0.72	-0.31	-0.16	-1.71	-1.33	Log P
140	106	102	130	130	146	89	المساحة السطحية A ^{o2}
0.5 . 10 ⁻²⁴ ±23	0.5 . 10 ⁻²⁴ ±24.7	0.5 . 10 ⁻²⁴ ±30.1	0.5 . 10 ⁻²⁴ ±25	0.5 . 10 ⁻²⁴ ±25	0.5 . 10 ⁻²⁴ ±25.6	0.5 . 10 ⁻²⁴ ±22.7	الإستقطاب cm ³
7±107.6	7±85.1	7±80.2	7±96.9	7±96.9	7±90.3	7±79.2	التوتر السطحي dyne/cm
7±128.2	7±140.5	7±167.7	7±137.8	7±137.8	7±160.2	7±134.1	الحجم المولى cm ³