



وزارة التعليم العالي و البحث  
جامعة قاصدي مرباح ورقلة  
كلية الرياضيات و علوم المادة  
قسم الكيمياء

مذكرة مقدمة لنيل شهادة ماستر أكاديمي  
في الكيمياء

تخصص : كيمياء تحليلية

من إعداد : حمي نسرين بن حامد سماح

تحت عنوان :

النمذجة الجزيئية لدراسة الخصائص الفيزيائية – الكيمائية لبعض  
المركبات الكيمائية

نوقشت يوم : 2022/06/09

أمام لجنة المناقشة :

أستاذ رئيسي	أستاذ محاضر " أ "	بالفار محمد الأخضر
أستاذ مناقش	أستاذ محاضر "أ"	هادف الدراجي
مؤطرا	أستاذ محاضر "أ"	رقية شرابي
مساعد	أستاذ محاضر " أ "	زروقي حياة

السنة الجامعية : 2023/2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي  
أَنْزَلَ هَذِهِ السُّورَةَ  
وَجَعَلَ فِيهَا آيَاتٍ  
بَيِّنَاتٍ لِقَوْمٍ يَعْلَمُونَ  
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي  
أَنْزَلَ هَذِهِ السُّورَةَ  
وَجَعَلَ فِيهَا آيَاتٍ  
بَيِّنَاتٍ لِقَوْمٍ يَعْلَمُونَ

# إهداء

لك الحمد ربي على كثير فضلك وجميل عطائك وجودك، الحمد لله وكفى والصلاة على الحبيب  
المصطفى وأهله ومن وفى ﷺ.

بدأنا بأكثر من يد و قاسينا أكثر من هم و عانينا الكثير من الصعوبات و هانحن اليوم والحمد لله  
نطوي سهر الليالي وتعب الأيام و خلاصة المشوار بين دفتي هذه المذكرة الثمينة ثمرة الجهد  
والنجاح

الى التي بحنانها ارتويت و بدفئها احتमित، و بنورها اهتديت، الى ينبوع الذي لا يمل العطاء .  
والتي كانت تتمنى رؤيتي وأنا أحقق هذا النجاح الى "والدتي العزيزة" أطال الله عمرها .  
الى ذراعي الذي به احتमित، وفي الحياة به اقتديت والذي شق لي بحر العلم والتعلم، الى من  
احترقت شموعه ليضيء لنا درب النجاح، ركيذة عمري. صدر أمانتي وكبريائي وكرامتي، "والدي  
العزيز" أطال الله في عمره

الى من حبهم يجري في عروقي "أخواتي واخواني" ، الى الكتاكيت "بيلسان ، سدرة و ريماس"  
. الى كل عائلتي "أجدادي و أخوالي و خالاتي وعماتي وأعمامي" الى كل أولادهم.

الى زميلتي في هذا العمل "نسرين"

والى من رافقوني في مسيرتي ومن جمعهم بي القدر أصدقائي "رفيقة ، رامية، اكرام، مروة"  
والى من قضيتو معهم أحلى أوقاتي جيرانني "جهاد ، أمينة ، أنوار ، بسمة ، إناس ، صفاء ،  
شريفة ، إشراق".

الى كل من لم يدركهم قلبي ، أقول لهم بعدتم ولم يبعد عن القلب حبكم وأنتم في الفؤاد حضور  
الى أساتدتي وكل من كان له الفضل في هذا النجاح ...

بن حامد سماح

# إهداء

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات ، و الصلاة و السلام على الرحمة المهداة ، سيدنا محمد صلى الله عليه و سلم

أهدي ثمرة جهدي إلى والداي ، أسأل الله أن يرزقهما حجة طاهرة  
إلى التي علمتني العطاء..إلى من بسمتها غايتي..وتحت أقدامها جنتي

" أمي الحبيبة " حفظها الله

إلى من سعى وشقي لأنعم بالراحة والهناء القلب الكبير

"أبي الغالي" حفظه الله و أطال في عمره.

إلى سندي و قوتي وملاذي بعد الله إخوتي :

عزوتي و سعادتي ، عماد حياتي : "عماد الذين"

أختي توأم روعي غاليتي و نصفي الثاني : "راوية"

قطوسة البيت ، الصغرونة : "ضحى" وردة القلب

إلى درعي في هذه الحياة في حلوها ومرها "عيدو"

إلى بوصلة القلب "عمتي" حبيبتي و أمي الثانية

إلى الأستاذة المشرفة "رقية شربي" حفظها الله و رعاها

إلى زميلتي في البحث و حبيبتي و أختي "سماح"

إلى من أهدتني الدنيا صحبتهم وجمعتني بهن أجمل الصدف حبيباتي "ريان ، مروة ، رامية ، زينب ، إيمان ، منال" و جميع  
صديقاتي حبيبات قلبي ، أدامكن الله

إلى رائحة من امي واسم آخر للحب : "خالي و خالاتي العزيزات ، و أولادهم "

إلى من أثروني على أنفسهم : "أعمامي و أولادهم"

إلى الأرواح الطاهرة "أجدادي" رحمها الله

وإلى كل من جمعني الله و إياهم في حبه أسأل الله أن ينيركم بنوره و يحفظكم برعايته

ولله الحمد على هذا ...

حمي نسرين

# شكر و تقدير

قال تعالى : ﴿ يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ ﴾ صدق الله العظيم

الحمد لله حمدا يليق بسلطانه العظيم وبوجهه الكريم حمدا كثيرا طيبا مباركا فيه  
اللهم لك الحمد حتى ترضى ولك الحمد إذا رضيت ولك الحمد بعد الرضى  
و الصلاة والسلام على أشرف المرسلين وخاتم النبيين سيدنا محمد وعلى آله وصحبه أجمعين

" من لم يشكر الناس لا يشكر الله "

اللهم ليس بجهدى واجتهادى إنما بتوفيقك وكرمك وفضلك علي

و من هذا المنبر ، نتوجه بجزيل الشكر والامتنان إلى كل من ساعدنا من قريب أو من بعيد على إنجاز هذا  
العمل وفي تيسير ما واجهناه من صعوبات، ونخص بالذكر الأستاذة "شربي رقية" التي لم تبخل علينا  
بتوجيهاتها ونصائحها القيمة التي كانت عوناً لنا في إتمام هذا البحث فكانت نعم المشرف ونعم النصوح وفقها  
الله لما يحب و يرضى .

كما نتقدم بجزيل الشكر لكل من الأستاذة "ميزوب" على وقته وجهده الذي فضل علينا كثيرا بهما، فشكرا له  
و نتمنى له السداد و التوفيق. نذكر أيضا الأستاذة "رحيم" و "زنخري" لما جادوا علينا به من نصائح قيمة .

وأختم شكري الخالص لجميع أفراد عائلتي و الزملاء و الزميلات في هذه الدفعة. وفقها الله لما فيه الخير من  
النجاح والتفوق

اللهم سهل ويسر لنا وافتح لنا من أبواب علمك ، اللهم آمين الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ

## ملخص :

الهدف من هذا العمل هو دراسة خصائص بعض مركبات الفلافونويد بالاعتماد على طرق النمذجة الجزيئية من خلال وضع قاعدة بيانات شاملة للخصائص الفيزيوكيميائية لبعض المركبات من الفلافونويد ، وتشمل دراسة الخصائص البنوية -فاعلية QSAR ل 70 مركب من الفلافونويد لديهم نشاط مضاد للأكسدة .هاته الخصائص كالمساحة السطحية، الحجم المولي، طاقة التميء، الإنكسارية ، الإستقطابية ومعامل التجزئة logP التي تقيس القدرة الدوائية والفعالية البيولوجية للمركبات، بالإضافة إلى دراسة مستويات الطاقة HOMO و LUMO ، وكذا شحنة ذرات البنوية الأساسية ، طول روابطها و قيس زوايا الذرات المكونة لها والتي تدل على مدى الفعالية الكيميائية للأدوية المدروسة. تم أستخدام طريقة ال MM+ و ال PM3 لإيجاد العلاقة بين الخصائص الجزيئية ونشاط الفلافونويد نماذج QSAR المتحصل عليه تربط بين الخصائص الفيزيو- كيميائية و التركيز التثبيطي النصفى (IC 50) المضاد لخلايا الفلافونويد ، وقد بينت الدراسة أيضا، تأثر القيم المقاسة عند تغيير المستبدلات من الجذور في الهيكل النكليوزيدي الذي يعتبر العامل المشترك والبنوية الأساسية لتلك المركبات. و هذا هو الهدف من هذا العمل.

**الكلمات الدالة :** النمذجة الجزيئية HOMO، LUMO، QSAR .

## Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier les propriétés de certains flavonoïdes sur la base de méthodes de modélisation moléculaire en développant une base de données complète pour les propriétés physico-chimiques de certains composés flavonoïdes, et l'étude des propriétés structurales - activité de QSAR pour un composé de flavonoïdes qui ont activité antioxydante et propriétés telles que la surface, le volume molaire, l'énergie d'hydratation, l'indice de réfraction, la polarité et le coefficient de fragmentation logP qui mesurent la capacité pharmacologique et l'activité biologique des composés, en plus d'étudier les niveaux d'énergie de HOMO et LUMO, ainsi que le charge des atomes de la structure de base, la longueur de leurs liaisons et la mesure des angles de leurs atomes constitutifs Ce qui indique l'efficacité chimique des médicaments étudiés. La méthode MM + et PM3 a été utilisée pour trouver la relation entre les propriétés moléculaires et l'activité des flavonoïdes. Les modèles QSAR obtenus relient les propriétés physico-chimiques et la concentration semi-inhibitrice (IC 50) contre les cellules flavonoïdes. L'étude a également montré, l'effet des valeurs mesurées lors du changement des substituants des racines dans La structure nucléosidique, qui est le facteur commun et la structure de base de ces composés. Et c'est le but de ce travail...

**Mots clés :** Modélisation moléculaire HOMO, LUMO, QSAR.

## Summary :

The aim of this work is to study the properties of some flavonoids based on molecular modeling methods by developing a comprehensive database for the physicochemical properties of some flavonoid compounds, and the study of the structural properties - activity of QSAR for a 70 compound of flavonoids that have antioxidant activity and such properties as surface area, volume Molar, hydration energy, refractive index, polarity and logP fragmentation coefficient that measure the pharmacological capacity and biological activity of compounds, in addition to studying the energy levels of HOMO and LUMO, as well as the charge of atoms of the basic structure, the length of their bonds and the measurement of the angles of their constituent atoms Which indicates the chemical effectiveness of the studied drugs. The MM + and PM3 method was used to find the relationship between the molecular properties and the activity of flavonoids. The obtained QSAR models link the physico-chemical properties and the half inhibitory concentration (IC 50) against flavonoid cells. The study also showed, the effect of the measured values when changing the substituents from the roots in The nucleoside structure, which is the common factor and the basic structure of those compounds. And this is the aim of this work...

**Key words:** Molecular modeling HOMO, LUMO, QSAR.

الفهرس

I.....	الإهداء
III.....	شكر و تقدير
	الملخص
IV .....	الفهرس
VI.....	قائمة الأشكال
VII .....	قائمة الجداول
VIII .....	قائمة المختصرات
أ.....	مقدمة عامة

الجزء النظري

الفصل الأول: الفلافونويدات

3 .....	1.I مقدمة
3.....	2.I تعريف الفلافونويد
4.....	3.I بنية الفلافونويد
4.....	4.I أقسامها
7.....	5.I مصادر الفلافونويدات
7.....	6.I الفعالية البيولوجية لمركبات الفلافونويد
8.....	7.I بعض خصائص الفلافونيد
8.....	8.I فعالية الفلافونويدات المضادة للأكسدة
9.....	9.I مركبات الفلافونويد التي تمتلك نشاطا مضادا للبكتيريا
9.....	10.I الفعالية المضادة للفطريات من مركبات الفلافونويد
10.....	11.I الفعالية المضادة للحساسية
10.....	12.I الفعالية المضادة للإلتهابات
10.....	13.I الفعالية المضادة للسرطان لمركبات الفلافونويدات
11.....	14.I النشاط المضادة للفيروسات من مركبات الفلافونويد
12.....	15.I المراجع

الفصل الثاني: النمذجة الجزيئية

19.....	1.II مقدمة
19.....	2.II تعريف النمذجة الجزيئية
20.....	3.II أهداف النمذجة الجزيئية
20.....	4.II طرق النمذجة الجزيئية
20.....	1.4.II ميكانيكا الكم (MQ)
21.....	1.1.4.II المبادئ الأساسية لميكانيكا الكم (MQ)
21.....	* معادلة شرودنجر Schrödinger
22.....	* تقريب بورن-أوبنهايمر (Born-Oppenheimer)
23.....	* معادلة هارتري-فوك (Équations de Hartree-Fock)
23.....	2.1.4.II طرق ميكانيكا الكم
23.....	أ. طريقة الحل الشامل (Ab-initio)
24.....	ب. نظرية الكثافة الوظيفية (DFT)
25.....	2.4.II الطريقة النصف التجريبية (sem)
26.....	3.4.II الطرق التجريبية (الميكانيكا الجزيئية (MM))
27.....	* طرق الميكانيكا الجزيئية
28.....	* أنواع طرق الميكانيكا الجزيئية

29.....	* الطاقات في الميكانيكا الجزيئية.....
29.....	* إستخدامات و إمكانيات الميكانيكا الجزيئية.....
29.....	أ. إستخداماتها.....
29.....	ب. إمكانياته.....
29.....	<b>4.4.II</b> الديناميكا الجزيئية DM.....
29.....	أ. مبدأ الديناميكا الجزيئية DM.....
30.....	ب. إنجاز (أو تطبيق) حساب DM.....
30.....	<b>5.II</b> تطبيقات الكيمياء الحاسوبية.....
30 ...	<b>1.5 II</b> معاينة و دراسة البنية الجزيئية Molecular et Etude Structure Visualization.....
31.....	<b>2.5 II</b> توليد بني (هياكل) كيميائية Generation of Chemical Structures.....
31.....	<b>2.5.II</b> الفعالية الكيميائية Chemical Reactivity.....
31.....	<b>3.5 II</b> نمذجة تداخلات المستقبل الدوائي Modeling of Drug Receptor Interaction.....
31.....	<b>5.5.II</b> المطيافيات.....
32.....	<b>6.5.II</b> التفاعلات الجزيئية (Molecular Interaction) Docking.....
32.....	<b>7.5.II</b> المدارات الجزيئية الحدودية HO وLUMO.....
32.....	<b>8.5.II</b> تحديد الخصائص لجزيئية Determination of Molecular Properties.....
33.....	<b>6.II</b> بعض إستخدامات النمذجة الجزيئية.....
33.....	<b>7.II</b> محدودية النمذجة الجزيئية.....
53.....	<b>7.II</b> العلاقة بنية- فعالية QSAR.....
34.....	<b>8-II</b> بعض خصائص QSAR.....
34.....	<b>1-8-II</b> بعض خصائص QSAR.....
37.....	المراجع.....
<b>الجزء التطبيقي</b>	
<b>الفصل الثالث: نمذجة جزيئية للفلافونيدات</b>	
43.....	<b>1.III</b> الأجهزة والبرامج المستعملة.....
43.....	<b>1.1.III</b> البرامج.....
44.....	<b>2.1.III</b> الأجهزة.....
44.....	<b>2.III</b> خطوات و طريقة العمل.....
46.....	<b>3.III</b> قاعدة البيانات.....
87.....	الخلاصة عام.....
88.....	المراجع.....



## قائمة الأشكال

الصفحة	العنوان	رقم الشكل
3	صورة للفواكه و الخضار الغنية بالفلافونويدات	الشكل رقم I – 1
4	البنية الأساسية للفلافونويد	الشكل رقم I – 2
4	Flavones	الشكل رقم I – 3
5	Flavonone	الشكل رقم I – 3
5	Flavonole	الشكل رقم I – 5
6	انطوسينيدين	الشكل رقم I – 6
6	CHA LCONE	الشكل رقم I – 7
6	AURONE	الشكل رقم I – 8
6	ISOFLAVON	الشكل رقم I – 9
11	فيروس HIV	الشكل رقم I – 10
21	الكثافة الالكترونية لجزيئة الفينول	الشكل 1-II
32	المدارات الجزيئية HOMO و LUMO	الشكل رقم 2-II
43	واجهة برنامج ChemDraw	الشكل-III-1
44	واجهة برنامج HyperChem	الشكل -III-2
45	البنية الأساسية للفلافونويد ببرنامج Chemdraw	الشكل رقم 3-III
45	البنية الأساسية للفلافونويد ببرنامج Hyperchem	الشكل رقم 4-III
46	البنية الأم للفلافونويد	الشكل رقم 5-III
62	بنية الفلافونويد مع الجذور	الشكل رقم 6-III -
74	البنية الأساسية للفلافونويد مرقمة	الشكل رقم 7-III -

## قائمة الجداول

الصفحة	العنوان	رقم الجدول
5	تسمية ال Flavones حسب تغير الجذور R.	الجدول رقم I - 1
5	تسمية ال Flavonone حسب تغير الجذر R	الجدول رقم I - 2
5	تسمية ال Flavonole حسب تغير الجذور R	الجدول رقم I - 3
6	تسمية ال ISOFLAVON حسب تغير الجذور R	الجدول رقم I - 4
28	عبارات طاقات التفاعل	الجدول رقم II - 1
46	المركبات الفلافونيدية المدروسة	الجدول III - 1
61	قيم الطاقة E1(MM+) ، E2(PM3) لمركبات الفلافونويد	الجدول III - 2
62	الجذور R';R2';R3';R4';R1;R2;R3;R4 الثمانية للمركبات المدروسة	الجدول رقم III- 3 -
74	قيم شحنة الذرات للبنية الأساسية للمركبات المدروسة للفلافونويد	الجدول رقم III- 4 -
75	قيم أطول الروابط للبنية الأساسية للفلافونويد بالانغستروم (A°)	الجدول رقم III - 5 -
75	قيم أقياس الزوايا للبنية الأساسية للفلافونويد	الجدول رقم III - 6 -
76	أقياس ثلاث روابط للبنية الأساسية للفلافونويد	الجدول رقم III - 7 -
76	نتائج العلاقة بنية فاعلية (QSAR) للمركبات المدروسة بطريقة PM3	الجدول رقم III - 8 -
80	نتائج طاقة HOMO و LUMO و عزم ثنائي القطب و الحسابات	الجدول رقم III - 9 -
82	نتائج طاقة HOMO و LUMO والفرق بينهما و عزم ثنائي القطب و الحسابات للمركبات من المرجع رقم 15	الجدول رقم III - 10 -
63	معايير Drug-likeness للمركبات المدروسة	الجدول رقم III - 11 -
84	معايير Drug-likeness للمركبات المدروسة من المرجع رقم 15:	الجدول رقم III - 12 -
86	قيم ال Ic(50) بوحدتي الميكرو مولاري (μM)	الجدول رقم III - 13 -

قائمة الإختصارات :

الإختصار	الاسم الكامل باللغة الأجنبية
<b>ROS</b>	Reactive oxygen species
<b>HIS</b>	Human immunodeficiency virus
<b>Hvs</b>	Herpes simplex virus
<b>CNDO</b>	Complete Neglect of Differential Overlap
<b>PM3</b>	Parameterized Method 3
<b>MQ</b>	Méthodes Quantiques
<b>MM</b>	Mécanique Moléculaire
<b>DFT</b>	Density Functional Theory
<b>IR</b>	Infra Rouge
<b>HF</b>	Hartree-Fock.
<b>MNDO</b>	Modified Neglect of Diatomic Overlap
<b>Zindo</b>	Zener's Intermediate Neglect of Differential Overlap 2903
<b>Indo</b>	Intermediate Neglect of Differential Overlap
<b>SAM1</b>	Semi-empirical Model 1
<b>AM1</b>	Austin Model 1
<b>AMBER</b>	Assisted Model Building with Energy Refinement
<b>CHARMM</b>	Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics
<b>OPLS</b>	Optimised Potentials for Liquid Simulation
<b>MMFF</b>	Merck Molecular Force Field
<b>UFF</b>	Universal Force Field
<b>DM</b>	Dynamique Moléculaire
<b>HOMO</b>	Highest Occupied Molecular Orbital
<b>LUMO</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
<b>QSAR</b>	Quantitative structure-activity relationships

قائمة الرموز :

الرمز	الاسم الكامل باللغة العربية
$\Psi$	دالة موجية تصف النظام الكمومي
$\hbar$	ثابت بلانك المخفض
$\hat{H}$	معامل هاميلتون يصف الطاقة الكلية لكل دالة موجية معتبرة

مقدمة عامّة

## مقدمة عامة :

الكيمياء علم يبحث في دراسة المواد من حيث تركيبها و خواصها و تفاعلاتها مع بعضها البعض بهدف إنتاج نتائج جديدة. فهي واحدة من أهم ما عرفه الانسان، إذ عرفت تطورا باهرا منذ إكتشافها ولا تزال .

علم الكيمياء سهل الطريق أمام التقدم و التطور وقد هذه الأخيرة من أهم العلوم التي تعتمد عليها جُل العلوم الاخرى. [1] ، حيث ظهرت لها فروع كثيرة تستخدم تقنيات كيميائية و تقنية اكثر تطورا. من أهمها الكيمياء الحاسوبية الجديدة والتي تستخدم في دراسة الأدوية المستخدمة لعلاج الامراض و الفيروسات و كذا تأثيراتها الحيوية المختلفة.

الكيمياء الحاسوبية هي شعبة جديدة ظهرت في أوائل القرن العشرين و قد تزامن ظهورها مع تطور ميكانيكا الكم و قد تطورت و زادت شعبيتها أكثر مع التحسينات في تقنيات الحاسوب المختلفة، كما تعد همزة وصل بين علوم الحاسوب و علوم الكيمياء ذلك للوصول إلى حلول سريعة و عاجلة لبعض المسائل التي يتعرض لها الكيميائي [2] . حيث أحدثت أجهزة الكمبيوتر ثورة في النمذجة الجزيئية .

إن جزيء نمذجة بواسطة شكل أو لهندسة بياني عرض عموماً تعطي الحاسوب جهاز نظرية طريقة تطبيق بعد الجزي [3] [4] . فالكيمياء الحاسوبية و النمذجة الجزيئية تستخدم للنمذجة و محاكاة الحاسوب و النظم الكيميائية والبيولوجية الصغيرة ذلك و فهم سلوكهم و التنبؤ به على المستوى الجزيئي و كذا لحل المسائل الكيميائية حيث تمكن في نتائجها من ايجاد حلول نظرية تقريبية و عملية من اجل فهم ودراسة الكثير من الأنظمة الكيميائية المختلفة . لديها مجموعة كبيرة من التطبيقات في تخصصات مختلفة من العلوم الهندسية ، مثل علم المواد ، الهندسة الكيميائية و الهندسة الطبية الحيوية... وغيره و ، تعد فرع من الكيمياء وتشكل علما متاخلا بين كل من الكيمياء ، علوم الحاسب، الفيزياء، والرياضيات،

النمذجة الجزيئية (الجزيئية الديناميكا و الجزيئية الميكانيكا) في الحقيقة ، هي مصطلح عام يجمع تقنيات مختلفة للوصف الجزيئي . فالكيمياء الحاسوبية تسمح بعرض و محاكاة و تحليل و حساب و تجميع خصائص الجزيئات ، كما بت تسمح أيضا بحديد بنية و طاقة الجزيئات . [5]

لقد أصبحت الدراسات الحاسوبية حاليا لأي مركب أو تفاعل من أهم طرق البحثية لدراسة مختلف الجوانب الخاصة به و معرفة إمكانية تطبيقه و الحصول على النتائج أفضل و دقيقة أكثر [6] ، فيعتمد عليها في حل المسائل الكيميائية ، و لها جانب نظري إذ تهدف لابتنكار تقريبات رياضية فعالة لحل مسائل الكيمياء النظرية. و وضع خوارزميات و برامج حسابية لحساب خواص الجزيئات المختلفة. مثل الطاقة الكلي، التواترات و غيره . و بهدف إيجاد علاقة بين التجارب الكيميائية و المسائل الكمومية لجأ الكيميائيون إلى التجارب النظرية تدعى هذه الأخيرة بالنمذجة الجزيئية.

وهي تقنية جديدة تختص بنمذجة الهياكل الجزيئية للمركبات المعقدة خاصة الأدوية [7]. برامج النمذجة و هي الجزيئية هي علم يهتم بتطبيق كل من الأسس النظرية و الرياضية في حل المسائل و إيجاد الحلول ، كما أنها إحدى تطبيقات هذا العلم، إذ يمكن من خلالها التنبؤ وإيجاد عدة خصائص. [6] ، تساعد أيضا

في تقديم معلومات حول هندسة وشكل الجزيئي ، وإعطاء بعض الخصائص الفيزيوكيميائية (على سبيل المثال الشحنة و الإستقطابية ، الحجم و السطح الجزيئي ...) ، إضافة إلى طاقة الجزيئات . [8]

إذ تمثل تطبيق للأساليب النظرية والحسابية في آن واحد للوصول الى حلول للمشاكل التي تنطوي على كل من البنية الجزيئية والتفاعل الكيميائي او النشاط البيولوجي .

ولاستعمال هذه التقنية بشكل ناجح وجيد يجب فهم البرامج المتوفرة واللازمة في الحاسوب ومعرفة كيفية استخدامها من للحصول على نتائج دقيقة ومقارنتها مع المعطيات الاولية. [7].

نجد مما سبق ذكره أنه و بفضل اجتهاد الكيميائيين النظريين و الباحثين قد تنبؤو و إستطاعو التأكد او إعادة دراسة وتفسير التجارل عن طريق النمذجة الجزيئية خاصة بعد التطور الذي شهده العناد والموارد الحاسوبية التي بدورها تلعب دور جد مهم و فعال لصالح الكيمياء النظرية وتطبيقاتها.

تطرقنا في موضوعنا هذا على النمذجة الجزيئية لبعض المركبات المضادة للأكسدة بإستعمال، حيث تطرقنا في هذه الدراسة على مركبات الفلافونويد التي ....

و نظرا للأهمية البالغة التي يحملها هذا الموضوع من رؤى و نظريات و كذا نتائج جد مهمة في مجال الكيمياء ، وضعنا بين أيديكم هذا البحث المتواضع الذي يتضمن في طياته ثلاث فصول، حاولنا المرور فيها بكل ما يخص بالموضوع . لتسهيل الدراسة قسمنا العمل في هذه المذكرة إلى جزئين، جزء نظري و جزء تطبيقي إحتوى كل منهما على :

### الجزء النظري :

✓ **الفصل الأول :** بعنوان مركبات الفلافونويد ، الذي تناولنا فيه شرح للمفاهيم الأساسية للفلافونيدات وكان عبارة عن دراسة عامة لهاته المركبات ، تركيبها الكيميائي ....

✓ **الفصل الثاني :** اخذ عنوان النمذجة الجزيئية ، تطرقنا فيه لدراسة النمذجة الجزيئية وأين تكمن استخداماتها وإمكاناتها ومحدوديتها وكل ما يخص النمذجة الجزيئية ومختلف طرقها والبرامج المستعملة فيها.

### الجزء التطبيقي :

✓ **الفصل الثالث :** كان بعنوان نمذجة جزيئية ل مركب من الفلافونويد ، ، تضمنت البرامج والوسائل المستعملة و طريقة حساب بعض الخصائص للمركبات المدروسة في هذا البحث ، و قد تم فيه عرض و تحليل لنتائج الدراسة و مناقشتها. مناقشة الحسابات المتحصل عليها .

المراجع :

❖ المراجع باللغة اللاتينية :

01. 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
02. E.N.C.H.CHEM, HyperChem Computational Chemistry, in Practical Guide Theory and Methods, I. Hypercube, Editor 1996: CANADA. P. .366
03. 1. S. Belaidi, thèse de doctorat, Batna, 2002.
04. 2. Z. R. Boissier, J. Asselimean, J .P. Zalta "Les antibiotiques, structures et exemples de mode d'action" Herman.Paris.1993.
05. 3. J. Gharbi-Benarous, N. Evrard-Todeschi, P. Ladam, G. Bertho, M
06. B. Liu, Ab initio potential energy surface for linear H3. The Journal of Chemical Physics, 1973. 58(5): p. .1937-1925
07. Dalal HARKATI.; Etude de la structure et des propriétés physicochimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique, thèse de doctorat, université de Mohamed Khider Biskra,2013,pp
08. J. E. M. N .Klein, R.Taylor, J. K. Eur. J. Org. Chem. 2011, .6841-6821.

# الجزء النظري



# الفصل الأول الغلافونيات



## II-1- مقدمة :

اعتمد العلماء على مركبات الفلافونويد كمصدر أساسي لمحاربة الأمراض الناتجة عن الأكسدة فهي عبارة عن مضادات أكسدة تحمي خلايا الجسم من الجذور الحرة، والتي تنتج عند تكسير الجسم للطعام ، أو عند التعرض إلى دخان التبغ أو الإشعاع . فهذه المركبات تتواجد على نطاق واسع في المملكة النباتية [1] ، وتمثل مكونا مشتركا في النظام الغذائي للإنسان [2] كما يعتقد الكثير أن هذه المركبات تعزز البقاء الفيزيولوجي للنباتات وتحميها [2] [3] إذ تساعد خصائص الفلافونويد المضادة للأكسدة والمخيلية في الوقاية من الأمراض المزمنة والمتعلقة بالعمر (Schroeter et al, 2002).

بالإضافة إلى ذلك فهي تشارك في التحسس الضوئي، ونقل الطاقة [4] وبالنظر الى انتقائية هذه المركبات للإنزيمات دقيقة النواة نجد أنها تختلف من مركب إلى آخر [4] [2] فقد تم الإبلاغ عن امتلاكها للعديد من الخصائص المفيدة، فأصبحت موضوعا للبحث الطبي

فما هي الفلافونيدات ؟ وما هي خصائصها؟

## II-2- تعريف الفلافونويد:

هي عبارة عن مركبات عضوية طبيعية تأتي على شكل متعدد الفينول بالإنجليزية (flavonoids) ومن الإغريقية (flavian) اللون الأصفر قابلة للانحلال في الماء, حيث ينتجها الإستقلاب الثانوي للنبات, فهي صبغات نباتية مسئولة عن ألوان الأزهار والفواكه وأحيانا بعض الأوراق, غنية بالنشاط المضاد للأكسدة و المضاد للجذور الحرة بجرعات معينة تستخدم الفلافونيدات على نطاق واسع في الدول الأوروبية, فهي موجودة في كل مكان في خلايا التمثيل الضوئي و بشكل شائع في الخضروات و الفواكه و المكسرات و البذور, إذ تقوم بحماية النباتات من التأثير الضار للأشعة فوق البنفسجية و الطفيليات ما يميزها أنها تملك أكثر من 5000 نوع من المركبات التي تحدث بشكل طبيعي من نباتات مختلفة [5] حيث تتواجد بتركيز عالية في القسم الهوائي للنبات.



الشكل رقم I – 2 : صورة للفواكه و الخضار

توجد في معظم الأصناف النباتية خاصة الراقية منها, و هي واسعة الانتشار عند كاسيات البذور, متوسطة الحضور عند عاريات البذور و شبه منعدمة عند الطحالب [6] كما وجدت عند الحزازيات [7], كذلك عند نباتات أحادية الفلقة, و تعتبر كأداة تشخيصية لدوات الفلقتين و تتوضع الفلافونويدات حالة وجودها في صورة أجليكونات (aglycones) على الأنسجة السطحية للأوراق حيث تكون ملازمة لمواد مفرزة هي الأخرى ليوبفيلية و هو حال نباتات المناطق الجافة وشبيه الجافة [8], و عموما توجد أغلب الفلافونيدات

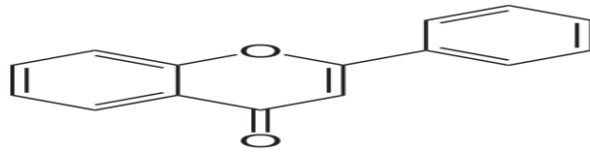
في النباتات بشكل محمي (ايتروزيدات) بينما توجد الأجليكونات في الأنسجة النباتية الميتة (نتيجة التميح الحمضي المحفز بواسطة الإنزيمات) وكذلك في خشب الأشجار [9].

### II-3- بنية الفلافونويد :

تعد الفلافونويدات مستقبلات ثانوية يتم تصنيعها بشكل رئيسي بواسطة النبات لها بنية كيميائية عامة في شكل هيكل عظمي مكون من 15 كربونا موزعا على ثلاث حلقات ، حلقتين بنزين عطريتين A و B تربطهما حلقة (ثلاثية الكربون) غير متجانسة C تحتوي على عنصر الأكسجين [18] وتكون على شكل النموذج C6-C3-C6 و يحمل اسم نواة «فينيل بنزوبران» . شكل رقم (01)

الحلقة A ناتجة عن تكاثف وحدات الخلايا ، والحلقة B مع ذرات الكربون 2,3 و4 ناتجة عن مشتق حمض السيناميك ، يتم تقسيم هذه المركبات على حسب موضع التحام الحلقة (C3) وعدم تشبعها واعتمادا على التركيب الكيميائي إلى ثلاث أقسام [10]

- على الكربون رقم 2: الفلافونويد benzopyrans flavonoids-2
- على الكربون رقم 3: الايزوفلافونويد benzopyrans isoflavonoids-3
- على الكربون رقم 4: benzopyrans neoflavonoids-4

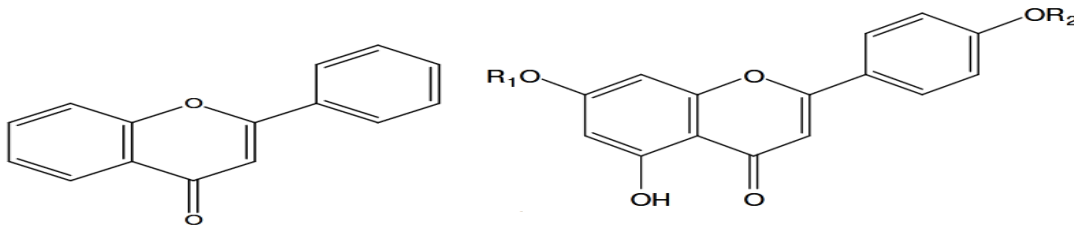


الشكل رقم I - 2 : البنية الأساسية للفلافونويد

### II-4- أقسامها :

يتم تقسيم الفلافونيدات حسب درجة تأكسد الحلقة الإروماتية "C" وعلى حسب ارتباطها بالحلقة A . كما يمكن تصنيفها وفقا لأصل التخليق الحيوي لبعض الفئات مثل ( الكالكون، فلافانون، فلافان-3- أولس، فلافان -3-4- ديول ) ، حيث يمكن تلخيصها في النقاط التالية :

1. الفلافون flavones: إذا كانت الرابطة 2-3 غير مشبعة و استبدل الموقع 4 بمجموعة كربونيل وكان بإمكان الحلقة B أن تتواجد في الموقع 2 فالمركب هنا يسمى فلافون .

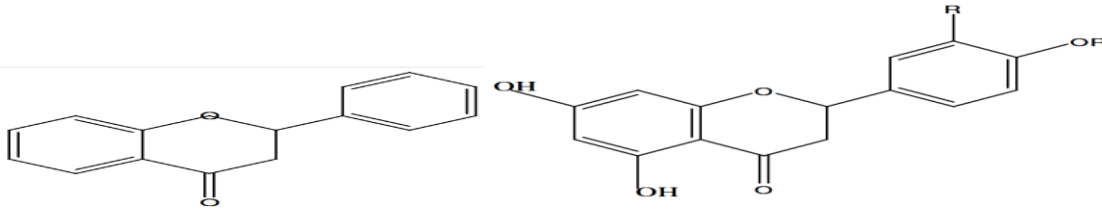


الشكل رقم I-3 : Flavones

الإسم	R1	R2
Genkwanine	CH3	H
Acacétine	H	CH3
Apigénine	H	H
7,4'diméthoxyapigénine	CH3	CH3

الجدول رقم I-1 : تسمية ال Flavones حسب تغير الجذور R.

2. الفلافانون Flavonone: إذا كانت الرابطة C2-C3 في هيكل الفلافون مشبعة يسمى المركب فلافانون . قد يحتوي بنائها على وحدات سكرية على هيئة سكر أحادي أو ثنائي أو أكثر.

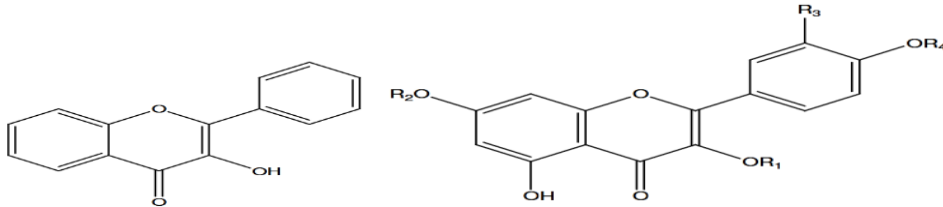


الشكل رقم I-4 : Flavonone

الإسم	R
Naringenin	H
Eriodictyole	OH

الجدول رقم I-2 : تسمية ال Flavonone حسب تغير الجذر R

1. الفلافونول Flavonole: إذا وجدنا مجموعة هيدروكسيل (OH) حرة أو مستبدلة (OR) في الموقع (3) لمركب الفلافون نسمي المركب الناتج بالفلافونول وهو النواة الأساسية للعديد من المركبات الفلافونيدية.

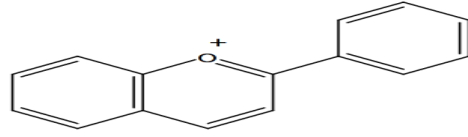


الشكل رقم I-5 : Flavonole

الإسم	R1	R2	R3	R4
Quercétine	H	H	OH	H
Quercétine -3-glycoside	Glycoside	H	OH	H
Kaempferole	H	H	H	H

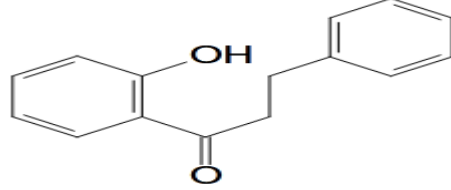
الجدول رقم I-3 : تسمية ال Flavonole حسب تغير الجذور R

2. انطوسينيدين : عند وجود رابطة ثنائية في الموقع C2-O1 وكذلك في الموقع C4-C3 وفي غياب الوضعية السيتونية في الموقع 4 والتواجد على شكل أملاح فانها تسمى انطوسينيدين.



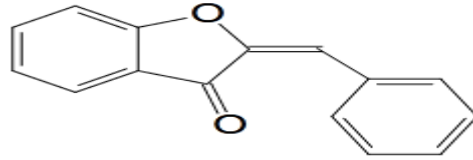
الشكل رقم I - 6 : انطوسينيدين

3. الشالكون CHALCONE : مركبات تكون مقابلة للفلافونيدات وتكون مفتوحة أي غياب الحلقة "C" كما يمكن أن تكون فيها الرابطة C2-C3 مشبعة لتعطي ثنائي الهيدروشالكونات.



الشكل رقم I - 7 : CHALCONE

4. الأرون AURONE : تكون فيها الحلقة C خماسية.

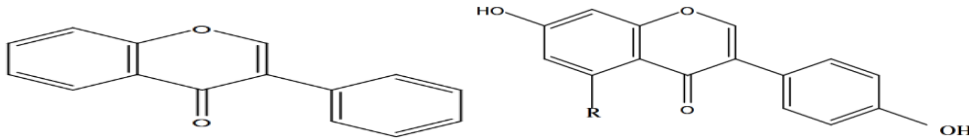


الشكل رقم I - 8 : AURONE

5. نيوفلافون ISOFLAVON : اذا وجد استبدال بين مجموعة الكربونيل والمجموعة B في هيكل الفلافون فان المركب يسمى نيوفلافون ، والذي تم عزله من عدة أنواع للعائلة البقولية

[11]

6. ايزوفلافون : وهي لا تختلف في بنائها عن الفلافونات إلا باختلاف ارتباط الحلقة B حيث تتواجد في الموضع رقم 3. ويعود تاريخ اكتشاف أول ايزوفلافون formononetine كمركب طبيعي إلى منتصف القرن التاسع عشر [12] من جذور النبتة البقولية L spinosa Ononis. ومع نهاية 2004 تم إحصاء ما يزيد عن 1600 ايزوفلافون أغلبها مفصول من العائلة البقولية [13] التي تعتبر ثالث أهم عائلة زهرية.



الشكل رقم I - 9 : ISOFLAVON

الإسم	R
Daidzeine	H
Genisteine	OH

الجدول رقم I - 4 : تسمية ال ISOFLAVON حسب تغير الجذور R

عند تحليل السلسلة الجانبية 2- فينيل من الفلافون إلى الموضع 3 فإن المركب الناتج يسمى الأسيوفلافون و الأيسوفلافونويد

## II-5- مصادر الفلافونيدات:

إن من أهم مصادر الفلافونيدات نجد الغداء، إذ أنها تحتل معظم الخضر والفواكه والبدور فهي تحتوي على نسب هائلة مثل (البصل، الكرنب، الفاصولياء الخضراء، البروكلي، الهندباء البرية وكذا الكرفس، العنب، الرقوق، الليمون، البرتقال، اليوسفي، الجريب فروت، الخس وعصير الطماطم والفلل الأحمر والحلو، الفراولة والفل، التفاح والعنب، عصير العنب والباسلة، الماش وفول الصويا، الجوز والكركم) لدينا على سبيل المثال كدالك :

1. البقدونس : سواء كان طازجاً أو مجففاً ، يحتوي على مركبات الفلافون [14]
2. العنب البري : هو مصدر غذائي لأنثوسيانيدينس . [14] [15]
3. الشاي الأسود : هو مصدر غني للفلافان 3-أولس الغذائية [14]
4. الحمضيات : تشمل مركبات الفلافونويد الحمضية هيسبيريدين (جليكوسيد فلافونون هسبيريتين ) ، وكيرسيتينين ، وروتين ( جليكوسيدات من فلافونول كيرسيتينين ) ، وفلافون نانجريتين . تكون مركبات الفلافونويد أقل تركيزاً في اللب مقارنة بالقشور (على سبيل المثال ، 165 مقابل 1156 مجم / 100 جرام في اللب مقابل قشر اليوسفي الساتسوما ، و 164 مقابل 804 مجم / 100 جرام في اللب مقابل قشر الكليمنتين ) . [16]
5. كاكاو: توجد مركبات الفلافونويد بشكل طبيعي في الكاكاو ، ولكن نظراً لأنها يمكن أن تكون مرة ، غالباً ما يتم إزالتها من الشوكولاتة ، وحتى الشوكولاتة الداكنة . [17] على الرغم من وجود مركبات الفلافونويد في شوكولاتة الحليب ، إلا أن الحليب قد يتداخل مع امتصاصها. [18] ومع ذلك فقد تم التشكيك في هذا الاستنتاج. [19] تحتوي قشرة الفول السوداني (الأحمر) على نسبة كبيرة من مادة البوليفينول ، بما في ذلك مركبات الفلافونويد. [20] [21]

أما بالنسبة للمكملات الغذائية المتوفرة على الفلافونيدات يوجد عدة مستحضرات من أهمها :

- ✓ كيراستين: يؤخذ بمعدل 500-1500 مجم يوميا لعلاج العدوى الفيروسية .
- ✓ جينستين: يؤخذ بمعدل 4000 و 6000 مجم يوميا للوقاية من السرطان .
- ✓ بيوفلافونيدات المركب: يؤخذ بمعدل 1000-5000 مجم لعلاج مشاكل الدورة الدموية ودوالي الساقين .
- ✓ بيكنوجينول برو أنثوسيانيدين : يؤخذ بمعدل ما بين 50 و 100مجم لعلاج اضطرابات الدورة الدموية التي تشمل التهابات الأوردة .
- ✓ الكوركومين: يؤخذ بجرعات 500 و 1500مجم لعلاج الحساسية والتهاب المفاصل والربو والالتهابات .

## II-6- الفاعلية البيولوجية لمركبات الفلافونويد : تتصف مركبات الفلافونيدات بأنها من

الفينولات، فهي مركبات هيدروكسيلية ذات صفة حمضية ضعيفة الذوابان في القواعد القوية.

الفلافونيدات التي تحمل عددا كبيرا من مجموعات الهيدروكسيل الحرة أو التي تحتوي على وحدات سكر بالصفة القطبية تتصف بأنها تذوب في المذيبات القطبية مثل الماء والإيثانول والميثانول وثنائي ميثيل سلفوكسيد والأسيتون . فعند وجود بقية السكر في جزيء المركب يجعله أكثر ذوبانا. أما الأقل قطبية مثل الفلافونونات التي تحمل عددا من مجموعة الميثوكسيل فإنها تذوب في الكلوروفورم أو الإيثر .

فهناك بعض الفلافونيدات تستعمل كمبيدات للحشرات وكمضادات حيوية مثل (الايروفلافونونات) . كما ان الفلافونيدات لها فعالية علاجية بسبب نشاطها الواقي اتجاه انخفاض سماحة الشعيرات الدموية والمتمثلة في خاصية الفيتامين P .

## II-7- بعض خصائص الفلافونويد : تمتلك الفلافونيدات عدة خصائص فعالة من بينها : [22]

- ✓ مضادة للأكسدة
- ✓ مضادة للالتهاب
- ✓ مضادة للفيروسات
- ✓ مضادة لتسمم الكبد
- ✓ مضادة للبكتيريا

فهي تعتبر فعالة بيولوجيا لتوفيرها في العديد من الأدوية التقليدية والنباتات الطبية .

## II-8- فعالية الفلافونيدات المضادة للأكسدة : تمتاز الفلافونيدات بخواصها المقاومة للتأكسد ول

وجود مجموعات (OH) و يتلخص ذلك في :

- حماية الأنظمة المضادة للأكسدة داخل الخلية (Vitro In)
- التثبيط الإنزيمي و مخلبة الأثار المعدنية المولدة لـ ROS المسؤولة عن إتلاف الأحماض النووية و ظهور الأورام السرطانية كما تتسبب تفاعلاتها المستمرة مع الفوسفوليبيد الغشائي في إتلاف الخلية. [23]
- أسر الجذور الأوكسوجينية النشطة ROS مثل NO, O<sub>2</sub> ويتوقف هذا على مدى قابلية تحرير البروتونات من طرف الفلافونيد [24] , وعلى العموم يتوقف اصطياد هذه الجذور على الصيغة الكيميائية للفلافونيدات و مستبدلاتها الهيدروكسيلية . [25]
- تعتبر الفلافونيدات كعوامل مرجعة قوية وتعمل على تكسير تسلسل التفاعلات الجذرية نتيجة لبنيتها المستقرة الناتجة عن ظاهرة الرنين الإلكتروني الناشئة عن الحلقات الأروماتية [26] [27] وقد بينت الدراسات أن فعالية الفلافونيدات المضادة للأكسدة متعلقة بعدد وموقع مجاميع الهيدروكسيل [27] منها تلك المستبدلة في الموقع 3 للحلقة C [28] و اورثونائي هيدروكسي 4, 3 للحلقة B ، كما تعود مقاومتها للتأكسد لاحتوائها على الرابطة المضاعفة في الحلقة C بين C2- C3 المترافقة مع 4-الكربونيل [27] ، وجود OH في الموقع 3 و 5 بالإتحاد مع مجموعة ال كربونيل 4 و الرابطة المضاعفة بين C2-C3 يزيد من فعالية أسر الجذور الحرة. [29] وفي دراسة لـ Sim sub-Gwan و آخرون أثبت فيها أنه كلما زادت مجاميع الهيدروكسيل في البنية الفلافونيدية زادت القدرة على أسر الجذور الحرة، ففي اختبار

للفلافونيدات الحاوية على الرابطة المضاعفة المترافقة مع مجموعة الكربونيل C-4 في الحلقة C لكل من الفلافونات : Apigenine, Luteoline Chrysin و الفلافونولات Kaempferole, Quercetin, Myricetin. لوحظ عند الفلافونات أن Apigenine و Chrysin أبدى فعالية أقل من Luteoline وعند الفلافونولات لوحظ أن Myricetin الحاوية على 6 مجاميع OH أظهر فعالية أكبر من Quercetin ذو الخمس مجاميع OH وهذا الأخير أكبر من Kaempferole ذو الأربع مجاميع. [30]

## II-9- مركبات الفلافونويد التي تمتلك نشاطاً مضاداً للبكتيريا :

تم فحص المستخلصات الخام من النباتات التي لها تاريخ في الاستخدام في الطب الشعبي في المختبر من أجل النشاط المضاد للبكتيريا من قبل العديد من المجموعات البحثية.

كثيراً ما تم الإبلاغ عن العينات التي تحتوي على تركيزات عالية من الفلافونويد لإظهار نشاط مضاد للجراثيم [17] ، [31]. كما تم التعرف على بعض المستخلصات النباتية و المستحضرات الكيميائية النباتية التي تكون نسبة الفلافونويد بها عالية من أنواع, [32] Hypericum, [33] Capsella , [33] Chromolaena ; وذلك من أجل اكتشاف النشاط المضاد للجراثيم [12] .

لقد قطعت العديد من المجموعات البحثية خطوة أخرى إلى الأمام وعزلت وحددت بنية مركبات الفلافونويد التي تمتلك نشاطاً مضاداً للبكتيريا ، ومن أمثلة عن مركبات الفلافونويد نجد الأجنين [34] ، [35] ، بينوسيمبرين [36] ، [37] ، جينكوآنين [38] ، [39] ، سوفورافلافون G ومشتقاته [34] ، [53] ، 49 chalcones ، مع نشاط مضاد للجراثيم تم تحديدها أيضاً أفاد بعض الباحثين بوجود تآزر بين مركبات الفلافونويد التي تحدث بشكل طبيعي والعوامل المضادة للبكتيريا الأخرى ضد سلالات البكتيريا المقاومة مثل بيبكاتشين جالاتي. [41][42] فقد أظهرت مجموعة واحدة على الأقل تآزراً بين مركبات الفلافونويد ذات النشاط المضاد للبكتيريا [43] . كما قام آخرون بتعديل مركبات الفلافون الطبيعية صناعياً وقاموا بتحليلها بحثاً عن نشاط مضاد للجراثيم [44] ، إقام وانج وزملاؤه بتجميع مركب 5-هيدروكسي-7،4 أوميثوكسي فلافون مع عدد من المعادن الانتقالية وأظهروا أن هذه العملية تزيد من النشاط المضاد للبكتيريا. أبلغت مجموعة أخرى عن زيادة النشاط المضاد للبكتيريا لـ 3-ميثيلينيفلافونون عندما احتوت الحلقة B على بدائل البروم أو الكلور.

## II-10- الفاعلية المضادة للفطريات من مركبات الفلافونويد :

نظراً لقدرة الفلافونويد المنتشرة على تثبيط إنبات الجراثيم لمسببات الأمراض النباتية ، فقد تم اقتراح استخدامها ضد مسببات الأمراض الفطرية للإنسان [11] . تم التعرف على فلافونون جديد تم عزله مؤخراً من شجيرة *Eysenhardtia texana* على أنه 4،7،5،6-trihydroxy-8-methyl- (3--'4،7،5،6-trihydroxy-8-methyl- (2 S) -flavanone) - [2-butenyl] methyl- والموضح لامتلاك نشاط ضد الممرض الانتهازي *Candida albicans* [ وقد ثبت أيضاً أن الفلافونويد 7-هيدروكسي-3 ، 4 - (ميثيلين ديوكسي) ، المعزول من قشرة الفاكهة *Terminalia bellerica* ، يمتلك نشاطاً ضد *C. albicans* [45]. فلافون جديدان من *Artemisia giraldi* ، تم تحديده على أنه 4،7،6،5-trihydroxy-3-'4،7،6،5-dimethoxyflavone و 4،7،5،6-dihydroxy-8-'5،5-trimethoxyflavone ، جنباً إلى جنب مع



Aspergillus dimethoxyflavone لإظهار نشاط ضد 5، trihydroxy-3-4،7،5 ، تم الإبلاغ عن 5-dimethoxyflavone لإظهار نشاط ضد Aspergillus flavus [46] ، وهو نوع من الفطريات التي تسبب المرض الغازي في المرضى الذين يعانون من كبت المناعة [47] . نشاط البروبوليس ضد الفطريات الجلدية و Candida spp. يُعزى جزئيًا على الأقل إلى محتواه العالي من الفلافونويد [48] . تم إثبات أن Galangin ، وهو فلافونول موجود بشكل شائع في عينات البروبوليس [49] ، له نشاط مثبت ضد Aspergillus tamaris ، A. flavus ، Penicillium italicum و Penicillium digitatum، Cladosporium sphaerospermum [48].

## II-13- الفاعلية المضادة للحساسية :

يعود هذا الفعل إلى تأثير الفلافونيدات على إنتاج histamine المسبب للحساسية و ذلك بتثبيطها لبعض ATPase Ca و AMP cyclique phosphodiesterase : ك- المحفزة الأنزيمات +2-dépendante- فمثلا هذا الأخير يساعد على تحرير طاقة تسهل للأغشية الخلوية امتصاص الكالسيوم مما يسمح بتحرير histamine المخزن داخل الحويصلات. كما أثبتت الدراسات أن مركب quercétine أظهر قدرة أكبر من تلك التي لـ : sodium de Cromoglycate و هو الدواء المستعمل لتثبيط histamine [50]

## II-8- الفاعلية المضادة للالتهابات :

تحت تأثير (1) Cyclooxygénase و (2) lipooxygénase يحدث الأيض الذي ينتج عنه arachidonique acide المحرض لحدوث الحساسية ، و قد أثبت Landolfi و فريقه أن بعض الفلافونيدات قادرة على تغيير مسار الاصطناع الحيوي لهذا الحمض داخل الصفائح الدموية [51] حيث ثبت أن كلا من quercétine و myricétine في تراكيز عالية يثبطان الأنزيمين (1) و (2) أما عند تراكيز واطئة فيثبطان الأنزيم (2) ، و بالنسبة للأنزيم (1) فيثبط كل من apigénine و chrys

## II-11- الفاعلية المضادة للسرطان لمركبات الفلافونيدات :

الفلافونيدات عملها أنها تثبط الشقوق الحرة وتعيقها فهي تملك القدرة الكافية للوقاية من الإصابة بالسرطان. يقول فراي "يمكننا الآن متابعة نشاط مركبات الفلافونويد في الجسم ، والشيء الوحيد الواضح هو أن الجسم يعتبرها مركبات غريبة ويحاول التخلص منها". "لكن عملية الاستعداد هذه للتخلص من المركبات غير المرغوب فيها تحفز ما يسمى بإنزيمات المرحلة الثانية التي تساعد أيضًا في القضاء على مسببات الطفرات والمواد المتسرطنة ، وبالتالي قد تكون ذات قيمة في الوقاية من السرطان.[52]

هناك القليل من الأدلة التي تشير الى أن مركبات الفلافونيدات الغذائية تؤثر على خطر الإصابة بسرطان الإنسان بشكل عام . كما اقترحت مراجعة حديثة أن المدخول الغذائي من مركبات الفلافونيدات يرتبط بانخفاض خطر الإصابة بأنواع مختلفة من السرطانات، بما في ذلك سرطان المعدة والثدي والبروستاتا وسرطان القولون والمستقيم حيث أضاف فراي: أنه "يمكن أن تحفز مركبات الفلافونويد أيضًا آليات تساعد في قتل الخلايا السرطانية وتمنع غزو الورم".[62]

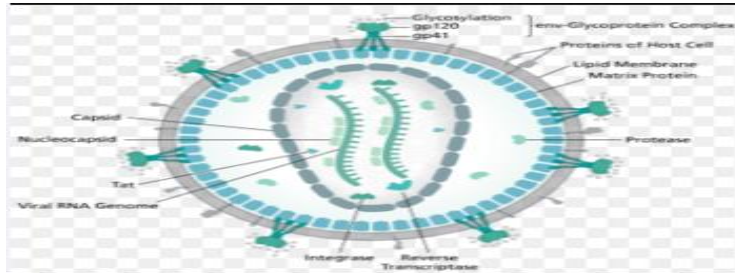
ووفقا لدراسة Bracke فإن لـ: catéchine و الموجود في كل أنواع الشاي خاصة الأخضر، فعالية ضد- ورمية حيث يثبط activator plasminogen type-tissue (PA-t) و ذلك بربطه بـ:

laminine و هي جزيئة تلعب دورا هاما عند موت الخلايا [53] , كما أن هذا الفلافونويد يعزز من مقاومة Collagène [44] المنظم لنمو الخلايا و يثبط Collagènase [54]

إن quercétine أيضا تكبح تزايد نمو الخلايا و تغلق بعض المواقع المستقبلية للهرمونات [55] اذ يقول فراي إن مجرد العثور على مركبات الفلافونويد غير فعالة لأن مضادات الأكسدة في جسم الإنسان لا تعني أنها عديمة القيمة. يبدو أنها تؤثر بشدة على مسارات إشارات الخلايا والتعبير الجيني ، ذات الصلة بكل من السرطان وأمراض القلب.[52]

## II-12- النشاط المضاد للفيروسات من مركبات الفلافونويد :

اجتمعت معظم التحقيقات في العمل مع جائحة سلالة HIV\_1 وانزيماته ، حيث أظهرت مختلف الدراسات في المختبر أن البيكالين يثبط عدوى فيروس العوز المناعي البشري -1 وتكاثره. فقد بين "لي" وزملاؤه تثبيط دخول HIV\_1 الى الخلايا التي تعبر عن مستقبلات CD4 ومستقبلات chemokine [56] ، ومناهضة النسخ العكسي لـ HIV-1 [57] بواسطة flavone O - glycoside . بايكالين [58] . كما يعمل أيضا على تثبيط النسخ العكسي لفيروس HIV\_1 اضافة الى ذلك فقد أثبتت الدراسات أن العديد من مركبات الفلافونويد تثبط بروتيناز HIV\_1 [40] مثل الغاردينين المنزوع الميثيل A و 2,3-ثنائي هيدروكسي فلافون. أما الـ baicalein و quercetagenin [43] و quercetin 3- O - (2 " -galloyl) -α-1 -arabinopyranoside [59] فهي تعمل على تثبيط فيروس HIV-1 Integrase. شكل رقم (02)



الشكل رقم I - 10 : فيروس HIV

يوجد أيضا بعض المركبات تمنع تنشيط فيروس نقص المناعة البشري -1 و المتمثلة في كريسبين وأكاسيتين وأبيجينين وذلك عن طريق آلية جديدة ربما تتضمن تثبيط النسخ الفيروسي [56] .

قامت العديد من المجموعات البحثية بالتحقيق في العلاقة بين بنية الفلافونويد والنشاط المثبط ضد فيروس نقص المناعة البشرية -1 وانزيماته [60] ، [40] ، [61] ، [62] ، [63] . علاوة على ذلك ، اقترحت مجموعتان على الأقل آليات عمل لتثبيط إنزيم HIV-1 [40] ، [61] .

لمركبات الفلافونويد نشاطا مثبطا ضد مجموعة متنوعة من الفيروسات الأخرى مثل فيروس الهربس البسيط (HSV) والفيروس المخلوي التنفسي وفيروس شلل الأطفال وفيروس السند بيس [10] ، [64] ، فيروس الكوكسساكي أيضا . كما أن هناك مركبات تمنع التكاثر الفيروسي لفيروس الهربس البسيط وفيروس كورونا البشري والفيروس لعجلي [65] . إذا من خلال هدد الدراسات نجد أن مركبات الفلافونويد لها دور كبير في القضاء على العديد من الفيروسات.

## المراجع :

## ❖ قائمة المراجع باللغة اللاتينية :

- [2] J.B. Harborne, H. Baxter The handbook of natural flavonoids, Vols 1 and 2, John Wiley and Sons, Chichester, UK (1999)
- [ 3] J.B. Harborne, C.A. Williams Advances in flavonoid research since 1992 Phytochemistry, 55 (2000), pp. 481-504
- [4] E. Middleton Jr., K. Chithan The impact of plant flavonoids on mammalian biology: implications for immunity, inflammation and cancer J.B. Harborne (Ed.), The flavonoids: advances in research since 1986, Chapman and Hall, London, UK (1993)
- [5] Ververidis F ,Trantas E ,Douglas C ,Vollmer G ,Kretzschmar G Panopoulos N.. / 10.1002 2007
- [6] Harborne J. B. (1989). The flavonoids, advances in research since 1980, eds Chapman and Hall, New York
- [7] Harborne J. B. (1975). Progress in phytochemistry, V. 5, eds. Swin, T Pregamon pres
- [8] Wollenweber, E. and Dietz, V. H. (1980). Biochem. Syst.Eco, 8, 21 4241013 a . 12944955 . S2CID 4381941
- [9] Harborne J. B. (1973). phytochemistry, 2, 334.
- [11] J.B. Harborne, C.A. Williams Advances in flavonoid research since 1992
- [12] Reinsch, H., Repert, (1842). Pharm. 26, 18-25
- [13].De Laire, G., Tiemann, F., (1893). Iridin, the glycoside of the iris root, J . Am. Chem. Soc. 15, 400-411
- [17] [K. Ono, H. Nakane, M. Fukushima, J.C. Chermann, F. Barre-Sinoussi. Differential inhibitory effects of various flavonoids on the activities of reverse transcriptase and cellular DNA and RNA polymerases. Eur J Biochem, 190 (1990), pp. 469-476.
- [18] Serafini M ,Bugianesi R ,Maiani G ,Valtuna S ,De Santis S ,Crozier A .2003

- [19] Roura E ,Andrés-Lacueva C ,Estruch R ,Mata-Bilbao ML ,Izquierdo-Pulido M ,Waterhouse AL ,Lamuella-Raventós RM (2007 ).
- [22] Satyajit, D.(2007). Chemistry for Pharmacy Students, John Wiley & Sons Ltd, Englan
- [23] Wagner, H., Wirer, M., Bauer, R. (1986). *Planta Med*, 184-187
- [24] Pietta, P.G., (2000). Flavonoids as antioxidants, *J. Nat. Prod*, 63, 1035 -
- [25] Ferraro, G. E. (1983). *Acta Farm. Bonaerense*, 2, 97
- [26] Bors, W., Heller, W., Michel, C. Saran, M. (1990). Flavonoids as antioxidants, determination of radical scavenging efficiencies methods *enzymol*, 186, 343-355
- [27] Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., Paganga, G. (1996). *Free Radi. Biol. Med* .956-933 ,20
- [28] VanAcker, S.A.B.E., van den Berg, D. J., Tromp, M.N.J.L., Griffioen , D.H.V., Bennekom, W.P., Van der vijgh, W.J.F., Bast, A. (1996). *Free Radi . Biol. Med*, 20, 331-342 .
- [29] Heijnen, C.G.M., Haenen, G.R.M.M., Van Acker, F.A.A., Van der Vijgh , W.J.F., Bast, A. (2001). *Toxicol. In vitro*, 5, 3-6
- [30] sim,G.S.,Lee, B.C., Cho, H.S.,Lee,J.W.,Kim,J.H.,Lee,D.H.,Pyo, H.B.,Moon,D.C(2007).*Arch.pharm.Res*,30,290\_298.
- [31] J.M. Grange, R.W. Davey Antibacterial properties of propolis (bee glue ( *J R Soc Med*, 83 (1990), pp. 159-160.
- [32] I. Mucsi, Z. Gyulai, I. Beladi .Combined effects of flavonoids and acyclovir against herpesviruses in cell cultures.*Acta Microbiol Hung*, 39 (1992), pp. 137-147 .View Record in ScopusGoogle Scholar
- [33] *Phytomedicine*, 10 (2003), pp. 511-516
- [34] D.H. Kim, E.A. Bae, M.J. Han Anti-Helicobacter pylori activity of the metabolites of poncirin from *Poncirus trifoliata* by human intestinal bacteria *Biol Pharm Bull*, 22 (1999), pp. 422-444

- [35] S.G. Dastidar, A. Manna, K.A. Kumar, et al ..Studies on the antibacterial potentiality of isoflavones .Int J Antimicrob Agents, 23 (2004), pp. 99-102.
- [36] .S. Shiota, M. Shimizu, T. Mizushima, et al Marked reduction in the minimum inhibitory concentration (MIC) of beta-lactams in methicillin-resistant Staphylococcus aureus produced by epicatechin gallate, an ingredient of green tea (Camellia sinensis) Biol Pharm Bull, 22 (1999), pp. 1388-1390
- [37] H. Arima, H. Ashida, G. Danno Rutin-enhanced antibacterial activities of flavonoids against Bacillus cereus and Salmonella enteritidis Biosci Biotechnol Biochem, 66 (2002), pp. 1009-1014 View Record in ScopusGoogle Scholar
- [38]F. Cottiglia, G. Loy, D. Garau, et al Antimicrobial evaluation of coumarins and flavonoids from the stems of Daphne gnidium L. Phytomedicine, 8 (2001), pp. 302-305
- [39] K. Vijaya, S. Ananthan.Therapeutic efficacy of medicinal plants against experimentally induced shigellosis in guinea pigs.Indian J Pharm Sci, 58 (1996), pp. 191-193
- [40]R.I. Brinkworth, M.J. Stoermer, D.P. Fairlie.Flavones are inhibitors of HIV-1 proteinase.Biochem Biophys Res Commun, 188 (1992), pp. 631-637
- [41]G. Ayhan-Kilcigil, O. Bozdog, M. Tuncbilek, N. Altanlar, R Ertan Synthesis and antimicrobial activity of flavone-6-carboxaldehyde oxime ether derivatives Pharmazie, 54 (1999), pp. 228-229
- [42]O. Bozdog-Dundar, M. Tuncbilek, N. Altanlar, R. Ertan Synthesis and antimicrobial activity of flavone-3'-carboxaldehyde oxime ether derivatives Arzneimittelforschung, 53 (2003), pp. 522-525 View Record in ScopusGoogle Scholar
- H. Arima, H. Ashida, G. Danno[43] Rutin-enhanced antibacterial activities of flavonoids against Bacillus cereus and Salmonella enteritidis Biosci Biotechnol Biochem, 66 (2002), pp. 1009-1014
- [44]Scutt, A., Meghji, S., Canniff, J.P., Harvey, W.(1987) « Stabilisation of collagen by betel nut polyphenols as a mechanism in oral submucous fibrosis» Experientia. 43: 391-393 .

- [45]R. Valsaraj, P. Pushpangadan, U.W. Smitt, et al..New anti-HIV-1, antimalarial, and antifungal compounds from Terminalia bellerica J Nat Prod, 60 (1997), pp. 739-742.
- [46]W.F. Zheng, R.X. Tan, L. Yang, Z.L. Liu.Two flavones from Artemisia giraldii and their antimicrobial activity Planta Med, 62 (1996), pp. 160-162.
- [47]L.M. Prescott, J.P. Harley, D.A. Klein.Microbiology WCB/McGraw-Hill, London, UK (1999) Google Scholar
- [48]C. Cafarchia, N. De Laurentis, M.A. Milillo, V. Losacco, V. Puccini Antifungal activity of Apulia region propolis.Parassitologia, 41 (1999), pp. 587-590.View Record in ScopusGoogle Scholar
- [49]J. Fearnley Bee propolis Souvenir Press Ltd., London, UK (2001) Google Scholar
- [50].Di Carlo, G., Mascolo, N., Izzo, A.A., Capasso, F.(1999) « Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs » Review. Life Sci. 65: 337-53 .
- [51]Landolfi, R., Mower, R.L., Steiner, M.(1984) « Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids » Structure-activity relations. Biochem Pharmacol. 33:1525-1530 . e Pestel, G., Mareel, M.(1991) « Effect of catechins and citrus flavonoids on invasion in vitro » Clin Exp Metastasis. 9 :13-25 .
- [52]" ب Studies force new view on biology of flavonoids", by David Stauth, EurekAlert!. Adapted from a news release issued by Oregon State University. URL accessed
- [53]Bracke, M., Vyncke, B., Opdenakker, G., Foidart, J.M., D].
- [54]Makimura, M., Hirasawa, M., Kobayashi, K., Indo, J., Sakanaka, S.,Taguchi, T., Otake, S.(1993) « Inhibitory effect of tea catechins on collagenase activity » J Periodontol. 64:630-636 .
- [55]Larocca, L.M., Giustacchini, M., Maggiano, N., Ranelletti, F.O.; Piantelli,
- [56]J.W. Critchfield, S.T. Butera, T.M. Folks.Inhibition of HIV activation in latently infected cells by flavonoid compounds.AIDS Res Hum Retroviruses, 12 (1996), pp. 39-46.

- [57]B.Q. Li, T. Fu, Y.D. Yan, N.W. Baylor, F.W. Ruscetti, H.F. Kung. Inhibition of HIV infection by baicalin — a flavonoid compound purified from Chinese herbal medicine. *Cell Mol Biol Res*, 39 (1993), pp. 119-124.
- [58]K. Ono, H. Nakane, M. Fukushima, J.C. Chermann, F. Barre-Sinoussi. Inhibition of reverse transcriptase activity by a flavonoid compound, 5,6,7-trihydroxyflavone. *Biochem Biophys Res Commun*, 160 (1989), pp. 982-987.
- [59]H.J. Kim, E.R. Woo, C.G. Shin, H. Park. A new flavonol glycoside gallate ester from *Acer okamotoanum* and its inhibitory activity against human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) integrase. *J Nat Prod*, 61 (1998), pp. 145-14. [Google Scholar](#)
- [60]Y.M. Lin, H. Anderson, M.T. Flavin, et al. In vitro anti-HIV activity of biflavonoids isolated from *Rhus succedanea* and *Garcinia multiflora*. *J Nat Prod*, 60 (1997), pp. 884-888.
- [61]M.R. Fesen, Y. Pommier, F. Leteurtre, S. Hiroguchi, J. Yung, K.W. Kohn. Inhibition of HIV-1 integrase by flavones, caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and related compounds. *Biochem Pharmacol*, 48 (1994), pp. 595-608. [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [62]K. Ono, H. Nakane, M. Fukushima, J.C. Chermann, F. Barre-Sinoussi. Differential inhibitory effects of various flavonoids on the activities of reverse transcriptase and cellular DNA and RNA polymerases. *Eur J Biochem*, 190 (1990), pp. 469-476.
- [63]C.Q. Hu, K. Chen, Q. Shi, R.E. Kilkuskie, Y.C. Cheng, K.H. Lee. Anti-AIDS agents, 10. Acacetin-7-O-beta-D-galactopyranoside, an anti-HIV principle from *Chrysanthemum morifolium* and a structure–activity correlation with some related flavonoids. *J Nat Prod*, 57 (1994), pp. 42-51.
- [64]J.W.T. Selway. Antiviral activity of flavones and flavans. V. Cody, E. Middleton, J.B. Harborne (Eds.), *Plant flavonoids in biology and medicine: biochemical, pharmacological, and structure–activity relationships*, Alan R. Liss, Inc., New York, NY (1986) [Google Scholar](#)
- [65] P.C. Cheng, G. Wong. Honey bee propolis: prospects in medicine. *Bee World*, 77 (1996), pp. 8-15. [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)

## ❖ قائمة المراجع باللغة العربية .:

- [1] مركبات الفلافونويد ، فئة من المنتجات الطبيعية ذات فاعلية دوائية عالية (Biochem ، 32 ( 1983 ، 1141 – 1148 pp. مقالة –
- [10] (نوفمبر 2015). "الفلافونويد". معهد لينوس بولينج ، جامعة ولاية أوريغون ، كورفالييس ، أوريغون .
- [14] قاعدة بيانات وزارة الزراعة الأمريكية حول محتوى الفلافونويد
- [15] (أبريل 2016). "مضادات الأكسدة والنشاط الحيوي للفينولات الحرة ، المؤسثرة وغير القابلة للذوبان من وجبات بذور التوت". كيمياء الغذاء . 197 (نقطة أ): 221 - 32..
- [16] (2009). "تحديد الفلافونويد في لب وقشر ثمار اليوسفي (الجدول1)" (PDF) . الزراعة Conspectus Scientificus (3): 223 - 74 . .
- [20]. "تشجيع جاما يسبب تغيرات في الحالة الميكروبيولوجية ، المظهر الفينولي والنشاط المضاد للأكسدة لجلد الفول السوداني". مجلة الأطعمة الوظيفية . 12 : 129-143. دوى : 10.1016 / j.jff. 2014.10.034 .
- [21] (نوفمبر 2009). "لون قشر الفول السوداني: علامة بيولوجية لمحتوى البوليفينول الكلي والقدرات المضادة للأكسدة لأصناف الفول السوداني". المجلة الدولية للعلوم الجزيئية . 10 (11): 4941-52. دوى : 10.3390 / PMC 2808014 . ijms10114941 . PMID 20087468 .



# الفصل الثاني النمذجة الجزئية



## II-1-1- مقدمة :

في فترة الستينات من القرن 19، أسست نظرية البنية الجزيئية The Theory of Molecular Structure التي وضعت وصف لبنية المركبات العضوية التي اعتبرت نظام مكون من الذرات والروابط ، كما وصفت كل من التفاعل بين الذرات والعلاقة بين بنية مركب وخصائصه الفيزيائية والكيميائية، فكان هذا التمثيل للبنية الكيميائية هو أول أشكال النمذجة الجزيئية . ومنذ عام 1970 كانت بداية استخدام النمذجة الجزيئية الحاسوبية Computational Molecular Modeling [1].

يمكن اعتبار النمذجة الجزيئية على أنها مجموعة من التقنيات الحاسوبية القائمة على طرق الكيمياء النظرية والبيانات التجريبية التي يمكن المستخدمة إما لتحليل الجزيئات والأنظمة الجزيئية أو للتنبؤ بالخصائص الجزيئية والكيميائية والكيميائية الحيوية [2] ، فإن الكيمياء الحاسوبية تعتبر الوسيلة الأكثر استعمالاً نظراً لدقة نتائجها في ظل تطور طرق الحساب في البحوث النظرية للتوصل لنتائج أدق بشكل سريع و سهل، تكمن أهميتها في كونها متداخلة مع العلوم الأخرى المختلفة.

مع تطور الكمبيوتر وظهور الحوسبة المتوازية المكثفة على خاصة ، قد أصبحت النمذجة الجزيئية تحدياً حقيقياً. في الواقع فإن الأنظمة الجزيئية التي يتم إجراؤها للدراسة إلى أن تصبح أكثر ليولوجية تعقيداً حيث يرتبط تعقيدها بحجم الجزيئات المدروسة و بالبنية الجوهرية للذرات نفسها، ولكن أيضاً بدرجة الدقة المطلوبة للحساب لكميات فيزيائية معينة [3] .

▪ فما هي العلاقة بين البيانات النظرية و التجريبية ؟

## II-2- تعريف النمذجة الجزيئية :

النمذجة الجزيئية هي تطبيق للطرق النظرية والحسابية لحل المشاكل التي تنطوي على التركيب الجزيئي والتفاعل الكيميائي [4] . تعرف بالمحاكاة حاسوبية للعمليات والبنى الكيميائية بواسطة برامج خاصة تعرض صور ثلاثية الأبعاد للبنية الجزيئية ، حيث تظهر المسافات والزوايا الخاصة بالروابط الكيميائية والتعديلات التي تنتج عند استبدال أو ادخال ذرات أو مجموعة من الذرات لهذه البنية. وهي من تقنيات أجهزة الحاسوب المعتمدة على الكيمياء النظرية والمعمومات التجريبية بهدف تحليل تعديل الجزيئات، أو التنبؤ بالخواص الكيميائية والحيوية للجزيئات. تسمح تلك التقنيات بدراسة طاقة وبنية الجزيئات اعتماداً على حركة ونوع النوى ، أي أن النمذجة الجزيئية تعامل الجزيئة على أنها مجموعة من الأوزان المرتبطة ببعضها البعض حيث تمثل هذه الأوزان النوى [5].

تشمل النمذجة الجزيئية جميع الأساليب النظرية والحاسوبية المستخدمة لذلك أو وصف سلوك الجزيئات، وتستخدم لإيجاد حل للمشاكل التي لها علاقة بالبنية الجزيئية والتفاعل الكيميائي.

يمكن أن تكون هذه الأساليب بسيطة سهلة الاستخدام ، أو أن تكون معقدة وتتطلب وقت على الكمبيوتر. غالباً ما تستخدم هذه الأساليب وسائل إنفورماتيك ( مخططات معلوماتية بيانية معقدة ) ، حيث

تسهل تحويل كميات من الأرقام إلى عدد قليل من التمثيلات الرسومية التي يمكن تفسيرها بسهولة [6]. أي أن نمذجة الجزيئات بواسطة الحاسوب تستخدم على الأغلب وسائل رسومية متطورة كعرض بياني

لهندسة او شكل الجزيء، والذي بذلك يسهل بشكل كبير تحويل اعداد هائلة من الأرقام الى تمثيلات بيانية سهلة الدراس . قد تكون بطرق بسيطة وسريعة للغاية، ز قد تتخذ طرق معقدة و بوقت أطول .

اعتمدت الدراسات النظرية على بعض الطرق والنظريات لتحليل وتفسير المسائل الكيميائية ، تتوزع حسب خصائص الدراسة المعتمدة فيها، من أبرزها في الكيمياء الحاسوبية نذكر: طريقة الحل الشامل (ab-initio)، طرق الميكانيكا الجزيئية (MM) و (DFT) وغيرها من الطرق. [7][8] [9]، استعمال النمذجة الجزيئية لطرق الحساب النظرية يسمح بتحديد التمثيل البياني لهندسة أو هيئات ذرات الجزيء و كذا تقدير الخصائص الفيزيوكيميائية الموافقة.

### II-3- أهداف النمذجة الجزيئية : تتمثل أهداف النمذجة الجزيئية في ما يلي :

- ✓ المساعدة في فهم وتفسير الملاحظات التجريبية
- ✓ استخراج النتائج لنموذج معين
- ✓ الربط بين التفاصيل المجهرية على المستوى الذري والجزيئي والخصائص الفيزيائية والكيميائية للنموذج .
- ✓ تقديم معلومات غير متوفرة من تجارب حقيقية.
- ✓ مقارنة التنبؤات النظرية بالنتائج التجريبية للنموذج.
- ✓ التصوير بالإعلام الآلي ورسم الجزيئات انطلاقا من معطيات بنوية ، و منه الحصول على معلومات حول الحركات الفعالة للجزيئات وكذا التنبؤ الكيفي بخصائص هذه الجزيئات.

**II-4- طرق النمذجة الجزيئية :** تتمثل النمذجة الجزيئية استعمال طرق الحساب النظرية (الميكانيكا الجزيئية، الديناميكا الجزيئية، الميكانيكا الكوانتية ab-initio أو النصف تجريبية CNDO و PM3...) ، تسمح بتحديد التمثيل البياني لهندسة أو هيئات ذرات الجزيء و تقدير الخصائص الفيزيوكيميائية الموافقة . و تقسم طرق النمذجة الجزيئية إلى ثلاثة أنواع رئيسية وهي :

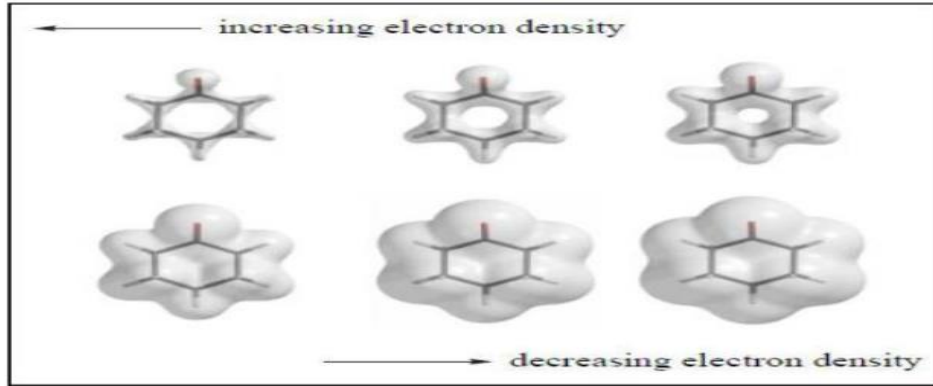
- طرق ميكانيك الكم
- الطرق نصف تجريبية
- الطرق التجريبية

### II-4-1- ميكانيكا الكم (MQ) :

تتعامل ميكانيكا الكم مع الجسيمات دون الذرية وكذلك الذرات والجزيئات والعناصر والمركبات و الأنظمة الأكبر بكثير، على مستوى دون الذري لا توجد حدود بين الجسيمات والموجات، ففي الحقيقة يجب النظر الى كل من الجسيمات وخصائص الموجة في آن واحد لنظام ما، فميكانيكا الكم تجد انها تقودنا الى فهم المادة والكون خارج الإدراك العام للمادة بحواسنا العادية [10]. فهي تعتمد على حساب المدارات الجزيئية ومن بين الطرق الكمية البسيطة جدا نجد طريقة هيكل «Hückel» . [8]

هذه الطريقة المعقدة لحساب هندسة وخصائص الجزيئات و تعتمد على ثوابت فيزيائية معروفة كسرعة الضوء، قيمة كل من شحنة وكتلة الجسيمات النووية، ولحساب المعادلات التفاضلية المستخدمة لتحديد

توزع وكثافة الإلكترونات في الجزيئة، فتحدد مواقعها من كثافة الإلكترونات ، حيث أن القيم العالية للكثافة سوف تحدد بداية مواقع الذرات ثم مواقع الروابط الكيميائية، في حين أن القيم المنخفضة للكثافة تشير لحجم الجزيئة. [11] كما هو موضح في الشكل (1)



الشكل 1-II : يمثل الكثافة الإلكترونية لجزيئة الفينول

#### II-4-1-1-المبادئ الأساسية لميكانيكا الكم (MQ) :

تعتبر ميكانيكا الكم انها مجموعة من النوى الذرية التي تدور حولها الإلكترونات . عند تطبيق قوانين الميكانيكا فإن موجة الإلكترونات تسمح بتحديد الحالة الإلكترونية للنظام الذري ، و بعض الخصائص التي يمكن ملاحظتها في (الهندسة ،الهيكلية والزوايا والاطوال الطيفية: ترددات الاهتزاز والأشعة فوق البنفسجية ، IR ، الطاقة وغيره ...)

تهدف طرق النمذجة القائمة على ميكانيكا الكم [12] إلى وصف النظام بواسطة دالة موجية يمكن تحديدها نظرياً عن طريق حل معادلة شرودنغر [13]، ترتبط هذه المعادلة بالحالات الثابتة للنظام الجزيئي والطاقات المرتبطة بها إلى عامل هاميلتوني ووظيفتها الموجية.

#### ❖ معادلة شرودنغر Schrödinger:

تم وضع الحساب الكمي عام 1925 من طرف Jordan وHeisenberg ، تم الانتهاء منه عام 1926 بواسطة شرودينغر ومعادلته الشهيرة والتي تسمح بتشكيلتها أنه من الممكن وصف بدقة الطبيعة المجهرية للمادة. [14] [15] .

إن معادلة شرودنغر Schrödinger هي نقطة الانطلاق لأية مناقشة في ميكانيك الكم ، والنموذج الكامل للمعادلة المتعلقة بالزمن (01) والمعادلة التي لا تعتمد على الزمن (03) على التوالي [16] [17] [18] .

$$\partial\Psi/\partial t = - (i / \hbar) \times \hat{H}\Psi \quad \rightarrow \quad (01)$$

في هذه المعادلة تعني  $\Psi$  دالة موجية تصف النظام الكومومي (نظام صغيري مثل حجم الذرة). حيث أن :  $\hbar$  ثابت بلانك المخفض.

$\hat{H}$  : معامل هاميلتون يصف الطاقة الكلية لكل دالة موجية معتبرة .

معادلة شرودنغر (02) المعتمدة على الزمن في حالة جسيم يتحرك حركة توافقية تحت تأثير مجال.  
[19]

$$i\hbar \times (\partial / \partial t) \times \Psi(\mathbf{r}, t) = (-\hbar^2/2m) \nabla^2 \times \Psi(\mathbf{r}, t) + V(\mathbf{r}, t) \Psi(\mathbf{r}, t) \rightarrow (02)$$

حيث أن:

$m$  : كتلة الجسيم  $V$ : تأثير حقل خارجي

$\hbar$ : ثابت بلانك مقسوم على  $2\pi$   $t$  : الزمن

$\mathbf{r} = x\mathbf{i} + y\mathbf{j} + z\mathbf{k}$  حيث المتجه  $\mathbf{r}$   $\nabla^2 = (\partial^2 / \partial x^2) + (\partial^2 / \partial y^2) + (\partial^2 / \partial z^2)$

وتتعامل معاملة شرودنغر مع الجسيم (إلكترون مثلاً) الذي يتحرك في مجال نواة (مشحونة) على أنه في هيئة دالة موجية  $\Psi(\mathbf{r}, t)$  معتمدة على الزمن والموقع، حيث يعطي حل المعادلة صفات الجسيم وما يمكن له أن يمتلك من طاقة .

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \rightarrow (03)$$

حيث

$E$ : طاقة النظام  $\hat{H}$ : l'opérateur hamiltonie :

$\Psi$ : دالة الموجات المتعددة:  $n$ : الالكترونات

يتم تحديد إجمالي هاميلتوني  $\hat{H}$  لجزء يشتمل على  $N$  نوية و  $n$  الكترونات بواسطة مجموع خمسة مصطلحات (المصطلح الحركي للإلكترونات، المصطلح الحركي للنواة، نوبات إلكترون، مدة النواة الأساسية، ومدة الإلكترونات، نواة الجذب).

عندما يؤثر معامل هاميلتون على الدالة الموجية  $\Psi$  فربما تكون النتيجة متناسبة طردياً مع نفس الدالة الموجية ، فإذا كانت كذلك فتكون  $\Psi$  حالة مستقرة ، ويعطي ثابت التناسب  $E$  طاقة الحالة  $\Psi$  ولحل هذه المعادلة يجب إيجاد قيمة كل من  $E$  و  $\Psi$

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. [20].

تتمثل تلك التقديرات التقريبية في :

❖ تقريب بورن - أوبنهايمر (Born-Oppenheimer) :

حسب تقريب بورن-أوبنهايمر فإن الاختلاف الكبير في الكتلة وبالتالي السرعة الموجودة بين النوى والإلكترونات يعني أنه يمكن دراسة حركتهما بشكل منفصل. يمكننا بعد ذلك النظر في سلوك

الإلكترونات في الجزيء بافتراض أن النوى تشغل مواقع ثابتة في الفضاء. هذا يؤدي إلى "معادلة شرودنجر الإلكترونية".

$$\hat{H}_{elec}\Psi_{elec} = E_{eff}\Psi_{elec} \rightarrow (04)$$

يتضمن الهاميلتوني الإلكتروني ثلاث مؤثرات الأول يتعلق بالطاقة الحركية للإلكترونات، والثانية للتجاذب بين النوى والإلكترونات، وثالث يتوافق مع تناظر كولوم بين الإلكترونات. [14]

### ❖ معادلات هارترى-فوك (Équations de Hartree-Fock) :

تستخدم نظرية HF مبدأ التباين وتستند إلى حقيقة أن الطاقة المحسوبة لحالة إلكترونية معينة لنظام بواسطة دالة موجية  $\Psi$  من النوع المتغير دائماً أكبر من الطاقة التي نحصل عليها لنفس الحالة باستخدام دالة الموجة الدقيقة.

تأخذ معادلات هارترى-فوك بشكل القيمة ذاتية الأساسية (06):

$$f_{ixi} = \delta_{ixi} \rightarrow (05)$$

### II-4-1-2- طرق ميكانيكا الكم :

### أ. طريقة الحل الشامل (Ab-initio) :

هي من الطرق الكمية الأكثر تطوراً تتم بحل معادلة شرودينجر لتحديد الدالة الموجية التقريبية للنظام المدروس ، ويتطلب الحساب فيها مدة زمنية طويلة نستعمل معامل هاميلتوني « hamiltonien » أو تطمح إلى حل دقيق بهذا المعامل. [21] [22]

لتحسين وتدقيق طرق الحساب و الوصول إلى نتائج أكثر دقة في إيجاد قيمة الطاقة أو الشكل الفراغي الأنسب للجزيء تم تطوير عدد من النظريات والطرق التي تقوم على طريقة هارترى-فوك ومن بين هذه الطرق نذكر [23] [24] :

- GVB: The generalized Valence Bond Method
- CI: Configuration Interaction
- MCSCF: Multi-Configuration Self-Consistent Field

بالإضافة إلى بعض الطرق الأخرى التي يعبر عنها بأساليب الحسابات المترابطة التي تسبب تحسين الطاقات الحسابية و الهندسة الجزيئية بالنسبة للجزيئات العضوية كنظرية الكتلة المتقاربة CC: (Coupled Cluster Theory) وطريقة (MPn: Müller-Plesset Perturbation Theory)

حيث تمثل n ترتيب التصحيح.

ب- نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) :

تم تطوير قواعد نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) ، في عام 1927 من قبل توماس وفيرمي اللذين قاما بحساب طاقة الذرة من خلال تمثيل طاقتها الحركية كدالة لكثافة الإلكترون [25] ، قام ديراك بتقديم مصطلح التبادل عام 1928 الذي تنبأ به Hartree ولكن حتى الآن لا يوجد حتى أي اعتبار للارتباط الإلكتروني الذي أضافه Wigner.

تعرف بأنها حالة ينتج عن حلها دالة أخرى، وتعتبر الطاقة تابعة لدالة الكثافة [26] [27] ، يتم وصف الحالة الأساسية لهذا النظام من خلال الدالة الموجية  $\Psi_0(r_1, r_2, r_3 \dots r_n)$  والتي تتوافق مع كثافة إلكترون واحدة (r) يتم تحديد هذه الدالة الموجية والطاقة  $E_0$  المرتبطة بها عن طريق تقليل الطاقة الإجمالية للنظام . يتم بعد ذلك تحديد الجهد الخارجي  $V_{ext}(r)$  الذي تم إنشاؤه بواسطة النوى N للنظام وبالتالي إصلاح الهاملتوني. إذن فإن عدد الإلكترونات n والجهد  $V_{ext}(r)$  يحددان جميع خصائص الحالة الأساسية . [28]

وتستند هذه النظرية (DFT) على الفرضية التي اقترحها توماس «Thomas» و فارمي «Fermi» التي تقول أن الخصائص الإلكترونية يمكن وصفها من حيث وظائف كثافة الإلكترون ومن خلال تطبيق العلاقات المناسبة على نظام إلكتروني متجانس [29].

إن طريقة DFT قادرة على تحديد الخصائص الجزيئية الهندسية بدقة ، وطاقات الروابط ، وأنواع الطيف المختلفة للجزيئات المعقدة مثل مركبات التنسيق [30] بالإضافة إلى ذلك ، فإن أسطح الطاقة الكامنة للتفاعلات الكيميائية التي تنبأ بها الوظائف المصححة للتدرج أو الوظائف الهجينة هي كما يلي دقيقة مثل تلك التي تنبأت بها مستويات النظريات الأكثر تطوراً. [31]

في عام 1964 م تبنى كل من هونبرج «Hohenberg» وكون «Kohn» نظرية توماس وفارمي و أظهرها فيها ان هناك وظيفة وظيفية للطاقة  $E[\rho(r)]$  مرتبطة بمبدأ التباين والذي يسمح بوضع أسس نظرية DFT ، وتركز هذه الأخيرة على نظرية هونبرغ-كون. [32]

يمكن التعبير عن الطاقة الأرضية  $E[\rho(\vec{r})]$  لنظام ما بالمعادلة التالية (07) :

$$E[\rho(\vec{r})] = T_s[\rho(\vec{r})] + J[\rho(\vec{r})] + Exc[\rho(\vec{r})] + E_{Ne}[\rho] \rightarrow (06)$$

حيث :

- $T_s[\rho(\vec{r})] = \text{kinetic energy of non-interacting system}$   
(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)
- $Exc[\rho(\vec{r})] = \text{Exchange - correlation energy functional}$   
(طاقة التبادل - الارتباط الوظيفية)

## II-4-2- الطريقة النصف التجريبية (sem) :

هي طريقة يتم فيها استبدال الحسابات اللازمة لحسابات Hartree-Fock بمعلمات تم تعديلها وفقاً للقيم التجريبية (حيث يتم دائماً عن طريق المقارنة مع المراجع تحديد معلمات الهاملتوني). تكون جميع هذه الطرق دقيقة جداً بشكل عام. و تعتبر هذه الطريقة على أنها خليط من الطرق التي لها علاقة بالميكانيك الجزيئية وكيمياء الكم التجريبية، ويفضل استخدام هذا الأسلوب يوفر حل وسط بين السرعة الدقة. [34] يتم فيها تقدير شروط الطاقة الأكثر صعوبة في الحساب من البيانات التجريبية وتستغرق وقتاً أقل للحساب [7]

من بين الطرق نصف التجريبية نذكر :

- **MNDO: Modified Neglect of Diatomic Overlap**

تتمثل في اهمال الفارق بين المدارات الذرية في الذرات المختلفة [14] ويؤخذ بعين الاعتبار التناظر بين الإلكترونات فيما بينها وبين الأزواج أيضا .

- **ZINDO: Zener's Intermediate Neglect of Differential Overlap 2903**

تسمى هذه الطريقة بطريقة المنظار الطيفي، حيث تعتمد هذه الطريقة على Huckel للإلكترونات ، يتم استخدامها لنمذجة الأنظمة المعدنية الانتقالية، أما في حالة استخدامها لتحسين الهندسة الجزيئية فإنها لا تعطي نتائج ايجابية. [36] ، اقترحه بوبل وسيجال وسانثري في عام 1965 ، حيث لا تؤخذ بعين الاعتبار إلا الإلكترونات التكافؤ، ومن أجل دراسة البنية الإلكترونية والفراغية للجزيء. [14]

- **INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap.**

اقترحت سنة 1967 من بوبل بيفيريدج ودوبوش ( Pople, Beveridge et Dobosh ) ، وفيها يتم التمييز بين الحالات المفردة والحالات ثلاثية لنظام يحافظ على تكاملات التبادل [14] .

- **SAM1:Semi-Ab-Initio Model 1**

أحدث طريقة اقترحت من طرف ديوار (Dewar) سنة ، 1933 وهي تشمل الارتباط الإلكتروني [14] ، وتحسب التكامل بين الكترينين بواسطة مجموعة أساس STO-3 القياسية. [38]

- **AM1:Austin Model 1:**

كانت من اقتراح ديوار (Dewar) ، سنة 2985 جاءت بهدف القضاء على المشاكل التي كانت في طريقة ، MNDO وتصحيح عيوبها وقد تحدد بعض الخصائص التي لا يمكن انشاؤها تجريبيا. [14] [39] و تعتبر طريق جد سريعة و شائعة لنمذجة المركبات العضوية إذ أنها تعطي نتائج دقيقة أكثر.

- **PM3 : (Parametric Method 3):**



الطريقة البارامترية وهي الطريقة التي اقترحها ستوارت في عام ، 1989 لديها العديد من النقاط المشتركة مع طريقة AM1. علاوة على ذلك ، لا يزال هناك نقاش حول المزايا النسبية لتحديد المعايير لكل منها. [40] ، يمكننا بواسطتها حساب الخصائص البنوية للطاقة الكلية وغيرها، وهي طريقة مطورة عن نموذج AM1 ومن أدق الطرق التي يتضمنها برنامج (hypechem) . [41] [42]

تكمن ميزة الحسابات نصف التجريبية في أنها أسرع من طرق الكم الأخرى. يكمن عيبهم في حقيقة أنهم يخضعون للعديد من التقديرات التقريبية. في الواقع ، يمكن التنبؤ بخصائص قليلة بشكل موثوق لجزيئات الهياكل البعيدة جداً عن تلك المستخدمة في تحديد معاملات الطرق. بشكل عام ، يتم تنفيذ ذلك من أجل إعادة إنتاج خصائص مختلفة : الهندسة ، طاقات التكوين أو طاقات التفاعل، عزم ثنائي القطب ، إمكانات التأين ... [43] الحساب نصف التجريبي هو التقنية الأكثر استخداماً، لاسيما لدراسة الجزيئات ذات الحجم المتوسط . [44]

**II-4-3- الطرق التجريبية ( الميكانيكا الجزيئية MM ) :** تعرف الطرق التجريبية أنها طرق الميكانيكا الجزيئية التي تعتمد أساساً على الميكانيكا الكلاسيكية حيث يتم دمج الذرات والإلكترونات في مجموعة من نقاط المواد. [45]

تعتبر هذه الطريقة سريعة، قليلة التعقيد وتستطيع التعامل مع كم هائل من الأنظمة بما فيها الأنزيمات. تحاول هذه الطريقة حساب الطاقات في الجزيئة و إعادة إنتاج هذه الطاقات من خلال تعديل أطوال وزوايا الروابط وزوايا الالتواء للحصول على توازن فيما بينها، إن الميكانيك الجزيئي ينظر للجزيئة على أنها سلسلة من الكرات و النوابض حيث يتم تحديد الطاقات وفق قانون هوك Hooke's Low [11]. يشير قانون هوك للمرونة إلى أن الكمية التي يتغير بها الجسم (الإجهاد) مرتبطة خطياً بالقوة المسببة لهذا التغير (الشد). ينطبق هذا القانون عموماً على المواد ذات المرونة الخطية [46].

تستعمل الميكانيك الجزيئية دائماً في تنفيذ العمليات الحسابية على الأنظمة التي تحتوي على أعداد هائلة من الذرات ، يمكنها تقديم إجابات أكثر دقة حتى من الحسابات الميكانيكية في بعض الحالات.

ظهرت لأول مرة سنة 1930. [47] لكنها تطورت في الستينات ومع تطوير أجهزة الكمبيوتر و التقدم في الأداء جعل من الممكن تحديد طاقة الجزيء وفقاً للإحداثيات الذرية والبحث عن الحد الأدنى للطاقة.

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 تقريباً مع الطريقة الرابعة في معالجة النظام بواسطة طرق ab-initio . [48] من جهة أخرى الميكانيكا الجزيئية (MM) تعتبر طاقة النظام كدالة لمواقعها الذرية. [49] حيث يجب أن يتم الفصل حركة النوى والالكترونات في جزيء ما ويمكن لهذا الجزيء أن يتكيف بشكل شبه فوري مع مواضع النواة وفي ذات الوقت تجاهل حركة الالكترونات و توفير وقت أكبر في الحساب. وعلى وجه الخصوص تسمح الميكانيكا الجزيئية بدراسة مجموعة من الخصائص من خلال وصف طاقة النظام لمجموع سلسلة من المساهمات المحسوبة والتي يمثل تفاعلاً بين الجزيئات وداخلها. [50]

❖ **طرق الميكانيكا الجزيئية :** لقد اهتمت الميكانيكا الجزيئية (MM) بالتركيب الإلكتروني بشكل ضمني فقط ، إذ تم تمثيل الذرات بواسطة كرات ذات كتل وأنصاف أقطار مختلفة تمتلك شحنة ، و الروابط على أنها نوابض ذات ثوابت قوة مختلفة. نحصل على هذه الأحمال وثوابت القوة بطرق مختلفة (على سبيل المثال البيانات البلورية أو التحليل الطيفي الاهتزازي) (Calcul ab-initio) ويتم احتواؤها في مجال القوة. يمثل هذا المجال جميع المعلمات المستعملة لحساب الطاقة الكامنة لهذا النظام .

تسمح الميكانيكا الجزيئية بحساب طاقة التفاعل للنظام بناءً على مواضع النوى وحدها ، وبالتالي تجاهل حركة الإلكترونات حيث يتم استخدام تقريب ، Born-Oppenheimer ومع ذلك لم يعد يتم وصف حركة النوى من قبل هاملتون الكم كما هو الحال في ميكانيكا الكم ، ولكن من خلال أوصاف الميكانيكا الكلاسيكية [51] لتحديد مساهمة كل منها في التفاعلات يمكن نمذجة دالة الكمون التي تعطي الطاقة للتفاعل مثل دالة المسافة ، الزاوية أو الشحنة [42] [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 القتل، طاقة فاندنر فالس وطاقة الكهرباء الساكنة. [1] [14]

يعبر عن الطاقة الفراغية الكلية بمجموع طاقات التفاعل كما توضحه المعادلة التالية (08) :

$$E(\text{steric energy}) = E_{\text{steric}} + E_{\text{bending}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{electrostatic}}$$

→ ( 07)

بحيث:

**E(steric energy) :** طاقة استطالة الرابطة

**E<sub>bending</sub> :** طاقة الانحناء

**E<sub>torsion</sub> :** طاقة الالتواء

**E<sub>van der Waals</sub> :** طاقة فاندنر فالس

**E<sub>electrostatic</sub> :** الطاقة الكهربائية الساكنة

يتم أيضا استخدام وظائف بسيطة مثل قانون هوك لوصف هذه المساهمات في ميكانيكا الجزيئية التي يمكن أن تؤدي إلى نتائج بشكل مقبول. [34] وعبرة كل طاقة كالتالي:

عبارتها	الطاقة
$E(\text{steric energy}) = \sum_{\text{bonds}} k r(r - r_{eq})^2$	<b>E(steric energy)</b>
$E_{\text{bending}} = \sum_{\text{bonds}} k \theta(\theta - \theta_{eq})^2$	<i>E<sub>bending</sub></i>
$E_{\text{torsion}} = \sum_{\text{bonds}} (V_n/2) \times [1 + \cos(n\Phi - \gamma)]$	<i>E<sub>torsion</sub></i>
$(E_{\text{vanneils}} = \sum_{i < j} (A_{ij} / (R_{ij}^{12})) - (B_{ij} / R_{ij}^6))$	<i>E<sub>vanneils</sub></i>
$E_{\text{electro}} = \sum_{i < j} (q_i \times q_j) / \epsilon R_{ij}$	<i>E<sub>electro</sub></i>

الجدول II – 1: عبارات طاقات التفاعل

❖ أنواع طرق الميكانيكا الجزيئية: تختلف طرائق الميكانيكا الجزيئية باختلاف حقول القوة، فحقول القوة هو عبارة عن مجموعة من المعاملات و المعادلات التي تصف الذرات و العلاقة فيما بينها (تصف أنواع التأثير المتبادل بين الذرات)، و بالتالي تم تطوير الكثير من هذه الطرائق و منها التالي . [53]

✓ **AMBER:** Assisted Model Building with Energy Refinement

تهدف في المقام الأول لدراسة الجزيئات الحيوية مثل البروتينات والنيوكليوتيدات.

✓ **CHARMM:** Chemistry at HARvard and Macromolecular Mechanics

تستخدم عادة في الدراسات البيولوجية والصيدلانية

✓ **OPLS:** optimized potential for liquid simulations

هو الأفضل في استنساخ الخصائص الفيزيائية للجزيئات الحيوية في محاليل سائلة [54]

✓ **MMFF:** Merck Molecular Force Field .

تستخدم في الأصل لمحاكاة ديناميات الجزيئية، كما شهدت استخداما كثيرا لتحسين بنية المركبات [55]

✓ **UFF:** Universal Force Field

تعني القوة العالمية تستخدم في معالجة المركبات غير العضوية، تستخدم أربعة شروط للتكافؤ. باستثناء الكهرباء [56]

✓ **Dreiding:** The Dreiding force field

له شعبية كبيرة لتوقع الحركة الديناميكية للجزيئات والسوائل بكميات كبيرة، وأيضاً تستخدم لنمذجة الجزيئات .

إن حيث أن الفرق بينها هو شكل الدالة المحددة للطاقة و المعاملات الأساسية المستخدمة. تم تهيئة هذه الطرائق بحيث تكون ملائمة للاستخدام في مجموعة من المركبات أكثر من غيرها [53].

❖ **الطاقات في الميكانيكا الجزيئية [7] :** الأشكال الرئيسية للطاقة التي تأخذها الميكانيكا الجزيئية

(MM) ترتبط بالظواهر التالية:

✓ التقلبات: الدوران حول الروابط

✓ تفاعلات الإلكترونات ستاتيكية.

✓ تفاعلات فان دير فالس

✓ اهتزازات الارتباط.

❖ **إستخدامات وامكانيات الميكانيكا الجزيئية [7]:**

**1/إستخداماتها :**

- تعتبر الذرة ذات الشكل الكروي صلبة ذات نصف قطر وشحنة محددتين.
- كل ذرة تشكل جسيماً تقريباً .
- تحسب الطاقات بواسطة الصيغ المشتقة من الميكانيكا الكلاسيكية

**2/امكانياتها :**

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

**II-4-4- الديناميكا الجزيئية DM: [7]**

الديناميكا الجزيئية هي طريقة للتمثيل ، باستخدام جهاز الحاسوب و يمكن من خلالها محاكاة الحركات الموجودة للنظام الجزيئي ، ولذا فان التعامل مع الجزيئات يكون أن كل ذرة تعامل وكأنها جسيمة تخضع لقانون فعل الكتلة لنيوتن.

**أ- مبدأ الديناميكا الجزيئية DM :**

يتمثل مبدأ هذه الطريقة في 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 [58]

ب- إنجاز (أو تطبيق) حساب DM:

أولا يجب أن يكون نموذج البدء قريب من البنية الفعلية ، هذا الأمر جد المهم قبل البدء في النمذجة بواسطة الديناميكا الجزيئية .

✓ **التقليل إلى الحد الأدنى بواسطة الميكانيكا الجزيئية :** تكون البداية بشكل عام بالتشكيل الأمثل بواسطة الميكانيكا الجزيئية MM.

✓ **الديناميكا الجزيئية :** لحساب DM يتم التقسيم إلى ثلاث مراحل ، و هي :

\***الحرارة :** تستوجب الحرارة ، ذلك من أجل تسخين النظام من أجل إحضاره إلى درجة الحرارة المرغوبة (300K) .

\***الإتزان:** هي المرحلة جد مهمة لأنها تحافظ على إستقرار درجة حرارة النظام , بعد ذلك يحدث تبادل بين كل من الطاقة الكامنة والطاقة الحركية. خلال هذه المرحلة يتم حساب درجة الحرارة بعد كل خطوة .

\***الديناميكية أو الإنتاج:** وهي المرحلة القابلة للإستغلال والتي تدوم في المتوسط من 60 الى 100 ps .

## II-5- تطبيقات الكيمياء الحاسوبية :

النمذجة الجزيئية تستوجب المعرفة الدقيقة للكيمياء الفراغية للروابط الذرية داخل الجزيئات كطول الروابط التساهمية وكذا زوايا التكافؤ و زوايا ثنائية الأضلاع وأنصاف أقطار الذرات أيضا . كما يقوم بحسابات القوة على الذرات ، ويضع نماذج لتوزيع الإلكترونات والشحنات الجزيئية ، والقوى الكهروستاتيكية.

يمكن لطريقة MM أن تغير الإحداثيات الذرية إلى الحد الأدنى من الطاقة الكامنة كما يمكنها التحسين في هندسة الجزيء [7] . إن حساب القوى التي تمارس على ذرات الجزيء أو بين ذرات عدة جزيئات يجعل من الممكن تحديد المركبات المستقرة المقابلة للحد الأدنى من الطاقة ، وهذا هو مجال الميكانيكا الجزيئية. وتهتم النمذجة الجزيئية أخيرا بالعرض المرئي للجزيئات والمحاكاة ثلاثية الأبعاد ، وهذا هو مجال الرسومات الجزيئية [59]

## II-5-1- معاينة و دراسة البنية الجزيئية Molecular et Etude de Structure : Visualization

بواسطة الكيمياء الحاسوبية نستطيع إيجاد البنية الجزيئية الفراغية عند نقاط الاتزان و يمكن أن نتوقع سرعة التفاعلات الحاصلة و ذلك من خلال معرفة الحالة الانتقالية و طاقة المواد الداخلة و الخارجة

تعتبر معاينة البنية الجزيئية الجانب الأهم في مفهوم النمذجة الجزيئية ، تتم العممية في مجال ثلاثي الأبعاد عبر تمثيلات متنوعة مثل العصي المترابطة ، Connected Sticks نموذج الكرة والعصا Ball and Stick Models and تمثيلات ملاء الفراغ Space-Filling Representations و Wire-Frame [11]

## II-5-2- توليد بنى (هياكل) كيميائية Generation of Chemical Structures :

من الممكن توليد بنى جزيئية ثلاثية الأبعاد باستخدام برمجيات Software متنوعة، وذلك عبر وظائف بنائية متعددة Building Functions مثل خلق رابطة، قطع رابطة، حذف ذرة، إضافة ذرة .. إلخ. تسمح النمذجة الحاسوبية للكيميائيين ببناء نماذج ديناميكية للمركبات والتي بدورها تساعدهم على تصور الهندسة الجزيئية وشرح المبادئ الكيميائية. [11]

## II-5-3- الفعالية الكيميائية Chemical Reactivity :

يقصد بها أنه يمكننا أن نكشف عن فعالية التفاعل بالكيمياء الحاسوبية و ذلك من خلال معرفة أماكن تموضع الإلكترونات في الجزيء و يمكن إيجاد كل من المواقع المحبة للنوى و المحبة للإلكترونات ، كما يمكن حساب شحنات الذرات منفردة و حساب العزم ثنائي القطب (أو العزم متعدد الأقطاب) ، بالإضافة إلى الخصائص الحرارية (مثل طاقة جيبس و الانتالبية)

## II-5-4 - نمذجة تداخلات المستقبل الدوائي Modeling of Drug Receptor

### : Interaction

قد تكون البنية الثلاثية الأبعاد للجزيئات الدوائية التي سترتبط بالمستقبل معلومة، في حين بنية معظم المستقبلات ليست

معلومة. يعتبر التفاعل بين المستقبلات والجزيئات الدوائية الصغيرة خطوة أساسية في العديد من العمليات البيولوجية مثل : التأثير الدوائي وآلياته، بالإضافة لمعرفة التأثير السمي لمركبات كيميائية محددة. يسمح وجود نموذج للمستقبل بتأمين معلومات فيزيائية وكيميائية عن المستقبل، حجم شكل هذا التجويف ، وتوقع الروابط الممكنة معه [11]

## II-5-5- تفسير قابلية الفعالية (Interprétation de la réactivité) :

الميكانيكا الجزيئية يمكنها أن تسمح بتفسير الآثار الفراغية (stériques effets) على الفعالية، بطريقتين مختلفتين. [42]

## II-5-6- المطيافيات :

يمكن توقع و حساب مطيافيات مختلفة للمركبات المجهولة و الجديدة . [53] [60]

## II-5-7- التحليل الإمتثالي (Analyse conformationnelle):

عندما لا تكون أي من الروابط مفككة أو مشككة، ولا يوجد أي وسيط مشحون متدخل فإن الميكانيكا الجزيئية تصف الانقلاب الامتثالي (interconversion conformationelle) المهياً بشكل خاص ، وصفاً جيداً. [42]

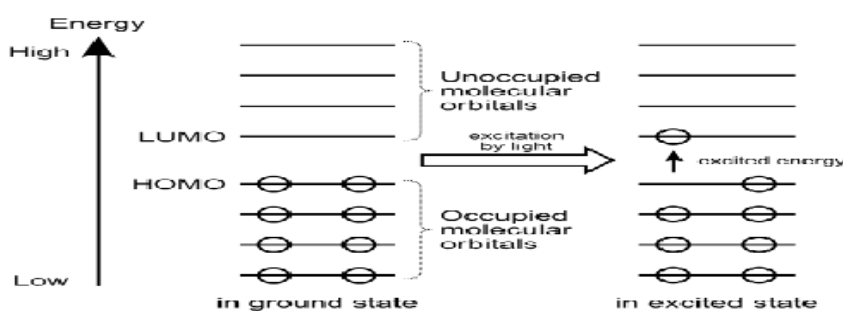
## II-5-8- التفاعلات الجزيئية (Docking (Molecular Interaction)) :

هي تحديد وضعية الارتباط الأفضل لجزيئة صغيرة (ربيطة Ligand) ضمن موقع فعال لجزيئة كبيرة Macromolecule أو مستقبل Receptor معروف البنية، هذا ما يعد من أهم الوسائل المستخدمة في عملية اكتشاف الأدوية باستخدام الحاسوب Computer-Aided Drug Discovery Process. إن نمذجة التفاعل بين الدواء ومستقبله مشكلة معقدة، تشارك العديد من القوى في هذا التداخل الجزيئي ومنها : الروابط الكارهة للماء، Hydrophobic Bonds قوى التنافر، Dispersion Force روابط فاندر فالس، Van Der Waals Bonds الروابط الشاردية، Ionic Bonds الروابط الهيدروجينية [11] Hydrogen Bonds

## II-5-9- المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO:

هذه المدارات عبارة عن مصطلح يستخدم للإشارة إلى وضع المدارات الجزيئية من حيث شغلها بالإلكترونات.

يرمز لأعلى مدار مشغول بالإلكترونات باسم HOMO، في حين ان أدنمدار جزيئي غير مشغول بالإلكترونات 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 رقم II-2 : للمدارات الجزيئية HOMO و LUMO

## II-5-10- تحديد الخصائص الجزيئية (Determination of Molecular Properties) :

الخصائص الجزيئية هي مؤشرات هامة لمختلف الجزيئات الكيميائية، ويمكن تصنيف هذه الخصائص إلى خصائص فيزيائية، كيميائية وبيولوجية. [11]

## 6-II - بعض مجالات و استخدامات النمذجة الجزيئية:

يمكن أن نقسمها الى ثلاث فئات وهي : [14]

- ✓ عند 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).
- ✓ عند تغيير الآثار الصلبة على التفاعل أو الاستقرار النسبي للايزومرات كطاقة أو توتر.
- ✓ عندما لا يتم كسر أو تشكيل أي رابط 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 D3.
- 1. 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 [7]

## 7-II - محدودية النمذجة الجزيئية:

النمذجة الجزيئية مخصصة في المقام الأول لعلماء الكيمياء العضوية المهتمين بمشاكل التفاعل وهيكل الجزيئات التي تضم بالفعل عددا كبيرا من الذرات، كما أنها مخصصة للكيميائيين والصيدالغ المعنيين بعلاقة التركيب والنشاط إذا أراد المرء استغلال البرامج المتاحة للحساب والتصور بذكاء، فيجب الاحتفاظ ببعض المبادئ الأساسية ومن الضروري معرفة أصول الطريقة وإمكانياتها وحدودها. [14]

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. [14] أو البوليمرات... الخ.

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

قبل البدء في البرامج المتوفرة والجاهزة من أجل الحساب و المعاينة، يجب على بعض المبادئ القاعدية أن تكون معتبرة و الضروري معرفة أصول هذه الطريقة، بالنسبة لهذه طريقة التجريبية فإنها لا تطبق جيدا إلا عند دراسة الجزيئات المجاورة التي استعملت لإنشاء حقل القوة، عندها تطور أكثر حقل القوة ( $MM2 \rightarrow MM3$ ) يكون محتاجا أكثر إلى الثوابت ومن الصعب إيجاد حقل قوة عام و لكن نتوجه دائما نحو حقول قوة خاصة مثل الحقول الخاصة بالفحوم الهيدروجينية المرافقة [61] و اللسانات و البروتينات و البوليمرات..... الخ .



## 8-II- العلاقة بنية - فاعلية QSAR [66]:

انطلاقاً من التطورات الأخيرة التي ظهرت في مجال الكيمياء الطبية (لوصف الهيكل الجزيئي) و بالاعتماد على مجموعة التخصصات العلمية المختلفة كالرياضيات التجميعية والمحاكاة الحاسوبية والاحصاء فقد تم التوصل الى نموذج جديد يشار اليه باسم علاقة النشاط الكمي QSAR (العلاقات الكمية بين البنية و الفعالية) .

العلاقة بنية - فاعلية (QSAR) لها فائدة كبيرة في الكيمياء الحيوية والكيمياء الحديثة لأنها تبحث عن تحويل مركبات ذات خواص مرغوبة باستخدام الحدس الكيميائي والخبرة في العمليات الحسابية. اد يتميز نموذج (QSAR) بأسلوبين يتعلقان بالعلاقة بين البنية الكيميائية و الفاعلية الحيوية للمركبات. الأسلوب الأول يسمح بقياس الكمية الهيكلية للخواص الخاصة بالنشاط البيولوجي للمركب وهذه الخواص يمكن أن تكون فيزيائية كيميائية مثل معامل التقسيم و البنية الفراغية ...، أما الأسلوب الثاني هو التعبير الرياضي عن النشاط البيولوجي المراد تطويره.

يبدو أن بعض دراسات QSAR ليست أكثر من دراسات جامعية ، وهناك عدد كبير من التطبيقات لهذه الدراسات مثل [38]

- ✓ تحسين النشاط الدوائي.
- ✓ التنبؤ بالسمية والآثار الجانبية للمركبات الجديدة .
- ✓ تحديد المركبات الخطرة في المراحل الأولى من تطوير المنتج أو إسقاط مخزون المركبات الموجودة .
- ✓ التصميم العقلاني للعديد من المنتجات الأخرى مثل المواد الخافضة للتوتر السطحي والعطور والأصبغ والمواد الكيميائية الدقيقة.
- ✓ التنبؤ بمصير الجزيئات التي يتم إطلاقها في البيئة
- ✓ اختيار المركبات ذات الخواص الحرارية الدوائية المثلى سواء كانت مستقرة أو متوفرة في النظم البيولوجية.
- ✓ التنبؤ بمجموعة متنوعة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية للجزيئات

إن QSAR نموذج رياضي يربط بين النشاط البيولوجي ومجموعة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية تسمى بالواصفات لأنها تصف المركبات التي تم فحصها [57] .

يعد QSAR أساس من أساسيات التنمية و التحسين كما يستخدم 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 للتنبؤ وتصنيف المواد الكيميائية غير المختبرة، كما يتم الأخذ بعين الاعتبار الأشعة السينية المعروفة من البروتينات والانزيمات، وكذلك تفاعلات الأدوية انطلاقاً من من ربط الخواص الفيزيائية والكيميائية للجزيئات بأنشطتها البيولوجية

## بعض خصائص QSAR :

❖ **السطح الجزيئي (SAG):**

هو غلاف يحيط بالذرات الموجودة في المحيط ، وهو ما يفسر سطح اتصال Ligand-Receptor ، أي تقارب ربط L-R [22-23] يسمح HyperChem بحساب سطح الشبكة (SAG) مهما كانت المساحة التي يمكن الوصول إليها من المذيب أو سطح فان دير فالس. [23] في هذه النظرية يتم تمثيل كل ذرة من الجزيء بواسطة كرة. يحدد السطح الخارجي لجميع المجالات الذرية سطح فان دير فالس [24].

❖ **معامل التجزئة :** هو عبارة عن بيانات تجريبية تصف المادة، وتقرب الوسط الى جسم الكائن الحي

ونشاطه البيولوجي فقد تكون المواد منخفضة الدهون للغاية أقل قدرة على تمرير الأغشية الدهنية والمواد التي تتراكم بدرجة عالية في الأنسجة الدهنية وبالتالي قد لا تحرر الاستجابة البيولوجية. لمعامل التجزئة تأثير كبير على الذوبان والامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي وإفراز الأدوية، وقدر هانش و ليو (Hunch et Léo) أن الجزيئات ذات درجة الدسم العالية سيتم الاحتفاظ بها داخل الدهون الغشائية [62]

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

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

❖ **لقطبية:** 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 ال [3]

❖ **الحجم الجزيئي (V) :** هو حجم يشغله الجسم في درجة الحرارة والضغط العاديين. حسابه مشابه

جدًا لحساب السطح، يتم تعريف الحجم بالعلاقة التالية [3]

$$V = W / d$$

W : الكتلة الجزيئية.

d : الكثافة.

❖ **المساحة الجزيئية:** تعبر عن غالف فاند فالس للجزيء المعتبر، ولقد اثبت أن هناك عدة

ارتباطات بين الفعالية البيولوجية جزيء والمساحة الموافقة لكل مستبدالته غير القطبية، حيث أن

المساحة المناسبة والخاصية الليوفيلية (محب للدسم) للمجموعات غير القطبية مرتبطان بدقة. [45]

❖ **السطح الجزيئي** هو عبارة عن غلاف يحيط بالذرات الواقعة محيطيا, وهو ما يفسر سطح التلامس المستقبلي Ligand [35, 34]

❖ **التركيب الفراغي:** يجب ان يكون الحجم والشكل المناسبين بالمستقبل او النزيم قبل ان يحدث الجراء البيولوجي لكي لا يؤثر التركيب الفراغي على إمكانية التفاعل مع الجزيئات الكبيرة للكائن الحي. [43]

❖ **الاستقطاب:** نسمي الاستقطابية السهولة التي تنتشوه بها السحابة الالكترونية من خلال حقل كهربائي خارجي, تلعب هذه الخاصية دورا مهما جدا 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: [68, 67]

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

$\alpha$  : معامل الإستقطابية (coefficient de polarisabilité)

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

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

❖ **الانكسارية المولية:** ان الانكسار هو حالة خاصة من الحجم الجزيئي, لأن الانكسارية هي جودة الانكسار للجسم, فهي تستخدم في الكهرباء الاشعاعية في علم الأحياء [39]

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

$$MR = Vn (2 - 1/n^2 + 1)$$

V : حجم الجزيئية.

n : هو معامل الانكسار

❖ **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. [1]

## المراجع :

## ❖ قائمة المراجع باللغة اللاتينية :

- [1] Ramachandran ،I. ،Deepa ،G. Computational Chemistry and Molecular Modeling Principles and Applications. Computational Chemistry ،2008.
- [2] H. D. Höltje, G. Folkeis, Molecular Modeling: Basic Principles and Applications. VCH, New York, 1997.
- [3] C. Audouze, Vers une parallelisation par bandes en chimie quantique, Laboratoire deMathematique, UMR CNRS 8628, Universite Paris-Sud, 2003.
- [4] D. Liotta, Advances in Molecular Modeling, 1, Ed. JAI Press, .1988.
- [5] 48. Leach ،R. Molecular Modelling: Principles and Applications. Molecular Modelling ،2001.
- [6] J. Debord, Introductionà la modélisationmoléculaire, 41-37, .2004
- [8] 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
- [9] S. Belaidi, Thèse de doctorat, Université de Batna, 2002
- [10] BOUCHAREB, Lebbad Fatima. Etude par modélisation moléculaire des mécanismes de Ocomplexation. Thèse de doctorat. 09/01/2016.
- [11] Nadendla ،R. Molecular Modeling: A Powerful Tool for Drug Design and Molecular Docking ،resonance. Journal of Science Education. 2004; 51-58.
- [12] A.R. Leach, Quantum Mechanical Models, in Molecular modelling: Principles and applications. Addison Wesley Longman Ltd.: Harlow. 1996, 25- 130.
- [13] E. Schrodinger, Ann. phys. Leipzig, 76, 361 (1926).

- [14] Dalal HARKATI.; Etude de la structure et des propriétés physicochimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique, thèse de doctorat, université de Mohamed Khider Biskra,2013,pp.
- [15] J. Hladik; M. Chrysos; P.-E. Hladik.L.U. Ancarani, Mécanique quantique, Masson,1997 [ H. D. Höltje, G. Folkeis, Molecular Modeling: Basic Principles and Applications. VCH, New York, 1997.
- [17] I. N. Levine, Quantum Chemistry, 5th Edition. USA, New Jersey, PrenticeHall, Inc 2000.
- [18] Æ. Frisch, and M. J. Frisch, Gaussian 98 User's Reference, 2nd Edition. U. S. A.: Gaussian, Inc 1999.
- [19] E.schrodinger. the physical review. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. Vol.28, No.6 .
- [20] M. Born.J.R. Oppenheimer, Ann. Physik. 84 (1927) 457.
- [21] K. B. Lipkowitz et D. B. Boyd, "The Application of Quantitative Design Strategies in Pesticide Discovery".Reviews in Computational Chemistry, p. 119,1990
- [22] J.L.Rivail ‘‘Elément de chimie quantique à l’usage des chimistes’’ .Inter Editions. Paris. 1994.
- [23] Jensen, F. Introduction to computational chemistry. John wiley& sons. 2017.
- [24] W. Koch and M. Holthausen. A Chemist's Guide to Density Functional Theory, 2 ed., Weinheim: Wiley VCHVerlag GmbH. 2001.
- [25] P. A. M. Dirac, Proc. Roy. Soc. London A117 (1928) 610-624. (b) P. A. M. Dirac, Proc.Roy. Soc.London A118.1928 , 351-361.
- [26] Young, D. (2004). Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems. John Wiley & Sons
- [27] Sholl, D., & Steckel, J. A. (2011). Density functional theory: a practical introduction. John Wiley & Sons.

- [28] POPLE, John A., SANTRY, D. Po, et SEGAL, Gerald A. Approximate self-consistentmolecular orbital theory. I. Invariant procedures. The Journal of Chemical Physics, vol.43, no 10,1965 ,p. S129-S135.
- [29] L.R. Domingo; E.Chamorro.P.Perez, J.Org. Chem. 73 4615
- [30] CHERMETTE, H. Density functional theory: a powerful tool for theoretical studies incoordination chemistry. Coordination chemistry reviews, vol. 178,1998 , p. 699-721.
- [31] VON RAGUÉ SCHLEYER, Paul. Encyclopedia of computational chemistry.Chichester, UK : Wiley, 1998. [19] M. J. S. Dewar, G.L. Glady, J. J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc. 106, 6771 1978.
- [32] P. Hohenberg.W. Kohn, B864. (1964)
- [34] W.P. Anderson, T. Cundari, R. Dargo, M.C. Zerner, Inorg.Chem. 29, 1 1990.
- [35] R Ouahas, Eléments de radiocristallographie, Office de Publication Universitaire (1995).
- [36] D. Avignant . Résolution structurale sur monocristal, Université Blaise Pascal, France(1998).
- [37] (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
- [40] A. Hocquet.M. Langgård, Molecular modeling annual. 4 (1998) 94.
- [41] 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

- [42] S. Belaidi, Thèse de doctorat, Université de Batna, 2002
- [43] 50. Graeme 'W. The Theory of Composites 'Cambridge Monographs on Applied and Computational Mathematics. Cambridge University Press ' 2002.
- [44] D.H. Andrews, Physical Review. 36 (1930) 544.
- [45] A. Hamdouch.M.-H. Depret, (2008)
- [46] R.H. Holm; P. Kennepohl.E.I. Solomon, Chemical Reviews. 96 (1996) 2239.
- [47] I. Bremner, The American journal of clinical nutrition. 67 (1998) 1069S.
- [48] BOUCHAREB, Lebbad Fatima. Etude par modélisation moléculaire des mécanismes de complexation. Thèse de doctorat. 09/01/2016.
- [49] Lewars, E. G. Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Springer. 2016.
- [50] HyperChem 5.0 user manuals, Hypercube, Inc., FL 1996.
- [51] S. L. Mayo, B. D. Olafson and W. A. Goddard III, J. Chem. Phys. 94, 8897 ,1990.
- [52] A. Halgren, J. Computational Chem. 17, 490 ,1990.
- [53] A. Albright; K. Burdett.H. Whangbo, Orbital interactions in chemistry, John Wiley & Sons, 2013.
- [54] Lee, Jumin, et al. "CHARMM-GUI input generator for NAMD, GROMACS, AMBER, OpenMM, and CHARMM/OpenMM simulations using the CHARMM36 additive force field." Journal of chemical theory and computation 12.1 (2016): 405-413.
- [55] Kollman, P. A. Advances and continuing challenges in achieving realistic and predictive simulations of the properties of organic and biological molecules. Accounts of Chemical Research, 29(10),1996 , 461-469.
- [56] N.L.Allinger, F.Li and L.Yan, J.Am. chem. Soc.1990, 117, 868.

[58] The Danish Environmental Protection Agency, Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) and pesticides, pesticides Research No. 94 2004.

[59] 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.)

[60] B. Yavorski et A. Detlaf, "Aide-mémoire de physique", p.376, Editions Mir, Moscou, 1980.

#### ❖ قائمة المراجع باللغة العربية :

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

[16] سمر باكوبن وأحلام هوده ( تدريبات يف جمال النمذجة اجلزيئية ( مركز أبحاث الشرق الأوسط للجيينات والتقنية البيولوجية، رأس حناش، قضاء برتون، لبنان

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

[38] كتاب الإنسان و الفيروسات, المؤلف أستريد هيئة أبو ظبي الطبعة الأولى 1433 هـ 2012 م.ص 15-17-39

[39]رشيدة زواري أحمد.; دراسة البرامترات المحبة للماء و الكارهة للماء على السطح المشترك ( محب للماء/كاره) للماء للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 11 ذرة, مذكرة لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء, جامعة ورقلة كلية العلوم و العلوم الهندسية قسم هندسة الطرائق,

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



الجزء التطبيقي

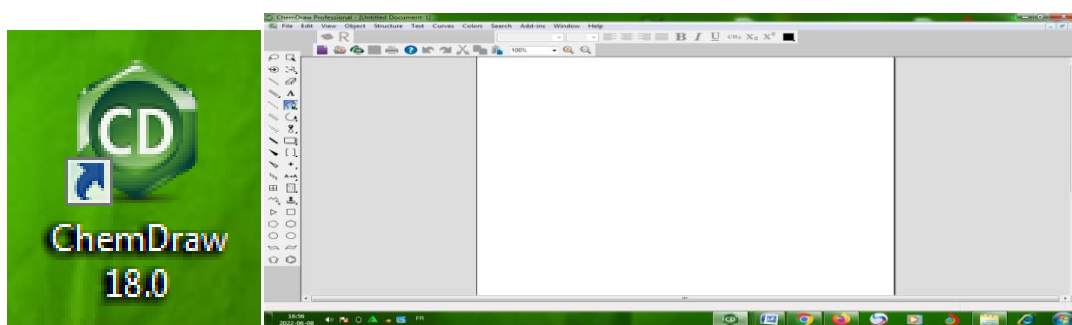
### III-1-1- البرامج المستعملة في النمذجة :

#### III-1-1-1- البرامج الحسابية :

إن أجهزة الكمبيوتر قد أحدثت صورة في النمذجة الجزيئية ، إذ أن جل الحسابات توصلت إلى أنه لا يمكن النمذجة دون استخدام الحاسوب<sup>2</sup>. فهناك برامج حسابية خاصة و مناسبة لنمذجة المركبات الكيميائية و غيره ، و تختلف حسب ما تقدمه من معلومات ، إذ أن هناك البرامج البسيطة التي تؤدي مهمة واحدة فقط ، و البرامج المعقدة التي تدمج العديد من الطرق المختلفة .

#### III III-1-1-1- ChemDraw 18.0 : (الشكل رقم III-1)

يمثل ChemDraw أداة تمكن العلماء المحترفين وطالب العلوم والمؤلفين العلميين من التوصل للهياكل الكيميائية. يستخدم أيضا لرسم المركبات الكيميائية في صورها ثنائية أو ثلاثية الأبعاد لمختلفة الصور الفراغية ، كما يوفر البرنامج خصائص أخرى كقياس الزوايا بين الروابط و أطوال الروابط الكيميائية والكثافة الإلكترونية [1] [2]



#### الشكل-III-1: واجهة برنامج ChemDraw

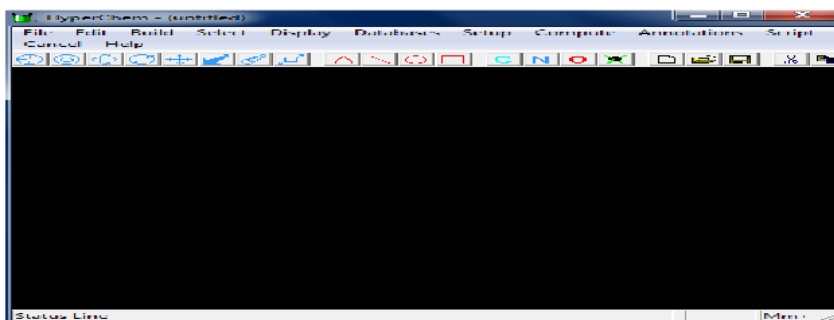
يحتوي البرنامج مجموعة من الأدوات تسهل إعداد أساسيات البيانات الكيميائية إستخراج أسماء الجزيئات و بعض خصائصها المتوفرة

#### III-2-1-1- برنامج ال Hybercham صدر رقم 8.03 سنة 2007 : (الشكل رقم III-2)

هو أحد البرامج المتقدمة في مجال النمذجة الجزيئية ذو قدرات حسابية عالية تتعلق بالأنظمة الجزيئية البسيطة والمعقدة ، وهو قادر على رسم الجزيء ببعدين وثلاثة أبعاد و بإحداثيات خطية وصولا إلى أفضل شكل مستقر للجزيء [3] [4]

برنامج ال Hybercham 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 والزوايا 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 والاليات الكيميائية.
- \*استكشاف جهد الطاقة السطحي. [5]



### الشكل -III-2 : واجهة برنامج HyperChem

III-2-2- الواسائل و البرامج المستعملة في هذا العمل :

جهاز كمبيوتر محمول, برنامج Hyperchem, CHemDraw3

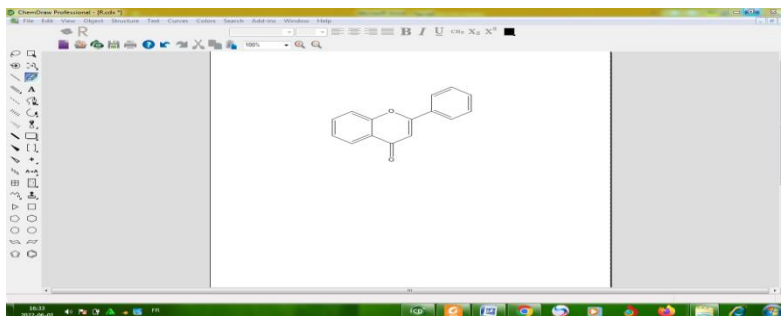
III-2-1- الأجهزة : تم استخدام جهاز كمبيوتر من نوع msi، ذو الخصائص التالية :

1. المعالج Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2620 v3@ 2.40 GHz
2. سعة القرص الصلب : HDD 500GB
3. الذاكرة Memory installée (RAM):64Go وينداوز تشغيل بنظام Windows10

III-2-2- خطوات و طريقة العمل : كأى عمل تطبيقي أو بحث علمي ، فإن أول ما نشرع به هو عملية البحث ، إقتصرت عملية البحث في عملنا هذا في إيجاد و جمع مركبات الفلافونويد المختلفة ، فمن خلال موقع ال sndI قد إستخرجنا أهم المقالات و التقارير السابقة التي تتناول في موضوعها هاته المركبات . بعد البحث المتواصل ، استخرجنا كل المقالات تقريبا و التي تناول هذا الموضوع . يجب إختيار بعضها ، بحيث يجب أن يتوفر فيها :

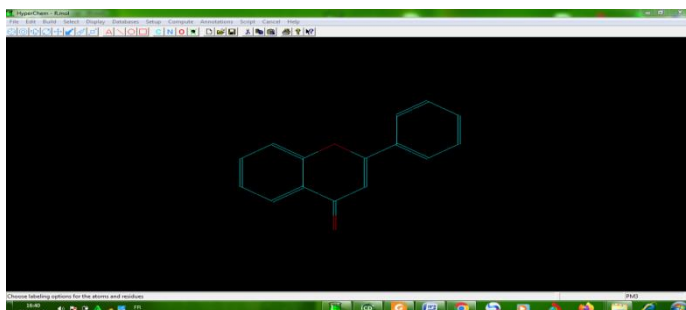
- أن يحتوي المقال على مركبات الفلافونويد الحاملة لنفس التركيبة الأم لمركبات الفلافونويد.
- أن يتوفر المقال على مثل الأسم و الصيغة الكيميائية لكل مركب .
- و أن تتوفر المركبات على الخاصية المضادة للأكسدة IC(50) dpph

بعد إختيار مركبات الفلافونويد . بالنسبة لبرنامج ال Chemdraw نقوم برسم المركبات و حفظها .



الشكل رقم III-3 : البنية الأساسية للفلافونويد ببرنامج Chemdraw

بعد رسم مركبات الفلافونويد و رسمها و حفظها ، نشرع في العمل ببرنامج ال Hyperchem .



❖ الشكل رقم III-4 : البنية الأساسية للفلافونويد برنامج Hyperchem

بالنسبة للنتائج نعرض الجداول التالية :

قيم الطاقة (MM+) E تظهر قيمة الطاقة (PM3) E .

جذور هاته المركبات حسب تغيرها وفقا لبنية الفلافونويد الأساسية .

قيم ال الشحنة نختار بالنسبة للبنية الأساسية .

قيم أطوال الروابط بالنسبة للبنية الأساسية .

قيم أقياس الزاويا بالنسبة للبنية الأساسية .

قيم ثلاث روابط بالنسبة للبنية الأساسية .

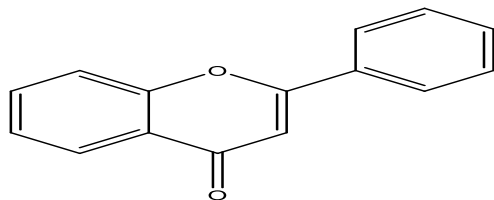
قيم خصائص QSAR لمركبات الفلافونويد : عناصر QSAR هي : ( Partial Charges ، Surface

Log P ، Hydration Energy ، Volume ، Surface Area (Grid) ، Area (Approx

، Mass ، Polarizability ، Refractivity ،

قيم ال Lomo و Homo و بعض الحسابات.

بعد عملية البحث ، حصلنا في الأخير على 53 مركب فلافونويد تتوفر لديهم الشروط المذكورة أعلاه.  
هاته المركبات ، أسمائها الشائعة و العلمية و كذا المرجع المستوحاة منه ، مدونة في الجدول التالي :  
(جدول رقم).

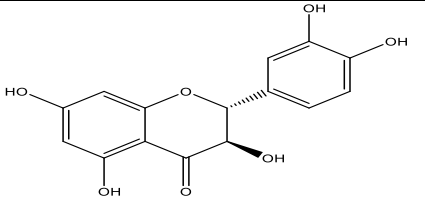
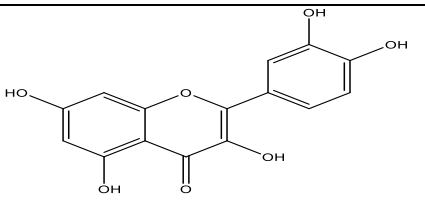
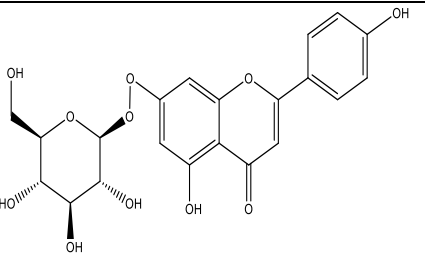
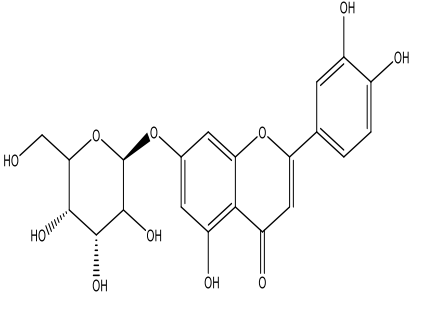
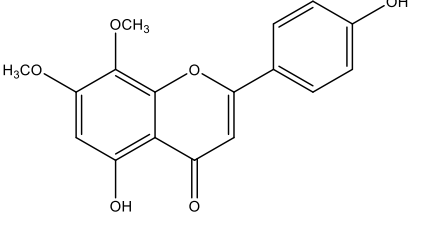
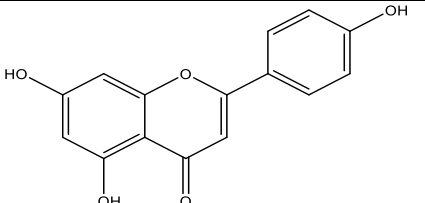


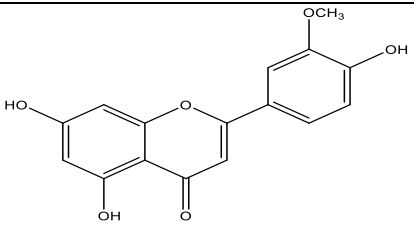
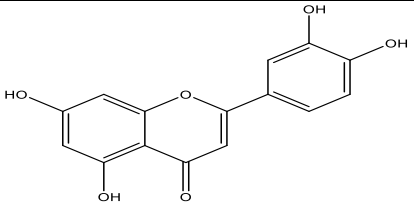
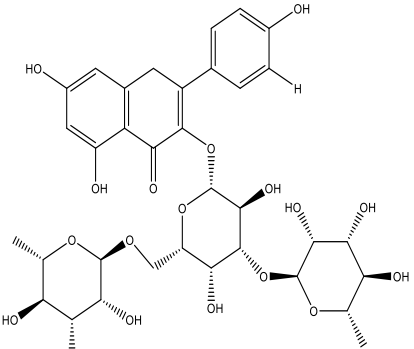
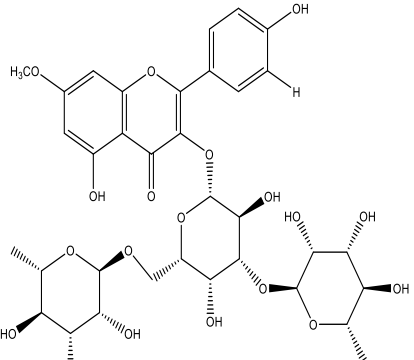
الشكل رقم III-3 : البنية الأم للفلافونويد

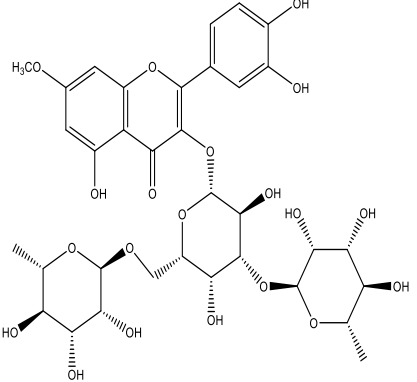
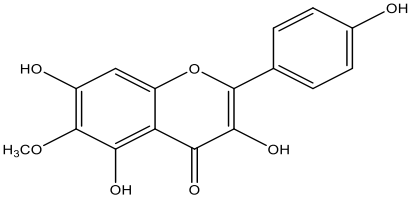
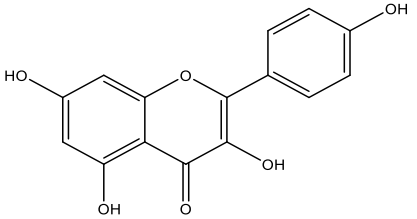
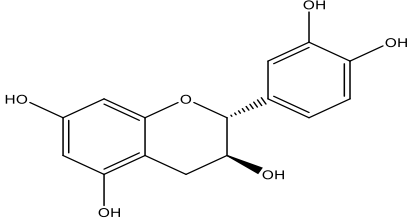
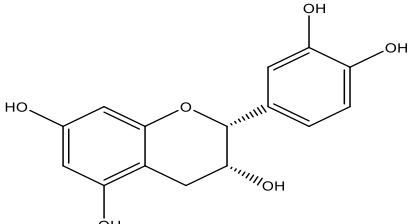
III-3- قاعدة البيانات :

الجدول -1- المركبات الفلافونيدية المدروسة

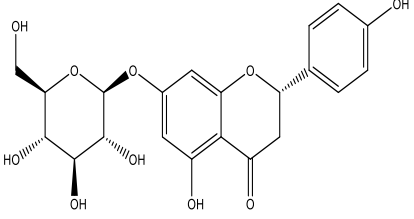
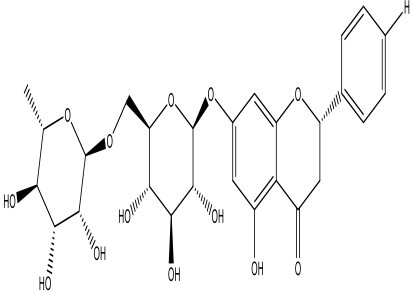
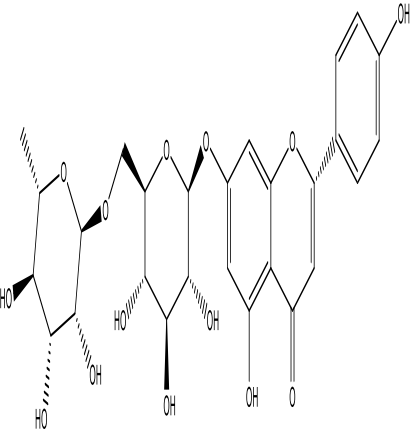
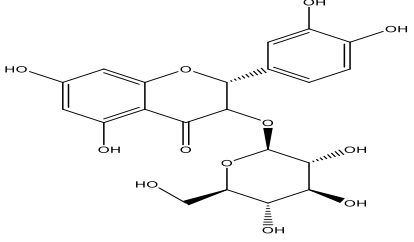
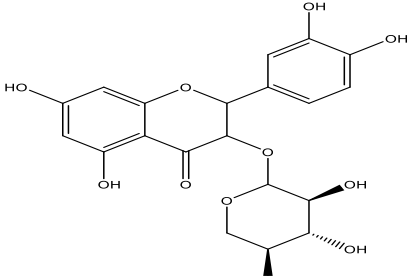
المرجع	الإسم العلمي	الاسم التجاري	المركب	الرقم
6	((2R,3S,5R)-3,4,5-trihydroxy-6-((5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-7-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl (E)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylate	Apigenin-7-O-β-[6''-O-E-p-coumaroyl glucoside		1
6	(2R,3S,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-((5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-7-yl)oxy)-2-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl (E)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylate	Apigenin-7-O-β-[4''-O-E-p-coumaroyl glucoside		2

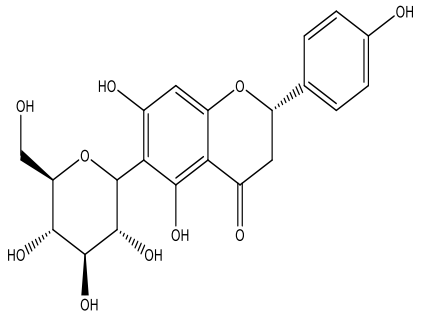
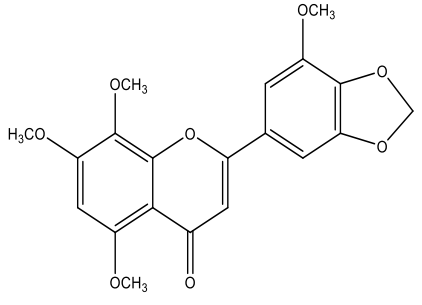
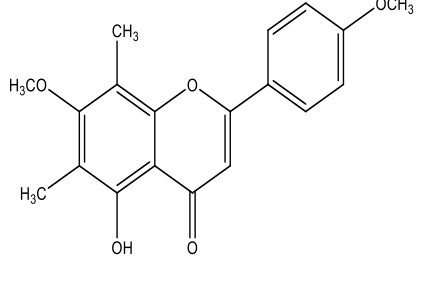
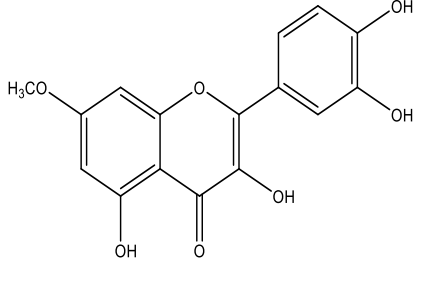
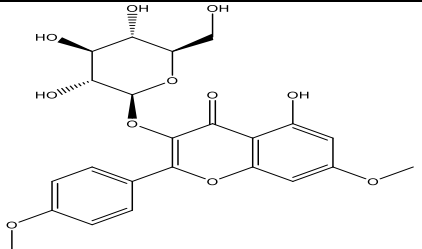
7	2R,3R)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-(3,5,7-trihydroxychromen-4-one	Taxifolin		3
8	2-(3,4-di-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one	Quercetin		4
9	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)peroxy)-4H-chromen-4-one	Apigenen 7_O Glucoside		5
9	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-7-(((2S,4R,5S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	Luteolin 7_O Glucoside		6
10	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4H-chromen-4-one	7,8_Dimethoxy isoscute llarein		7
10	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	Apigenin		8

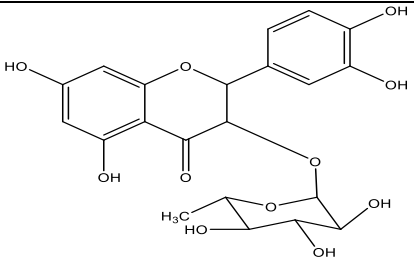
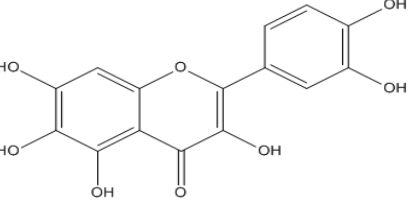
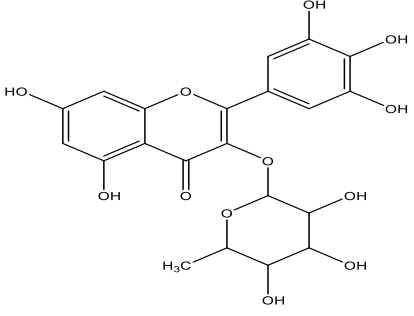
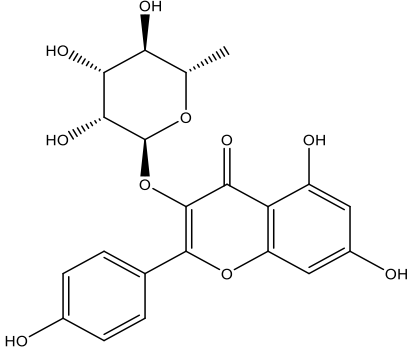
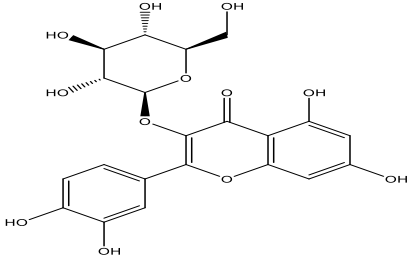
10	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one	Chryseriol		9
10	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-chromen-4-one	Luteolin		10
11	2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,5-dihydroxy-4-(((2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-6-(((2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy) methyl) tetrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy)-6,8-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)naphthalen-1(4H)-one	kaempferol 3-O-b- isorhamnino side		11
11	3-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,5-dihydroxy-4-(((2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-6-(((2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy) methyl) tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-methoxy-4H-chromen-4-one	rhamnocitrin 3-O-b- isorhamnino side		12

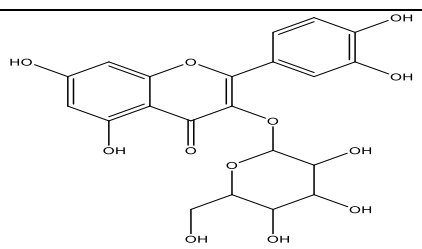
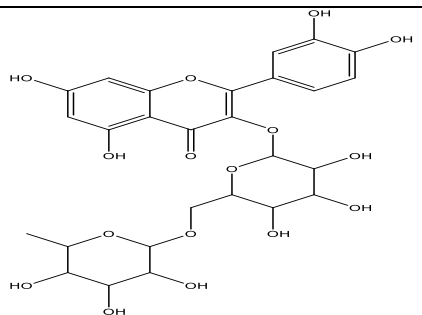
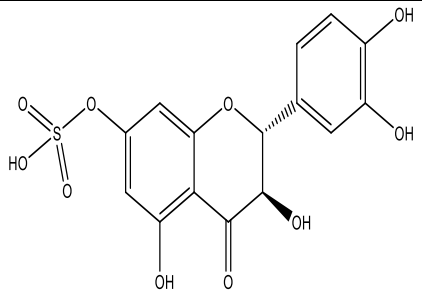
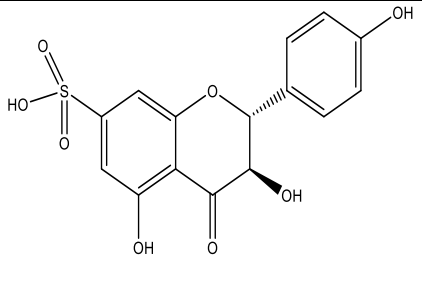
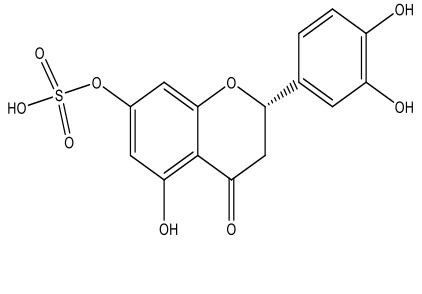
11	3-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,5-dihydroxy-4-(((2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-6-(((2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy) methyl) tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-7-methoxy-4H-chromen-4-one	rhamnetin-3-O-bisorhamnino side		13
12	3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-6-methoxy-4H-chromen-4-one	3 (6-methoxykaempfeol)		14
13	3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	Kaempferol		15
14	(2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)chromane-3,5,7-triol	catechin(-)		16
14	(2R,3R)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)chromane-3,5,7-triol	epi--(-) catechin		17

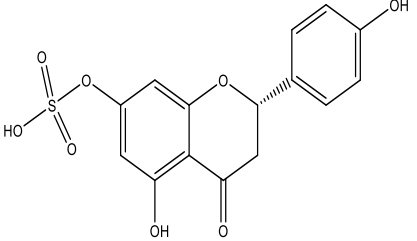
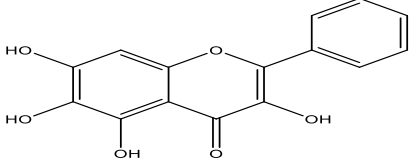
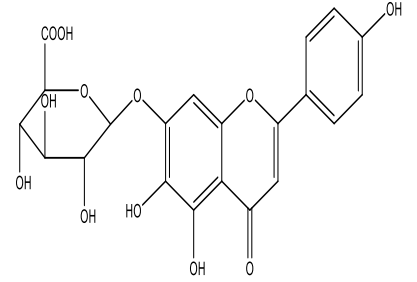
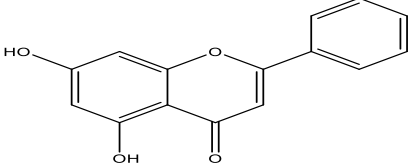
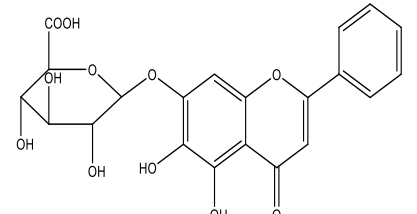
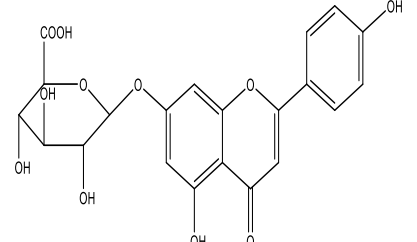


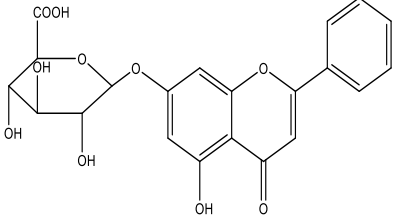
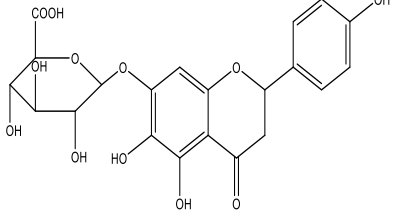
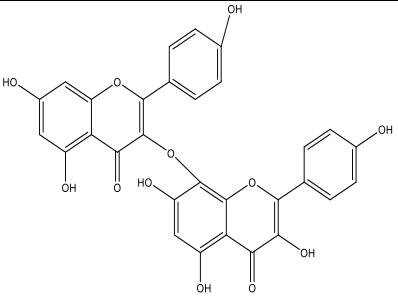
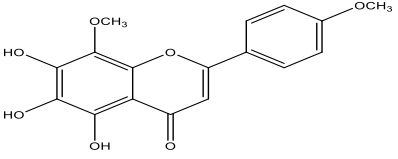
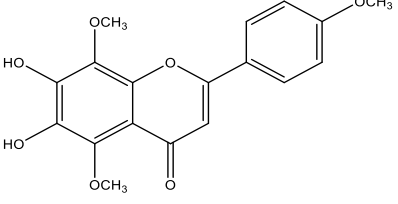
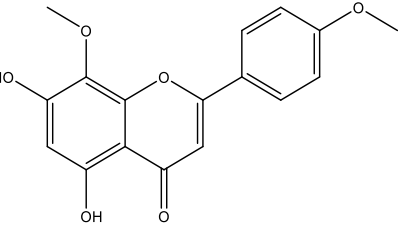
14	(S)-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)chroman-4-one	naringenin-7-O-β-D-glucopyranoside		18
14	(S)-5-hydroxy-2-phenyl-7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(((2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy) methyl) tetrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy)chroman-4-one	pinocembrin 7-O-rutinoside		19
14	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(((2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	naringenin 7-O-β-D-rutinoside		20
13	(2R)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)chroman-4-one	quercetin-3-O-β-D-glucopyranoside		21
14	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-(((3S,4R,5S)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)chroman-4-one	quercetin-3-O-xyloside		22

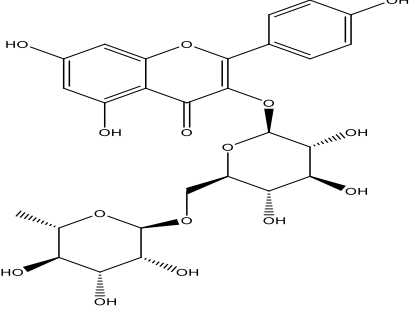
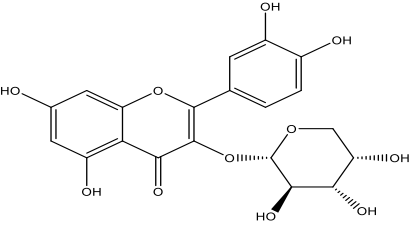
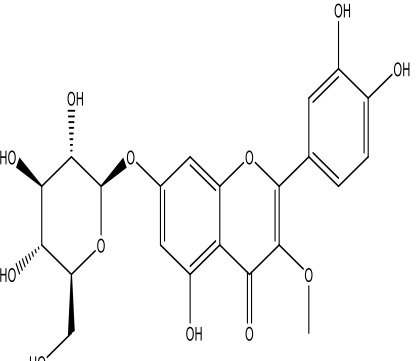
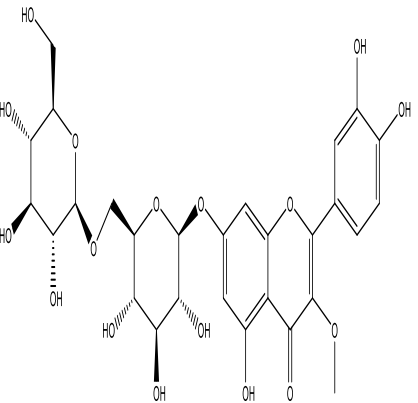
14	(2S)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-6-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)chroman-4-one	Isovitexin		23
14	5,7,8-trimethoxy-2-(7-methoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4H-chromen-4-one	5,7,8,5'-tetramethoxy-3',4'-methylenedioxy flavones		24
14	5-hydroxy-7-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-6,8-dimethyl-4H-chromen-4-one	5hydroxy—4,7--dimethoxy-6,8-di-C-methylflavone		25
14	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-7-methoxy-4H-chromen-4-one	quercetin 7-methyl ether		26
14	hydroxy-7-methoxy-2-(4--5-methoxyphenyl)-3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-	Kaempferol 7,4'-dimethylether 3-O-b-D-		27

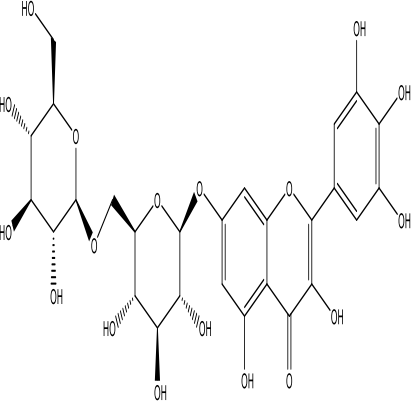
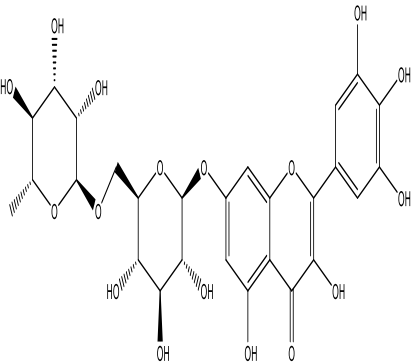
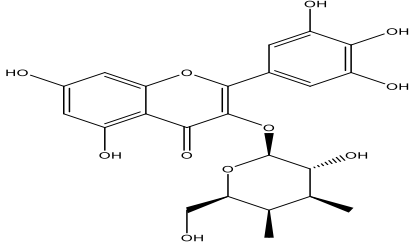
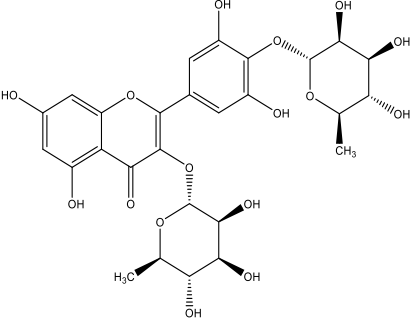
	pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	glucopyrano side		
<b>15</b>	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-(((2S,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)chroman-4-one	taxi-folin 3-O-a-L-rhamnopyranoside		<b>28</b>
<b>16</b>	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,6,7-tetrahydroxy-4H-chromen-4-one	Quercetage tin		<b>29</b>
<b>8</b>	5,7-dihydroxy-3-((3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	Myricetin-3-O-b-D-rhamnoside		<b>30</b>
<b>8</b>	dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-5,7-3-(((2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	Kaempferol-3-O-b-D-rhamnoside		<b>31</b>
<b>8</b>	dihydroxyphenyl)-5,7--3,4)-2 dihydroxy-3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	Quercetin-3-O-b-D-glucoside		<b>32</b>

8	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-((3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	Quercetin-3-O-β-D-galactoside		33
8	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-((3,4,5-trihydroxy-6-(((3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	Rutin		34
17	(2R,3R)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxochroman-7-yl hydrogen sulfate	taxifolin-7-sulfate		35
17	(2R,3R)-3,5-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxochromane-7-sulfonic acid	dihydrokaempferol-7-sulfate		36
17	(2R,3R)-3,5-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxochromane-7-sulfonic acid	eriodictyol-7-sulfate		37

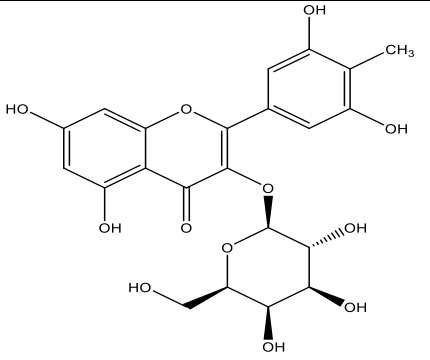
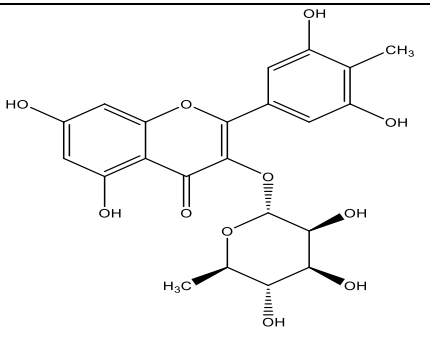
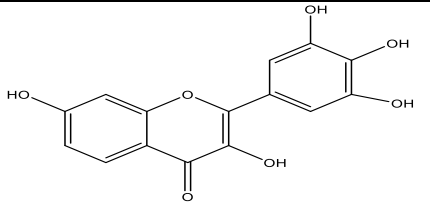
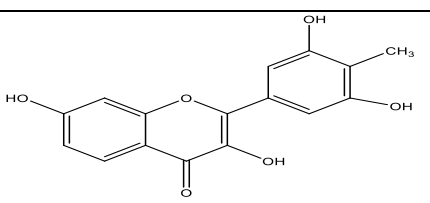
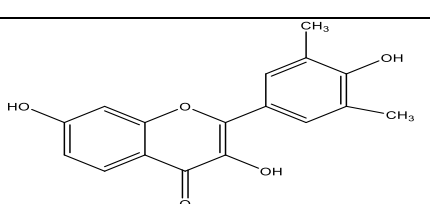
17	(S)-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxochroman-7-yl hydrogen sulfate	naringenin-7-sulfate		38
18	3,5,6,7-tetrahydroxy-2-phenyl-4H-chromen-4-one	Baicalein		39
18	(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((5,6-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-7-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic acid	Scutellarin		40
18	5,7-dihydroxy-2-phenyl-4H-chromen-4-one	Chrysin		41
18	5,7-dihydroxy-2-phenyl-4H-chromen-4-one	Baicalin		42
18	(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-((5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-7-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic acid	apigenin-7-O-glucuronide		43

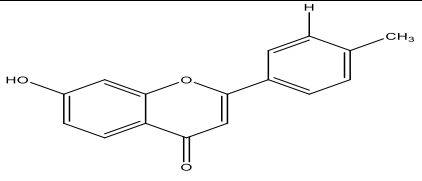
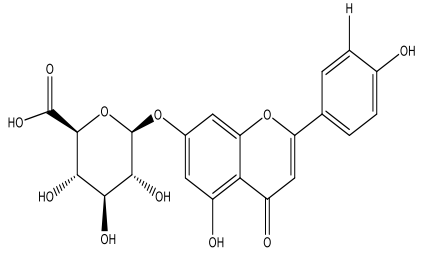
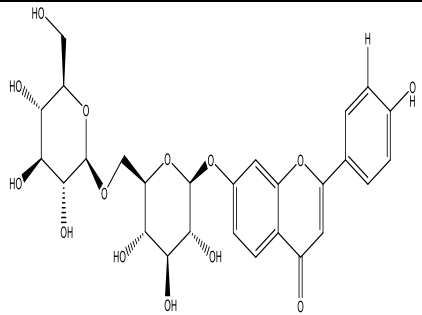
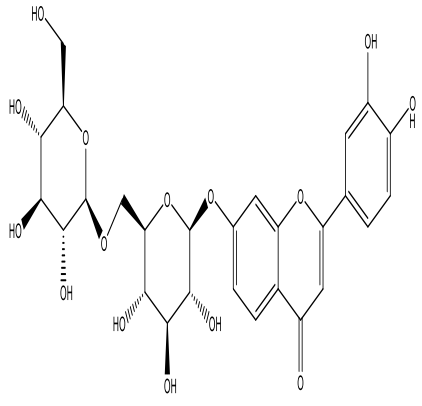
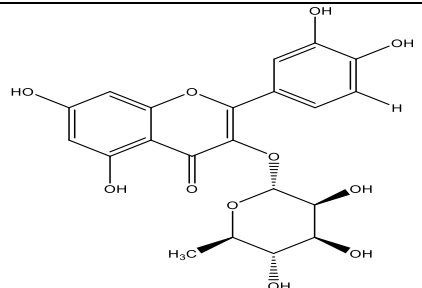
18	(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-((5-hydroxy-4-oxo-2-phenyl-4H-chromen-7-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic acid	chrysin-7-O-glucuronide		44
18	(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((5,6-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxochroman-7-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic acid	isocarthamidin-7-O-glucuronide		45
19	8-((5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	dimeric kaempferol		46
19	5,6,7-trihydroxy-8-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one	5, 6, 7-trihydroxy-8, 4'-dimethoxyflavone		47
19	6,7-dihydroxy-5,8-dimethoxy-2-(4-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one	6, 7-dihydroxy - 6, 8, 4'-trimethoxyflavone		48
20	5,7-dihydroxy-8-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one	Galangustin		49

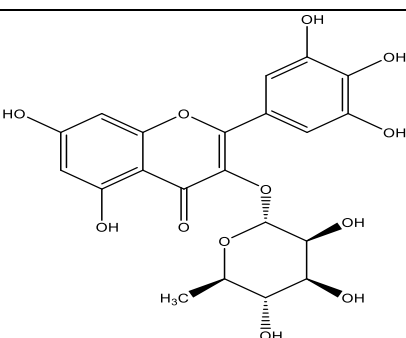
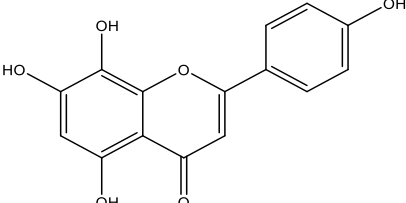
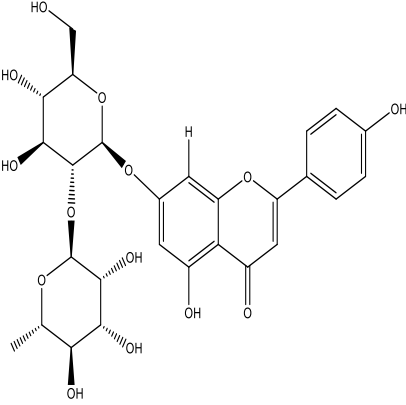
15	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(((2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	Kaempferol 3-O-rutinoside		50
15	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	Quercetin 3-O-a-L-arabinoside		51
15	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-3-methoxy-7-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	Quercetin 3-methoxy-7-O-b-D-glucoside		52
15	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-3-methoxy-7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	Quercetin 3-methoxy-7-O-gentiobioside		53

15	3,5-dihydroxy-7- (((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5- trihydroxy-6-(((2R,3R,4S,5S,6R)- 3,4,5-trihydroxy-6- (hydroxymethyl)tetrahydro-2H- pyran-2-yl)oxy)methyl)tetrahydro- 2H-pyran-2-yl)oxy)-2-(3,4,5- trihydroxyphenyl)-4H-chromen-4- one	Myricetin 7- O- gentiobiosid e		54
15	3,5-dihydroxy-7- (((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5- trihydroxy-6-(((2S,3S,4S,5S,6R)- 3,4,5-trihydroxy-6- methyltetrahydro-2H-pyran-2- yl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran- 2-yl)oxy)-2-(3,4,5- trihydroxyphenyl)-4H-chromen-4- one	Myricetin 7- O-rutinoside		55
15	5,7-dihydroxy-3- (((2S,3R,4S,5R,6S)-3-hydroxy-6- (hydroxymethyl)-4,5- dimethyltetrahydro-2H-pyran-2- yl)oxy)-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)- 4H-chromen-4-one	Myricetin 3- O-b-D- galactoside		56
15	2-(3,5-dihydroxy-4- (((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5- trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H- pyran-2-yl)oxy)phenyl)-5,7- dihydroxy-3-(((2R,3S,4S,5S,6R)- 3,4,5-trihydroxy-6- methyltetrahydro-2H-pyran-2- yl)oxy)-4H-chromen-4-one	Myricetin 3,4O O-di-a-L-- rhamnoside		57



15	2-(3,5-dihydroxy-4-methylphenyl)-5,7-dihydroxy-3-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	Myricetin 40 methoxy-3--O-b-D-galactoside		58
15	2-(3,5-dihydroxy-4-methylphenyl)-5,7-dihydroxy-3-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	Myricetin 40 methoxy-3--O-a-L-rhamnoside		59
15	3,7-dihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	3,7,3'4', 5' ,--pentahydroxyflavone		60
15	2-(3,5-dihydroxy-4-methylphenyl)-3,7-dihydroxy-4H-chromen-4-one	3,7,3',5'-tetrahydroxy-4' methoxyflavone		61
15	3,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-4H-chromen-4-one	3,7,4'-trihydroxy-3', 5'-dimethoxyflavone		62

15	7-hydroxy-2-(p-tolyl)-4H-chromen-4-one	4 0 Methoxy-- apigenin		63
15	(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-((5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-7-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic acid	Apigenin 7-O-b-D-glucuronide		64
15	2-(4-hydroxyphenyl)-7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	Apigenin 7-O-gentiobioside		65
15	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	Luteolin 7-O-gentiobioside		66
15	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	Taxifolin 3-O-a-L-rhamnoside		67

15	5,7-dihydroxy-3-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	Dihydromyricetin 3-O- $\alpha$ -L-rhamnoside		68
15	5,7,8-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	Hydroxy--8 naringenin		69
15	7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-(((2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	Naringenin 7-O-neohesperid oside		70

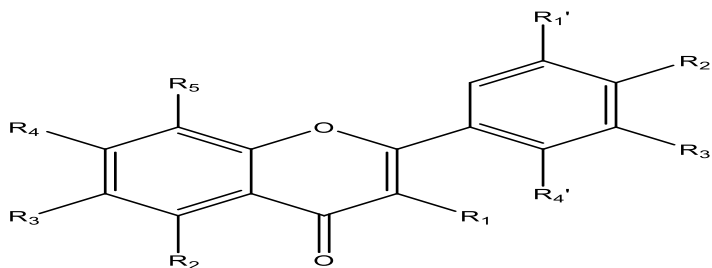
قيم الطاقة E بالنسبة لحقل MM+ و الحقل PM3 لمركبات الفلافونويد المدروسة مدونة كالآتي :

الجدول III - 2 :- قيم الطاقة E1(MM+) ، E2(PM3) لمركبات الفلافونويد :

E2(PM3)	E1(MM+)	المر كب	E2(PM3)	E1(MM+)	المر كب	E2(PM3)	E1(MM+)	المر كب
-7625.0869	42.400387	50	-3993.3378	23.619820	28	-7571.0784	47.356794	1
-5395.5482	349324.30	51	-5631.5849	20.35694	29	-7573.2609	52.33749	2
-6041.8800	25560738	52	-5799.7258	20.567902	30	-3844.7442	6.909972	3
-58083.391	50.252747	53	-3824.8886	16.552942	31	-3726.4429	19.817144	4
-7926.6226	47.402858	54	-3654.9866	16.32565	33	-5616.1125	31.996335	5
-7825.9952	46.592968	55	-2516.2546	20.32548	34	-5718.6144	30.535894	6
-6181.9273	747.732788	56	-4200.1549	23.256841	35	-4157.3107	24.260679	7
-7728.8906	47.894855	57	-2354.2365	21.236584	36	-3524.5573	16.824410	9
-61442.132	40.186733	58	-3265.2546	19.325695	37	-3895.0668	20.036743	10
-6045.5930	36.539757	59	-4209.9717	18.116243	39	-3627.1174	15.310415	11
-3719.9462	17.203643	60	-3997.0316	17.923705	40	-9762.7004	64.962120	12
3988.4049	32.474311	61	-4116.3197	17.483192	41	-9842.6831	63.059509	13
-4254.9346	28.203902	62	-4011.9610	19.409301	42	-9947.7538	66.455939	14
-3595.3592	15.516032	63	-3617.4075	17.972357	43	-3989.9735	25.160802	16
-5568.9852	29.301825	64	-5671.6312	26.077171	44	-3623.7529	21.230620	17
-7507.7549	45.180337	65	-3419.4528	16.615265	45	-3861.2161	2.084261	18
-7714.6244	44.481798	66	-5565.7830	25.865571	46	-3861.1261	2.084261	19
-5677.7618	32.625426	67	-5569.6311	29.166514	47	-5691.3773	25.067139	20
-5780.5113	30.941452	68	-5464.3290	28.925330	48	-7541.4338	35.529425	21

-3621.1401	14.212362	<b>69</b>	-5791.1757	16.139637	<b>49</b>	-7523.3270	44.863709	<b>22</b>
-7529.8158	47.387358	<b>70</b>	-7116.1019	35.659005	<b>50</b>	-5898.8904	21.103832	<b>23</b>
			-4259.6667	25.179074	<b>51</b>	-5519.7451	18.468577	<b>24</b>
			-4519.1581	25.179074	<b>52</b>	-5788.7589	22.920933	<b>25</b>
			-4161.1425	22.439616	<b>53</b>	-5033.7750	38.983432	<b>26</b>
			-7625.0869	42.400387	<b>50</b>	-4620.4743	22.897962	<b>27</b>

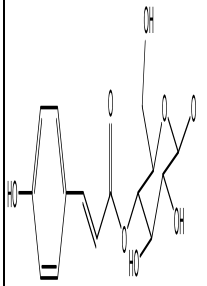
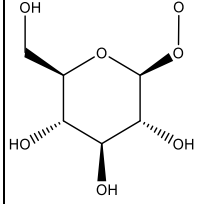
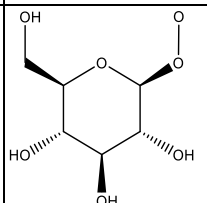
استخرجنا جذور هاته المركبات حسب تغيرها وفقا لبنية الفلافونويد الأساسية (شكل رقم ) ، و لخصت في الجدول التالي :

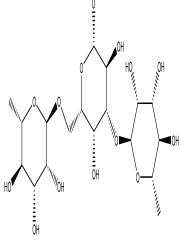
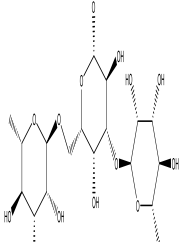
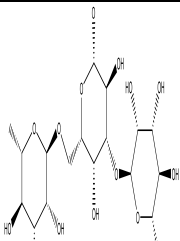
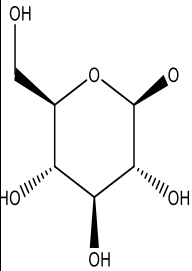


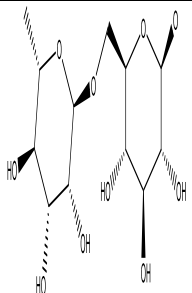
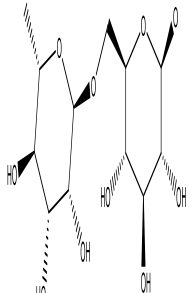
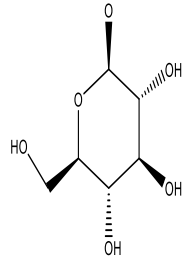
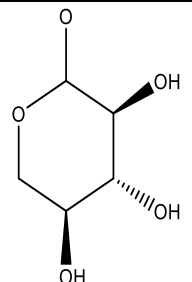
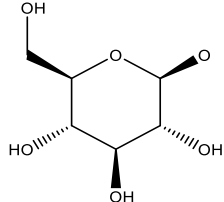
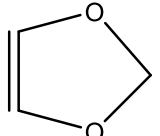
الشكل رقم رقم III-6 - بنية الفلافونويد مع الجذور

الجدول رقم III-3 - الجذور R<sub>1</sub>;R<sub>2</sub>;R<sub>3</sub>;R<sub>4</sub>;R<sub>1</sub>';R<sub>2</sub>';R<sub>3</sub>';R<sub>4</sub>' الثمانية للمركبات المدروسة ، كالاتي :

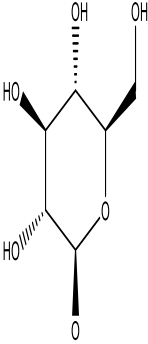
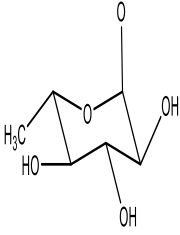
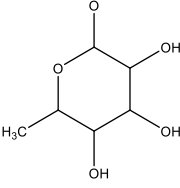
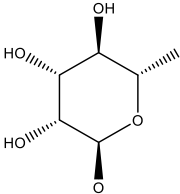
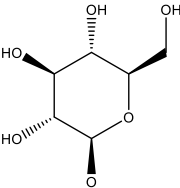
المركب	R1'	R2'	R3'	R4'	R1	R2	R3	R4	R5
<b>1</b>	\	OH	\	\	\	O H	\		\

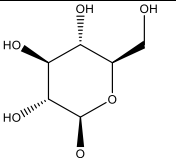
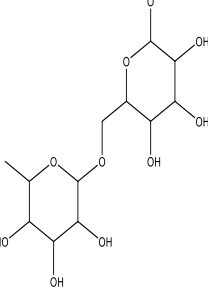
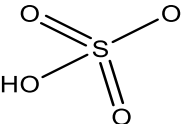
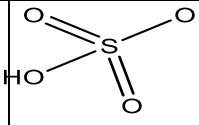
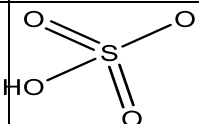
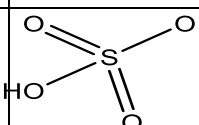
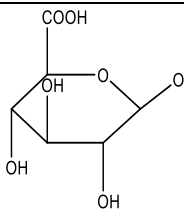
2	\	OH	\	\	\	O H	\		\
3	OH	OH	\	\	OH	O H	\	OH	\
4	OH	OH	\	\	OH	O H	\	OH	\
5	\	OH	\	\	\	O H	\		\
6	OH	OH	\	\	\	O H	\		\
7	\	OH	\	\	\	O H	\	H3CO	OCH3
8	\	OH	\	\	\	O H	\	OH	\
9	OC H3	OH	\	\	\	O H	\	OH	\
10	OH	OH	\	\	\	O H	\	OH	\

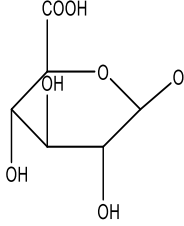
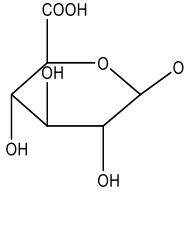
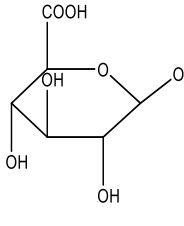
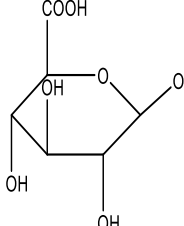
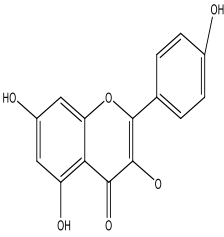
11	\	OH	H	\		O H	\	OH	\
12	\	OH	H	\		O H	\	OCH3	\
13	\	OH	OH	\		O H	\	OCH3	\
14	\	OH	\	\	OH	O H	H3CO	OH	\
15	\	OH	\	\	OH	O H	\	OH	\
16	OH	OH	\	\	OH	O H	\	OH	\
17	OH	OH	\	\	OH	O H	\	OH	\
18	\	OH	\	\	\	O H	\		\

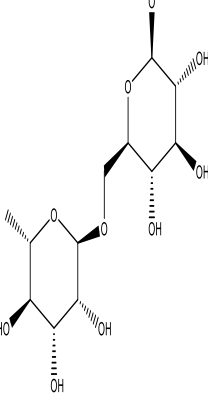
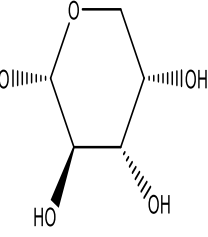
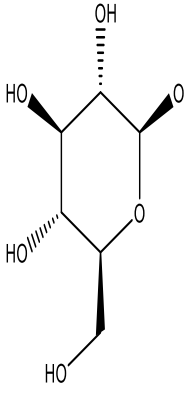
19	\	H	\	\	\	O H	\		\
20	\	OH	\	\	\	O H	\		\
21	OH	OH	\	\		O H	\	OH	\
22	OH	OH	\	\		O H	\	OH	\
23	\	OH	\	\	\	O H		OH	\
26	OC H3		\	\	\	O C H3	\	OCH3	OCH3

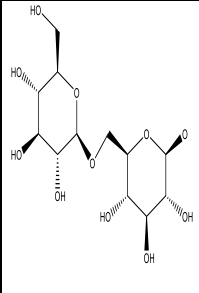
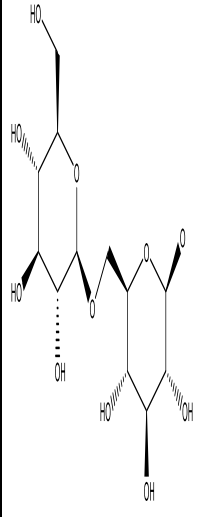
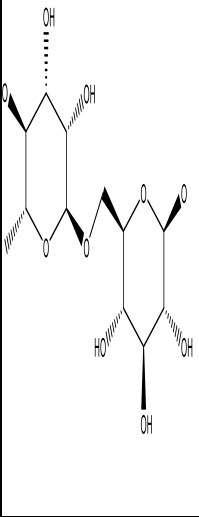
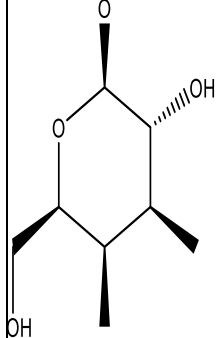


25	\	OC H3	\	\	\	O H	CH3	OCH3	CH3
26	\	OH	OH	\	OH	O H	\	OCH3	\
27	\	OC H3	\	\		O H	\	OCH3	\
28	\	OH	OH	\		O H	\	OH	\
29	/	OH	OH	\	OH	O H	OH	OH	\
30	OH	OH	OH	\		O H	\	OH	\
31	\	OH	/	\		O H	\	OH	/
32	/	OH	OH	\		O H	\	OH	\

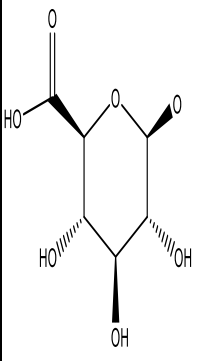
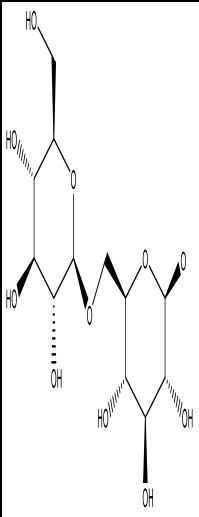
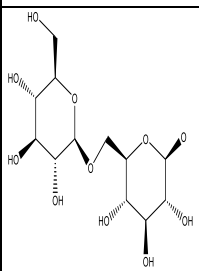
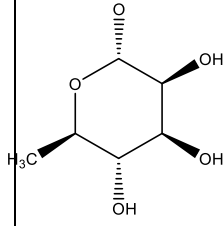
33	\	OH	OH	\		O H	\	OH	\
34	OH	OH	\	\		O H	\	OH	\
35	\	OH	OH	\	OH	O H	\		\
36	\	OH	\	\	OH	O H	\		\
37	\	OH	OH	\	\	O H	\		\
38	\	OH	\	\	\	O H	\		\
39	\	\	\	\	\	O H	OH	OH	\
40	\	OH	\	\	\	O H	OH		\

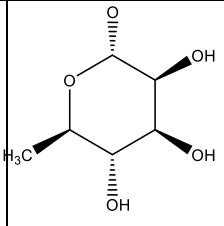
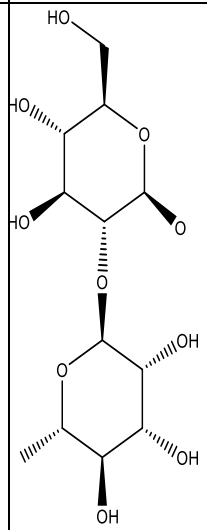
41	\	\	\	\	\	O H	\	OH	\
42	\	\	\	\	\	O H	OH		\
43	\	OH	\	\	\	O H	\		\
44	\	\	\	\	\	O H	\		\
45	\	OH	\	\	\	O H	OH		\
46	\	OH	\	\	OH	O H	\	OH	
47	\	OC H3	\	\	\	O H	OH	OH	OCH3

48	\	OC H3	\	\	\	O C H3	OH	OH	OCH3
49	/	OC H3	/	/	/	O H	/	OH	OCH3
50	/	OH	/	/		O H	/	OH	/
51	OH	OH	/	/		O H	/	OH	/
52	OH	OH	/	/	OCH3	O H	/		/

53	OH	OH	/	/	OCH3	O H	/		/
54	OH	OH	OH	/	OH	O H	/		/
55	OH	OH	OH	/	OH	O H	/		/
56	OH	OH	OH	/		O H	/	OH	/

57		OH	OH	/		O H	/	OH	/	
58		OH	OC H3	OH	/		O H	/	OH	/
59		OH	OC H3	OH	/		O H	/	OH	/
60		OH	OH	OH	/	OH	/	/	OH	/
61		OH	OC H3	OH	/	OH	/	/	OH	/
62		OC H3	OH	OC H3	/	OH	/	/	OH	/
63		H	OC	/	/	/	O	/	OH	/

		H3				H			
64	H	OH	/	/	/	O H	/		/
65	H	OH	/	/	/	O H	/		/
66	OH	OH	/	/	/	O H	/		/
67	OH	OH	H	/		O H	/	OH	/

68	OH	OH	OH	/		O H	/	OH	/
69	/	OH	/	/	/	O H	/	OH	OH
70	/	OH	/	/	/	O H	/		H

بالنسبة لهاته القيم فقد تم حسابها بالنسبة للمركب الأساسي فقط (الشكل رقم III-7 -) و ليس جميع المركبات . هاته القيم مدونة في الجداول التالية :

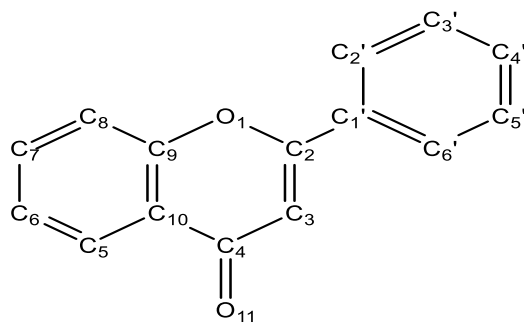
قيم الشحنات ( الجدول رقم III-4 - )

قيم طول الروابط (الجدول رقم III-5 - )

قيم الزوايا (الشكل رقم III-6 - )

قيم ثلاث روابط (الشكل رقم III-7 - )





الشكل رقم III-7 - : البنية الأساسية للفلافونويد مرقمة

الجدول رقم III-4 - قيم شحنة الذرات للبنية الأساسية للمركبات المدروسة للفلافونويد :

الذرات	MM+	PM3	الذرات	MM+	PM3
<b>O1</b>	0.00	-0.104	<b>C10</b>	0.00	-0.212
<b>C2</b>	0.00	0.156	<b>O11</b>	0.00	-0.332
<b>C3</b>	0.00	-0.313	<b>C1'</b>	0.00	-0.072
<b>C4</b>	0.00	0.384	<b>C2'</b>	0.00	-0.062
<b>C5</b>	0.00	0.008	<b>C3'</b>	0.00	-0.109
<b>C6</b>	0.00	-0.144	<b>C4'</b>	0.00	-0.080
<b>C7</b>	0.00	-0.044	<b>C5'</b>	0.00	-0.104
<b>C8</b>	0.00	-0.147	<b>C6'</b>	0.00	-0.080
<b>C9</b>	0.00	0.108			

قمنا بهذه الدراسة في حقلين، الحقل MM+ والحقل PM3 اذ يظهر لنا الجدول أن كل الذرات لها شحنة معدومة في الحقل MM+ وشحنة سالبة في الحقل PM3 ماعدا الدارة C2 و C9 فهي ذات شحن موجبة ما يدل على انه يقع عليها هجوم نيكليو فيلي.

الجدول رقم III - 5- قيم أطول الروابط للبنية الأساسية للفلافونويد بالانغستروم (Å) :

الرابطة	MM+	PM3	الرابطة	MM+	PM3
O1 - C2	1.36128	1.37663	C9 - C10	1.34398	1.40142
C2 = C3	1.34701	1.35272	C2 - C1'	1.35537	1.47437
C3 - C4	1.36154	1.46853	C1' - C2'	1.35074	1.39899
C4 - C10	1.36113	1.48032	C2' = C3'	1.34248	1.39051
C10 = C5	1.34568	1.39898	C3' - C4'	1.33943	1.39056
C5 - C6	1.3422	1.38659	C4' = C5'	1.33955	1.39123
C6 - C7	1.34084	1.3958	C5' - C6'	1.34311	1.38829
C7 = C8	1.341278	1.38602	C6' = C1'	1.3495	1.40088
C8 - C9	1.34397	1.40395	C4 = O11	1.21206	1.22054
C9 = C1	1.355436	1.3799			

الجدول رقم III - 6- قيم أقياس الزوايا للبنية الأساسية للفلافونويد :

الزاوية	MM+	PM3	الزاوية	MM+	PM3
O1 - C2 = C3	117.284	223.592	C2' = C3' - C4'	120.122	119.759
C2 = C3 - C4	122.769	122.015	C3' - C4' = C5'	118.881	120.081
C3 - C4 - C10	118.786	113.998	C4' = C5' - C6'	120.347	120.526
C4 - C10 = C9	119.261	119.116	C5' - C6' = C1'	122.089	119.069
C10 = C9 - O1	121.06	123.873	C6' = C1' - C2'	116.189	120.111
C9 - O1 - C2	120.838	117.406	C3 - C4 = O11	118.955	122.472
C10 - C5 = C6	119.874	120.266	O11 = C4 - C10	122.258	123.529
C5 = C6 - C7	119.867	120.423	C4 - C10 - C5	119.883	122.213
C6 - C7 = C8	119.704	120.6	O1 - C9 - C8	120.521	114.763
C7 = C8 - C9	121.281	118.677	O1 - C2 - C1'	118.982	112.924
C8 - C9 = C10	118.418	121.364	C2 - C1' - C2'	118.551	122.349
C9 = C10 - C5	120.856	118.671	C6' = C1' - C2	125.26	118.582
C1' - C2' = C3'	122.344	120.454	C1' - C2 = C3	123.733	123.484

## الجزء التطبيقي

الجدول أعلاه يبين لنا قيم زوايا البنية الأساسية للفلافونويد باستعمال الحقلين  $MM+$  و  $PM3$  فنلاحظ أن للحقلين بعض القيم متقاربة حيث كانت أكبر قيمة للزاوية  $C6' = C1' - C2$  وبلغت 125.26 درجة ، وأصغر قيمة للزاوية  $C6' = C1' - C2'$  و كانت 116.189 درجة وهذا في الحقل  $MM+$  أما بالنسبة للحقل  $PM3$  فكانت أكبر قيمة 223.592 درجة للزاوية  $O1 - C2 = C3$  وأصغر قيمة 113.998 درجة للزاوية  $C3 - C4 - C10$  .

الجدول رقم III -7- أقياس ثلاث روابط للبنية الأساسية للفلافونويد :

الثلاث روابط المشكلة	MM+	PM3	الثلاث روابط المشكلة	MM+	PM3
O1-C2=C3-C4	-0.119926	0.0154268	C2-C1'-C2'-C3'	-179.761	-179.81
C2=C3-C4=O11	179.91	179.896	C1'-C2'-C3'-C4'	-0.103759	-0.0160385
C2=C3-C4=C10	-0.065849	-0.0878076	C2'-C3'-C4'-C5'	-0.0760873	-0.0475232
C3-C4=C10-C9	0.144431	0.108442	C3'-C4'-C5'-C6'	0.163346	0.062626
C4=C10-C9-O1	-0.0122757	-0.0725092	C4'-C5'-C6'-C1'	-0.0569339	-007E 6.98313
C10-C9-O1-C2	-0.170593	-006E 8.57276	C5'-C6'-C1'-C2'	-0.11648	-0.0819955
C9-O1-C2-C3	0.241285	-005*2.47314	C6'-C1'-C2'-C3'	0.20224	0.0960198
O11-C4-C10-C5	0.0980089	0.123098	C6'-C1'-C2-C3	-0.470145	-0.464782
C4-C10-C5-C6	180	180	C7-C8-C9-O1	-179.978	-179.925
C10-C5-C6-C7	0.120544	0.0369234	C8-C9-O1-C2	-179.92	180
C5-C6-C7-C8	-0.0430306	-0.0312688	C9-O1-C2-C3	-0.241285	-005E 2.47313
C6-C7-C8-C9	-0.0684792	-005E -2.8283	C5'-C6'-C1'-C2	179.844	179.827
C7-C8-C9-C10	0.11694	0.0660358	C1'-C2-C3-C4	-179.942	-179.911
C8-C9-C10-C5	-0.0369447	-0.0611609	C9-O1-C2-C1'	-179.94	179.968
O1-C2-C1'-C2'	-0.32064	-0.500403			

قيم QSAR التي قمنا بحسابها ببرنامج Hyperchem ، مدونة في الجدول الآتي :

الجدول رقم III -8- نتائج العلاقة بنية فاعلية (QSAR) للمركبات المدروسة بطريقة  $PM3$  :

المركب	Partial Charges	Surface Area (Approx)	Surface (Grid)	V	Hydrat ion Energy	Log P	Refract ivity	Polariz ability	Mass
1	0.0	636.12	814.40	1441.22	-36.57	-2.89	157.63	56.38	578.53
2	0.0	621.06	799.37	1424.54	-37.35	-2.89	157.63	56.38	578.53

3	0.0 0	352.91	466.72	768.21	-31.74	-3.02	81.20	28.73	304.26
4	0.0	366.09	471.33	764.09	-34.24	-4.01	83.17	28.54	302.24
5	0.0	499.81	659.73	1120.91	-36.47	-3.38	113.93	41.33	448.38
6	0.0	504.49	669.47	1139.37	-42.07	-4.40	115.54	41.96	464.38
7		429.10	499.82	840.89	-18.79	-3.05	91.03	31.57	314.29
9	0.0	359.87	446.13	721.25	-23.84	-2.09	79.88	27.27	270.24
10	0.0	403.72	489.70	796.61	-24.55	-3.08	86.26	29.74	300.27
11	0.0	364.68	458.81	741.24	-29.49	-3.11	81.49	27.90	286.24
12	0.0	686.68	856.30	1702.45	-49.54	-3.81	177.89	68.09	738.70
13	0.0	723.41	882.60	1744.04	-45.73	-5.28	180.50	68.37	754.70
14	0.0	741.59	917.03	1767.20	-52.23	-6.31	182.11	69.37	770.69
16	0.0	399.09	499.88	818.59	-26.64	-3.98	87.94	30.38	316.27
17	0.0	359.96	463.22	745.25	-28.66	-2.99	81.56	27.90	286.24
18	0.0	369.73	473.78	776.61	-32.22	-3.12	80.69	28.65	290.27
19	0.0	369.73	473.78	776.61	-32.22	-3.12	80.69	28.65	290.27
20	0.0	480.59	650.21	1102.76	-30.40	-3.03	110.69	40.88	434.40
21	0.0	586.69	788.50	1411.41	-30.65	-2.43	139.95	53.03	564.54
22	0.0	595.48	774.69	1405.55	-37.94	-3.98	143.18	53.47	578.53
23	0.0	461.88	613.22	1097.90	-42.72	-4.24	113.62	42.15	466.40
24	0.0	474.85	607.34	1060.91	-41.55	-3.86	107.65	39.68	436.37
25	0.0	465.52	644.35	1115.03	-30.01	-4.05	112.30	41.52	450.40
26	0.0	524.27	599.46	1022.83	-11.78	-4.78	106.15	37.58	386.36
27	0.0	486.03	531.22	913.76	-9.95	-1.72	97.99	34.61	326.35

28	0.0	411.04	489.43	814.98	-29.01	-3.98	87.94	30.38	316.27
29	0.0	494.35	659.12	1175.69	-22.99	-4.39	123.53	45.00	476.44
30	0.0	621.51	621.51	1098.22	-39.90	-3.45	112.07	41.52	450.40
31	0.0	481.68	481.68	783.66	-38.39	-5.04	84.77	29.18	318.24
33	0.0	444.47	602.56	1084.13	-40.19	-5.72	115.66	41.96	464.38
34	0.0	431.85	590.47	1054.71	-30.68	-3.67	112.45	40.69	432.38
35	0.0	413.45	607.16	1080.42	-37.89	-5.48	115.60	41.96	464.38
36	0.0	431.45	607.16	1080.42	-37.89	-5.48	115.60	41.96	464.38
37	0.0	527.28	743.35	1391.21	-44.31	-5.91	146.47	54.75	610.53
39	0.0	450.14	531.04	891.42	-37.01	-3.08	91.19	30.51	384.31
40	0.0	425.12	511.06	845.49	-28.33	-2.32	88.24	29.23	352.32
41	0.0	444.74	529.88	874.13	-33.09	-2.65	89.86	29.87	368.31
42	0.0	436.19	508.37	849.16	-27.99	-1.62	88.25	29.23	352.32
43	0.0	344.66	459.47	742.51	-25.98	-2.99	81.56	27.90	286.24
44	0.0	505.99	647.21	1112.71	-39.21	-4.47	113.79	41.41	462.37
45	0.0	345.72	435.95	700.35	-17.01	-1.06	78.28	26.63	254.24
46	0.0	489.08	635.74	1091.85	-32.19	-3.44	112.18	40.77	446.37
47	0.0	512.44	648.06	1101.78	-35.75	-3.44	112.18	40.14	446.37
48	0.0	497.75	635.62	1081.70	-28.89	-2.42	110.58	41.60	430.37
49	0.0	507.08	659.30	1131.14	-37.55	-3.94	112.16	55.03	464.38
50	0.0	573.21	717.35	1325.23	-49.06	-7.05	161.53	55.03	570.47
51	0.0	439.46	413.32	862.68	-22.59	-4.07	92.63	32.21	330.29
52	0.0	477.00	547.52	918.87	-18.00	-4.04	97.40	34.05	344.32

53	0.0	437.12	500.49	842.25	842.25	-3.05	91.03	31.57	314.29
50	0.0	564.46	714.38	1370.37	-44.47	-4.88	144.86	54.11	594.53
51	0.0	457.30	600.44	1048.47	-40.02	-5.10	109.64	39.49	434.36
52	0.0	512.23	669.56	1166.97	-28.28	-5.44	120.37	43.80	478.41
53	0.0	614.59	822.26	1510.62	-44.97	-6.66	152.78	57.22	640.55
54	0.0	581.01	799.52	1470.30	-56.36	-7.72	149.62	56.02	642.52
55	0.0	618.79	817.80	1478.97	-53.71	-6.93	148.07	55.38	626.52
56	0.0	370.63	610.62	1097.93	-35.00	-4.45	23.73	45.00	476.44
57	0.0	564.09	755.12	1399.54	-46.95	-6.39	146.55	54.75	610.53
58	0.0	527.62	661.43	1188.98	-42.18	-6.47	121.97	44.43	494.41
59	0.0	511.44	634.33	1135.83	-38.46	-5.68	120.43	43.80	478.41
60	0.0	371.92	465.29	766.55	-33.96	-4.01	83.17	28.54	302.24
61	0.0	412.75	504.01	825.72	-28.1	-3.98	87.94	30.38	316.27
62	0.0	449.46	530.29	882.33	-23.17	-3.95	92.71	32.21	330.29
63	0.0	388.17	458.58	739.22	-10.19	0.12	80.95	27.83	252.27
64	0.0	484.88	635.61	1083.42	-33.64	-3.44	112.18	40.77	446.37
65	0.0	578.40	781.48	1413.81	-33.97	-3.74	143.12	53.47	578.53
66	0.0	583.93	790.93	1432.66	-40.79	-4.77	144.73	54.11	594.53
67	0.0	460.71	600.20	1064.71	-39.33	-4.69	114.06	41.33	448.38
68	0.0	472.71	604.64	1084.98	-44.66	-5.72	115.66	41.96	464.38
69	0.0	359.70	451.09	736.13	-27.65	-3.11	81.49	27.90	286.24
70	0.0	575.14	773.23	1391.86	-38.57	-3.98	143.18	53.47	578.53

## الجزء التطبيقي

**الحجم ( V ) Volume Moléculaire** : نلاحظ من الجدول أن أكبر قيمة في الحجم قد سجلت للمركب 13 حيث بلغت 1767.20 في حين سجلت أقل قيمة للمركب و قد كانت 41 700.35

**قيم Log P (Coffcient de partition)** : جميع القيم كانت سالبة دلالة على قابلية الدوبان في الماء

**الكتلة المولية: MW (Masse Moléculaire)** : جميع قيم الكتلة المولية أقل من 800 حيث سجلنا أكبر قيمة لها عند المركب 13 و كانت 770.69 أما بالنسبة لأكبر قيمة فقد سجلها المركب 63 وكانت 252.27

**الإستقطابية (POL) Polarisabilité** : لقد سجلت قيم الإستقطابية فكانت أقل قيمة لها هي 26.63 للمركب 41 وأكبر قيمة بلغت 69.37 للمركب 13

**طاقة الإماهة (EH) Energie d' hydraion(Kcal/mol)** : سجلنا أكبر قيمة للمركب 25 وبلغت -9.95 وهذا يظهر لنا قدرة المركب على الدوبان في الماء(شحيح الدوبان) بينما سجلت أقل قيمة للمركب 54 حيث بلغت -56.36 مما يدل على أن هذا المركب هو أحسن دوابنية في الماء مقارنة مع باقي المركبات.

**الإنكسارية Ref** : أكبر قيمة سجلت للإنكسارية كانت للمركب 13 و قد بلغت 182.11 و أما بالنسبة لأقل قيمة فقد سجلها المركب 56 فكانت 23.73

**المساحة السطحية (Surface Area (Approx)** : سجلت أكبر قيمة للمركب 13 و بلغت 741.59 في حين سجلت أقل قيمة للمركب 39 وكانت نتيجتها 344.66

**المساحة السطحية (Surface Area (Grid)** : سجلت أكبر قيمة للمركب 13 و بلغت 917.03 في حين سجلت أقل قيمة للمركب 47 وكانت نتيجتها 413.32

**الجدول رقم III -9- نتاج طاقة HOMO و LUMO و عزم ثنائي القطب و الحسابات مدونة في الجدول أدناه :**

المركب	Chaleur de Formation	HOMO	LUMO	الفرق في E	Total Energy	U(D)
1	-379.6263447	-9.064415	-1.113419	7.950996	-172437	5.025
2	-377.2009244	-9.028223	-0.908031	8.120192	-172434	6.074
3	-239.2571774	-9.024499	-0.8502218	8.174277	-92646.2	1.531
4	-225.1599351	-9.03314	-0.8658667	8.167273	-91924.9	4.46
5	-330.2335049	-9.234089	-1.413642	7.820447	-138910	4.065
6	-373.1764509	-9.159975	-1.442256	7.717719	-145685	3.134
7	-165.3986952	-9.04333	-1.048326	7.995004	-92019.4	4.322
8	-142.3922596	-9.155233	-1.033492	8.121741	-78378	4.817
9	-178.2488.72	-9.065286	-1.059093	8.006196	-88589.1	3.865
10	-185.3934198	-9.103106	-1.096409	8006697	-85153.1	3.621

11	-692.0943867	-9.156925	-0.7719565	8.384968	-229743	6.579
12	-712.5180657	-9.073581	-0.702133	8.371448	-236495	7.176
13	-758.0298377	-9.078332	-0.8702542	8.208078	-243273	5.36
14	-213.5964663	-8.960944	-0.8667049	8.094239	-95356.5	5.853
15	-182.0288695	-9.016113	-0.8202909	8.195822	-85149.7	5.381
16	-211.0841588	-9.072188	-0.1408162	8.931372	86593.1	2.173
17	-211.0841588	-9.072188	-0.1408162	8.931372	-86593.1	2.173
18	-360.8533216	-9.337348	-0.6920229	8.645325	-132916	3.997
19	-485.8728363	-9.428833	-0.7741856	8.654647	-173188	2.751
20	-512.4113383	-9.259955	-1.129359	8.130596	-179240	3.365
21	-449.2484968	-9.250458	-0.8923963	8.358062	-146468	4.081
22	-404.7561034	-9.123507	-0.8444012	8.279106	-136248	3.419
23	-398.6759509	-9.2184.7	-0.8696275	8.348843	-139685	5.739
24	-201.6670148	-9.017187	-1.012601	8.004586	-115142	2.475
25	-137.9333383	-8.838103	-1.004602	7.833501	-902146.1	4.235
26	-216.9607567	-8.915356	-0.9167664	7.9985896	-95359.9	6.013
27	-366.7590634	-9.041111	-0.6556632	8.3854478	-145833	4.144
28	-409.6427724	-9.170644	-0.7842474	8.3863966	-138964	2.228
29	-264.0465699	-8.711515	-0.8341628	7.877352	-142407	6.128
30	-417.7403929	-8.732417	-0.6309224	8.1014946	-145729	0.8225
31	-337.0219328	-8.938074	-0.5108047	8.427269	-132185	3.48
32	-425.1174691	-9.141252	-0.6282045	8.5130475	-145737	3.523
33	-425.1174691	-9.141252	-0.6282045	8.5130475	-145737	3.523
34	-579.4760881	-9.044936	-0.9244778	8.120458	-192771	6.912
35	-359.4077404	-9.089894	-0.9863282	8.103566	-117260	2.454
36	-265.5856492	-9.418646	-1.527608	7.891038	-103702	3.931
37	-325.3147521	-9.084847	-0.8885694	8.196278	-110493	2.346
38	-280.5150084	-9.401268	-0.7469965	8.6542715	-103717	4.898
39	-175.6836339	-8.731371	-0.9000849	7.831286	-85143.4	5.246
40	430.3971852	-9.014666	-1.183422	7.831244	-145035	4.132
41	-96.84682794	-9.244973	-1.066883	8.17809	-71600.4	5.137
42	-384.1080174	-9.04655	-1.216958	7.829592	-138257	3.349
43	-387.9561095	-9.188581	-1.061348	8.127233	-138260	2.492
44	-342.2130032	9.293136	-1.093086	8.20005	-131483	2.576
45	-445.7377131	-8.905362	-0.8413513	8.064011	-145757	4.286
46	-336.8579674	-8.874683	-1.212277	7.662406	-169565	9.955
47	-208.195677	-8.787215	-1.072957	7.714258	-98794.2	5.676
48	-192.5931283	-8.934143	-0.9045636	8.029579	-102222	4.643
49	-169.2305424	-9.064054	-1.029739	8.034315	-92023.2	5.155



الجدول رقم III -10- نتائج طاقة HOMO و LUMO و عزم ثنائي القطب و الحسابات للمركبات من المرجع رقم 15 :

المركب	Chaleur de Formation	HOMO	LUMO	الفرق في E	Total Energy	U(D)
50	-554.6119339	-9.177817	-0.8550928	8.322724	-186014	5.149
51	-384.7763250	-9.053896	-0.8543465	8.1995495	-135521	3.023
52	-421.380164	-8.958576	-1.082397	7.876179	-149176	5.655
53	-202.9855089	-8.972228	-1.184915	7.787313	-202986	1.59
54	-677.4705609	-9.178904	-1.173188	8.005716	-206333	4.35
55	-636.4023077	-9.050436	-1.002307	8.048205	-199560	6.106
56	-345.8603224	-8.647698	-0.9454335	7.7022645	-145812	5.223
57	-598.8565995	-9.222917	-1.035513	8.187404	-192790	5.195
58	-462.0414424	-9.182405	-0.9650713	8.057111	-155949	2.404
59	-425.010128	-9.272132	-1.261765	8.018154	-149180	2.549
60	-218.6631636	-8.914869	-0.8421215	8.0727475	-91918.4	4.093
61	-212.0279612	-9.085036	-0.77434	8.163341	-95354.9	4.972
62	-203.4636362	-9.009626	-0.7524238	7.9905297	-98789.5	3.982
63	-57.21822264	-9.232865	-0.8877123	8.345153	-68271.8	4.682
64	-387.310363	-9.288653	-1.155279	8.135863	-138260	4.797
65	-496.838904	-9.173254	-0.9591171	8.214137	-179224	2.323
66	-544.149387	-8.985798	-0.93493	8.050868	-186004	2.52
67	-391.8828334	-9.155347	-1.28056	7.874787	-138972	2.746
68	-435.0732684	-9.134845	-1.249384	7.885461	-145747	2.67
69	-179.416093	-8.842715	-1.020298	7.822417	-85147.1	4.054
70	-518.899793	-9.269764	-1.143733	8.126031	-179246	6.787

الطاقة الكلية ET : سجلنا أقل قيمة للمركب 13 حيث وصلت الى 243273 - أما بالنسبة لأكبر قيمة فقد كانت للمركب 63 وسجلت قيمتها 68271.8 -

و يبين لنا الجدول المسجل في الاعلى أن أصغر قيمة لحرارة التكوين هي 968.4682794 Kcal/mol - وقد سجلها المركب فهو المركب الأقل ثباتا وأصغر قيمة كانت قيمته 137.9333383 Kcal/mol - للمركب فهو المركب الأكثر ثباتا

بالنسبة لقيم ال HOMO, أعلى قيمة كانت 8.647698ev , وأقل قيمة هي 9.428833ev -

بالنسبة لقيم ال LUMO, اعلى قيمة كانت 0.1408162ev - , وأقل قيمة هي 1.527608ev -

## الجزء التطبيقي

نلاحظ أنه كلما قل ال فإن فجوة الطاقة HOMO LUMO تكون اقل و هذا يؤدي الى تدفق سهل للالكترونات مما يجعل المركب أكثر ليونة وكلما زادت كانت فجوة الطاقة HOMO LUMO كبيرة وهذا ما يعني تدفق أقل في الالكترونات مما يجعل الجزيء صلب و أقل تفاعلا من ناحية اخرى في جدول نلاحظ ان المركب 16. يحتوي على فرق طاقة أكبر قيمته هي 8.931372 اما المركب 47 هو المركب الذي يحتوي على فرق طاقة أصغر حيث كانت قيمته 7.714258 بالنسبة لعزم ثنائي القطب بلغت أعلى قيمة للمركب 46 فهو المركب الأكثر قطبية ووصل الى القيمة 9.955 أما أقل قيمة كانت للمركب 30 حيث كانت 0.8225

### الجدول رقم III- 11- معايير Drug-likeness للمركبات المدروسة :

المركب	MW	Log P	HBD	HBA	PIC50	LLE	N H	LE	LELP
1	578.53	-2.81	8	14	4.461296	7.271296	42	0.14871	-18.8959
2	578.53	-2.89	8	14	3.860121	6.750121	42	0.128671	-22.4604
3	304.26	-3.02	5	7	3.468521	6.488521	22	0.220724	-13.6822
4	302.24	-4.01	5	7	3.68403	7.69403	22	0.234438	-17.1047
5	448.38	-3.38	6	11	3.30103	6.68103	31	0.149079	-22.6726
6	464.38	-4.4	7	11	4.263603	8.663603	32	0.186533	-23.5884
7	314.29	-3.05	2	6	4.182831	7.232831	23	0.254607	-11.9792
8	270.24	-2.09	3	5	3.924453	6.014453	20	0.274712	-7.60798
9	270.24	-3.08	3	6	4.689	7.769	22	0.298391	-10.322
10	738.70	-3.11	4	6	5.537652	8.647652	21	0.369177	-8.42415
11	286.24	-3.81	11	19	4.50674	8.31674	51	0.123714	-30.7967
12	738.70	-5.28	10	19	4.297991	9.577991	53	0.113532	-46.5068
13	754.70	-6.31	-	-	5.710788	12.02079	54	0.148057	-42.6186
14	770.69	-3.98	4	7	4.33036	8.31036	21	0.288691	-13.7864
15	286.24	-2.99	4	6	4.228587	7.218587	21	0.281906	-10.6064
16	316.27	-3.12	5	6	4.492144	7.612144	21	0.299476	-10.4182
17	286.24	-4.03	5	6	4.466991	8.496991	21	0.297799	-13.5326
18	290.27	-3.03	6	10	4.522879	7.552879	30	0.211068	-14.3556
19	290.27	-2.43	-	-	4.522879	6.952879	40	0.158301	-15.3505
20	434.40	-3.98	8	14	3.408935	7.388935	41	0.116403	-34.1917
21	564.54	-4.24	8	12	4.716699	8.956699	33	0.200102	-21.1892
22	578.53	-3.86	-	-	4.599117	8.459117	31	0.207702	-18.5843
23	466.40	-4.05	-	-	4.608007	8.658007	22	0.293237	-13.8114
24	436.37	-4.78	-	-	3.585027	8.365027	28	0.179251	-26.6665
25	450.40	-1.72	1	5	3.534617	5.254617	24	0.206186	-8.34198
26	386.36	-3.98	4	7	3.928118	7.908118	23	0.239103	-16.6456
27	326.35	-	-	-	-	0	34	0	-
28	316.27	-3.45	7	11	3.910095	7.360095	32	0.171067	-20.1676

29	318.23	-5.04	6	8	4.788425	9.828425	23	0.291469	-17.2917
30	318.24	-5.04	8	12	5.522879	5.522879	33	0.234304	0
31	448.38	-4.45	7	11	6.69897	6.69897	31	0.302534	0
32	464.38	-5.72	8	12	4.920819	4.920819	33	0.208762	0
33	464.38	-3.67	8	12	4.958607	4.958607	33	0.210365	0
34	610.53	-5.91	10	16	4.79588	4.79588	42	0.159863	0
35	462.41	-3.08	-	-	3.798603	6.878603	26	0.20454	-15.0582
36	462.41	-2.32	-	-	3.30103	5.62103	25	0.184858	-12.5502
37	384.31	-2.65	-	-	3.707744	6.357744	25	0.207634	-12.7629
38	352.32	-1.62	4	6	3.30103	4.92103	24	0.19256	-8.41296
39	368.31	-2.99	7	12	3.886057	6.876057	20	0.272024	-10.9917
40	352.32	-4.47	2	4	4.049566	8.519566	33	0.1718	-26.0187
41	286.24	-1.06	6	11	3.774691	4.834691	19	0.278135	-3.8111
42	462.37	-3.44	6	11	4.013408	7.453408	32	0.175587	-19.5915
43	254.24	-3.44	5	10	3.60206	7.04206	32	0.15759	-21.8288
44	446.37	-2.42	-	-	3.512862	5.932862	31	0.158645	-15.2541
45	446.37	-3.94	-	-	3.492144	7.432144	33	0.148152	-26.5944
46	430.37	-7.05	-	-	0.26371	7.31371	42	0.00879	-802.017
47	464.38	-4.07	-	-	4.639226	8.709226	24	0.270622	-15.0395
48	570.47	-4.04	2	6	4.547067	8.587067	25	0.254636	-15.8658
49	330.29	-3.05	9	15	-	-	23	-	-

الجدول رقم III-12- معايير Drug-likeness للمركبات المدروسة من المرجع رقم 15:

المركب	MW	Log P	HBD	HBA	PIC50	LLE	N H	LE	LLEP
50	344.32	-4.88	7	11	4,30103	9.18103	42	0,143368	-34,0384
51	594.53	-5.10	-	-	6,920819	12.02082	31	0,312553	-16,3172
52	478.41	-5.44	10	17	4,718967	10.15897	34	0,19431	-27,9964
53	434.36	-6.66	12	18	4,675718	11.33572	45	0,145467	-45,7837
54	640.55	-7.72	11	17	4,30103	12.02103	45	0,13381	-57,6938
55	642.52	-6.93	-	-	4,30103	11.23103	44	0,136851	-50,639
56	642.52	-4.45	10	16	4,30103	8.75103	34	0,177101	-25,1269
57	626.52	-6.39	-	-	4,30103	10.69103	43	0,140034	-45,6319
58	476.44	-5.32	-	-	4,406714	9.726714	34	0,181453	-29,3189
59	610.53	-4.54	5	7	4,603801	9.143801	33	0,195313	-23,2448
60	478.41	-4.01	-	-	4,89279	8.90279	22	0,311359	-12,879
61	462.41	-2.83	3	7	5,294136	8.124136	22	0,3369	-8,40013
62	302.24	-1.66	-	-	5,428291	7.088291	22	0,345437	-4,80551
63	300.27	-0.21	6	11	5,100727	5.310727	19	0,375843	-0,31928

64	290.30	-3.44	-	-	4,829738	8.269738	32	0,211301	-16,2801
65	252.27	-3.74	-	-	4,407823	8.147823	41	0,150511	-24,8487
66	446.37	-4.77	9	15	4,779892	9.549892	41	0,163216	-29,0413
67	594.53	-4.69	6	11	5,299296	9.989296	32	0,231844	-20,2291
68	330.29	-5.72	8	12	4,809668	10.52967	33	0,204047	-28,0328
69	448.38	-3.11	4	6	4,342944	7.452944	21	0,28953	-10,7416
70	464.38	-3.98	9	14	4,30103	8.28103	27	0,223016	-17,8462

يوضح الجدول الخصائص الفاعلية ل 70 مركب حيث ان قيم Log P والوزن الجزيئي MW فنجد أن كل المركبات وزنها الجزيئي أقل من 770.69 و Log P أقل من 3 وهذا الأخير قيمه كلها سالبة ما يعني أنها قابلة للدوبان في الماء ، حيث أن :

LLE : كفاءة الترابط ( lipophilicity efficiency - ligand ) هي معيار مستخدم في اكتشاف الادوية لتقييم جودة بعض المركبات

Lipophilic efficiency : LE

NH هو عدد الدرات الثقيلة ( أي درات غير الهيدروجين)

IC50 تمثل التركيز وهو مقياس لوصف فعالية مادة معينة في كبح أو تثبيط وظيفة حيوية ما

تستخدم المصطلحات المذكورة أعلاه بشكل شائع من قبل فرق اكتشاف الأدوية وغيرها من الفعالية

لقد تم حساب القيم أعلاه من القوانين الآتية :

$$LE = 1.4 * pIC50/NH$$

$$LLE = pIC50 - \text{Log}P$$

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

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

الجدول رقم III -13- قيم ال Ic(50) بوحدة الميكرو مولاري ( $\mu\text{M}$ ) مدونة في الجدول التالي :

المركب	Ic(50) ( $\mu\text{M}$ )	المركب	Ic(50) ( $\mu\text{M}$ )	المركب	Ic(50) ( $\mu\text{M}$ )
1	34.57038	25	292	49	/
2	138	26	118	50	>50
3	340	27	0	51	0.12
4	207	28	123	52	19.1
5	500	29	16.27702	53	21.1
6	54.5	30	3	54	>50
7	65.64001	31	0.2	55	>50
8	119	32	12	56	>50
9	20.46445	33	11	57	>50
10	2.899665	34	16	58	39.2
11	31.13577	35	159	59	24.9
12	50.35113	36	500	60	12.8
13	1.946308	37	196	61	5.08
14	46.44765	38	500	62	3.73
15	59.0763	39	130	63	7.93
16	32.2	40	89.21426	64	14.84
17	34.12	41	168	65	39.1
18	30	42	96.95992	66	516.6
19	30	43	250	67	5.02
20	390	44	307	68	15.5
21	19.2	45	322	69	45.4
22	25.17	46	1835329	70	>50
23	24.66	47	22.94953		
24	260	48	28.3748		

## الخلاصة العامة :

في هذا العمل دراسة الخصائص الفيزيوكيميائية للمركبات الفلافونيدية المضادة للأكسدة حيث تطرقنا إلى دراسة تفصيلية للخصائص الفيزيوكيميائية للبنية الأساسية و للمركبات والمتمثلة في طول الروابط و شحنة الذرات وتم أيضا حساب الخصائص بنية-فاعلية QSAR كالمساحة و الحجم ، الانكسارية و الاستقطاب ومعامل التقسيم 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 MM+ ، أظهرت النتائج حساب طاقة المستويات LUMO ، HUMO قيم متفاوتة حيث كانت أعلى قيمة ل HOMO هي 8.647698 - للمركب 56، و اقل قيمة 9.428833 - للمركب 19 و بلغت اعلى قيمة ل LUMO هي 0.1408162 - للمركب رقم 16 ، في حين سجلت اقل قيمة للمركب 36 و بلغت 1.527608 - ، و يظهر في الجدول ان المركب 16 يحتوي على فرق طاقة اكبر 8.931372 بلغت اما المركب 47 هو المركب الذي يحتوي على فرق طاقة اصغر و بلغت قيمته 7.714258 ، كما اننا حصلنا على نتائج QSAR الحجم (Moléculaire Volume) V نلاحظ من الجدول ان اصغر قيمة في الحجم سجلت للمركب 41 حيث كانت  $700.35^{\circ}$  (A) في حين سجلت اكبر قيمة للمركب 13 و بلغت 1767.20 (Å<sup>3</sup>) ، و حصلنا على كل قيم (Coffcient de partition) P Log كانت سالبة و اقل من 1 هذا مايعني ان كل المركبات قابلة للذوبان في الماء ، وأيضا بالنسبة لجميع قيم الكتلة المولية MW (Moléculaire Masse) اقل من 770.69 ، حيث سجلت اقل قيمة للمركب رقم 63 و بلغت 252.27 (uma) و اكبر قيمة للمركب 13 حيث سجلت 754.70 (uma) ، و تراوحت قيم الإستقطابية POL (Polarisabilité) من 69.37 الى 26.63 حيث كانت القيمة الصغرى لمركب رقم 41 و القيمة الكبرى للمركب 13 كما تم حساب طاقة الإماهة (Energie d' hydraion) EH (Kcal/ mol) ، و سجلت اصغر قيمة للمركب 54 وبلغت -56.36 (mol/Kcal) وهذا يعني ان المركب 56 هو افضل ذوبانية في الماء بينما سجل اعلى قيمة للمركب 25 حيث بلغت -9.95 (mol/Kcal) و هذا يعني انه اشح ذوبانية في الماء مقارنة مع باقي المركبات و قمنا بحساب الانكسار Refractivity سجلت اقل قيمة للانكسارية للمركب 56 حيث بلغت 23.73 و اعلى قيمة للمركب 13 بلغت قيمتها 182.11 و سجلت اقل قيمة للمركب 2 و 5 و 0 و بلغت 222 (°A) في حين ان المركب 24 سجل اعلى قيمة بلغت 157 (°A) بالنسبة للطاقة الكلية ET سجلت اعلى قيمة للمركب 63 حيث وصلت الى -68271.8 (mol/Kcal) اما اقل قيمة فكانت 243273 (Kcal/mol) للمركب 13 . بالنسبة لقيم HBA ال اعلى قيمة عند المركبين 12 و 19 بلغت 12 . و اقل قيمة عند المركب 40 بلغت 4. و قيم HBD ال اعلى قيمة عند المركب 53 بلغت 12 . و اقل قيمة عند المركب 25 و بلغت 1.

المراجع :

01. C. Loichot et M. Grima, introduction a la pharmacocinetique passages transmembranaires, Module de Pharmacologie Générale, Faculté de Médecine de Strasbourg, 2006.
02. K. Ajeet, Int. J. Bijander, Pharm. & Pharm. Sci., 4, 445.
03. V. Dimitrov, T. Komatsu, An interpretation of optical properties of oxides and oxide glasses in terms of the electronic ion polarizability and average single bond strength, Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy , 2010vol 45, pp. 219-250.
04. S. Fahn and J.Can. Neural Sci, 1987. 14, 528, bartok, a., The Gaussian Approximation Potential, 2010: Berlin Springer Heidelberg Dordrecht London New York. p. 96.
05. Davis A, Ward S E, The Handbook of Medicinal Chemistry: Principles and Practice, Royal Society of Chemistry, 2014.
06. Study toward antioxidant activity of Clematis flammulae xtracts: Purification and identification of two flavonoids-glucoside and trisaccharide. R. Saidi et al. / South African Journal of Botany 123 (2019) 208–213
07. Structure–antioxidant activity relationships of flavonoids isolated from different plant species. Food Chemistry 92 (2005) 349–355
08. Antioxidant potential of flavonoid glycosides from Manniophyton fulvum Müll. (Euphorbiaceae): Identification and molecular modeling. ScientificAfrican8(2020)e00423
09. Flavonoidsasantioxidantsinplants:Locationandfunctionalsignificance.Plant Science196 (2012) 67–76
10. Flavonoids of Zinnia elegans: Chemical profile and, in vitro antioxidant and in silicoanti-COVID-19 activities. South African Journal of Botany 147 (2022) 576585
11. .Antioxidant and free radical-scavenging properties of three flavonoids isolated from the leaves of Rhamnus alaternus L. (Rhamnaceae) : A structure-activity relationship study Food Chemistry 116 (2009) 258 264.
12. Effect of extracts and isolated compounds derived from Retama monosperma (L.) Boiss. on anti-aging gene expression in human

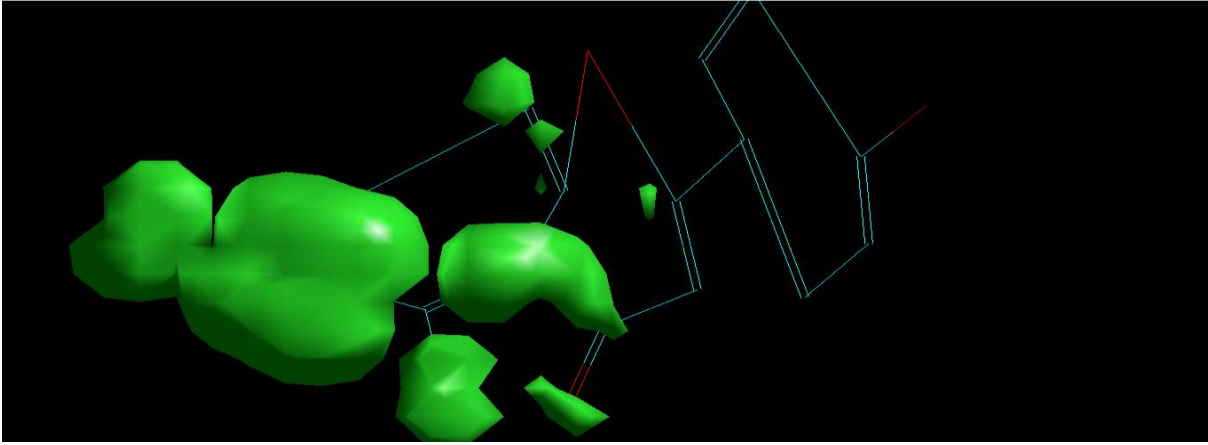
- keratinocytes and antioxidant activity .Journal of Ethnopharmacology 280 (2021) 114451
13. Antioxidant activity of different species and varieties of turmeric (Curcumaspp): Isolation of active compounds. Comparative Biochemistry and
  01. In silico ,in vitro antioxidant and density functional theory based structure activity relationship studies of plant polyphenolics as prominent natural antioxidants. Arabian Journal of Chemistry (2020)13, 3690–3701
  14. Physiology, Part C 215 (2019) 9–17
  15. Concise synthesis of quercetagenin (3,3',4',5,6,7-hexahydroxyflavone) with antioxidant and antibacterial activities. Results in Chemistry 3 (2021) 100255
  16. Antioxidant potential of flavonoid glycosides from Manniophyton fulvum Müll. (Euphorbiaceae): Identification and molecular modeling. Scientific African 8(2020)e00423
  17. Sulfated flavanones and dihydroflavonols from willow. Phytochemistry Letters 35 (2020) 88–93
  18. Structure-activity relationship of eight high content flavonoids analyzed with a preliminary assign-score method and their contribution to antioxidant ability of flavonoids-rich extract from Scutellaria baicalensis shoots. Arabian Journal of Chemistry (2018) 11, 159–170
  19. Characterization of antioxidant and antibacterial compounds from aerial parts of Haplophyllum tuberculatum Journal of Bioresources and Bioproducts 7 (2022) 52–62
  20. Flavonoids of Zinnia elegans: Chemical profile and, in vitro antioxidant and in silico anti-COVID-19 activities. South African Journal of Botany 147 (2022) 576585



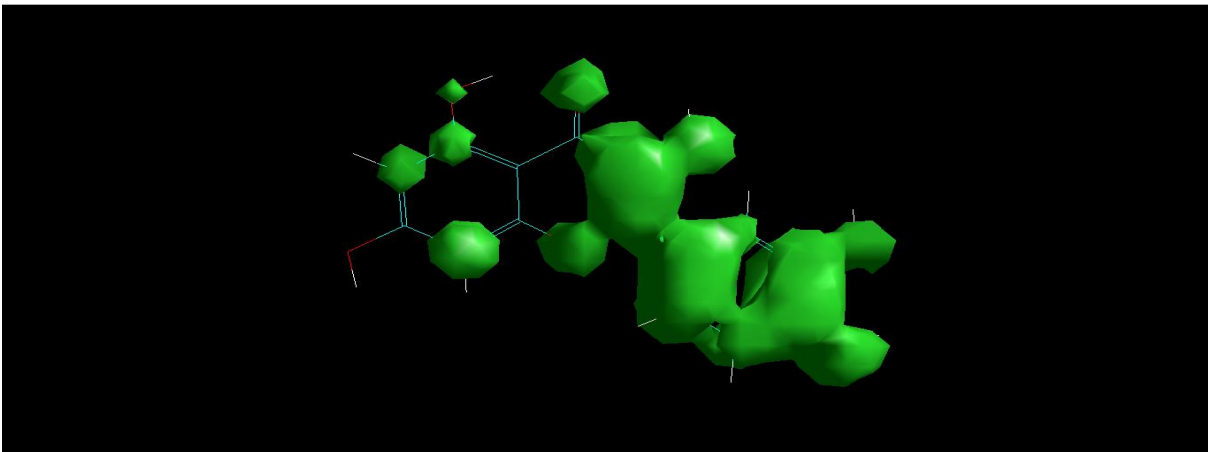
الملاحق :

إليك بعض صور HOMO و LUMO لبعض المركبات المدروسة :

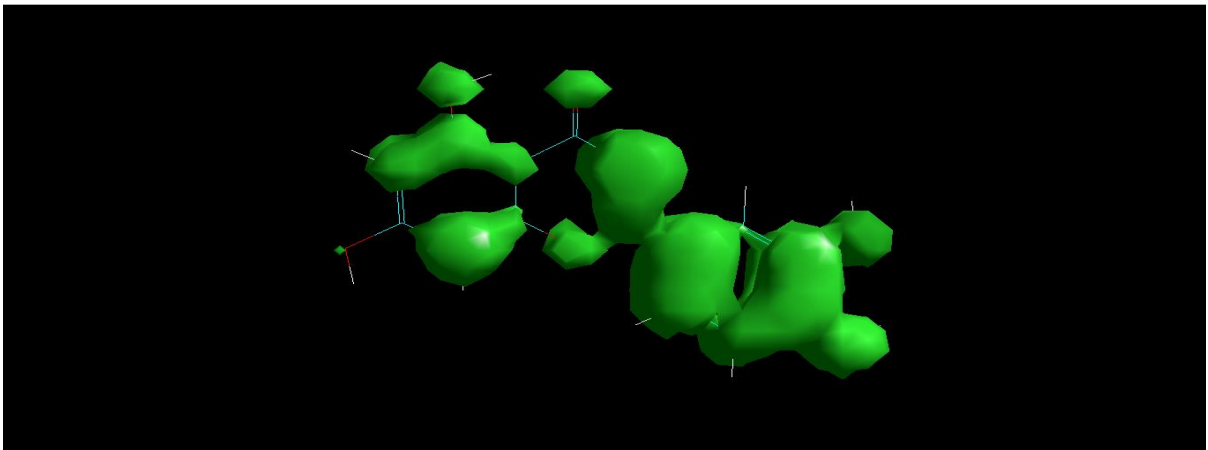
Apigenen 7\_O Glucoside



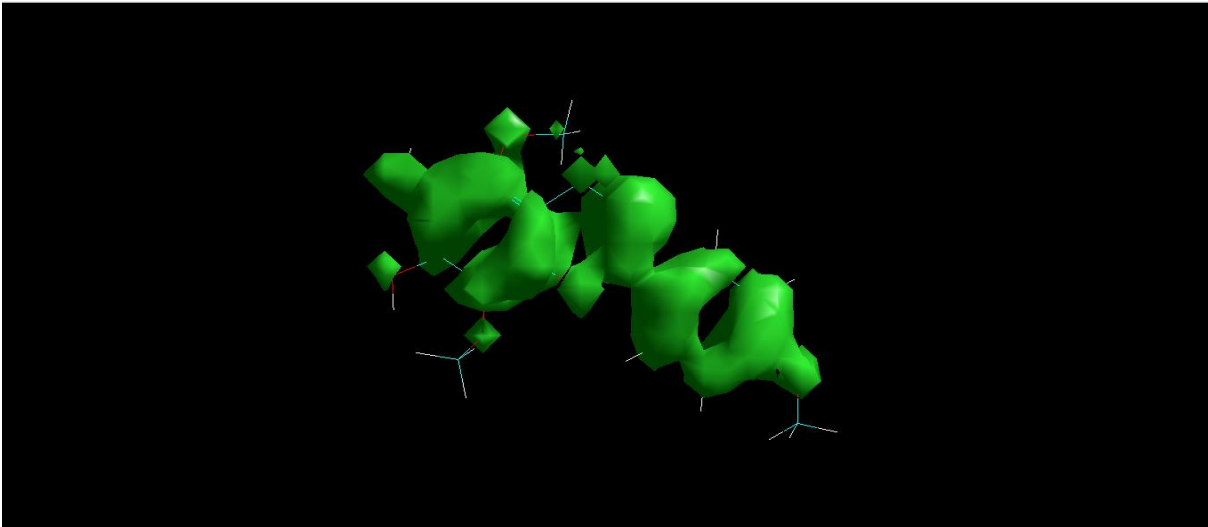
Quercetin



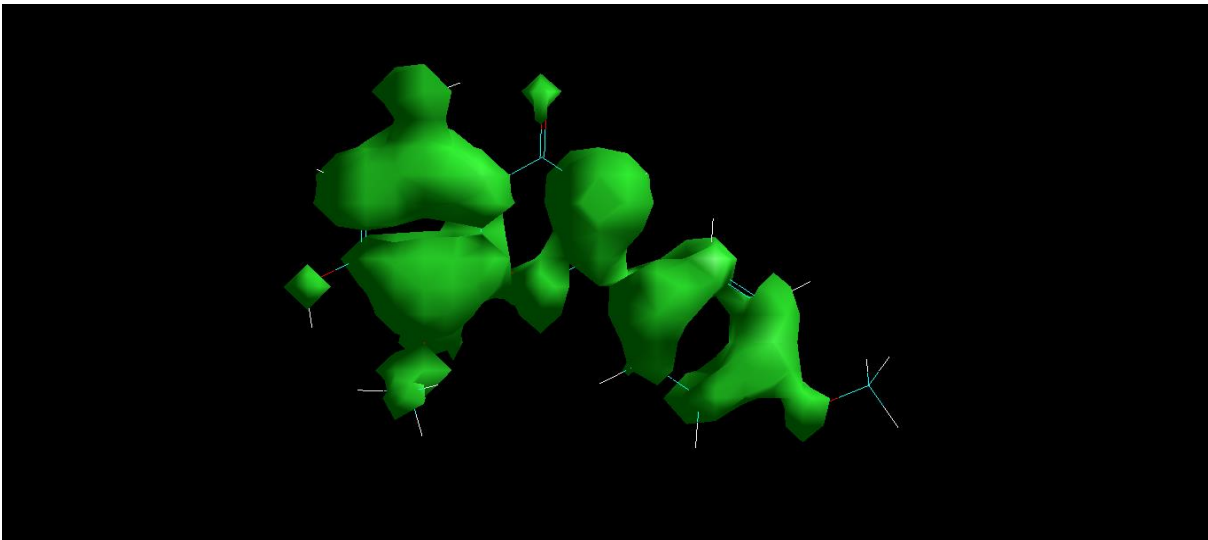
kaempferol 3-O-b-isorhamninoside



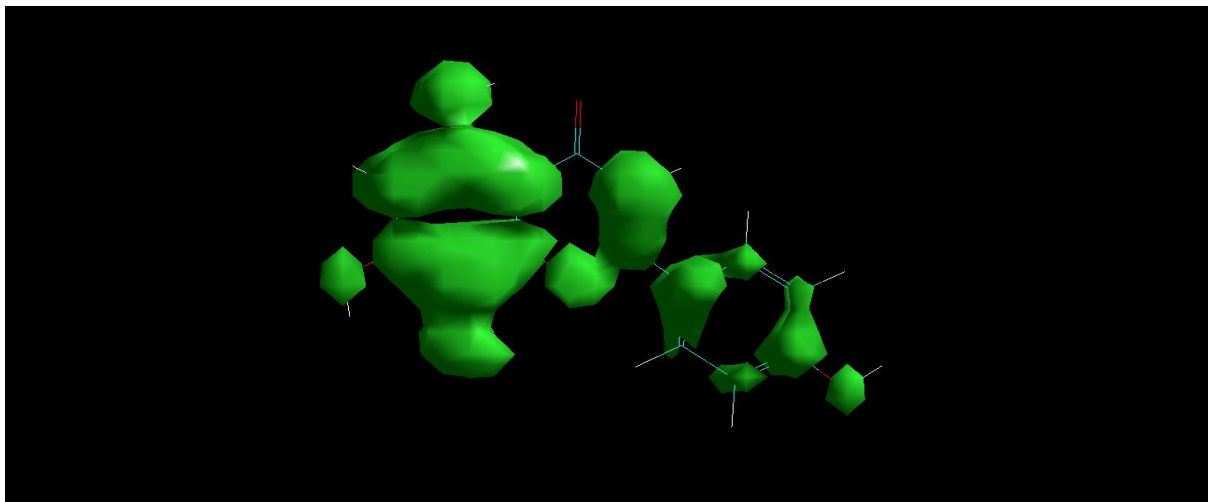
6, 7-dihydroxy -6, 8, 4- trimethoxyflanone



Galangustin



Hydroxy-naringenin-8



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ