

جامعة قاصدي مرباح ورقلة
كلية الرياضيات وعلوم المادة
قسم الكيمياء



مذكرة مقدمة لنيل شهادة ماستر أكاديمي
في الكيمياء
التخصص: كيمياء تحليلية
من إعداد: بن دريغم مريم قطاف ربحانة
بعنوان

النمذجة الجزيئية لبعض المضادات الفيروسية باستعمال
العلاقة بنية- فاعلية (QSAR)

نوقشت علنا يوم: 2021/06/20

أمام لجنة المناقشة:

رئيسا	" ب "	أستاذ محاضر	حياة زروقي
مناقشا	" أ "	أستاذ محاضر	بلفار محمد الاخضر
مقرر	"أ"	أستاذ محاضر	رقية شربي
مساعد	" أ "	أستاذة مساعد	تخة مباركة

السنة الجامعية: 2021/2020



الهداء

الى شهداء فلسطين الابرار

الى والدي و والدي حفظهما الله تعالى

الى فلذات أجدادي الذين اسأل الله تعالى ان يجعلهم ذخرا للاسلام و المسلمين

الى زوجي الغالي رفيق دربي

الى اخواني واخواتي

الى كل الصديقات و من كانوا برفقتي و مصاحبتي

الى كل زميلاتي في العمل

الى كل من شجعني على المواصلة

الى كل من يفكر و يبحث لأرتقاء العلم في كل مكان

مريم





الهداء

الحمد لله ولي التوفيق والنعم، والصلاة والسلام على النبي الأكرم، صلوات ربي وسلامه عليه.

الحمد لله الذي أنار لي طريقي وكان خير عون في إتمام هذا العمل وأسأله أن يتقبله مني خالصا لوجهه الكريم. وبعد:

أهدي و يال قليل ما أهدي مقابل جزيل ما أعطى، أهديه عملي هذا وقد أهداني عمره وقوته وجهده وحبه، أقدم بين يديه ثمرة صغيرة يجنيها مقابل ما زرع وقدم "والدي حفظه الله لي "

ولا أنسى وكيف أنسى من كانت لي سندا وموجهة ومعلمة، من أحاطتني برعايتها، وغمرتني بحرصها، وإني لأجزم أني ما رأيت من خير طوال عمري إلا وتوسمت فيه دعوات "أمي "



إلى من ترعرعت في كنفها وعلمتني كيف الثبات مهما تغير الزمان مأمني وأماني، قنديل ظلامي "جدتي "

الى أختاي الغاليتين "فردوسي في الدنيا"، و"وهيبة الله لنا" أنما زهرات حياتي حماكما الله وافرحنا بكما.

إلى إخوتي الأعزاء "زكرياء" و"عمر الفاروق" عزوتي وسعادتي ودرعي في هذه الحياة في حلوها ومرها،



إلى رائحة من امي واسم آخر للحب، من تنصحنى حين أتوه، بوصلة القلب "خالتي عائشة"
"

إلى قطعة من قلبي موجودة في السماء، روح "جدي الطاهرة" وذكره الخالدة في ما حيت

إلى من اهدتني الدنيا صحبتهم وجمعتني بهن أجمل الصدف "صديقاتي" حبيبات قلبي
ادامكن الله إنارة عمتي.

إلى من شاركتني هذا العمل صديقتي الغالية "مريم بن دريغم"

إلى أساتذتي الكرام كل من يسروا وكان لهم الفضل في هذا المسير، من يوم دخلت طالبة
فتية، إلى يومنا هذا

إلى كل روح عانقتني بالحب والدعاء ومن رافقتني وشجع خطواتي التي غالبها الايام، إلى من
ساندني وقدم لي يد المساعدة ولو بكلمة الطيبة

إلى من سهر معي وكثيرا ما قاطعني لأطعمه مؤنسي وصديقتي الوفي "قطي سيزر"

إلى كافة "عائلي الكريمة" "وزملائي في العمل" وكل من يعرفني من قريب او بعيد..

فالحمد لله أولا وآخرا والشكر لأنفي الذكر فمن لم يشكر الناس لم يشكر الله.

ريحانة



شكر و عرفان

الحمد لله الذي أثار لنا درب العلم والمعرفة وأعاننا على أداء هذا الواجب ووقفنا إلى انجاز هذا العمل

نتوجه بجزيل الشكر والامتنان إلى كل من ساعدنا من قريب أو من بعيد على انجاز هذا العمل، وفي تذليل ما واجهناه من صعوبات، و نخص بالذكر الأستاذة المشرفة " رقية شرقي " التي أشرفت على هذا العمل، فكانت نعم المشرف ونعم النصوح وفقها الله لما يجب ويرضى.

كذلك نتقدم بوافر الشكر والعرفان إلى الأستاذة " تحة مباركة " التي لم تبخل علينا بتوجيهاتها القيمة ونصائحها الصائبة وصبرها معنا كانت عوننا لنا في إتمام هذا العمل وفقها الله لما فيه الخير من النجاح والتفوق.

. كما أقدم شكري إلى كل أعضاء لجنة المناقشة على قبولهم مناقشة المذكرة.

الاستاذ محمد الأخضر بلفار

الأستاذة حياة زروقي

و إلى الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفة إلى جميع أساتذتنا الأفاضل.

وإلى كل من ساعدنا في إتمام هذا العمل المتواضع ولو بكلمة طيبة وابتسامة صادقة.

إليكم كلكم أخلص التشكرات



المخلص:

من خلال هذه الدراسة واعتمادا على طرق النمذجة الجزيئية ، تمكنا من وضع قاعدة بيانات شاملة للخصائص الفيزيوكيميائية لـ 14 مركب مضادة لفيروس الجدي، ذات هيكل نكليوزيدي مشترك، وتشمل الخصائص البنية- فاعلية QSAR لهذه المركبات كالمساحة السطحية، الحجم المولي، طاقة التمي، الإنكسارية ، الإستقطابية ومعامل التجزئة logP التي تقيس القدرة الدوائية والفعالية البيولوجية للمركبات، بالإضافة إلى دراسة مستويات الطاقة HOMO و LUMO وكذا شحنة ذرات البنية الأساسية و طول روابطها وقيس زوايا الذرات المكونة لها 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. كما درسنا قاعدة ليبانسكي و استنتجنا ان كل المركبات تخضع للقاعة و تصلح ان تكون عقارا فمويا.

و أخيرا تحصلنا على معادلة و منحني انحدار $PIC50 = -3.466 + 12.577 * LE + 0.199 * NH$

الكلمات الدالة : قاعدة ليبانسكي - النمذجة الجزيئية HOMO - LUMO

Abstract:

Based on molecular modeling methods, we have developed a comprehensive database of the physical and chemical properties of 14 antiretroviral compounds, with a common Nexelial structure, including data on: Structural structures, inter-atomic bonding lengths, angle measures and structure characteristics data - QSAR efficacy of these compounds such as surface area, mole size, and potency energy. Anticorexia, polarizing, and Logp retailers that measure the pharmacokinetic capacity and biological efficacy of compounds, in addition to studying the energy levels of Humo and Lumoas well as the atoms that make up these compounds, which indicate the chemical efficacy of the studied medicines. The study also showed that measured values were affected when subrosters were changed from the roots in the New Zealand structure, which is the common factor and the infrastructure of those compounds, and therefore gave preliminary information in the case of the manufacture of another similar medicine We also studied the Libansky rule and concluded that all compounds are subject to the hall and are suitable as an oral drug.

And finally, we get an equation $PIC50 = -3.466 + 12.577 * LE + 0.199 * NH$

Keywords: Libansky rule, HOMO, LUMO, molecular modeling.

قائمة 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 MMFF94:	Modi fied Neglect of Diatomic Overlop Merck molecular force field
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
ΔE :	Ecart ènergètique
μ :	Moment dipolaire
3D	Trois Dimension
LLE	ligand-lipophilicity efficiency
LE	Lipophilic efficiency
NH	number of heavy atoms

قائمة الأشكال

الصفحة	العنوان	رقم الشكل
4	الهيكل العام للفيروسات	الشكل I-1
5	طفل مصاب بمرض الجدري	الشكل I-2
8	أمثلة على الكربونيكليوزيدات الطبيعية	الشكل I-3
8	أمثلة على الكربونيكليوزيدات الاصطناعية	الشكل I-4
9	طريقة تصنيع المشتق الكربونيكليوزيدي B	الشكل I-5
9	طريقة تصنيع المشتق الكربونيكليوزيدي C	الشكل I-6
10	طريقة تصنيع المشتق الكربونيكليوزيدي D	الشكل I-7
12	الهيكل العام لبعض الأحماض الأمينية	الشكل I-8
12	هيكل السكريات الخماسية	الشكل I-9
12	البنية المتماثلة للنيكليوزيدات	الشكل I-10
13	صورة للأونتوكافير التجاري (®Baraclude)	الشكل I-11
13	صورة للأباكافير التجاري (®Ziagen)	الشكل I-12
20	تفاعلات داخل الجزيئات بين الذرات المربوطة والغير مربوطة.	الشكل II-1
26	توضيح للمدارات الجزيئية HOMO و LUMO	الشكل II-2
34	يمثل واجهة برنامج	الشكل III-1
37	البنية الأساسية المتماثلة للنيكلوزيدات	الشكل III-2
38	أعمدة بيانية تمثل المسافات بين الذرات البنية الأساسية للكربونيكليوزيدات	الشكل III-3

39	أعمدة بيانية تمثل زوايا ذرات البنية الأساسية للكربونيكلويزيدات	الشكل III-4
39	أعمدة بيانية تمثل شحنة ذرات البنية الأساسية	الشكل III-5
41	البنية الأساسية المتماثلة للنيكلويزيدات	الشكل III-6
44	أعمدة بيانية تمثل قيم طاقة HOMO LUMO	الشكل III-7

قائمة الجداول

الصفحة	العنوان	رقم الجدول
6	مراحل تطور مرض الجدري	الجدول 1:
10	بعض الخصائص الفيزيوكيميائية لبعض المشتقات الكربونيكليوزيدية المحضرة مخبريا.	الجدول 2:
11	المعاملات المشتركة للكربونيكليوزيدات « B ,C et D »	الجدول 3.أ:
34	المركبات الكربونيكليوزيدية	الجدول III 1-
37	قيم المسافات بين الذرات للبنية الأساسية للكربونيكليوزيدية بالانغستروم	الجدول III 2-
39	قيم زوايا الذرات للبنية الأساسية للكربونيكليوزيدية	الجدول III 3-
40	قيم و شحنة ذرات للبنية الأساسية للكربونيكليوزيدية	الجدول III 4-
41	الجدور الثلاث للمركبات المدروسة	الجدول III 5-
42	قيم طاقة HOMO LUMO	الجدول III 6
45	نتائج العلاقة بنية فاعلية QSAR للمركبات المدروسة بطريقة MM+	الجدول III 7-
47	معايير Drug-likeness للمركبات المدروسة	الجدول III 8-

الفهرس

الصفحة	العنوان
I	تشكرات
II	الإهداء
IV	الملخص
V	Rèsume
VI	قائمة الإختصارات
VII	قائمة الأشكال
X	قائمة الجداول
XI	قائمة المعادلات
XII	الفهرس
1	المقدمة العامة
4	مقدمة
4	تعريف الفيروسات
4	التركيب الكيمياءى للفيروسات
5	تعريف الفيروس الجدري
5	آلية الانتقال (العدوى)
6	العامل المسبب للجدري وكيفية انتشاره داخل الجسم
6	علامات وأعراض المرض
6	الأنواع شديدة الخطورة من المرض
6	الجدري النزفي (Hemorrhagic)
6	الجزر الخبيث (Malignant)
7	الوقاية من الجدري
7	الوقاية قبل التعرض للفيروس
7	الوقاية بعد تعرض للفيروس
7	العلاج
7	الحرب البيولوجية (من التاريخ):
7	المضادات الفيروسية
7	الهدف من استخدام المضاد للفيروسات

8	المركبات الكربونيكليوزيدية والنيكليوزيدية
8	المركبات الكربونيكليوزيدية
8	تحضير المشتقات الكربونيكليوزيدية
9	تحضير الكربونيكليوزيد B
9	تحضير الكربونيكليوزيد C
9	تحضير الكربونيكليوزيد D
10	الخصائص الفيزيوكيميائية للمشتقات الكربونيكليوزيدية
11	دراسة قابلية نوبان المشتقات الكربونيكليوزيدية
11	الخصائص العامة للمشتقات الكربونيكليوزيدية
11	دراسة قابلية نوبان المشتقات الكربونيكليوزيدية
11	المركبات النيكليوزيدية
11	تصنيع النيكليوزيدات
13	الخصائص العامة للمركبات النيكليوزيدية
13	تأثير المثبطات النيوكليوزيدية لإنزيم النسخ العكسي
13	بعض استخدامات مشتقات الكربونيكليوزيدات ونيكليوزيدات في الأدوية
18	مقدمة
18	تعريف النمذجة الجزيئية
18	طرق النمذجة الجزيئية
18	ميكانيكا الكم MQ
20	المبدأ الأساسي لميكانيكا الكم
21	الميكانيكا الجزيئية MM
21	إستخدامات وامكانيات الميكانيكا الجزيئية
21	الطاقات الميكانيكا الجزيئية
22	تطبيقات الميكانيكا الجزيئية
22	حقول القوى
23	مجالات القوة الأكثر شيوعا
23	الديناميكا الجزيئية
24	المبدأ الأساسي للديناميكا الجزيئية
24	إنجاز (أو تطبيق) حساب DM

25	العلاقة بنية فاعلية QSAR
26	بعض خصائص الـ QSAR
26	طاقات المدارات الجزيئية الحدودية LUMO-HOMO
26	مبدأ نظرية المدارات الجزيئية الحدودية OMF
27	*تأثير البدائل على المدارات الحدودية
27	*تأثير البدائل المقبولين
27	6.II مجالات وتطبيقات النمذجة الجزيئية
28	7.II محدودية النمذجة الجزيئية
	الفصل الثالث
34	III-1 الوسائل و البرامج المستعملة
34	III-1-1 جهاز محمول
34	III-1-2 برنامج Hyper Chem
34	III-1-3 طريقة العمل
34	III-2 قاعدة البيانات
35	III-3 دراسة الخصائص البنيوية للكربو نيكلوزيدات
40	III-4 اثر المستبدلات على النواة الكربونيكلوزيدية
43	III-4-2 نتائج طاقة HOMO LUMO و الفرق بينهما وعزم ثنائي القطب موضحة بالجدول و الاعمدة
45	III-5 نتائج العلاقة بنية - فاعلية QSAR للمركبات المدروسة
46	III-6 تحليل الخصائص شبه الدوائية
46	III-6-1 قاعدة ليبانسكي
48	III-7 دراسة العلاقة الكمية بين البنية و النشاط

مقدمة عامة

مقدمة عامة:

منذ القدم والإنسان يحاول فهم التغيرات التي تطرأ على ما يحيط به، وكان هذا الفهم يشوبه النقص والغموض واسئلة مطروحة، فسعى الى ازالة هذه الشوائب والتساؤلات بالبحث والتقصي، وبذلك تم فتح آفاق مجالات ومجموعة من العلوم من بينها علم الكيمياء، وهو العلم الذي يبحث في دراسة المواد من حيث تركيبها وخواصها وتفاعلاتها مع بعضها لإنتاج مواد جديدة.

سهلت الكيمياء الطريق أمام التقدم وأصبحت من أهم العلوم التي تعتمد عليها جلّ العلوم الاخرى، فعلى سبيل المثال علم الطب يعتمد اعتمادا كبيرا على الدواء الذي يتكون من مواد كيميائية، حيث اظهرت المركبات النيكلوزيدية التي لها تأثير كبير على مستوى المواد الوراثية مثل ADN او ARN أهمية كبيرة في العلاج الجيني. بحيث تتميز هذه المركبات بخواص كيميائية وفيزيائية تسمح لمعرفة أهميتها البيولوجية وكذا فعاليتها تجاه الامراض والفيروسات. [70]

من اجل ذلك تستخدم الكثير من التقنيات الكيميائية والتقنية، وايضا الكيمياء الحاسوبية الجديدة لدراسة الأدوية المستخدمة لعلاج الأمراض والفيروسات وتأثيراتها الحيوية.

تعد الكيمياء الحاسوبية من الفروع الكيميائية المعتمدة في اكتشاف الأدوية المناسبة لكل مرض، إذ أنها تستخدم محاكاة الحاسوب لحل العديد من المسائل الكيميائية وتمثلاً أيضاً إحدى فروع الكيمياء النظرية (الكمومية) التي تهدف الى ابتكار تقريبات رياضية فعّالة لحل مسائل الكيمياء النظرية بأسرع وقت وأقل تكلفة، وتم وضع الخوارزميات وبرامج حسابية تقوم بحساب خواص الجزيئات مثل الطاقة الكلية، التواترات، والفعالية الكيميائية وغيرها من الخواص الكمية. لا يمكن حل المسائل الكمومية المتعلقة بالجزيئات متعددة الذرات من الناحية التحليلية الا أنها عادة ما تكمل النتائج الحسابية للمعلومات التي تم الحصول عليها عن طريق التجارب الكيميائية.

ولمعرفة العلاقة بين التجارب الكيميائية والمسائل الكمومية لجأ الكيميائيون الى التجارب النظرية والتي تدعى ايضاً بالنمذجة الجزيئية، وهي تقنية جديدة لنمذجة الهياكل الجزيئية للمركبات المعقدة وخاصة الأدوية، حيث تمكن نمذجة الجزيء بواسطة جهاز الحاسوب لإعطاء معلومات حول هندسة وشكل الجزيء وبعض الخصائص الفيزيوكيميائية (الاستقطابية وحجم الجزيء وغيرها) إضافة الى ذلك تحديد بنية وطاقة الجزيئات وفعاليتها المستعملة في ميدان الكيمياء العضوية والصيدلية، ولاستعمال هذه التقنية بشكل ناجح وجيد يجب فهم البرامج المتوفرة واللازمة في الحاسوب ومعرفة كيفية استخدامها من اجل الوصول الى نتائج دقيقة ومقارنتها مع المعطيات الاولية. [43]

تعتبر النمذجة الجزيئية على أنها تطبيق للأساليب النظرية والحسابية معاً لحل المشاكل التي تنطوي على البنية الجزيئية والتفاعل الكيميائي والنشاط البيولوجي [45]، ونتيجة مما سبق ذكره نجد أن اجتهاد الباحثين والكيميائيين النظريين جعلهم قادرين على التنبؤ والتأكيد أو إعادة دراسة وتفسير التجربة بواسطة النمذجة الجزيئية خاصة بعد تطوير العتاد والموارد الحاسوبية التي تلعب دور فعال ومهم لصالح الكيمياء النظرية وتطبيقاتها. [43]

تطرقنا في موضوعنا هذا على النمذجة الجزيئية لبعض المضادات الفيروسية باستعمال علاقة QSAR-بنية-فاعلية، أين عرجنا فيه على فيروس الجدري الذي كان وباء عالمي أودى بحياة الكثيرين تجدد العالم لمحاربته ووصل في الأخير للقاح والمضادات التي ادت الى انحصاره وندرته في اليوم الحالي،

ونظراً لأهمية الموضوع والرؤى الجديدة التي يتضمنها ارتأينا أن نضع بين أيديكم هذا البحث المتواضع الذي يتضمن في طياته ثلاث فصول، حاولنا المرور فيها بكل ما يخص بالموضوع وهي معنونة كالآتي:

○ **الفصل الأول:** بعنوان المركبات النيكلوزيدية المستعملة في علاج فيروس الجدري تطرقنا فيه لشرح المفاهيم الأساسية وكان عبارة عن دراسة فيروس الجدري وآلية انتقاله والعامل المسبب للجدري وكيفية انتشاره داخل الجسم، علامات وأعراض وأنواع هذا المرض وكيفية الوقاية منه وعلاجه. وتكلمنا أيضاً فيه عن المضادات الفيروسية والهدف من استخدامها، وقد تضمن بحثنا كذلك المركبات الكربونيكليوزيدية والنيكلوزيدية وكيفية تحضيرهما وخصائصهما وبعضاً من استخداماتهما في مجال الأدوية.

○ **الفصل الثاني:** اخذ عنوان النمذجة الجزيئية تناولنا فيه دراسة النمذجة الجزيئية وأين تكمن استخداماتها وامكانياتها ومحدوديتها وكل ما يخص النمذجة الجزيئية.

○ **الفصل الثالث:** كان بعنوان نتائج ومناقشة النتائج جاء فيه البرامج والوسائل المستعملة وحساب بعض الخصائص للمركبات المدروسة في هذا البحث.

الفصل الأول

1- المقدمة :

الفيروسات جسيمات دقيقة للغاية في أحجامها المختلفة وتتنوع في أشكالها، منها أنواع قد تتسبب بالأمراض الفيروسية للإنسان أو الحيوان أو النبات، ومنها أنواع لا علاقة لها بذلك مطلقاً ومع وجود أنواع مختلفة من الأمراض الفيروسية يبقى السؤال مطروحاً كيف نفهم سلوكيات الفيروسات؟ وما تسببه من أمراض؟ وللإجابة عن هذه التساؤلات وغيرها حول الفيروسات يجب فهم تركيبها ومعرفة عناصر قوتها وأيضاً أماكن ضعفها وعجزها.

كلما تقدم العلم في فهم تفاصيل هذه الجوانب كلما توسعت آفاق الفرص التي يمكن للباحثين العمل فيها لاكتشاف وسائل علاجية ولقاحات مناسبة لها للحد من تكاثر الفيروس أو القضاء عليه.

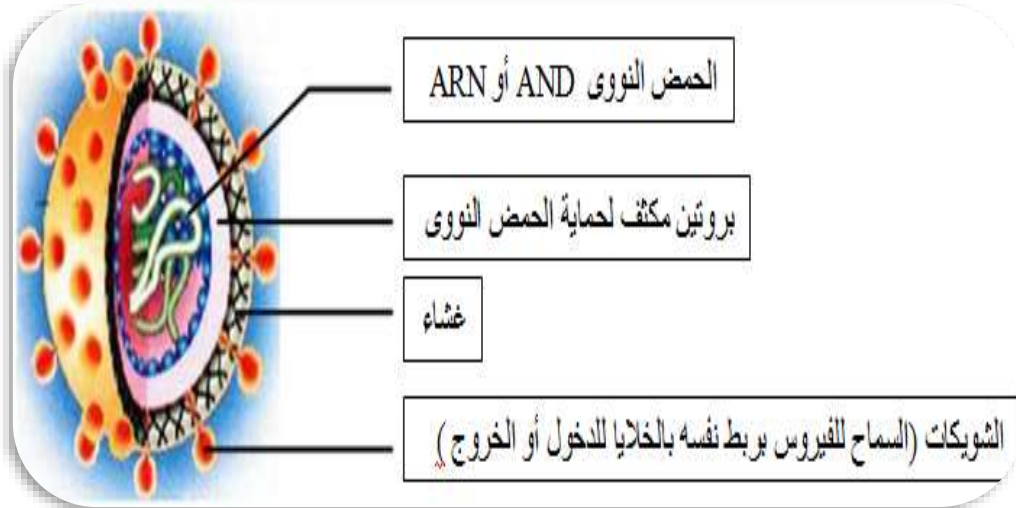
1-2- تعريف الفيروسات :

أصل كلمة "فيروس" هو لفظ لاتينية «VIRULENTES» بمعنى سمّ، وهي كائنات بيولوجية بسيطة كأشد ما تكون البساطة، قياساً إلى قدرتها المذهلة على التكيف. أول من أدلى بتعريفها هو اندريه لوف، [1] وهو طفيلي يتواجد داخل الخلايا يمكن أن يتضاعف فقط في الخلية المستهدفة حيث يتكون من وحدات تحتوي على عوامل وراثية مكونة من حمض نووي ADN وARN 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. [2]

1-2-1- التركيب الكيميائي للفيروسات:

تتكون معظم الفيروسات من جزء مركزي مؤلف من ADN أو ARN وغلاف بروتيني (كابسيد) الذي يغطي المادة النووية ويحميها، ثم يأتي غلاف لبدي الذي يغطي الغلاف البروتيني (هيكل يحيط ويحمي كل المواد الجينية للفيروس، ويتركب من وحدات بروتينية عديدة).

يشكل البروتين نسبة عالية من مكونات الفيروس لأنه يكون وحدات الغلاف البروتيني الذي يحيط بالحمض النووي، كما أنه يوجد بعض الفيروسات الحيوانية تحتوي على جزيئات من الدهون تدخل في تكوين الغشاء الذي يحيط بالغلاف البروتيني للفيروس. توجد الكربوهيدرات في جميع أنواع الفيروسات في صورة ريبوز أو دياكسي ريبوز تتجلى أهميته بأنه يدخل في تكوين الحمض النووي. [1]



الشكل I-1: الهيكل العام للفيروس

إن تكاثر الفيروسات يحدث في قلب الخلية، حيث تدخل الجزيئة الوبائية أو الفيرون "Virion" (الفيروس الذي يمتلك مادة وراثية ويبحث عن الخلية، الخلية الام 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، فتنتج إنتاج عدد هائل من الجزيئات الوبائية التي ستنتقل بدورها إلى خلايا أخرى فتسبب لها العدوى. [3]

I-3-تعريف الفيروس الجدري :

الجدري هو مرض معد ومشوه وقد يكون مميتا ينتقل من شخص الى آخر يسببه فيروس يدعى فارويولا «Variola» من بين الأعراض التي يتميز بها هذا المرض: الطفح الجلدي بشكل فقاعات سوداء مليئة بسائل كدر.

في الماضي قبل تطوير التطعيم ضد الجدري كان هذا المرض منتشرًا في جميع أنحاء العالم، وتميز كمرض موسمي يكون شائعًا أكثر في فصل الشتاء وبداية فصل الربيع.

في الوقت الحاضر وبسبب انقراض هذا الفيروس لا نرى إصابات بهذا المرض بصورة طبيعية، حيث تم التغلب عليه نتيجة حملة عالمية من التطعيم بدأت عام 1967 تحت مراقبة الصحة العالمية (WHO) وقد عُرف أن آخر مريض أصيب بمرض الجدري كان في عام 1977 في الصومال (أفريقيا)، تم القضاء عليه عام 1980 في جميع الدول. [4،5]



الشكل I-2: طفل مصاب بمرض الجدري

I-3-1-آلية الانتقال (العدوى) :

مرض الجدري هو مرض معد ينتقل من إنسان الى آخر، وينتقل الفيروس من خلال استنشاق قطرات صغيرة من اللعاب التي تنتشر من فم المريض في الهواء مثل: الانفلونزا، او من خلال الاتصال المباشر مع المريض ومحيطه، وتتسرب الى جسم الانسان عن طريق الجيوب المخاطية في الفم والأنف والعيون.

العدوى بالمرض عن طريق الشخص المريض ممكنة بعد ظهور الطفح الجلدي فقط عن طريق هذا المريض، يكون خطر العدوى كبيرا في 7—10 أياما الأولى من موعد ظهور الطفح الجلدي لأنه في هذه الفترة يتواجد الفيروس في لعاب المريض بكمية عالية مع تكون دمامل قاتمة. [4،5،6]

I-3-2-العامل المسبب للجدري وكيفية انتشاره داخل الجسم :

يتسبب فيروس الجدري في حدوث مرض الجدري وهو فيروس كبير نسبيا (كبير الحجم يحتوي على حمض نووي ADN). ينتشر بعد تسرب الفيروسات عن طريق الجيوب المخاطية للفم والأنف والعيون.

تترسخ في هذه الجيوب وتنتقل منها الى الغدد اللمفاوية القريبة حيث تتكاثر بها من الغدد اللمفاوية ينتشر الفيروس الى الدم (تكون في اليوم الثالث او الرابع من العدوى) ويستقر في الطحال وفي نخاع العظام حيث يتكاثر مرة أخرى بدون ظهور أعراض جانبية، في اليوم الثامن للعدوى ينتشر الفيروس الى الدم مرة أخرى مع ظهور الحرارة ويستقر الفيروس داخل كريات الدم البيضاء في الأوعية الدموية.

ثم ينتشر من الأوعية الدموية الى الطبقة الجلدية الخارجية ويحدث تلوثات يرافقها تورم وظهور فقاعات على سطح الجلد. [7]

I-3-3- علامات وأعراض المرض :

تبدأ أعراض الجدري كمرحلة أولية بحمى شديدة وشعور بالإرهاك والتقيؤ، الام في العضلات، الصداع، آلام الظهر، تأتي بعد اثنا عشر يوما من التعرض للفيروس.

وفي المرحلة الموالية تكون بعد أربعة عشر يوما من الإصابة يظهر طفح جلدي بشكل بقع حمراء مسطحة التي تصبح فقاعية بعد يوم أو يومين.

بعد ستة عشر يوما من يوم التعرض للفيروس تتلوث هذه الفقاعات وتصبح مستديرة وقاسية.

وفي المرحلة الأخيرة التي تكون بعد اثنين وعشرين يوما من التعرض تظهر دماملم تصبح بعد أربع اسابيع ندوب في الأماكن المصابة. [4،8،9]

نلخص ذلك في الجدول التالي:

الجدول 1: مراحل تطور مرض الجدري

الأيام	0	12-10	14-12	16-14	22-20	من اليوم 22 وما بعد
تطور المرض	التعرض للفيروس	ظهور العلامات الأولى	ظهور الطفح الجلدي الأول	تلوث الفقاعات	ظهور الدامل	سقوط الدامل وظهور الندب

I-3-4- الأنواع شديدة الخطورة من المرض: [9]

I-3-4-1- الجدري النزفي (Hemorrhagic):

تتميز بفترة حضانة أقل تصيب البالغين دون الأطفال وتسبب في الحمى والألم، تسرب ونزف الدم من خلال البثور التي ترافق المرض، والأغشية المخاطية في الجسم. كان المصابون بهذا الداء يموتون بعد أسبوع واحد فقط نتيجة تعرضهم لتسمم الدم الذي كان الجدري النزفي يتسبب به.

I-3-4-2- الجذر الخبيث (Malignant) :

يصيب الأطفال دون البالغين فترة حضانته قصيرة أيضا، كان يظهر على هيئة تقرحات ملساء تصيب سطح الجلد وغالبية حالات الإصابة بهتؤدي الى موت المصابين كذلك.

I-3-5- الوقاية من الجدري: [4،8،9]

I-3-5-1- الوقاية قبل التعرض للفيروس :

يعتبر التطعيم الفعال الذي تلقاه جميع السكان بصورة روتينية حتى قبل عشرين سنة أكثر الطرق فعالية للوقاية من هذا المرض.

I-3-5-2- الوقاية بعد تعرض للفيروس:

لا دواء لهذا المرض، لذلك فإن التطعيم هو الوسيلة الوحيدة المتوفرة لمحاربة الفيروس، تلقي التطعيم خلال الأيام الأولى بعد تعرض المريض المصاب قد يقلل هذا من خطورة المرض بشكل ملحوظ وحتى منعه إعطاء التطعيم والمتابعة الطبية لجميع الناس الذين لهم اتصالا مباشرا بالمرضى المصابين به، مما قد يمنع ذلك انتشار الفيروس.

I-3-6- العلاج :

لا يوجد علاج خاص، يتم علاج مرضى الجدري بالعزل الفوري والعلاج الداعم فقط. تعطى المضادات الحيوية عند ظهور تلوث جرثومي ثانوي فقط. بمأن العلاج داعما فقط، يمكن عزل المرضى في منازلهم وبذلك تفادي انتشار المرض. [4]

I-3-7- الحرب البيولوجية (من التاريخ):

يذكر أنه حتى في القرن الخامس عشر قد تم استعمال الجدري كسلاح بيولوجي على أيدي كورتيز عند احتلال المكسيك. في عام 1763 استعملت القوات البريطانية في أمريكا فيروس الجدري كسلاح بيولوجي ضد الهنود الحمر، وقد أخذ قائد القوات البريطانية بطانيتين ومنديل ملوَّتين من مرضى الجدري وأرسلها بشكل هدية إلى زعماء الهنود الحمر، نتيجة لذلك انتشر وباء أدى إلى قتل ما يزيد على 50 % من السكان المحليين. عند انتشار استعمال التطعيم بصورة واسعة النطاق انخفضت بصورة ملحوظة جاذبية استعمال الجدري كسلاح بيولوجي، ولك، من المعروف أنه قبل الحرب العالمية الثانية وخلالها تزود الجيش الياباني بفيروس هذا المرض في إطار وحدة الحرب البيولوجية. في عام 1971 تم التوقيع على ميثاق نزع السلاح البيولوجي، مع ذلك من المعروف أن الاتحاد السوفياتي قد استمر بتطوير وإنتاج السلاح البيولوجي بالرغم من هذا الميثاق. وتوجد شهادات على أنه في بداية الثمانينات بدأ الاتحاد السوفياتي بخطة إنتاج وملاءمة فيروسات الجدري لاستعمالها كسلاح بيولوجي. وفي الوقت الحاضر يمكن التأثير على فعالية الفيروس كسلاح بيولوجي بواسطة إعطاء التطعيم السريع والفعال للسكان. [10،11]

I-4- المضادات الفيروسية :

هي نوع من الأدوية يستخدم لعلاج حالات الإصابة الفيروسية، تعمل عن طريق قتل أو منع قدرة الفيروس على التكاثر. [9]

I-5- الهدف من استخدام المضاد للفيروسات:

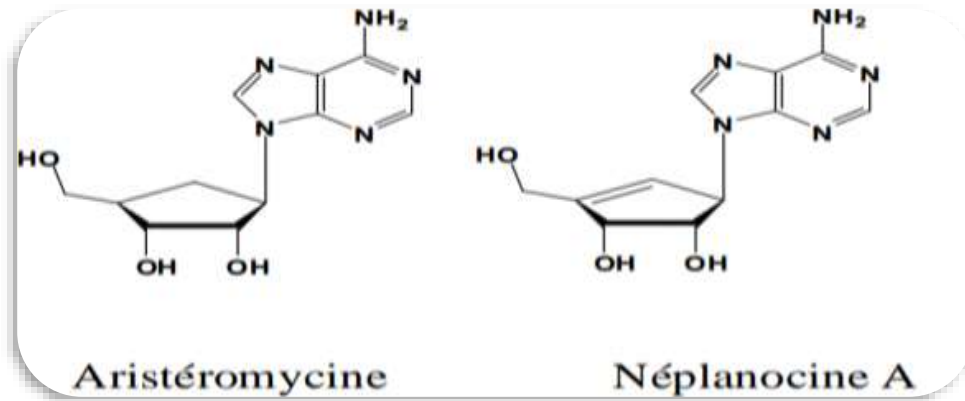
يمنع العدوى ويقوم بشفاء الخلايا المصابة أو يقلل ويخفف من حدة الأعراض لدى المصاب، ويخفض احتمالات تسبب المصاب بالعدوى للغير، ويقلل من مدة الإصابة للمريض. [12]

I-6- المركبات الكربونيكليوزيدية والنيكليوزيدية:

I-6-1- المركبات الكربونيكليوزيدية:

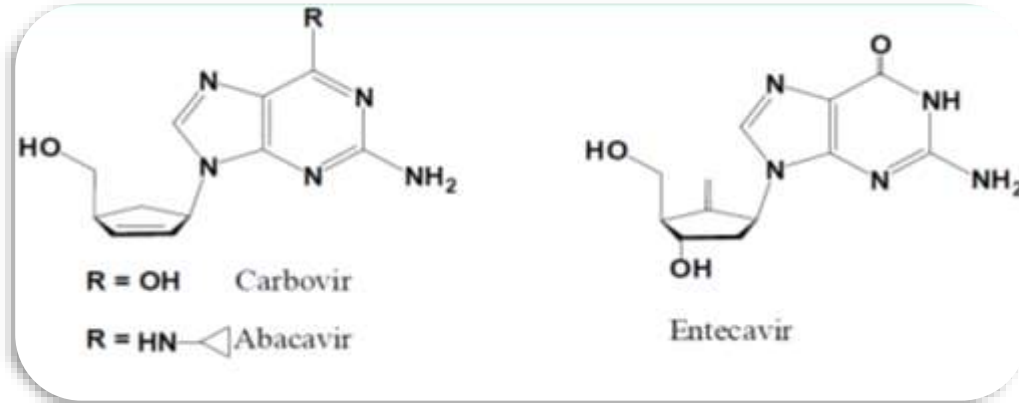
الكربونيكليوزيدات تعتبر من النيكليوزيدات التي تم فيها استبدال ذرة أوكسجين من حلقة الفوران بميثيلين [13]، وقد أدى استبدال الأوكسجين داخل حلقات من الريبوز مع الميثيلين في نظائرها النيوكليوزيدات الكربوكسيلية الى عدم وجود صلة بين القاعدة والسكر، مما يجعل هذه الجزيئات مقاومة للفسفوريلاز والتدهور الكيميائي او الانزيمي، وبالتالي لديها حياة اطول عندما تكون في البيئة المعيشية. [14]

تعد الكربونيكليوزيدات هي نظائر النيكليوزيدات حيث تختلف فيما بينها في جزء السكريدو/أو في القاعدة النيتروجينية، هذه الاختلافات الهيكلية والوظيفية يمكن أن تحسن الى حد كبير في الخصائص البيولوجية والدوائية [15]، يتم التعرف عليها من قبل نفس الانزيمات وهناك على وجه الخصوص الكربونيكليوزيدات الطبيعية مثل: الأريستيروميسين «Aristéromycine» و النيبلانوسين « Néplanocine » التي تشتهر بنشاطها الدوائي [13]، وهي ممثلة في الشكل I-3 ادناه:



الشكل I-3: أمثلة على الكربونيكليوزيدات الطبيعية

كما يمكن تصنيعها في المخابر مثل Carbovir و Abacavir كما يوضح في الشكل 4-I



الشكل 4-I: أمثلة على الكربونيكليوزيدات الاصطناعية

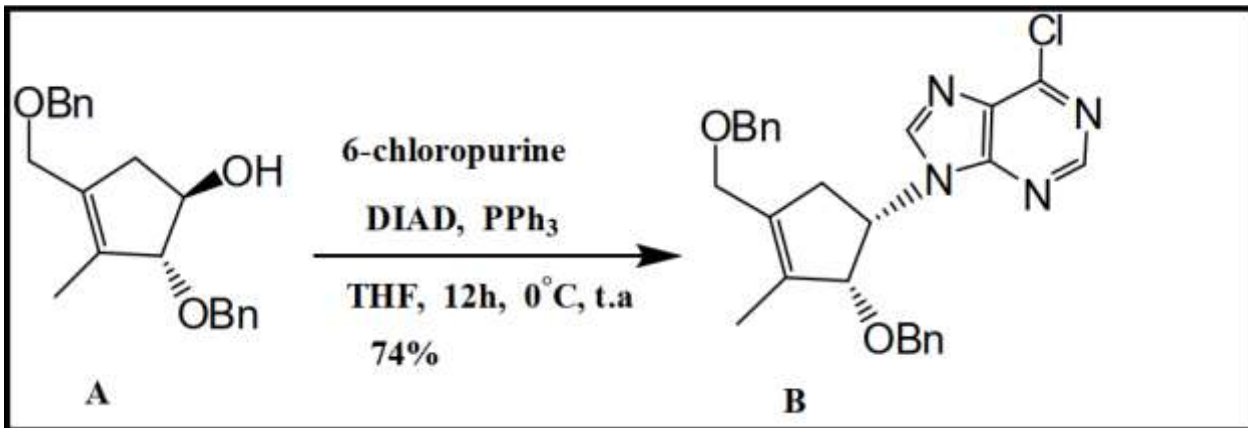
6-I-1-2-1- تحضير المشتقات الكربونيكليوزيدات: [16]

تم تصنيع مركبات الكربونيكليوزيدية لأول مرة في جامعة ايكس مارسيليا (فرنسا) .

6-I-1-2-1- تحضير الكربونيكليوزيد B:

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

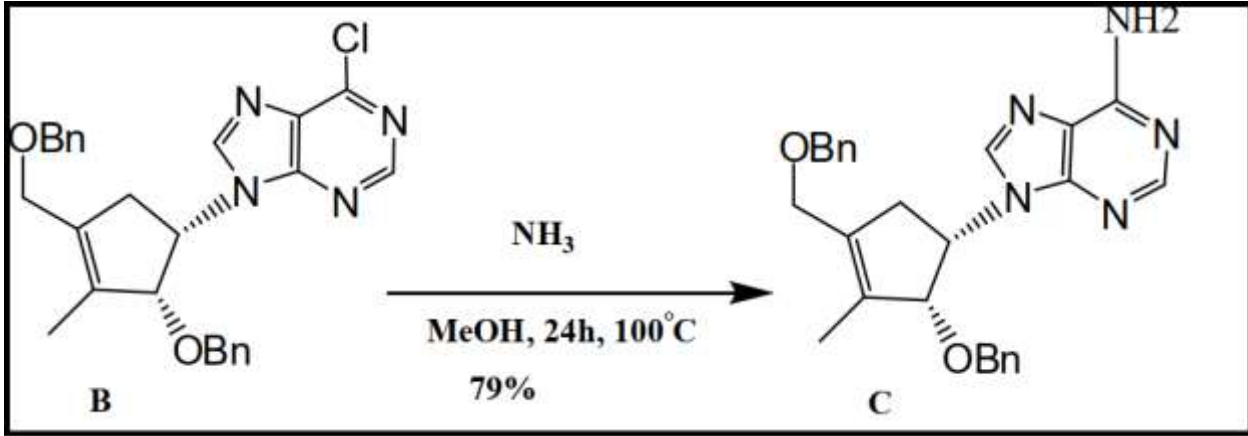
(6-Chloropurine, DIAD, PPH₃ و THF) أدى إلى المشتق الكلوري (B) مع مردود التفاعل 74%. (الشكل 5-I).



الشكل 5-I: طريقة تصنيع المشتق الكربونيكليوزيدي B

I-6-1-2-2-تحضير الكربونيكليوزيد C:

في وجود الميثانول والمركب B مع الأمونياك NH_3 يعطى المركب C الذي يحتوي على قاعدة الأدينين بمرودود 79%. (الشكل I-6).



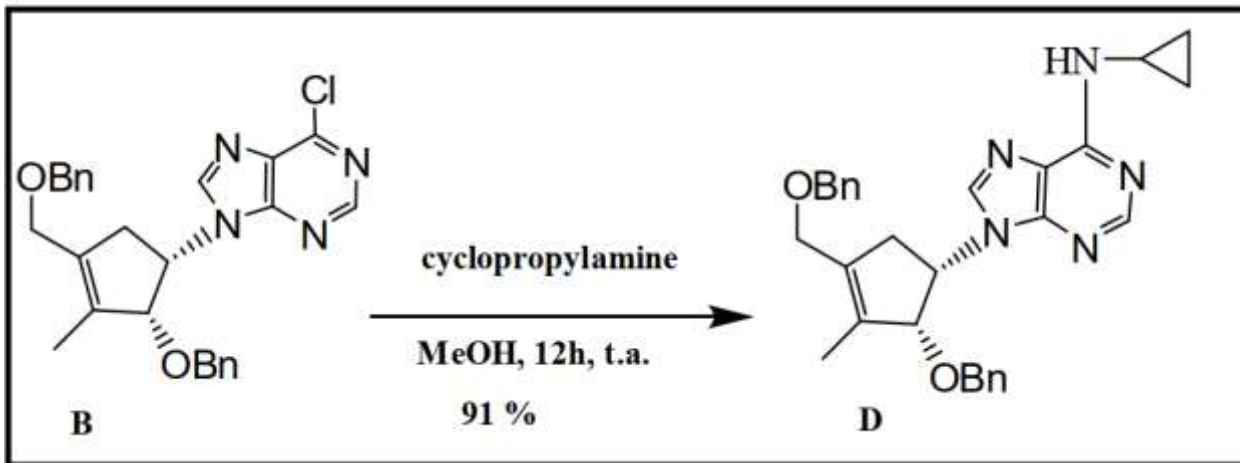
الشكل I-6: طريقة تصنيع المشتق الكربونيكليوزيدي C

I-6-1-2-3-تحضير الكربونيكليوزيد D:

يستبدل الكلور في القاعدة البيورينية ب Cyclopropylamine ليعطينا المركب D بمرودود جيد.

(7-I)

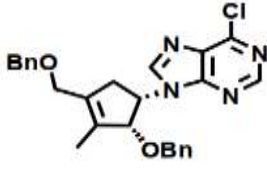
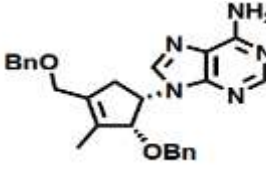
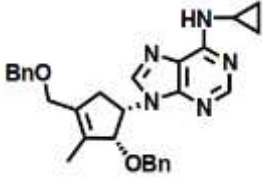
(الشكل)



الشكل I-7: طريقة تصنيع المشتق الكربونيكليوزيدي D

I-6-1-3- الخصائص الفيزيوكيميائية للمشتقات الكربونيكليوزيدية: [16]

الجدول 2: بعض الخصائص الفيزيوكيميائية لبعض المشتقات الكربونيكليوزيدية المحضرة مخبريا.

المركب	B	C	D
الصيغة الكيميائية	$C_{26}H_{25}ClN_4O_2$	$C_{26}H_{27}N_5O_2$	$C_{29}H_{31}N_5O_2$
البنية الكيميائية			
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)-9H-purin-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	بندقي

I-6-1-4- دراسة قابلية ذوبان المشتقات الكربونيكليوزيدية:

إن معامل التجزئة لجميع الكربونيكليوزيدات يتجاوز 1 لذلك فإن المركبات B، C و D قابلة للذوبان في الأكتانول (الدهون) وليس قابل للذوبان في الماء. يعتبر معامل التجزئة $(\log P = C_{octanol}/C_{eau})$ من أهم الخصائص الفيزيوكيميائية التي تعبر على ذوبان المادة وتقسيمها بين وسط عضوي (دهني) وآخر مائي. [16]

الجدول 3: المعاملات المشتركة للكربونيكليوزيدات « B ,C et D »

D	B	C	الكربونيكليوزيدات
3.84	4.23	3.24	Log P

I-6-2-المركبات النيكليوزيدية:

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. وهذان النوعان من الأحماض النووية يعتبر بوليميرات خيطية تتكون من وحدات تسمى النيكليوتيدات وهي تلك التي ترتبط مع بعضها بواسطة روابط الفوسفات ثنائية الاستر وتتكون النيكليوتيدات من جزئين هما: النيكليوزيدات ومجموعات الفوسفات.

ظهرت الأهمية البيولوجية للمركبات النيكليوزيدية في النصف الأول من القرن العشرين بسبب دورها في نقل المعلومات الوراثية وتصنيع البروتين، وقد أظهرت الكمية الهائلة من الأبحاث التي أجريت على مدى العقود الثلاثة الماضية تطبيقات النيكليوزيدات كمضادات للفيروسات. [17]

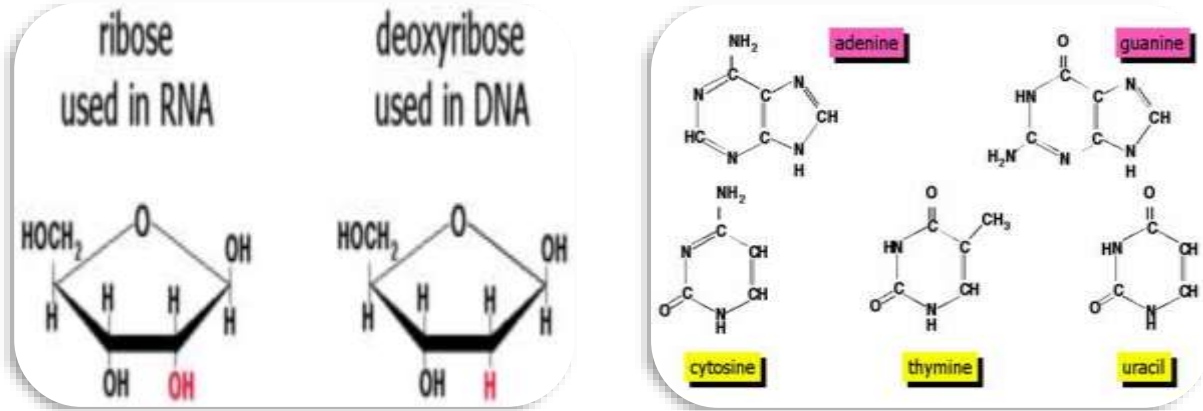
I-6-2-1-تصنيع النيكليوزيدات:

أي نيكليوزيد يتكون من وحدتين بنائيتين تتمثلان في قاعدة نيتروجينية وسكروريبوز.

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

ويحتوي كلا الحمضين 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-8)

ب-السكر الخماسي: ويوجد نوعان من السكر الخماسي أحدهما رايبوز ويوجد في حمض ARN و الآخر دي أوكسي ريبوز 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-9)

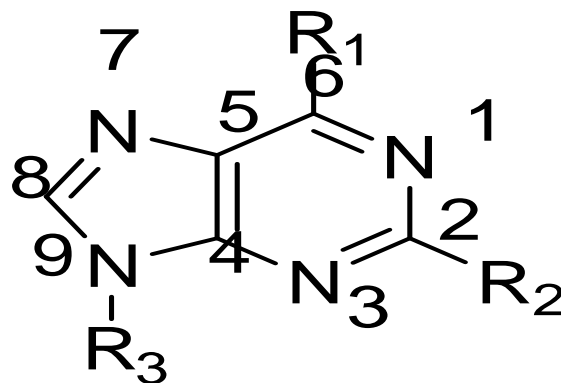


الشكل I-8: الهيكل العام لبعض الأحماض الأمينية

الشكل I-9: هيكل السكريات الخماسية

وترتبط القواعد النيتروجينية مباشرة بالسكر الخماسي برابطة جليكوزيدية من النوع بيتا مكونة النيكليوزيدات ثم ترتبط مع بعضها بواسطة مجموعة الفوسفات والتي ترتبط بالسكر الخماسي مكونة النيكليوتيدات. [3]

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



الشكل I-10: البنية المتماثلة للنيكليوزيدات

I-6-2-2- الخصائص العامة للمركبات النيكلوزيدية :

تتراوح قيمة استقطابيتها من 22.7 الى 30.1 cm³ أما التوتر السطحي فمن 79.2 الى 107.6 dyne/cm بينما تتراوح قيمة معامل التوزيع من 1.02- الى 0.72، كما تتراوح كثافة الادوية من المركبات النيكلوزيدية من 1.8 الى 2.1 g/cm³ وحجمها المولي من 128.2 الى 167.7 cm³، أما مساحتها السطحية من 89 إلى 146 A^{o2}. [20،19،18]

I-6-2-3- تأثير المثبطات النيوكليوزيدية لإنزيم النسخ العكسي :

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

I-7- بعض استخدامات مشتقات الكربونيكليوزيدات ونيكلوزيدات في الأدوية :

الأريستيرومييسين «L'aristéromycine» والنييلانوسين «lanéplanocine A» معروفان بنشاطهما الدوائي ضد السرطان وخاصة سرطان الدم، وهما يمثلان نشاطا عاليا للمضادات الحيوية ومضادات الأورام. [22،21]

الأنتوكافير «Entecavir» : تم تولىفه من طرف بيساتشي «Bisacchi» سنة 1997، وهو عبارة عن تناظر كربوكسي من 2-desoxyguanosine وهو فعال ضد فيروس الكبد VHB [23]، يتم تسويقه بواسطة اسم **Baraclude®**



الشكل I-11: صورة للأنتوكافير التجاري (Baraclude®)

الكاربوفير «Carbovir»: أبدى هذا الدواء الذي صنعه فينس في عام 1988، نشاطاً قوياً في المختبر ضد فيروس نقص المناعة البشرية عن طريق التثبيط الانتقائي لإنزيم النسخ العكسي، ولكن تمت إزالته من التجارب بسبب المشاكل الدوائية والسُمِّيَّة، لهدف البحث عن نظائر أقل سُمِّيَّة من الكاربوفير. [24]



الشكل I-12: صورة للأباكافير التجاري (Ziagen®)

الفصل الثاني

1-1- المقدمة :

مع تقدم طرق الحساب في البحوث النظرية بهدف التوصل الى نتائج دقيقة وفي وقت سريع وبطريقة سهلة، ومن هذا المنطلق تعتبر الكيمياء الحاسوبية الوسيلة الأكثر استعمالاً نظراً لدقة نتائجها، وتكمن أهمية الكيمياء الحاسوبية بانها متداخلة مع مختلف العلوم الأخرى، كتصميم الأدوية وعلوم المواد لدراسة النظم الجزيئية.

إن النمذجة الجزيئية هي مصطلح يجمع تقنيات مختلفة للوصف الجزيئي والكيمياء الحاسوبية تسمح بعرض ومحاكاة وتحليل وحساب وتجميع خصائص الجزيئات، كما تسمح بتحديد بنية وطاقة الجزيئات. [45] فما هي العلاقة بين الكيمياء الحاسوبية والبحاث النظرية؟

II-2- تعريف النمذجة الجزيئية :

تشمل جميع الأساليب النظرية والحاسوبية المستخدمة لنمذجة أو وصف سلوك الجزيئات، وتستخدم لحل المشاكل التي لها علاقة بالبنية الجزيئية والتفاعل الكيميائي قد تكون بطرق بسيطة وسريعة للغاية، أو على عكس ذلك قد تستغرق ساعات طويلة وطرق معقدة حتى وان كان ذلك على حاسوب متطور.

إن نمذجة الجزيئات بواسطة الحاسوب تستخدم على الأغلب وسائل رسومية متطورة كعرض بياني لهندسة أو شكل الجزيء، والذي بذلك يسهل بشكل كبير تحويل اعداد هائلة من الأرقام الى تمثيلات بيانية سهلة الدراسة.

اعتمدت الدراسات النظرية على مجموعة من الطرق والنظريات لتحليل وتفسير المسائل الكيميائية، تتوزع على حسب خصائص الدراسة المعتمدة فيها، ومن أبرز هذه الطرائق المعتمدة في الكيمياء الحاسوبية مثل طريقة الحل الشامل (ab-initio) وطرق الميكانيكا الجزيئية (MM) و(DFT) وغيرها من الطرق. [27,26,3]

II-3- طرق النمذجة الجزيئية :

II-3-1- ميكانيكا الكم (MQ):

تعتبر ميكانيكا الكم هي أساس الكيمياء لأنها تتعامل مع الجسيمات دون الذرية وكذلك الذرات والجزيئات والعناصر والمركبات والأنظمة الأكبر بكثير، على مستوى دون الذري لا توجد حدود بين الجسيمات والموجات، ففي الواقع يجب النظر الى كل من الجسيمات وخصائص الموجة في وقت واحد لنظام ما، فدراسة ميكانيكا الكم تجد انها تقودنا الى فهم المادة والكون خارج الادراك العام للمادة بحواسنا

العادية [28]، فهي تعتمد على حساب المدارات الجزيئية ومن بين الطرق الكمية البسيطة جدا نجد طريقة هيكل « Hückel » بحيث أنها لا تأخذ بعين الاعتبار إلا الإلكترونات (π)، وطريقة هيكل الموسعة ($E \cdot H \cdot T$) التي تهتم بكل الكثرونات التكافؤ $(\sigma + \pi)$. [26]

✓ تطورت هذه الأساليب مع تطور الحاسوب فأصبحت سهلة وبسيطة جدا ونميز لها 3 طرق: [29]

أ- *ab-initio* : هي من الطرق الكمية الأكثر تطورا تتم بحل معادلة شرودينغر لتحديد الدالة الموجية التقريبية للنظام المدروس، ويتطلب الحساب فيها مدة زمنية طويلة نستعمل معامل هاميلتوني « l'hamiltonien » وتطمح الى حل دقيق بهذا المعامل. [30،31]

ب- *نظرية الكثافة الوظيفية DFT*: تعرف بأنها حالة ينتج عن حلها دالة أخرى، وتعتبر الطاقة تابعة لدالة الكثافة [32،33]، تستخدم دالة الكثافة الإلكترونية أي التوزيع الإلكتروني المباشر بدلا من الدالة الموجية [34،35]، وتستند هذه النظرية (DFT) على الفرضية التي اقترحها توماس « Thomas » و« Fermi » التي تقول أن الخصائص الإلكترونية يمكن وصفها من حيث وظائف كثافة الإلكترون ومن خلال تطبيق العلاقات المناسبة على نظام إلكتروني متجانس. [36]

في عام 1964م تبنى كل من هونبرج « Hohenberg » و« Kohn » نظرية توماس وفارمي و أظهرها فيها ان هناك وظيفة وظيفية للطاقة $E[\rho(r)]$ مرتبطة بمبدأ التباين والذي يسمح بوضع أسس نظرية DFT ، وترتكز هذه الأخيرة على نظرية هونبرج-كون [39]، التي تثبت أن طاقة النظام في حالته الأساسية هي دالة للكثافة الإلكترونية في هذا النظام $\rho(r)$ ولا تتكون نظرية DFT في البحث عن دالة موجية معقدة [40]

يمكن التعبير عن الطاقة الأرضية $E[\rho(\vec{r})]$ لنظام ما بالمعادلة التالية:

$$E[\rho(\vec{r})] = T_s[\rho(\vec{r})] + J[\rho(\vec{r})] + E_{xc}[\rho(\vec{r})] + E_{Ne}[\rho] \rightarrow 1$$

حيث: [41]

$$T_s[\rho(\vec{r})] = \text{kinetic energy of non - interacting system}$$

(الطاقة الحركية للنظام غير تفاعلي)

$$J[\rho(\vec{r})] = \text{Electron - Electron repulsion energy (طاقة صد الإلكترون)}$$

$$E_{Ne}[\rho] = \text{External potential (كمون خارجي)}$$

$$E_{xc}[\rho(\vec{r})] = \text{Exchange - correlation energy functional}$$

(طاقة التبادل - الارتباط الوظيفية)

يتم حساب الدالة الوظيفية للترابط والتبادل $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ التي تحتوي على مجموعة من المعلومات التي لا يمكن الحصول عليها، بجمع كل من الدالة الوظيفية للترابط $E_c[\rho(\vec{r})]$ والدالة الوظيفية للتبادل $E_x[\rho(\vec{r})]$ على النحو التالي: [41]

$$E_{xc}[\rho(\vec{r})] = E_x[\rho(\vec{r})] + E_c[\rho(\vec{r})]$$

ج- الطريقة النصف التجريبية (semi-empirique):

تعتبر هذه الطريقة على أنها خليط من الطرق التي لها علاقة بالميكانيك الجزيئية وكيمياء الكم التجريبية، وبفضل استخدام هذا الأسلوب يوفر حل وسط بين السرعة الدقة. [42]

يتم فيها تقدير شروط الطاقة الأكثر صعوبة في الحساب من البيانات التجريبية وتستغرق وقتاً أقل للحساب [3]

تتضمن هذه الطريقة عدة حقول من بينها:

- ❖ MNDO : تتمثل في اهمال الفارق بين المدارات الذرية في الذرات المختلفة [43]، ويؤخذ بعين الاعتبار التناظر بين الالكترونات فيما بينها وبين الأزواج أيضاً. [44]
- ❖ CNDO : اقترحه بوبل وسيجال وسانترى في عام 1965، حيث لا تؤخذ بعين الاعتبار الا الالكترونات التكافؤ، ومن أجل دراسة البنية الالكترونية والفراغية للجزيء. [43]
- ❖ PM3: الطريقة التي اقترحها ستوارت عام 1989، لديها الكثير من النقاط المشتركة مع AM1 يمكننا بواسطتها حساب الخصائص البنيوية للطاقة الكلية وغيرها، وهي طريقة مطورة عن نموذج AM1 ومن أدق الطرق التي يتضمنها برنامج (hypechem) [45,1].
- ❖ AM1: كانت من اقتراح ديوار (Dewar) سنة 1985، جاءت بهدف القضاء على المشاكل التي كانت في طريقة MNDO، وتصحيح عيوبها وقد تحدد بعض الخصائص التي لا يمكن انشاؤها تجريبيا. [46,43]
- ❖ SM1 : أحدث طريقة اقترحت من طرف ديوار (Dewar) سنة 1933، وهي تشمل الارتباط الالكتروني [43]، كما أنها تحسب التكامل بين الكترنين بواسطة مجموعة أساس STO-3G القياسية [47]
- ❖ INDO: اقترحت سنة 1967 من بوبل بيفيريدج ودوبوش (Pople, Beveridge et al) وفيها يتم التمييز بين الحالات المفردة والحالات ثلاثية لنظام يحافظ على تكاملات التبادل [43]، يتضمن تكاملات التناظر الالكترونية أحادية بين المدار الذري من نفس الذرة. [48]

II-3-1-1-المبدأ الأساسي لميكانيكا الكم (MQ):

تتصف ميكانيكا الكم على أنها مجموعة من النوى الذرية التي تدور حولها الإلكترونات، يتم وصفها بوضوح من خلال احتمالها التواجد في نقطة ما، وتمثله وظائف موجة.

عند تطبيق قوانين الميكانيكا فإن موجة الإلكترونات تسمح بتحديد الحالة الإلكترونية للنظام الذري، والخصائص التي يمكن ملاحظتها في (الهيكلية، الهندسة والزوايا والاطوال.. الطيفية: ترددات الاهتزاز والأشعة فوق البنفسجية ، IR ، الطاقة: الاثارة....)

تم وضع الحساب الكمي عام 1925 من طرف Heisenberg و Jordan ، تم الانتهاء منه عام 1926 بواسطة شرودينغر ومعادلاته الشهيرة (2) والتي تسمح تشكيلتها أنه من الممكن وصف بدقة الطبيعة المجهرية للمادة. [29,43]

$$\hat{H}\psi = E\psi \rightarrow 2$$

حيث:

\hat{H} : l'opérateur hamiltonie

E : طاقة النظام

ψ : دالة الموجات المتعددة

n : الإلكترونات

يتم تحديد إجمالي هاميلتوني \hat{H} لجزء يشتمل على N نوية و n إلكترونات بواسطة مجموع 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 و أوبنهايمر [49]، وبالتالي فإن الاختلاف الكبير في الكتلة والسرعة الموجودة بين النوى والإلكترونات يمكن دراسة حركاتها بشكل منفصل، يمكننا بعد ذلك النظر في سلوك الإلكترونات في الجزيء على افتراض أن النوى تشغل مواقع ثابتة في الفضاء، ونتيجة ذلك هي معادلة شرودنغر الإلكترونية (3):

$$\hat{H}_{el}\psi_{el} = E_{el}\psi_{el} \rightarrow 3$$

يتضمن الهاميلتوني الإلكتروني ثلاث مؤثرات الأول يتعلق بالطاقة الحركية للإلكترونات، والثانية للتجاذب بين النوى والإلكترونات، وثالث يتوافق مع تنافر كولوم بين الإلكترونات. [43]

II-3-2- الميكانيكا الجزيئية (MM):

تستخدم الميكانيكا الجزيئية دائما لتنفيذ العمليات الحسابية على الأنظمة التي تحتوي على أعداد كبيرة من الذرات، في بعض الحالات يمكنها تقديم إجابات أكثر دقة حتى من الحسابات الميكانيكية .

ظهرت لأول مرة سنة 1930 [50]، لكنها تطورت في الستينات ومع تطوير أجهزة الكمبيوتر والتقدم في الأداء جعل من الممكن تحديد طاقة الجزيء وفقا للإحداثيات الذرية والبحث عن الحد الأدنى للطاقة. [51]

تعتمد تقنيات النمذجة القائمة على ميكانيكا الكم إلا أنها تعاني من عيب رئيسي وهو أنها مكلفة وتستغرق وقت من حيث الحساب، كما أنه ينطبق فقط على الأنظمة الجزيئية ذات الحجم المحدود وبالتالي الوقت اللازم يتناسب تقريبا مع الطريقة الرابعة في معالجة النظام بواسطة طرق ab-initio ففوة عدد الإلكترونات التي يحتوي عليها يمكن أن يثبت استخدام هذه التقنية. [51]

من جهة أخرى الميكانيكا الجزيئية (MM) تعتبر طاقة النظام كدالة لمواقعها الذرية. [52]

ويفترض تقريب بورن اوبنهايمر بفصل حركة النوى والإلكترونات في جزيء ما ويمكن لهذا الجزيء أن يتكيف بشكل شبه فوري مع مواضع النواة وتجاهل حركة الإلكترونات ويوفر وقتا كبيرا في الحساب. وعلى وجه الخصوص تسمح الميكانيكا الجزيئية بدراسة مجموعة من الخصائص من خلال وصف طاقة النظام لمجموع سلسلة من المساهمات المحسوبة والتي يمثل تفاعلا بين الجزيئات وداخلها. [53]

يتم تطبيق الطاقة عندما ينحرف متغير (مثال: طول الرابطة أو زاوية التكافؤ) عن قيمته المرجعية. تشكل مجموعة هذه الشروط والمعايير التي تهدف الى وصف كل نوع من أنواع الذرة وتحسب الطاقة الفراغية الدنيا من مجموع الاسهامات المتمثلة على الترتيب في طاقة الاستطالة، طاقة المرونة، طاقة الفتل، طاقة فاندر فالس وطاقة الكهرباء الساكنة. [43,3]

$$E_{stériq} = E_{streth} + E_{begning} + E_{torsion} + E_{vanneils} + E_{électro} \rightarrow 4$$

يتم أيضا استخدام وظائف بسيطة مثل قانون هوك لوصف هذه المساهمات في ميكانيكا الجزيئية التي يمكن أن تؤدي إلى نتائج بشكل مقبول. [42]

II-3-2-1- استخدامات وامكانيات الميكانيكا الجزيئية: [3]

أ-الإستخدامات:

- تقريبا كل ذرة تشكل جسيماً.

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

ب-الامكانيات:

- 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-3-2-2-الطاقات في الميكانيكا الجزيئية : [3]

الأشكال الرئيسية للطاقة التي تأخذها MM ترتبط بالظواهر التالية:

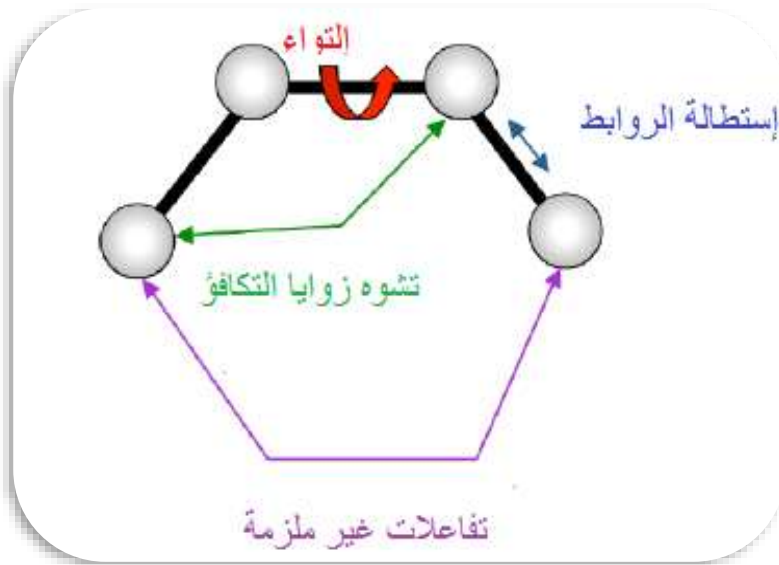
- اهتزازات الارتباط.
- التقلبات: الدوران حول الروابط.
- تفاعلات الإلكترونات.
- تفاعلات فان دير فالس.

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. [3]

II-3-2-4-حقول القوى Champ de Forces:

تعتبر الأداة الأساسية للميكانيكا الجزيئية حيث يمكن من خلالها التنبؤ بالحركات الاهتزازية أو القوى بين الجزيئات وللعثور على الهندسة المثلى لمجموعة من الذرات وهو نموذج رياضي يمثل اختلافات الطاقة المحتملة مع الهندسة الجزيئية [3]. حقل القوة يتكون من وظائف عديدة للطاقة المحتملة التي تستمد التفاعلات داخل الجزيئات بين الذرات المربوطة وغير المربوطة.



الشكل II-1: تفاعلات داخل الجزيئات بين الذرات المربوطة والغير مربوطة.

II-3-2-4-1-مجالات القوة الأكثر شيوعا :

أ- MM2 ، MM3 ، MM4 : تم تطويره بواسطة Allinget سنة 1976 وهو حقل القوة الأكثر استخداما من قبل الكيميائيين العضويين [54]، تم تصميمه في الأصل للجزيئات البسيطة (ألكانات، ألكينات، مركبات كربونيل، كبريتيدات، أمينات) ولكن صيغته المحسنة (MM3 1989) و (MM4 1996) يسمح لها بمعالجة الجزيئات العضوية الأكثر تعقيدا [43]، وهي عبارة عن محسن للدراسات الهيكلية والحرارية للجزيئات الصغيرة غير القطبية. [55]

ب- MM+ : هو إمتداد لحقل القوة MM3 مع إضافة بعض البارامترات الإضافية [43]، إضافة الى ذلك هو مجال وحقل قوة قوي يطبق على الجزيئات الأكثر تعقيدا مثل المركبات غير العضوية. [25]

ج- AMBER : Assisted Model Building with Energy Refinement (بناء نموذج بمساعدة تحسين الطاقة) تهدف في المقام الأول لدراسة الجزيئات الحيوية مثل البروتينات والنيوكليوتيدات [56]، وهو مجال القوة الميكانيكية الجزيئية تم تطويره من طرف KOLLMAN [57]، ويستخدم أيضا من اجل الأحماض النووية والبوليمرات والجزيئات الصغيرة الأخرى. [58]

د- OPLS : Optimised Potentials for Liquid Simulation (إمكانات محسنة لمحاكاة السوائل) تم تصميمه لتحسين الإمكانيات التي تسمح بوصف خصائص الذوبانية [59]، كتبه W. L. Jorgensen و J. Tirado Rives [60]، وتم تطويره من طرف Karplus [61]، وهو الأفضل في استنتاج الخصائص الفيزيائية للجزيئات الحيوية في محاليل سائلة. [55]

هـ - GROMOS : Groningen Molecular Simulation Program Package (مجموعة البرامج المحاكية لجزيئات جرونينجن) له شعبية كبيرة لتوقع الحركة الديناميكية للجزيئات والسوائل بكميات كبيرة ، وأيضا تستخدم لنمذجة الجزيئات الحيوية [62]، في الوسائط المائية لدراسة التفاعلات بين جزيئات الماء والمجموعات القطبية والبروتينات ، وقد كتب من طرف Van Gestern [43].

و- CHARMM (Bio+) : Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic (كيمياء هارفارد الجزيئية الميكانيكية) تم تطويره بواسطة R. Brookse و M.korples سنة 1983 [66] ، مفهومه مشابه لمفهوم AMBER وتستخدم دالة طاقة تجريبية للأنظمة الجزيئية والجزيئات البيولوجية (البروتينات ، الأحماض النووية) [3] ، كما يستخدم أيضا في الدراسات الصيدلانية. [64]

ز - SPASIBA : Spectroscopic Potientiel Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability. (الخوارزمية المحتملة الطيفية لمحاكاة القدرة على التكيف الجزيئي) وضعه جيرارد فيرغوتن سنة 1995 وهو يجمع بين مزايا حقل Urey-Bradley-Shimanouchi المعدل والمجال الطيفي، سمح بالعثور في نفس الوقت على الهياكل والطاقات التوافقية وترددات الإهتزاز عند الحد الأدنى للطاقة في الجزيء. [43،3]

ح - MMFF94 : يعد من أحدث مجالات قوى الميكانيكا الجزيئية، وقد تم تطويره من قبل توم هالغرين [43] ويستخدم في الأصل لمحاكاة ديناميات الجزيئية كما شهدت استخداما كثيرا لتحسين بنية المركبات [65]

ط - UFF : Universal Force Field (حقل القوة العالمي) حاول A. K. Rappé و C.J. Casewit وآخرون لتصميم حقل قوة عالمي، يستطيع محاكاة الجزيئات التي تتضمن على أي مجموعة من الذرات في الجدول الدوري. [43]

ي - BIOSYM (MSI) : تم تصميمه في الأصل للبروتينات والجزيئات العضوية. [3]

ك - Sybyl (Tripos) : للجزيئات العضوية. [3]

II-3-3- الديناميكا الجزيئية DM : [3]

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.

II-3-3-1- 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].

II-3-3-2- إنجاز (أو تطبيق) حساب DM:

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).

☒ الإلتزان: 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:

$$-1(T_0 - T) \quad \frac{dT}{dt} = \tau \quad \rightarrow 5$$

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.

II-4-العلاقة بنية فاعلية QSAR : [66]

مع التطور الذي مسَّ مجال الكيمياء الطبية واستنادها الى مجموعة من التخصصات العلمية المختلفة كالرياضيات التجميعية والاحصاء والمحاكاة الحاسوبية، تم التوصل الى نموذج جديد في تصميم الأدوية يشار اليه باسم علاقة النشاط الكمي (QSAR)، والذي بسط وسهل طريقة ممارسة الكيمياء الصيدلانية.

لذلك فله وزن كبير في الكيمياء الحيوية والكيمياء الحديثة، ويتميز نموذج QSAR بأسلوبين يتعلقان بالبنية الكيميائية والفاعلية الحيوية، الأسلوب الأول يقوم بقياس الكمية الهيكلية الخاصة بالنشاط البيولوجي لمركب، ويمكن أن تكون مثل معامل التقسيم والبنية الفراغية، أي تكون خواص فيزيائية كيميائية. أما الأسلوب الثاني هو التعبير الرياضي عن النشاط البيولوجي المراد تطويره.

يستخدم QSAR كأداة لتطوير الأدوية واكتشافها، والتنبؤ بالمواد الكيميائية التي تكون قادرة على توليد استجابة سامة أو تفتقر الى بعض الخصائص والجزيئات في تركيبها، ولهذا يعتبر ذا مصداقية علمية للنبؤ وتصنيف المواد الكيميائية غير المختبرة، كما يتم الاخذ بعين الاعتبار الأشعة السينية المعروفة من البروتينات والانزيمات، وكذلك تفاعلات الادوية انطلاقاً من ربط الخواص الفيزيائية والكيميائية للجزيئات بأنشطتها البيولوجية.

نموذج QSAR هو تعبير رياضي يربط تباين النشاط البيولوجي في سلسلة من المركبات المشابهة بنويماً 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.

II-4-1- بعض خصائص الـ QSAR:

- **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 [3].
- **الحجم الجزيئي (V):** هو حجم يشغله الجسم في درجة الحرارة والضغط العاديين. حسابه مشابه جداً لحساب السطح، يتم تعريف الحجم بالعلاقة التالية [3]:

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

W: هي الكتلة الجزيئية.

d: هي الكثافة.

• المساحة الجزيئية:

تعبّر عن غلاف فاند فالس للجزيء المعتبر، ولقد اثبت أن هناك عدة ارتباطات بين الفعالية البيولوجية بجزيء والمساحة الموافقة لكل مستبدلاته غير القطبية، حيث أن المساحة المناسبة والخاصية الليبوفيلية (محب للدسم) للمجموعات غير القطبية مرتبطان بدقة. [45]

• الاستقطاب:

نسمى الاستقطابية السهولة التي تنتشوه بها السحابة الالكترونية من خلال حقل كهربائي خارجي، تلعب هذه الخاصية دورا مهما جداً في نمذجة العديد من الخصائص الجزيئية، كما يمكن ان تؤدي قابلية الاستقطاب لجزيء ما الى تحسين قابليتها للذوبان في الماء، يتم تعريف الاستقطاب الجزيئي بالعلاقة التالية: [67،68]

$$p(e) = \varepsilon_0 \alpha E$$

α : معامل الاستقطابية (coefficient de polarisabilité)

ε_0 : ثابت العزل الكهربائي (constante diélectrique)

$p(e)$: العزم الكهربائي لثنائي القطب المحرض (moment électrique du dipole induit)

• مساحة الشبكة:

في هذه الطريقة يتم تمثيل كل ذرة من الجزيء بواسطة كرة، وهي طريقة شبكية الأسرع والأكثر تقريبا بغض النظر عن المنطقة التي يمكن الوصول اليها بالمذيبات. [3]

• التركيب الفراغي:

يجب ان يكون الحجم والشكل المناسبين بالمستقبل او الانزيم قبل ان يحدث الاجراء البيولوجي لكيلا يؤثر التركيب الفراغي على إمكانية التفاعل مع الجزيئات الكبيرة للكائن الحي. [43]

• معامل التجزئة:

لمعامل التجزئة تأثير كبير على الذوبان والامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي وافراز الأدوية، كما كان لهائش وليو تقدير بأن جزيئات ذات درجة الدسم العالية سيتم الاحتفاظ بها داخل الدهون الغشائية، ويعتبر أنه بيانات تجريبية تصف المادة وتقرب الوسط الى جسم الكائن الحي ونشاطه البيولوجي فقد تكون المواد منخفضة الدهون للغاية اقل قدرة على تمرير الاغشية الدهنية والمواد التي تتراكم بدرجة عالية في الانسجة الدهنية، وبالتالي قد لا تحرر الاستجابة البيولوجية. [3]

ان أفضل طريقة لمعرفة قدرة المركب على الذوبان في الوسط المائي والوسائط هو قياس درجة الاحساس بالذوبان ويقدر ذلك بحساب توزع الدواء بين وسط مائي وعضوي مكون من مذيب الأكتانول

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

• الانكسارية المولية:

في الكيمياء يعتبر الانكسار الجزيئي معيارا مهما لقياس العامل الاستاتيكي، فمن المهم في الحالة التي تكون فيها المستبدلة تمتلك الكثرونات او ثنائيات حرة، يتم تعريف الانكسارية الجزيئية بالعلاقة التالية:

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

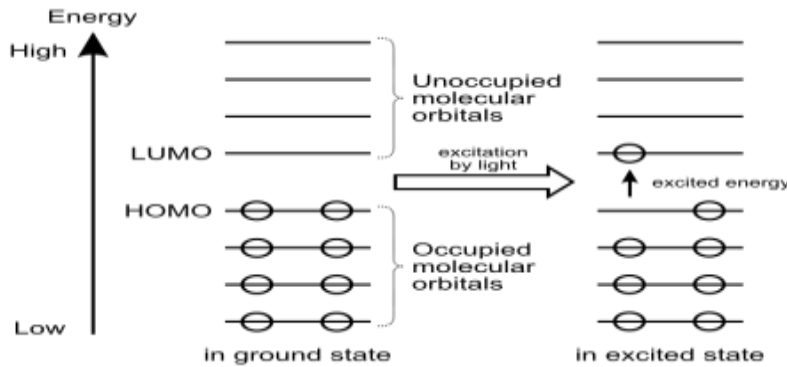
V: حجم الجزيئية.

n: هو معامل الانكسار

بعد انكسار حالة خاصة من الحجم الجزيئي لان الانكسارية هي جودة الانكسار للجسم فهي تستخدم في الكهرباء الاشعاعية في علم الاحياء. [3]

II-5-طاقات المدارات الجزيئية الحدودية LUMO-HOMO : [69]

عبارة عن مصطلح يستخدم للإشارة الى وضع المدارات الجزيئية من حيث شغل هذه الالكترونات، حيث يرمز لأعلى مدار مشغول بالالكترونات باسم HOMO، في حين ان أدنى مدار جزيئي غير مشغول بالالكترونات يرمز له ب LUMO، وتدعى هذه المدارات باسم المدارات الحدودية. يستخدم الفرق الطاقوي بين هذين المدارين الحدوديين في معرفة استقرارية وثباتية معقدات الفلزات الانتقالية، بالإضافة الى اللون الذي تظهره في المحاليل. والشكل الموالي يوضح المدارات الجزيئية الحدودية



الشكل II-2 : توضيح للمدارات الجزيئية HOMO و LUMO

الشكل يوضح المدارات الجزيئية حيث يظهر اعلى مدار جزيئي مشغول HOMO وأدنى مدار جزئي غير مشغول LUMO لجزئي، حيث ان كل دائرة تمثل الكترون في المدار الجزيئي وعندما يمتص الالكترون طاقة كافية فانه يقفز من مدار HOMO الى LUMO. [3]

II-5-1 مبدأ نظرية المدارات الجزيئية الحدودية OMF:

في عام 1952، أظهر K. Fukui وجود علاقة بين كثافة الإلكترون للمدارات الجزيئية الحدودية والتفاعل الكيميائي للهيدروكربونات العطرية. قادت هذه النتيجة مجموعة من المنظرين إلى صياغة نظرية التفاعلية، وتوسيعها تدريجياً لتشمل مجموعة متنوعة من المركبات وبالتالي تطوير مفهوم المدار الحدودي. قدم Fukui تبسيطاً رئيسياً يتمثل في القول إن أهم التفاعلات ستكون تلك بين المدارات الحدودية (OF). تجعل نظرية (OF) من الممكن الذهاب الى ابعده من ذلك، لمعرفة ما اذا كان التفاعل مسموحاً به أم لا. تشير المدارات الحدودية إلى أن تفاعل النظام يسترشد بالطاقات HOMO و LUMO.

منذ عام 1970. كان Fukui مهتماً بمسار التفاعلات الكيميائية، فهو يتصور دور المدارات الحدودية من خلال وصف المخططات الخاصة بتحولها وفقاً لـ Fukui، عند دراسة تفاعل كيميائي يتم التحكم فيه عن طريق الحدود، يوجد مداريان جزيئيان فقط يمثلان اهتماماً حقيقياً: أعلى مداري شغلاً (HOMO) وأدنى مدار شاعر (LUMO). [43]

يلعب هذان المداران، المؤهلان كـ "حدود"، نفس دور مدارات التكافؤ الكيميائي، يرتبط HOMO الذي يحتوي على إلكترونات عالية الطاقة، وبالتالي الأسهل يتخلي عنها، بالطابع المانع للإلكترون للجزيء. على العكس من ذلك، فإنه يوفر معلومات عن طبيعة مستقبل الإلكترون للجزيء، حيث أن التفاعل الكيميائي ليس سوى تبادل للإلكترونات بين المواد المتفاعلة، يمكننا أن نرى أهمية فرضية Fukui، والتي تسمح بإلقاء نظرة عامة على التفاعل الجزيئي.

تستند نظرية OMF على التقديرات التالية:

- 1- يمكن إهمال جميع التفاعلات بين OMS المشغولة.
- 2- جميع التفاعلات المشغولة، باستثناء التفاعلات الحدودية HOMO-LUMO يمكن التغاضي عنها.
- 3- تم وصف النظام بشكل صحيح من خلال تكوين إلكتروني وحيد.
- 4- يستخدم OFS في المعالجة المعيارية هي تلك الخاصة بكواشف البدء.
- 5- ينطبق فقط على التفاعلات الجزيئية الحيوية يتم تقطيع الأنظمة أحادية الجزيء رسمياً إلى أجزاء مناسبة، ثم يتم التعامل مع إعادة التركيب على أنها تفاعل جزيئي حيوي.

II-5-2 تأثيرات البدائل على المدارات الحدودية:

يبدو أن نظرية الاضطرابات المقترنة بنظرية OF هي مزيج مثير للاهتمام للتعامل مع مشاكل التفاعلية. إذا بدا نموذج Hückel بسيطاً بعض الشيء بالنسبة لنا في البداية، فمن الواضح أنه مع استكمال

هاتين الطريقتين، يصبح فعالاً نسبياً وهذا بتكلفة أقل. هل يمكننا الذهاب أبعد؟ هل يمكننا، على سبيل المثال، توقع عمليات الإزاحة النشطة لـ OF كدالة للتأثيرات الإلكترونية للبدائل؟... يمكننا التمييز بين فئتين من البدائل، المانحين و المستقبلين يتم تعريف هذين المصطلحين مقارنة بالنظام المرجعي الذي خلف اضطرابا. يفهم مصطلح "بدائل المانحين" على أنه يعني المجموعات العضوية التي يكون HOMO فيها أقل في الطاقة من OM لنظام البداية الذي سوف يقلقهم (Me, OH, NR₂, SR,....) سوف نطلق على البدائل المستقبلية، المجموعات العضوية التي يكون LUMO فيها أقل في الطاقة (CN, CO₂ Et, COH,...) من LUMO لنظام البداية.

-تأثير بدائل المانحين: كلما تم الإعلان عن OM أكثر اضطرابا من HOMO، كلما ارتفع مستوى HOMO تم تعديل شكل OM بشكل طفيف. أهم تعديل يتعلق بالحد الأدنى من الطاقة، وهو أمر مفهوم تماما.

- تأثير البدائل المقبولين:

كما في حالة المانحين، الاستنتاجات واضحة:

خفض مستوى الاضطراب لـ OMA يؤدي إلى خفض مستوى LUMO شكل HOMO بالكاد يتغير. إن LUMO أكثر حساسية للاضطراب.

II-6-مجالات وتطبيقات النمذجة الجزيئية :

يمكن تقسيمها الى 3 فئات: [43]

✓ اما الحصول على هندسة ذات أهمية، وتنشأ هذه الحالة عندما توجه النمذجة تفسير النتائج المستمدة من الدراسات الهيكلية للأشعة السينية أو للإلكترون المنقوص، أو عند نمذجة جزيء ما لأغراض رسومات حاسوبية (فوقية).

✓ في تغيير الآثار الصلبة على التفاعل أو الاستقرار النسبي للايزومرات كطاقة أو توتر.

✓ عندما لا يتم كسر أو تشكيل أي رابطة ولا يتدخل أي وسيط مشحون فإن الانصهار المطابق يستجيب بشكل جيد "شكل خاص" لوصف من طرف MM، ويمكن الحصول على المعلومات البنيوية من هذا التحليل في شكل صورة طاقة أو خرائط طاقة 3D.

تستخدم النمذجة الجزيئية لفحص التركيبات الجزيئية، و دراسة الديناميكية لها، و دراسة الخصائص الفيزيوكيميائية للمركبات، كما أنها تستخدم أيضا لفحص أنواع الأنشطة البيولوجية التي تشمل: التفاف البروتين، والتغيرات التوافقية المرتبطة بالوظيفة الجزيئية البيولوجية والتقدير الجزيئي للبروتينات والأغشية المعقدة وكذلك تستخدم لتطوير الأدوية. [3]

II-7-محدودية النمذجة الجزيئية :

النمذجة الجزيئية مخصصة في المقام الأول لعلماء الكيمياء العضوية المهتمين بمشاكل التفاعل وهيكلي الجزيئات التي تضم بالفعل عددا كبيرا من الذرات، كما أنها مخصصة للكيميائيين والصيادلة المعنيين بعلاقة التركيب والنشاط إذا أراد المرء استغلال البرامج المتاحة للحساب والتصوير بذكاء، فيجب الاحتفاظ ببعض المبادئ الأساسية ومن الضروري معرفة أصول الطريقة وإمكانياتها وحدودها. [43]

لا يمكن تطبيق هذه الطريقة التجريبية الا عند دراسة جزيئات مشابهة لتلك التي استخدمت لإنشاء مجال القوة، كلما كان مجال القوة الميكانيكا الجزيئية أكثر تعقيدا ($MM > MM3$) هناك حاجة الى مزيد من المعلومات، من الصعب أن يكون لديك مجال قوة عام ونحن نميل بدلا من ذلك الى مجالات قوة محددة، على الهيدروكربونات المترافقة والبروتينات والبيبتيدات. [43] والبوليمرات... وغيرها

وفي الأخير يجب دائما التحقق من صحة دراسة النمذجة الجزيئية من خلال المقارنة مع تجربة الأشعة السينية الرنين المغناطيسي النووي ... على الجزيئات النموذجية.

الجزء العظمي

III-1 الوسائل و البرامج المستعملة :

جهاز محمول, برنامج Hyperchem

III-1-1 جهاز محمول نوع HP يحوي الخصائص التالية:

- معالج IntelR CeleronR N4000CPU@1.10GHz:Processeur

-الذاكرة المثبتة: 4.00Go (3.83 Go)

III-1-2 برنامج Hyperchem اصدار رقم 8.03 سنة 2007

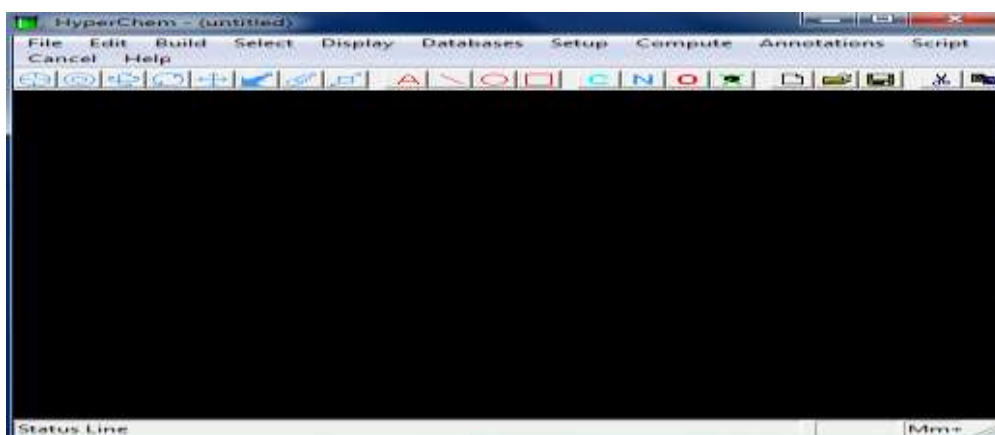
برنامج جزئي متعدد الاستخدامات ذو حزمة حاسوبية قوية يقدم العديد من النماذج الجزيئية و حسابات ميكانيكا الكم يحتوي على واجهة رسومية تسهل استخدامه في بناء و عرض الجزيئات و التعامل مع هندسة الروابط و الزوايا و الالتواءات و يحتوي على قاعدة بيانات لنماذج جزيئية تمكن من بناء الجزيئات العملاقة (البوليميرات البروتينات) بسهولة و يستخدم

* حسابات ميكانيكا الكم.

* تحسين هياكل الجزيئات.

* تقييم المسارات و الآليات الكيميائية.

* استكشاف جهد الطاقة السطحي . [71]

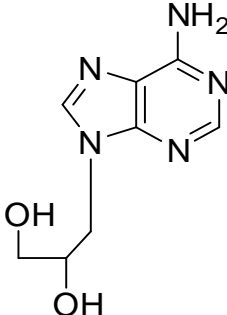
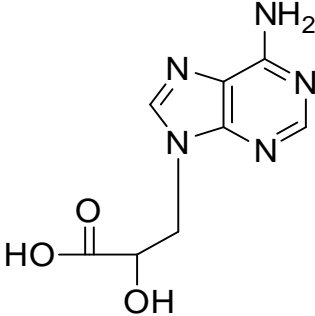
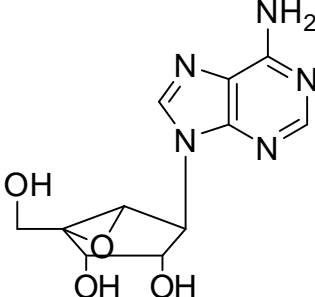


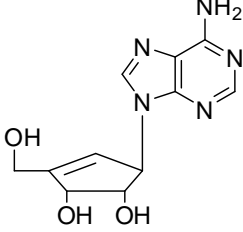
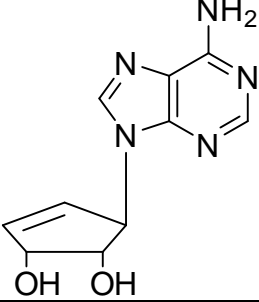
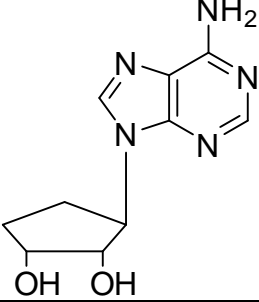
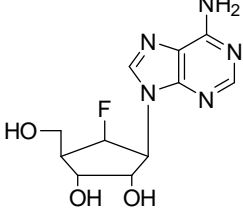
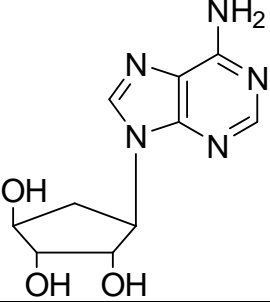
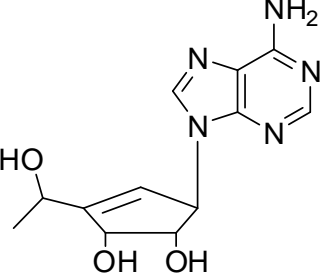
الشكل-III-1 يمثل واجهة برنامج HyperChem

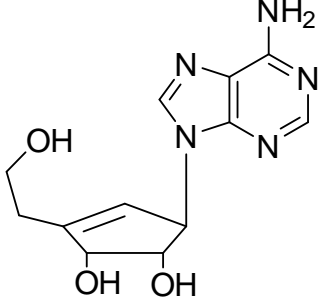
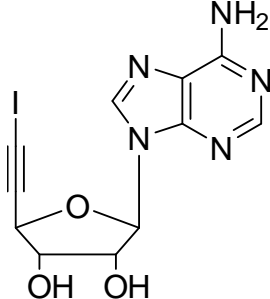
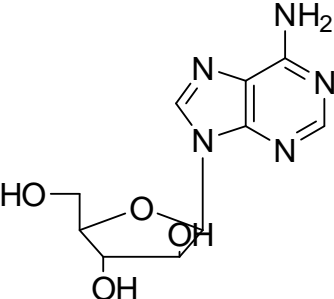
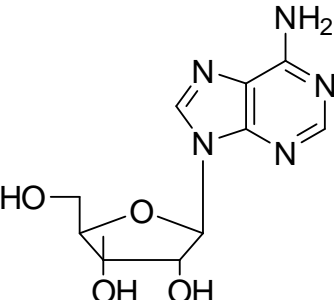
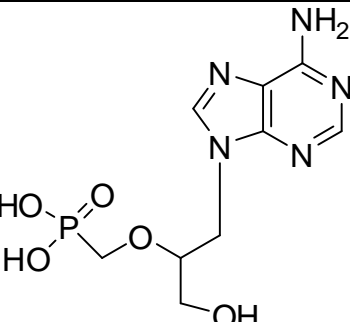
III-1-3- طريقة العمل: قمنا برسم المركبات انطلاقا من النواة الكربونيكلوزيدية ثم الجذور المرتبطة بها ثم يتم فتح المركب في البرنامج Hyperchem الذي يقوم بحساب الاطوال و الزوايا ... اما بالنسبة لحساب الطاقة فقد استعملنا طريقة الميكانيكا الجزيئية PM3

III-2 قاعدة البيانات

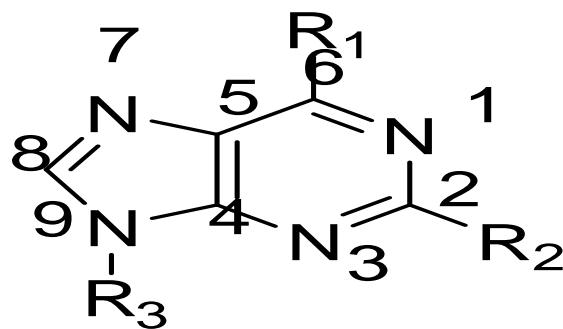
الجدول III-1-1- المركبات الكربونيكلوزيدية المدروسة [74]

UPAC	الاسم التجاري	المركب	الرقم
3-(6-amino-9H-purin-9-yl)propane-1,2-diol	(S)-DHPA		01
3-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-hydroxypropanoic acid	(RS)-AHPA		02
4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-(hydroxymethyl)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexane-2,3-diol	Neplanocin C		03

5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3-(hydroxymethyl)cyclopent-3-ene-1,2-diol	Neplanocin A		04
5-(6-amino-9H-purin-9-yl)cyclopent-3-ene-1,2-diol	DHCe A		05
3-(6-amino-9H-purin-9-yl)cyclopentane-1,2-diol	DHCa A		06
3-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diol	F-C-Ado		07
4-(6-amino-9H-purin-9-yl)cyclopentane-1,2,3-triol	5'Noraristeromycin		08
5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3-(1-hydroxyethyl)cyclopent-3-ene-1,2-diol	(R)-6-C-methylnepplanocin A		09

5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3-(2-hydroxyethyl)cyclopent-3-ene-1,2-diol	6-'Homoneplanocin A		10
2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(iodoethyl)oxolane-3,4-diol	6'-Iodo acetylenic Ado		11
2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diol	Adenine arabinoside(Ara-A)		12
5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-(hydroxymethyl)-3-methyltetrahydroxolane-3,4-diol	3'-C-methyl Ado		13
(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3-hydroxypropan-2-yloxy)methylphosphonic acid	(S)-HPMPA		14

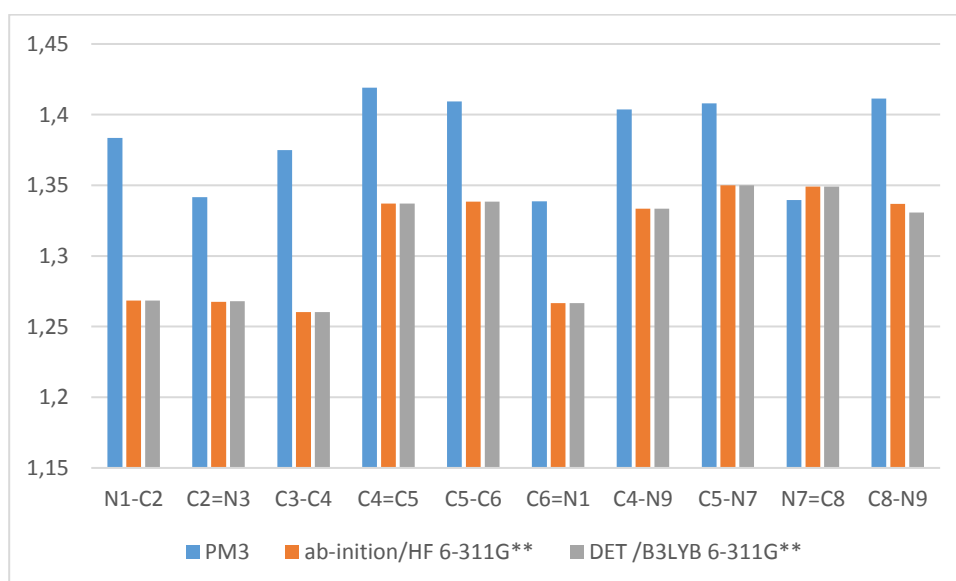
III-3دراسة الخصائص البنوية للكربو نيكلوزيدات



الشكل III-3 البنية المتماثلة للنيكلوزيدات

الجدول III-2- قيم المسافات بين الذرات للبنية الأساسية للكربو نيكلوزيدات
بالانغستروم (A°)

الذرات	PM3	ab-inition/HF 6-311G**	DET /B3LYB 6-311G**
N1-C2	1.3834	1.2684	1.26843
C2=N3	1.34161	1.26761	1.26791
C3-C4	1.37493	1.2602	1.2602
C4=C5	1.41901	1.3371	1.3371
C5-C6	1.40928	1.3385	1.3385
C6=N1	1.33874	1.2667	1.2667
C4-N9	1.40359	1.3334	1.3334
C5-N7	1.408	1.3499	1.3499
N7=C8	1.33952	1.349	1.349
C8-N9	1.4114	1.3368	1.3308



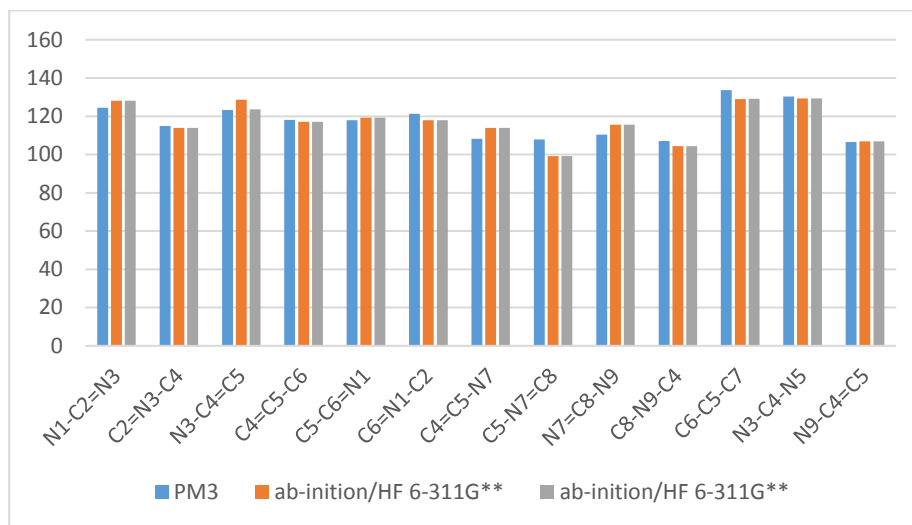
الشكل III-3 أعمدة بيانية تمثل المسافات بين الذرات للبنية الأساسية للكربو نيكلوزيدات

الجدول III-3 قيم زوايا البنية الأساسية للكربو نيكلوزيدات

الزوايا	PM3	ab-initiation/HF 6-311G**	DET /B3LYB 6-311G**
N1-C2=N3	124.437	128.215	128.215
C2=N3-C4	114.974	113.85	113.85
N3-C4=C5	123.206	128.63	123.683
C4=C5-C6	118.137	117.05	117.09
C5-C6=N1	117.936	119.19	119.19
C6=N1-C2	121.31	117.96	117.96
C4=C5-N7	108.262	113.87	113.83
C5-N7=C8	107.823	99.21	99.22
N7=C8-N9	110.362	115.56	115.56
C8-N9-C4	107.042	104.4	104.4
C6-C5-C7	133.6	129.02	129.06
N3-C4-N5	130.283	129.37	129.37
N9-C4=C5	106.51	106.94	106.94

نلاحظ من الجدول ان الحقلين ab-initiation/HF 6-311G** و DET /B3LYB 6-311G** لهما قيم متقاربة جدا حيث كانت اكبر قيمة للزاوية N3-C4-N5 و بلغت 129.37 درجة و اصغر قيمة 99.22/99.21 درجة على التوالي للزاوية C5-N7=C8 اما في الحقل PM3 فقد اختلفت القيم و الزوايا فاصغر قيمة كانت 106.51 درجة للزاوية N9-C4=C5 اما اكبر قيمة فبلغت 133.6 درجة للزاوية C6-C5-C7 وكلما كانت ذرة الازوت يكون الاختلاف في القيم واضح نوعا بين الحقلين

PM3 و ab-inition/HF 6-311G** و DET /B3LYB 6-311G**



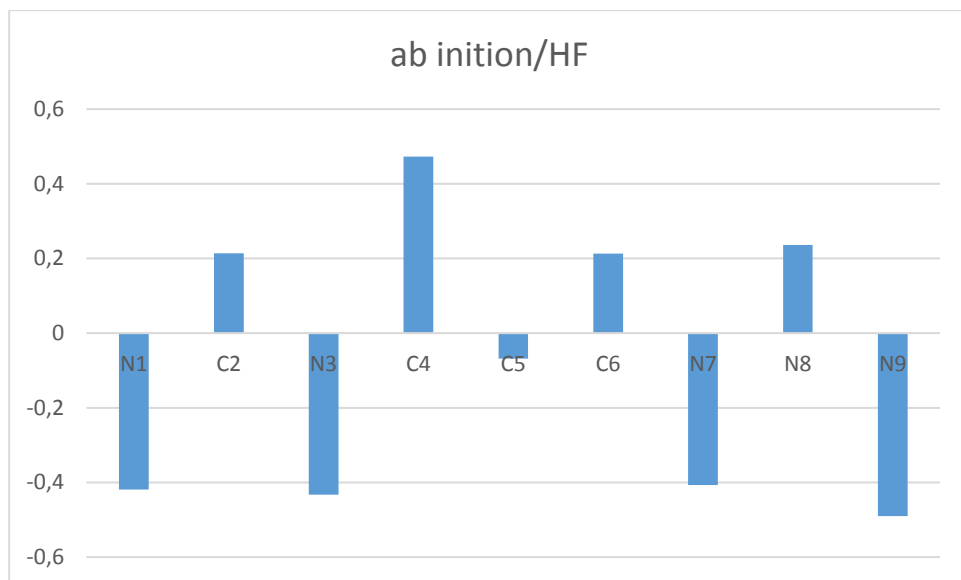
الشكل III- 4 أعمدة بيانية تمثل زوايا للبنية الأساسية للكربو نيكلويزيدات

III-4 نتائج شحنة الذرات للبنية الأساسية للمركبات المدروسة موضحة في الجدول والاعمة

الجدول III-4 شحنة الذرات للبنية الأساسية للمركبات المدروسة

الذرات	ab inition/HF
N1	-0.419
C2	0.214
N3	-0.433
C4	0.473
C5	-0.068
C6	0.213
N7	-0.407
N8	0.236
N9	-0.49

تمت الدراسة في حقل HF/ab initiation حيث يوضح الجدول ان الذرات التالية N1 N3 ذات شحنات سالبة مما يؤدي الى استبدال الكترو فيلي في حين ان الذرات الاخرى C2 C4 C6 N8 تحمل شحنات موجبة مايعني انه يقع عليها هجوم نيكلو فيلي

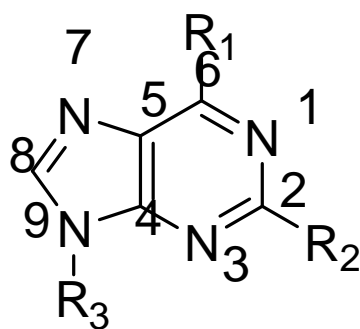


الشكل III-4 أعمدة بيانية تبين شحنة و قيم الذرات للبنية الأساسية للمركبات المدروسة

III-4-4 اثر المستبدلات على النواة الكربونيكولوزيدية:

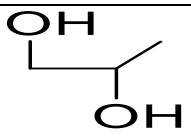
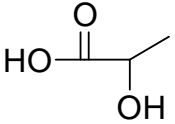
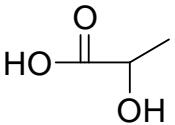
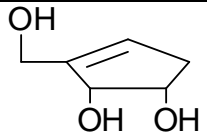
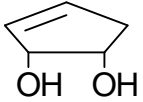
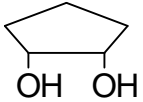
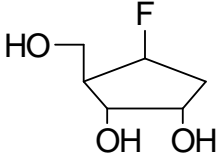
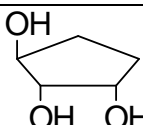
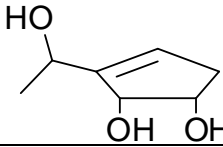
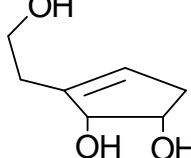
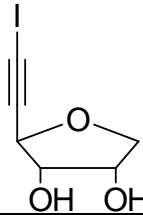
تم استخدام طريقة PM3 في حساب HOMO-LUMO و فرق الطاقة كما قمنا بحساب حرارة التكوين و حساب عزم ثنائي القطب

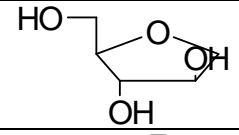
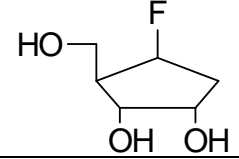
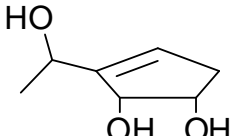
في كل المركبات المدروسة نجد ان $R_1 = NH_2$ و $R_2 = H$ و يبقى الاختلاف في الجذر R3 و الجدول التالي يوضح ذلك



الشكل III-5 البنية المتماثلة للنيكلوزيدات

الجدول III-5 الجذور R1 R2 R3 الثلاث للمركبات المدروسة

COM	R1	R2	R3
01	NH2	H	
02	NH2	H	
03	NH2	H	
04	NH2	H	
05	NH2	H	
06	NH2	H	
07	NH2	H	
المركب	R1	R2	R3
08	NH2	H	
09	NH2	H	
10	NH2	H	
11	NH2	H	

12	NH ₂	H	 <p>Chemical structure of beta-D-glucopyranose, a six-membered pyranose ring with hydroxyl groups at C2, C3, and C6, and a hydroxymethyl group at C5.</p>
13	NH ₂	H	 <p>Chemical structure of 2-fluoro-beta-D-glucopyranose, a six-membered pyranose ring with a fluorine atom at C2, hydroxyl groups at C3 and C6, and a hydroxymethyl group at C5.</p>
14	NH ₂	H	 <p>Chemical structure of 2-isopropyl-beta-D-glucopyranose, a six-membered pyranose ring with an isopropyl group at C2, hydroxyl groups at C3 and C6, and a hydroxymethyl group at C5.</p>

III-4-2 نتائج طاقة HOMO و LOMO والفرق بينهما و عزم ثنائي القطب موضحة بالجدول والاعمدة

الجدول III-6- طاقة HOMO و والفرق بينهما و عزم ثنائي القطب

COM	Chalur de Formation	HOMO ev	LUMO ev	الفرق ΔE	$\mu(D)$
1	21.088	-9.508	0.12	9.628	2.082
2	-74.211	-8.854	-0.484	8.37	2.897
3	-59.537	-9.27	0.235	9.505	0
4	-29.512	-8.508	0.095	8.603	1.086
5	-11.469	-8.74	0.0021	8.7421	3.573
6	-36.554	-8.688	-0.075	8.613	3.279
7	-121.318	-8.813	-0.07	8.743	3.799
8	-39.737	-8.794	-0.413	8.381	3.113
9	-63.819	-8.645	-0.076	8.569	4.32
10	-63.532	-8.723	-0.025	8.698	1.084
11	-18.788	-8.618	-0.204	8.414	5.344
12	-112.27	-8.732	-0.014	8.718	4.369
13	-112.224	-8.827	-0.128	8.699	0
14	-165.722	-8.689	0.049	8.738	2.812

* نلاحظ في الجدول أعلاه ان حرارة التكوين الأصغر قيمتها $-165.722 \text{ Kcal/mol}$ للمركب 14 (S) HPMPA) ما يعني ان هذا المركب اكثر ثباتا مقارنة بالمركبات الأخرى واكبر قيمة بلغت قيمتها - 11.469 Kcal/mol كانت للمركب 1 أي انه اقل ثباتا

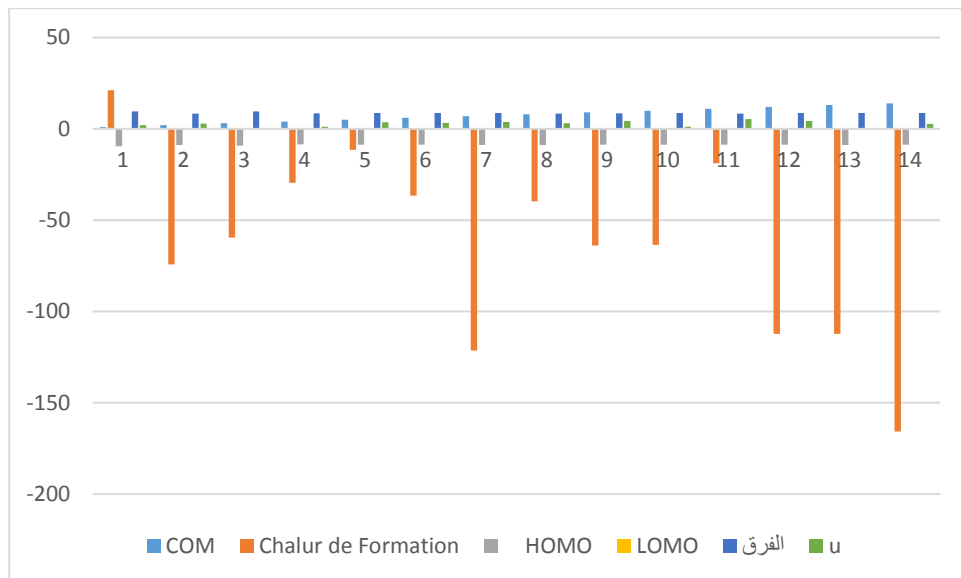
* بلغت اعلى قيمة ل HOMO -8.508 ev للمركب 4 و اقل قيمة -9.50 ev للمركب 1

* بلغت اعلى قيمة LUMO 0.12 ev للمركب 1 و سجلت اقل قيمة للمركب 2 و قيمتها -0.48

* نلاحظ انه كلما زادت (ΔE) كانت فجوة الطاقة HOMO LUMO كبيرة و هذا ما يعني تدفق اقل في الالكترونات مما يجعل الجزئ صلب و اقل تفاعل من ناحية أخرى كلما قل (ΔE) فان فجوة الطاقة HOMO LUMO تكون اقل و هذا يؤدي الى تدفق سهل للالكترونات مما يجعل المركب اكثر ليونة

* يظهر في الجدول ان المركب 1 يحتوي على فرق طاقة اكبر 9.628 اما المركب 2 هو المركب الذي يحتوي على فرق طاقة اصغر حيث كانت قيمته 8.37

تم حساب عزم ثنائي القطب وبلغت اعلى قيمة للمركب 11 ووصل الى القيمة 5.344 Debye اما اقل قيمة كانت للمركبين 3 و 13 حيث كانت معدومة يعني ان المركبين غير قطبيين اما 11 المركب اكثر قطبية



الشكل III-6- أعمدة بيانية تمثل قيم الطاقة HOMO و LUMO

5-III نتائج العلاقة بنية فاعلية (QSAR) للمركبات المدروسة بطريقة MM+

الجدول III-7 نتائج العلاقة بنية فاعلية (QSAR) للمركبات المدروسة بطريقة MM+

المركب	V (Å ³)	S (Å ²)	MW (uma)	Log P	E H (kcal/mol)	POL (Å ³)	Ref	PSA	IC50 uM	ET (kcal/mol)
1	575.66	247.46	209.21	-1.79	-19.09	20.49	53.96	110	10*20	135.288
2	592.02	254.23	223.19	-1.68	-18.28	20.58	53.82	127	3*30	48.74
3	762.43	320.83	279.25	-2.23	-21.5	25.91	64.84	143	0.1	191.428
4	705.13	308.02	263.26	-2.14	-22.01	25.67	67.7	130	0.03	237.191
5	635.96	260.52	233.23	-1.29	-18.36	23.2	61.65	110	0.5	53.797
6	634.79	226.12	235.24	-1.32	-14.51	23.39	60.84	110	0.03	114.852
7	709.86	282.46	283.26	-1.95	-19.81	25.77	66.45	130	0.2	64.456
8	644.9	276.78	251.24	-1.72	-20.07	24.02	62.16	130	0.7	116.126
9	755.16	315.38	277.28	-1.73	-17.79	27.5	72.12	130	0.04	33.021
10	767.97	340.98	277.28	-1.89	-20.52	27.5	72.46	130	0.1	27.347
11	758.95	352.19	387.13	-0.66	-15.58	29.78	77.7	119	0.1	197.126
12	693.86	284.68	267.24	-2.1	-21.99	24.66	63.4	140	0.4	57.281
13	760.28	339.83	281.27	-2.02	-20.88	26.5	68.04	140	7	113.07
14	746.23	324.54	303.21	-1.41	-25.04	24.56	68.52	157	0.3*0.7	98.437

نلاحظ في الجدول أعلاه :

* **الحجم (V) Volume Moléculaire** نلاحظ من الجدول ان اصغر قيمة في الحجم سجلت للمركب 1 حيث كانت $575.66(\text{Å}^3)$ في حين سجلت اكبر قيمة للمركب 10 وبلغت $767.97(\text{Å}^3)$

* **قيم المساحة (S) Surface Moléculaire** اقل قيمة للمساحة كانت للمركب 6 وبلغت $226.12(\text{Å}^2)$ اما اكبر مساحة فكانت للمركب 11 وبلغت $352.19(\text{Å}^2)$

* **جميع قيم Log P (Coffcient de partition)** سالبة و اقل من 3 هذا مايعني ان كل المركبات قابلة للذوبان في الماء

* **جميع قيم الكتلة المولية (MW) Masse Moléculaire** اقل من 500 حيث سجلت اقل قيمة للمركب 1 وبلغت 209.21 uma و اكبر قيمة للمركب 11 حيث سجلت 387.13 uma

* **تراوحت قيم الاستقطابية (POL) Polarisabilité** من 20.49 الى 29.78 حيث كانت القيمة الصغرى للمركب رقم 1 و القيمة الكبرى للمركب 11

* **طاقة الإماهة (EH) Energie d'hydraion (Kcal/mol)** سجلت اصغر قيمة للمركب 14 وبلغت -25.04 Kcal/mol وهذا يعني ان المركب 14 هو افضل ذوبانية في الماء بينما سجل اعلى قيمة للمركب 1 حيث بلغت -14.51 Kcal/mol وهذا يعني انه اشح ذوبانية في الماء مقارنة مع باقي المركبات

* **الانكسارية (Ref):** سجلت اقل قيمة للانكسارية للمركب 2 حيث بلغت 53.82 و اعلى قيمة للمركب 11 بلغت قيمتها 77.7

* **المساحة السطحية القطبية (PSA):** سجلت اقل قيمة للمركب 1 و 5 و 6 وبلغت 110 Å^2 في حين ان المركب 14 سجل اعلى قيمة بلغت 157 Å^2

* **الطاقة الكلية (ET):** سجلت اعلى قيمة للمركب 4 حيث وصلت الى 237.191 Kcal/mol اما اقل قيمة سجلها المركب 10 وكانت قيمتها 27.347 Kcal/mol

III-6 تحليل الخصائص شبه الدوائية :

III-6-1 قاعدة ليبانسكي: La règle de Lipinski

يتم الاعتماد على قاعدة ليبانسكي و فيبر وذلك لاستثناء المركبات التي لا تصلح أساسا أن تكون أدوية وهي ما تعرف بالقاعدة الخماسية والتي تشترط أن يكون الوزن الجزيئي أقل من 500 u.m.a. , الروابط الأحادية أقل من خمسة عشر ، لوغار يتم العامل الدهني Log P أقل من خمسة، مستقبل الهيدروجين accepteurs أقل من عشرة، معطي البروتين donneurs أقل من خمسة ، حيث يتم استثناء أي مركب تنطبق عليه هذه الخواص قبل اجراء التجارب العملية

الجدول III-8 معايير Drug-likeness للمركبات المدروسة

COM	MW	Log P	HBD	HBA	P IC50 uM	LLE	NH	LE	LEL P
1	209.21	-1.79	3	6	2.25	4.04	15	0.21	-8.52380952
2	223.19	-1.68	3	7	2.67	4.35	16	0.233625	-7.19101124
3	279.25	-2.23	4	8	4.55	6.78	20	0.3185	-7.00156986
4	263.26	-2.14	4	7	5.1	7.24	19	0.37578947	-5.69467787
5	233.23	-1.29	3	6	3.93	5.22	17	0.32364706	-3.98582334
6	235.24	-1.32	4	6	5.15	6.47	17	0.42411765	-3.11234397
7	283.26	-1.95	4	8	4.24	6.19	20	0.2968	-6.57008086
8	251.24	-2.15	4	7	3.69	5.84	18	0.287	-7.4912892
9	277.28	-1.73	4	7	4.95	6.68	20	0.3465	-4.99278499
10	277.28	-1.89	4	7	4.55	6.44	20	0.3185	-5.93406593
11	387.13	-0.66	3	7	4.41	5.07	18	0.343	-1.92419825
12	267.24	-2.1	4	8	3.97	6.07	19	0.29252632	-7.17884131
13	281.27	-2.02	4	8	2.7	4.72	19	0.19894737	-10.1534392
14	303.21	-1.41	4	9	3.85	5.26	20	0.2695	-5.23191095

يوضح الجدول الخصائص الدوائية ل 14 مركب حيث يحوي على قيم Log p و الوزن الجزيئي MW و HBD عدد الهيدروجينات المانحة و HBA عدد الهيدروجينات المستقبلية و قمنا بدراسة قاعدة ليبانسكي لتحديد المركبات الشبيهة بالعقاقير و يوضح الجدول ان كل المركبات خاضعة للقاعدة حيث ان كل المركبات وزنها الجزيئي اقل من 500uma و HBD اقل من 5 و HBA اقل من 10 و log P اقل

من 3 و هذا الأخير قيمه كلها سالبة ما يعني انها قبله للذوبان في الماء(تذوب في محتويات الجهاز الهضمي)[75]

حيث ان:

LLE: كفاءة الترابط (ligand-lipophilicity efficiency) هي معيار مستخدمة في اكتشاف الأدوية لتقييم جودة المركبات

Lipophilic efficiency : LE

NH: هو عدد الذرات الثقيلة (أي ذرات غير الهيدروجين)

IC50 تمثل تركيز و هو مقياس لوصف فعالية مادة ما في كبح أو تنشيط وظيفة حيوية معينة تُستخدم المصطلحات المذكورة أعلاه بشكل شائع من قبل فرق اكتشاف الأدوية ولقد تم حساب القيم أعلاه من القوانين الآتية:

$$LE = 1.4 * pIC50/NH$$

$$LLE = pIC50 - \log P$$

$$pIC50 = -\log (IC50)$$

$$LELP = \log P/LE.$$

$$10 < LELP < 10$$

[72]

[73]

يجب ان تكون LELP محصورة بين -10 و 10

III-7-دراسة العلاقة الكمية بين البنية و النشاط:

من اجل معرفة العلاقة بين PIC50 و المتغيرات الأخرى ثم استخدام نموذج الانحدار الخطي المتعدد حيث استعملنا عمليات الإحصائية spss أظهرت النتائج نموذج الانحدار

$$R^2=0.994$$

$$R_{2adj}=0.994$$

اما المعادلة المحصل عليها هي:

$$PIC50 = -3.466 + 12.577 * LE + 0.199 * NH$$

الخلاصة العامة

الخلاصة العامة:

تم في هذا العمل دراسة الخصائص الفيزيوكيميائية للمركبات النيكلوزيدية المضادة للفيروسات حيث تطرقنا إلى دراسة تفصيلية للخصائص الهيكلية للبنية الأساسية للمركبات والمتمثلة في طول الروابط والزوايا و شحنة ذراتها وتم أيضا حساب الخصائص بنية-فاعلية QSAR كالمساحة و الحجم و طاقة التميء، الإنكسارية و الإستقطاب ومعامل التجزئة logP بالإضافة إلى دراسة مستويات الطاقة HOMO و LUMO للمركبات المدروسة و ذلك بواسطة برنامج النمذجة Hype rchem. حيث اعتمدنا في دراستنا على الحقلين PM3 و ab inition/HF 6-311G++ و أحيانا استعملنا الحقل BET/B3LYP 6-311G++

أظهرت النتائج حساب طاقة المستويات HUMO/LUMO متفاوتة حيث كانت اعلى قيمة ل HOMO هي 8.508ev- للمركب 4 و اقل قيمة 9.50ev- للمركب 1 و بلغت اعلى قيمة ل LUMO للمركب 1 في حين سجلت اقل قيمة للمركب 2 و بلغت -0.484 و يظهر في الجدول ان المركب 1 يحتوي على فرق طاقة اكبر 9.628 اما المركب 2 هو المركب الذي يحتوي على فرق طاقة اصغر و بلغت قيمته 8.37 أي انه يتميز بانه مركب

كم اننا تحصلنا على نتائج QSAR

الحجم (Volume Moléculaire (V) نلاحظ من الجدول ان اصغر قيمة في الحجم سجلت للمركب 1 حيث كانت (Å³) 575.66 في حين سجلت اكبر قيمة للمركب 10 و بلغت (Å³) 767.97 ووجدنا قيم المساحة ((S) Surface Moléculaire) أقل قيمة كانت للمركب 6 وبلغت (Å²) 226.12 اما اكبر مساحة فكانت للمركب 11 و بلغت (Å²) 352.19 و تحصلنا على كل قيم (Coffcient de Log P (partition) و اقل من 3 هذا مايعني ان كل المركبات قابلة للذوبان في الماء وأيضا جميع قيم الكتلة المولية (Masse Moléculaire (MW) اقل من 500uma حيث سجلت اقل قيمة للمركب 1 و بلغت 209.21 uma و اكبر قيمة للمركب 11 حيث سجلت 387.13uma و تراوحت قيم الاستقطابية (Polarisabilité (POL) من 20.49 الى 29.78 حيث كانت القيمة الصغرى لمركب رقم 1 و القيمة الكبرى للمركب 11 كما تم حساب طاقة الإماهة (Energie d'hydraion (EH) (Kcal/mol) و سجلت اصغر قيمة للمركب 14 وبلغت -25.04 Kcal/mol وهذا يعني ان المركب 14 هو افضل ذوبانية في الماء بينما سجل اعلى قيمة للمركب 1 حيث بلغت 14.51 Kcal/mol و هذا يعني انه اشح ذوبانية في الماء مقارنة مع باقي المركبات و قمنا بحساب الانكسار Ref: سجلت اقل قيمة للانكسارية للمركب 2 حيث بلغت 53.82 و اعلى قيمة للمركب 11 بلغت قيمتها 77.7 و المساحة السطحية القطبية: PSA:

سجلت اقل قيمة للمركب 1 و 5 و 6 وبلغت 110°A في حين ان المركب 14 سجل اعلى قيمة بلغت 157°A

*الطاقة الكلية: ET سجلت اعلى قيمة للمركب 4 حيث وصلت الى 237.191 Kcal/mol اما اقل قيمة سجلها المركب 10 وكانت قيمتها 27.347 Kcal/mol

*يظهر في الجدول ان المركب 1 يحتوي على فرق طاقة اكبر 9.628 اما المركب 2 هو المركب الذي يحتوي على فرق اصغر 8.37

و في اخر البحث تناولنا قاعدة ليبانسكي حيث تعتمد على القواعد الخمس حيث وجدنا ان كل المركبات تخضع لقاعدة ليبانسكي مما يشير الى ان هذه المركبات من الناحية النظرية يمكن ان تكون عقارا فمويا جيدا و تحصلنا على معادلة الانحدار وهي

$$\text{PIC50} = -3.466 + 12.577 * \text{LE} + 0.199 * \text{NH}$$

قائمة المراجع

قائمة المراجع

قائمة المراجع باللغة الأجنبية

- [2] A. Albright; K. Burdett. H. Whangbo, Orbital interactions in chemistry, John Wiley & Sons, 2013.
- [5] Pierre Aubry et al./ medecinetropicale 2020 ,pp1
- [6] Chathura D. Suraweera et al/Pathogens 2021, 10, 6,pp 4
- [13] 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.
- [14] (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.
- [15] (a) De Clercq, E.; Antiviral Res; 67, 2005, pp 56. (b) De Clercq, E.; Microbiol; 8, 2005, pp 552.
- [16] Zineb RAHMANI et Ibtissem BELLAOUEUR.; Etude Des activités anti-oxydante ET antimicrobienne de quelques dérivés carbonucléosidiques, Master Académique, Université Kasdi Merbah-Ouargla, 2016, pp 3;7
- [17] A Douadi.; Synthèse et évaluation biologique de nouveaux carbonucléosides à visée antivirale, thèse de doctorat, université de Mohamed Khider Biskra, 2012, pp 3,6
- [21] 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
- [22] Yoann A.; Synthèse chimioenzymatique et evaluation biologique de nouveaux carbonucléosides constraints, thèse de doctorat, université Paul Cezanne Marseille, 2007, pp 30
- [23] (a) David, R. L.; Ann, W. W.; Carl, J. B.; Betsy, E. J.; Ronald, E. R.; Steven, M.; Levine,

- A.; Jayne, K.; Richard, J.; Daniel, J. T.; J. Virol.; 81, 2007, pp 3992-4001.
- (b) Gregory, Y.;
Todd, W.; Steven, I.; Gregory, S. B.; Peter, E.; Kent, R.; Robert, Z.;
Richard, J. C.; Ant.
Agent. Chem.; 43, 1999, pp 190-193
- [24](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
- [25] A. Hocquet.M. Langgård, Molecular modeling annual. 4 (1998) 94.
- [26] 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
- [27] . S. Belaidi, *Thèse de doctorat*, Université de Batna, 2002
- [29] J. Hladik; M. Chrysos; P.-E. Hladik.L.U. Ancarani, *Mécanique quantique*, Masson,1997
- [30]** K. B. Lipkowitz et D. B. Boyd, "The Application of Quantitative Design Strategies in Pesticide Discovery".*Reviews in Computational Chemistry*, p. 119,1990
- [31] J.L.Rivail "Elément de chimie quantique à l'usage des chimistes".*Inter Editions. Paris.* 1994.
- [32] Young, D. (2004). Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems. John Wiley & Sons
- [33] Sholl, D., & Steckel, J. A. (2011). Density functional theory: a practical introduction. John Wiley & Sons.

- [34] Bauschlicher Jr, C. W., & Partridge, H. (1995). A modification of the Gaussian-2 approach using density functional theory. *The Journal of chemical physics*, 103(5), 1788-1791.
- [35] Labanowski, J. K., & Andzelm, J. W. (Eds.). (2012). *Density functional methods in chemistry*. Springer Science & Business Media.
- [36] L.R. Domingo; E.Chamorro.P.Perez, *J.Org. Chem.* 73 4615 [37] A.D. Becke, *The Journal of Chemical Physics*. 98 (1993) 5648. [38] C. Lee; W. Yang.R. Parr, *Phys. Rev. A*. 38 (1988) 3098
- [39] P. Hohenberg.W. Kohn, B864. (1964)
- [40] W. Kohn, *phys. Chem.* 100 (1996) 12974
- [43] 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,pp
- [46] D. Avignant . Résolution structurale sur monocristal, Université Blaise Pascal, France(1998).
- [47] R Ouahas, *Eléments de radiocristallographie*, Office de Publication Universitaire (1995).
- [49] M. Born.J.R. Oppenheimer, *Ann. Physik.* 84 (1927) 457.
- [50] D.H. Andrews, *Physical Review*. 36 (1930) 544.
- [51] A. Hamdouch.M.-H. Depret, (2008).
- [52] R.H. Holm; P. Kennepohl.E.I. Solomon, *Chemical Reviews*. 96 (1996) 2239.
- [53] I. Bremner, *The American journal of clinical nutrition*. 67 (1998) 1069S.
- [54] N.L. Allinger, *Journal of the American Chemical Society*. 99 (1977) 8127.

- [55] T.C. Furnaes , single crystal orientation instruction manual , yilwauker; general electric company (1957).
- [65] J.S.Kasper, K.Lonsdale International table for X-Ray Cristalographie; Vol II 3eme edition , the kynoch press Birmingham, England (1972).
- [57] S. Weiner; P. Kollman; D. Nguyen.D. Case, J. Comput. Chem. 7 (1986) 200.
- [58] P.K. Weiner.P.A. Kollman, Journal of Computational Chemistry. 2 (1981) 287.
- [59] J. Smith.M. Karplus, Journal of the American Chemical Society. 114 (1992) 801.
- [60] D. Jackson, Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem. 85 (1988) 17.
- [61] J. Smith.M. Karplus, Journal of the American Chemical Society. 114 (1992) 801.
- [62] Main, woefson, germain, Acta cryst (1971).
- [63] B.R. Brooks; R.E. Bruccoleri; B.D. Olafson; D.J. States; S. Swaminathan.M. Karplus, Journal of Computational Chemistry. 4 (1983) 187.
- [64] Kopfmann, R. Huber, Acta cryst .A33, P629(1972).
- [65] C. Giacovazzo , Direct method in crystallography, Academie press, London (1980).
- [66] The Danish Environomental Protection Agency, Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) and pesticides, pesticides Research No. 94 2004.
- [67] 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).
- [68] B. Yavorski et A. Detlaf, ‘‘Aide-mémoire de physique’’, p.376, Editions Mir, Moscou, 1980.
- [69] D.T.Cromer, J .T.Waber, International table for X-Ray cristalography ,Vol IV , the kynoch press Birmingham, England (1974).

[70] 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,pp

[71] bartok, a., *The Gaussian Approximation Potential*, 2010: Berlin Springer Heidelberg Dordrecht London New York. p. 96.

[72] Davis A, Ward S E, *The Handbook of Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, Royal Society of Chemistry, 2014.

[73] Keserü G M, Makara G M, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2009, 8 , 203e212, doi: 10.1038/nrd2796

[75] C.A. Lipinski et al. / *Advanced Drug Delivery Reviews* 46 (2001) 3–26

قائمة المراجع باللغة العربية

[1] كتاب الإنسان و الفيروسات, المؤلف أستريد هيئة أبو ظبي الطبعة الأولى 1433هـ 2012م.ص15-17-39

[3] صبرينة كباس ،راضية هبال ; دراسة بواسطة النمذجة الجزيئية للبنية والخصائص الفيزيوكيميائية لبعض الجزيئات النيكليوزيدية المضادة للفيروسات ، مذكرة مقدمة لنيل شهادة ماستر أكاديمي في الكيمياء التخصص: كيمياء عضوية ، ص 3

[11] كتاب الاستعراض العلمي لبحوث فيروس الجدري ،1999-2010 ،المؤلف الصحة العالمية ،ص 14

[12] كتاب الأدوية المضادة للفيروسات د.سفير حبيب جامعة دمشق كلية الطب البشري ص2, ص27-31

[41] فكري عبد الحي، شرابي عبد الرزاق، سلطاني جمال; دراسة تأثير المذيبات على الخصائص المضادة للأكسدة

لحمض الاسكوربيك: دراسة مقارنة،مذكرة تخرج لنيل شهادة ماستر أكاديمي قسم: هندسة الطرائق والبتروكيمياء تخصص: هندسة كيميائية،ص 28.

[42] أ. د. نعيمة عبد القادر أحمد و أ.د.محمد أمين سليمان (علم البلورات والأشعة السينية) دار الفكر العربي، الطبعة الأولى (2005).

[45] 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،

قائمة المواقع الإلكترونية

[4] <https://www.mayoclinic.org/ar/diseases-conditions/smallpox/symptoms-causes/syc-20353027>

[7]

<https://www.aljazeera.net/news/healthmedicine/2017/6/20/%D9%82%D8%B5%D8%A9-%D8%A7%D9%84%D8%AC%D8%AF%D8%B1%D9%8A>

[8]http://www.michigan.gov/documents/June2003LHDList_69658_7.pdf

[9][https://www.webteb.com/child-](https://www.webteb.com/child-health/diseases/%D8%A7%D9%84%D8%AC%D8%AF%D8%B1%D9%8A)

[health/diseases/%D8%A7%D9%84%D8%AC%D8%AF%D8%B1%D9%8A](https://www.webteb.com/child-health/diseases/%D8%A7%D9%84%D8%AC%D8%AF%D8%B1%D9%8A)

[10][https://political-](https://political-encyclopedia.org/dictionary/%D8%A7%D9%84%D8%AD%D8%B1%D8%A8%20%D8%A7%D9%84%D8%A8%D9%8A%D9%88%D9%84%D9%88%D8%AC%D9%8A%D8%A9)

[encyclopedia.org/dictionary/%D8%A7%D9%84%D8%AD%D8%B1%D8%A8%20%D8%A7%D9%84%D8%A8%D9%8A%D9%88%D9%84%D9%88%D8%AC%D9%8A%D8%A9](https://political-encyclopedia.org/dictionary/%D8%A7%D9%84%D8%AD%D8%B1%D8%A8%20%D8%A7%D9%84%D8%A8%D9%8A%D9%88%D9%84%D9%88%D8%AC%D9%8A%D8%A9)

[18] <http://www.chemspider.com/Chemical-structure.10371803.html?rid=7b5730f3-e238-4055-ad43-edd7dcb3ba3a>

[19] <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.45864.html?rid=9971bc07-788f-41a5-962f-af4dfce8be33>

[20] <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.390063.html?rid=ff4f1cb3-3592-4fe5-a637-6c5d1c25fe34>

[28]https://www.sciencophelia.com/2020/07/blog-post_41.html

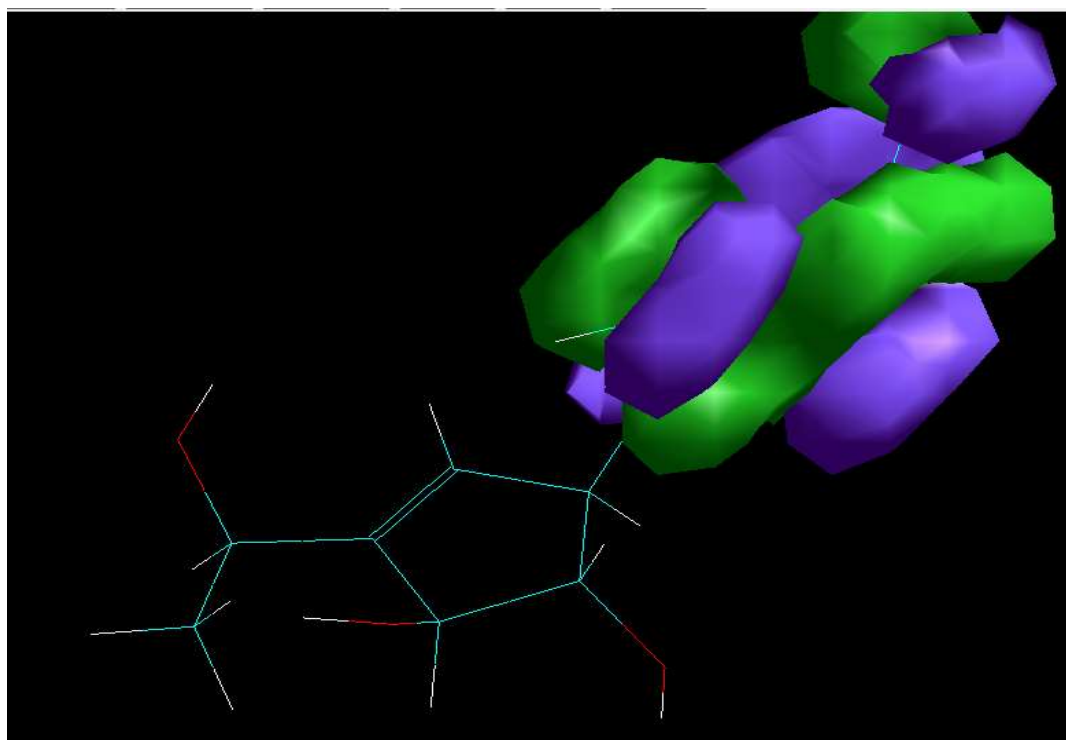
[44] <https://sites.google.com/site/modernphysics4u/chapter-6.28/07/2016>

[48]<http://tourqui.blogspot.com.13/10/2016>

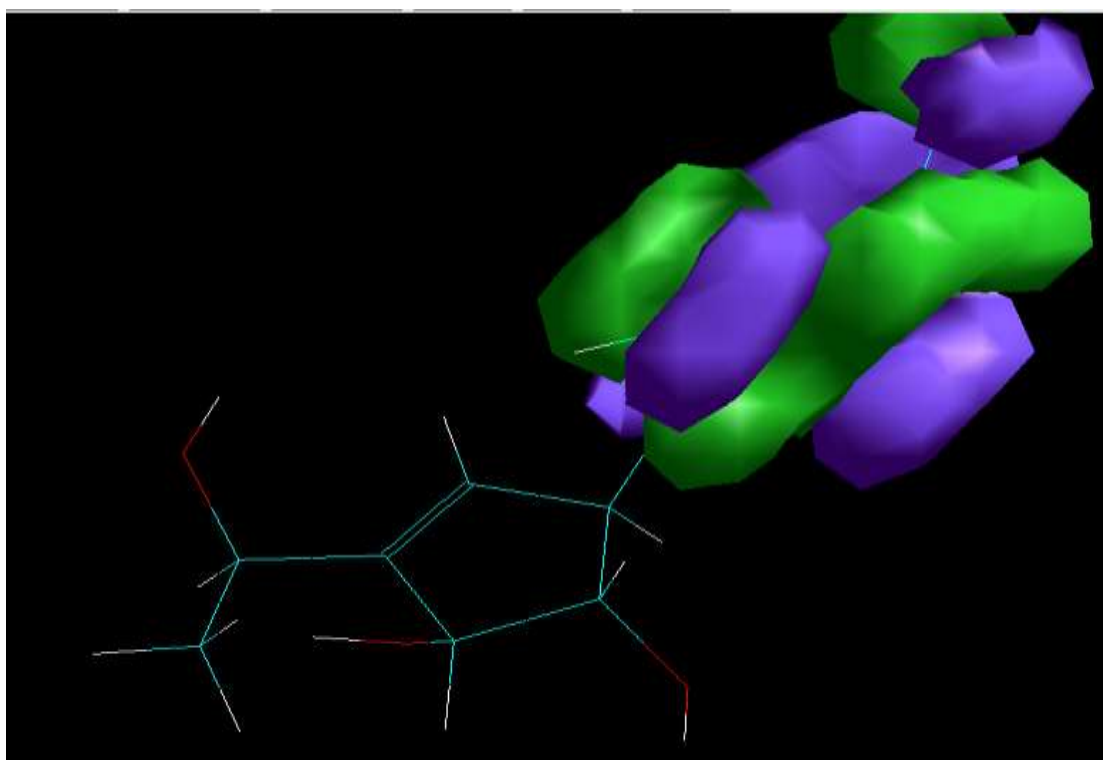
[74]<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

الملاحق

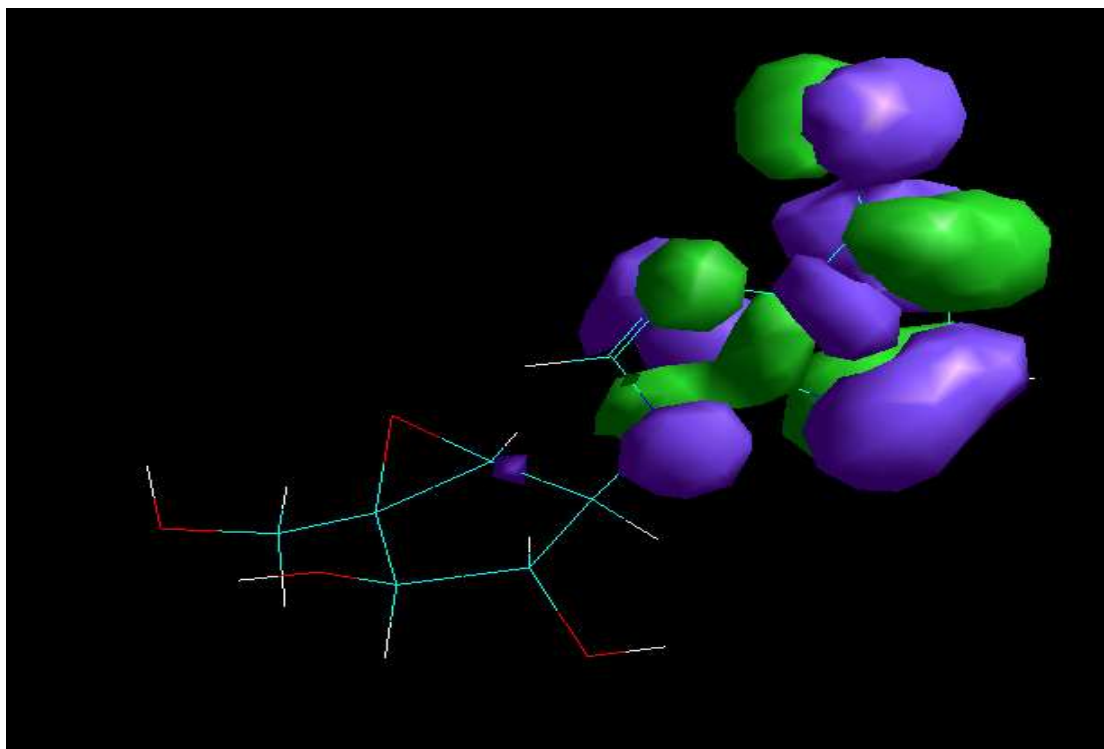
2-2- صور HOMO LUMO للمركبات المدروسة:



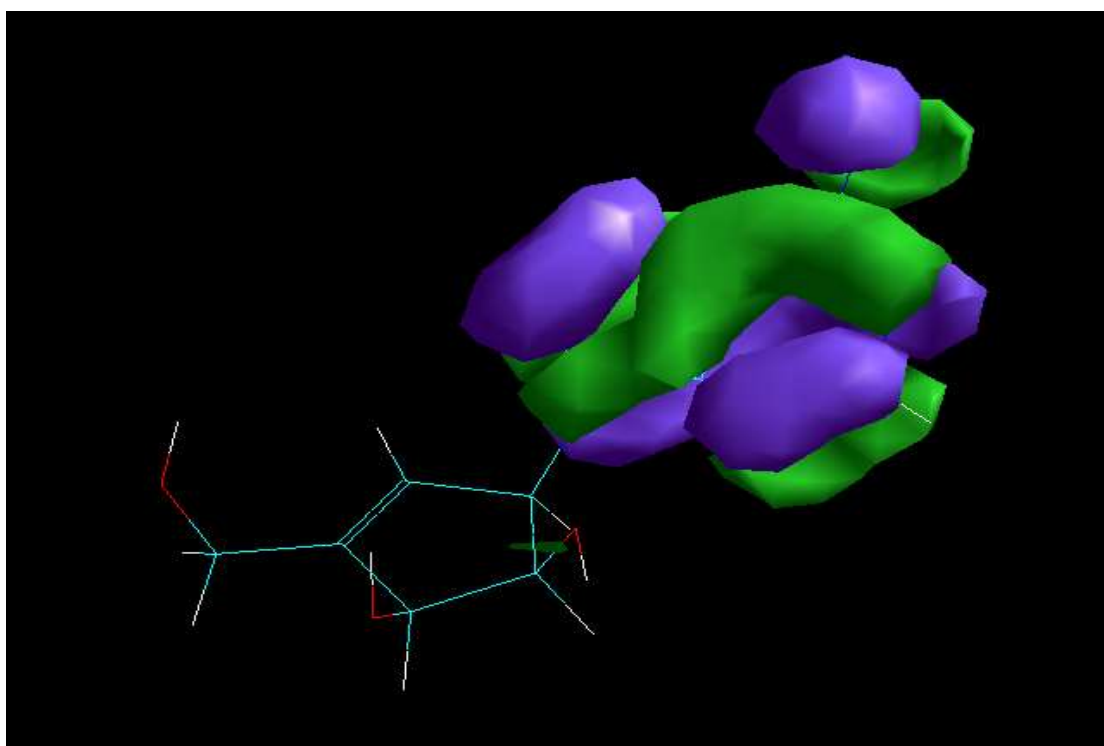
(S)-DHPA-



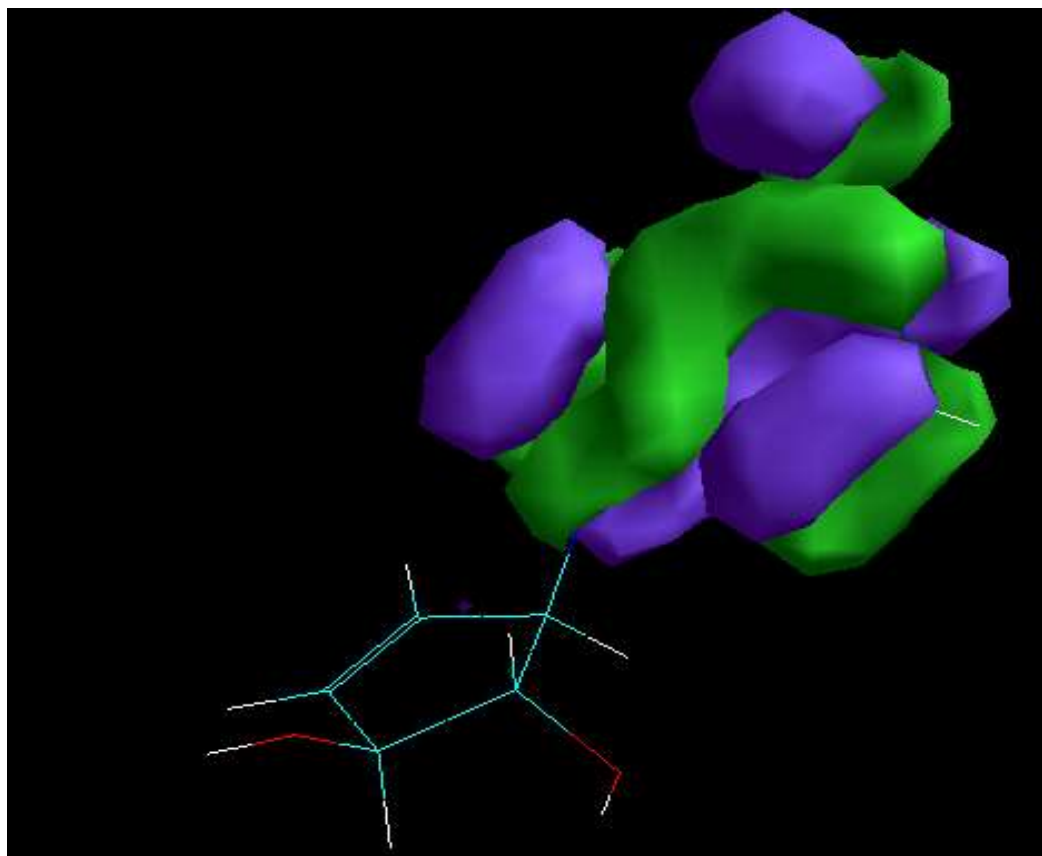
(R,S)-AHPA-



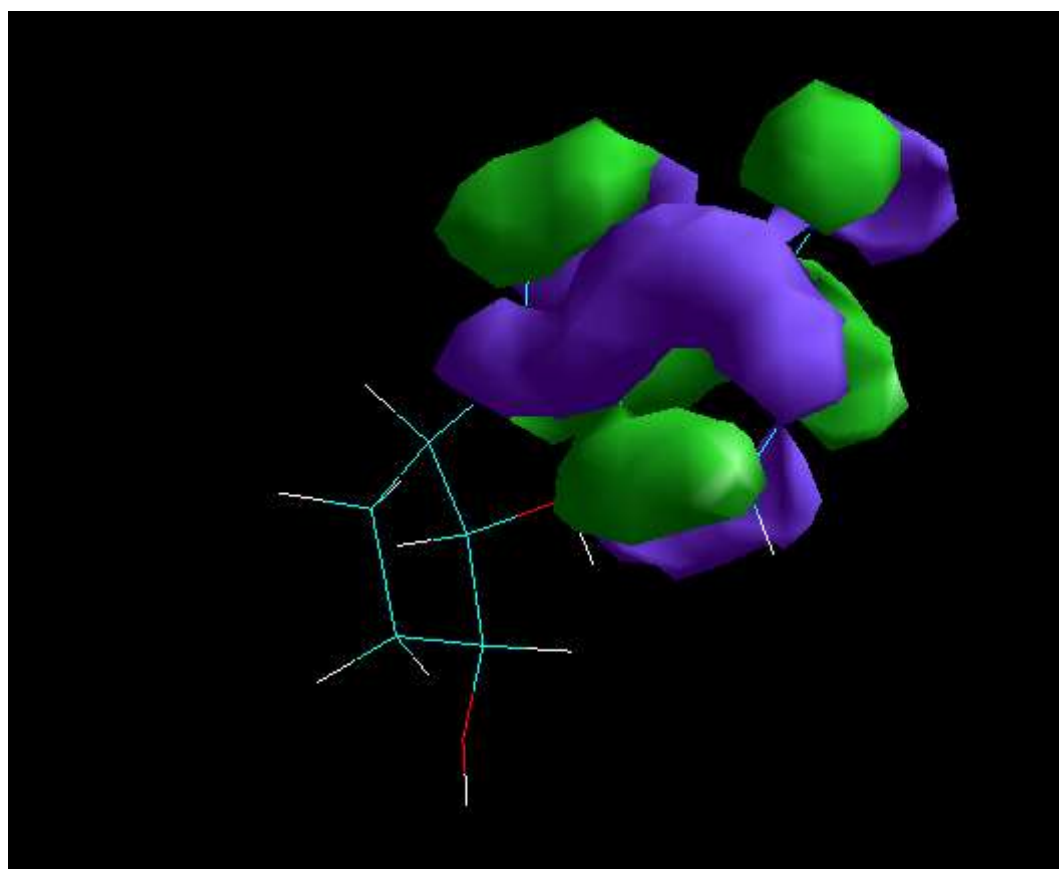
Neplanocin C



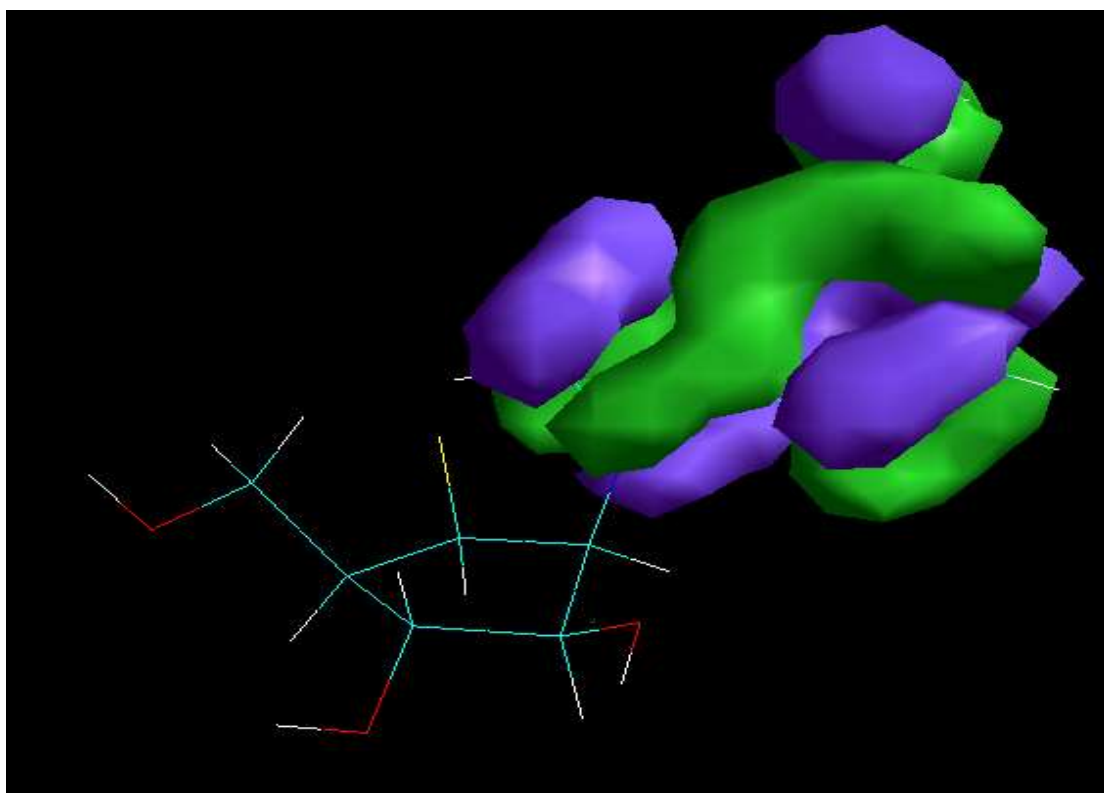
Neplanocin A



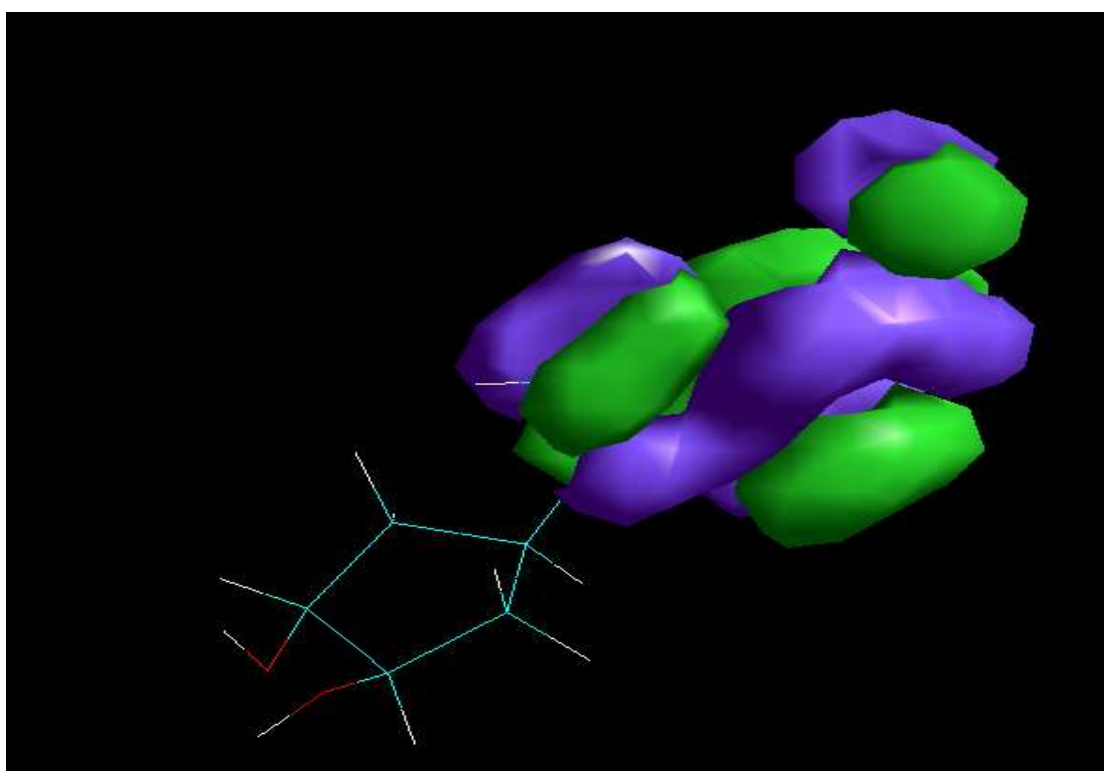
DHCe



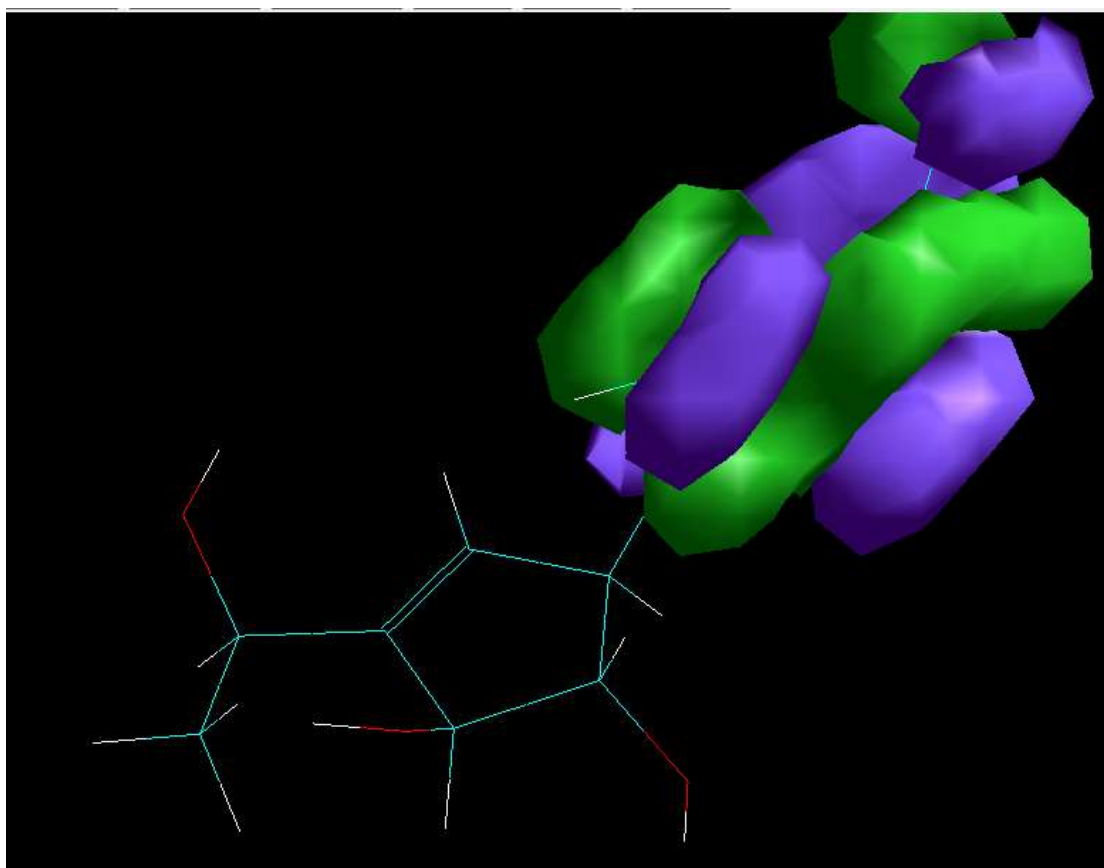
DHCa



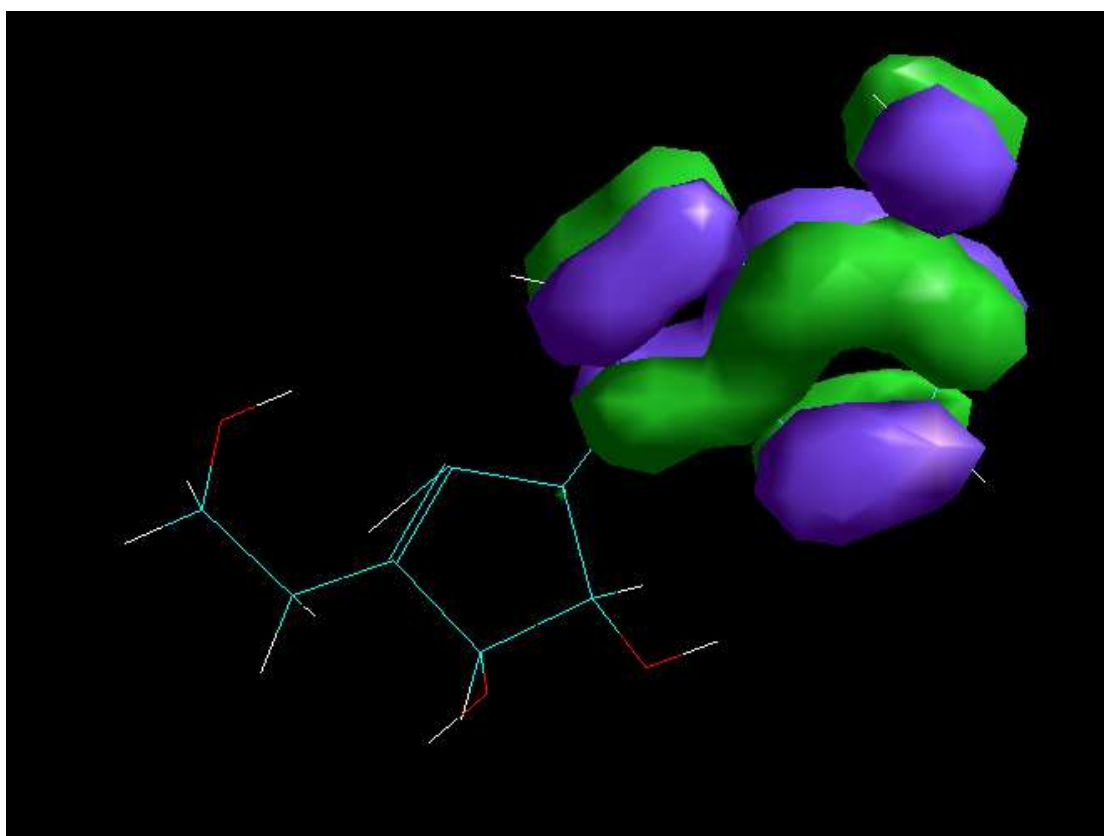
F-C-Ado



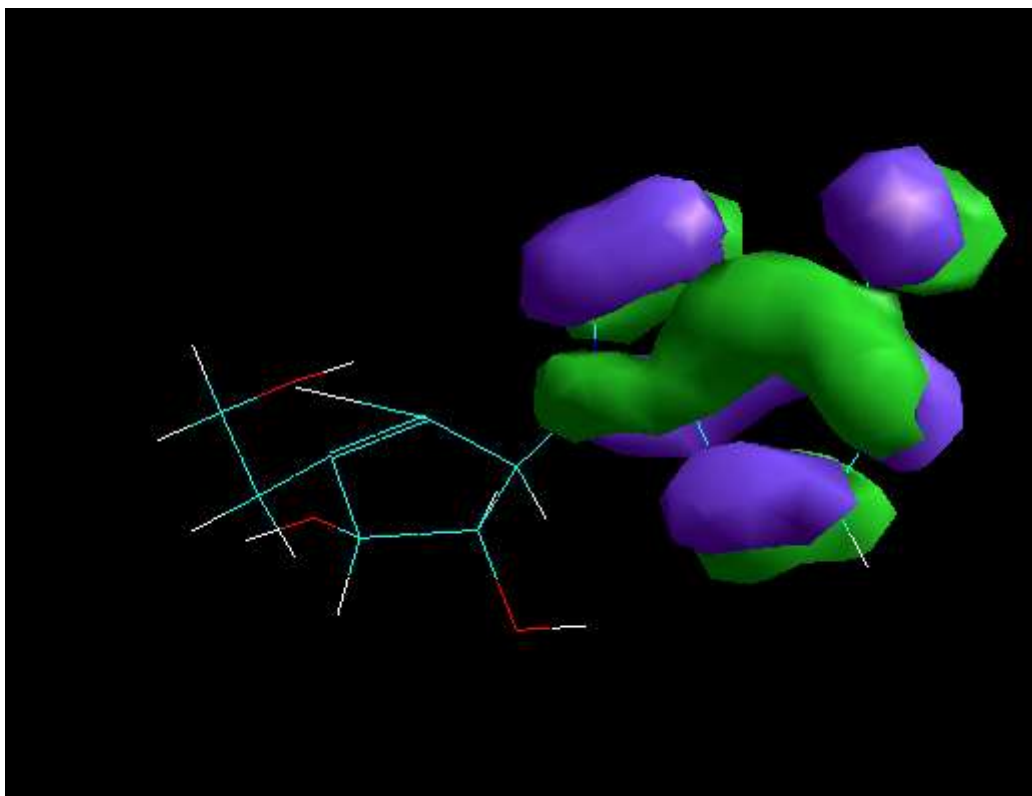
5'Noraristeromycin



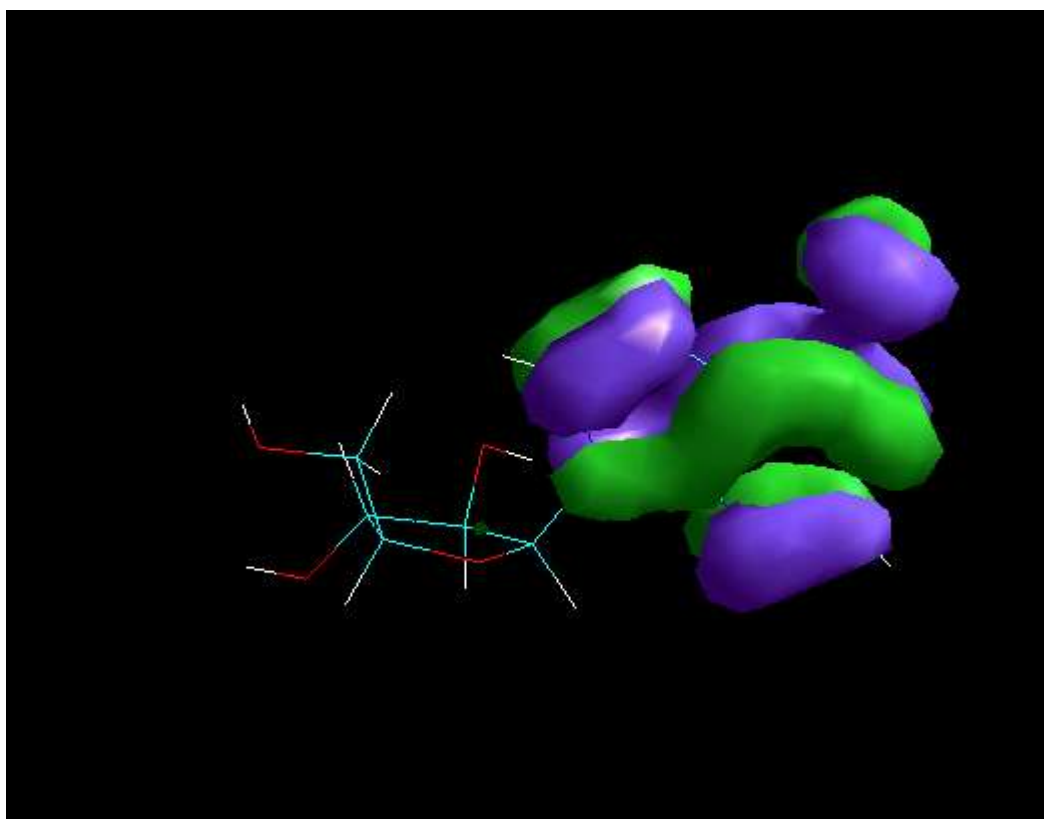
-6-C-methylnepanocin A)(R



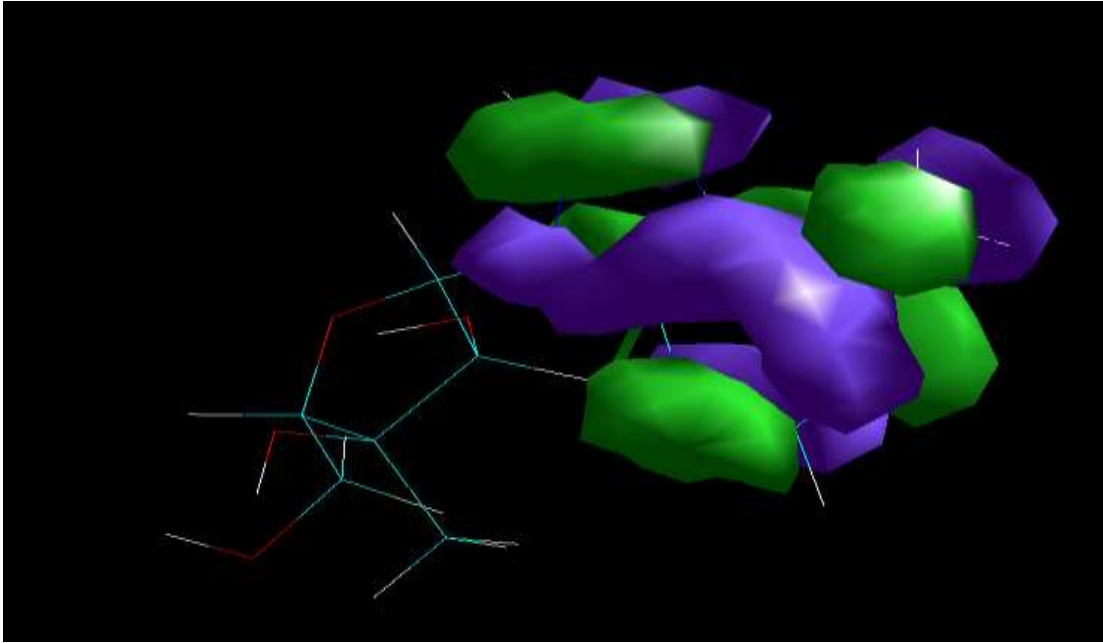
6-Homonepanocin A



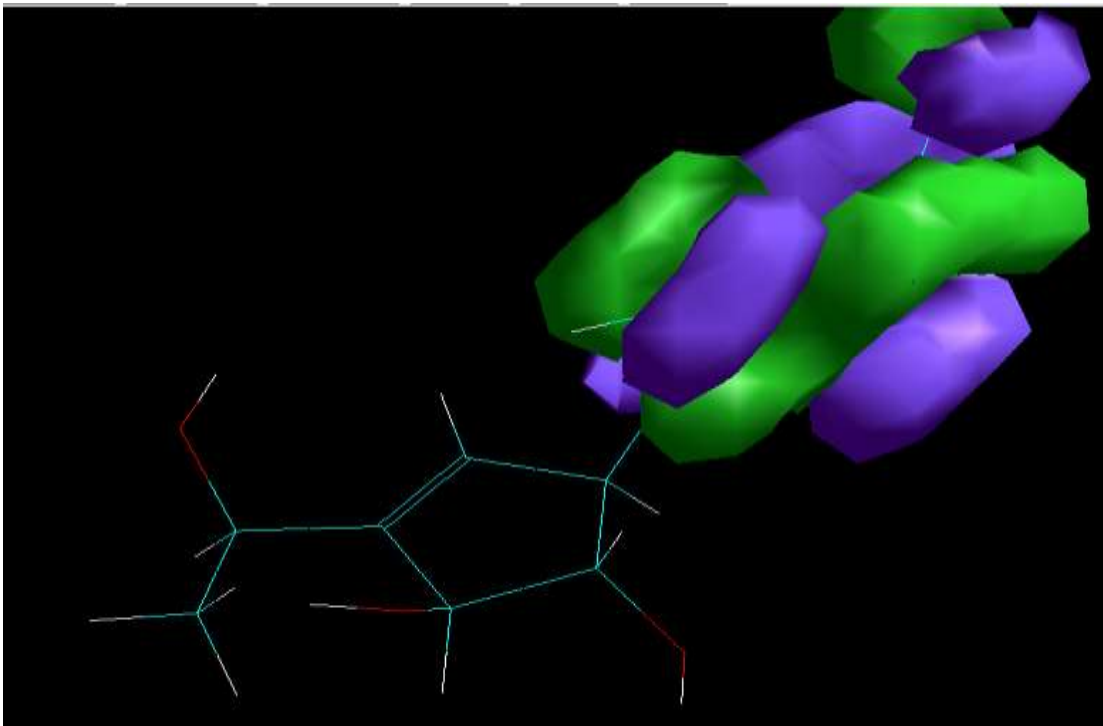
6'-Iodo acetylenic Ado



Adenine arabinoside(Ara-A)



3'-C-methyl Ado



(S)-HPM

