

رقم التسلسل:

رقم الترتيب:



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الشهيد حمه لخضر - الوادي

كلية العلوم الدقيقة



مذكرة تخرج لنيل شهادة

ماجستير أكاديمي

في الكيمياء

تخصص: كيمياء عضوية تحليلية

من إعداد الطالبة:

غميمة حياة

الموضوع

دراسة بنيوية للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 14 ذرة
باستخدام النمذجة الجزيئية

نوقشت يوم: 2016/05/24 أمام اللجنة المكونة من:

السيد أحمدادي رضا	أستاذ محاضر (أ)	جامعة الشهيد حمه لخضر - الوادي	رئيسا
السيدة مازري راضية	أستاذة محاضرة (ب)	جامعة الشهيد حمه لخضر - الوادي	ممتحنة
السيد سويحي بلقاسم	أستاذ مساعد (أ)	جامعة الشهيد حمه لخضر - الوادي	ممتحنا
السيدة زواري أحمد رشيدة	أستاذة مساعدة (أ)	جامعة الشهيد حمه لخضر - الوادي	مقررة

السنة الجامعية: 2016/2015

الإهداء

إلى كل من نطق بكلمة التوحيد لسانه وصدقها قلبه، إلى كل من طوى
على خير البرية محمد عليه الصلاة والسلام.

إلى أعظم امرأة بين نساء الكون التي حملتني وهنا على وهن جنينا،
وسقنتني لبن التوحيد مع الأخلاق رضية، وعلمتني صغيرة، ورافقتني
بدعائها كبيرة.. أمي الحبيبة أطال الله في عمرها.

إلى الرجل الفاضل شامخ المكارم وراسخ الفضائل، الحريص عليّ، سدي
المتين وأنيبي المعين .. أبي الغالي أطال الله في عمره.

إلى من ترعرعت معهم، ونما تحنني بينهم، إخوتي وأخواتي: عبد الكامل،
فتحي، الماشمي، جهاد، أمال و صفاء.

إلى دفتي البيت وسعادته، أبناء إخوتي: محمد التجاني، عبد الغني، جمانة
و هديل. و إلى زوجتا أخوأي.

إلى خطيبي وعائلته الكريمة خاصة والدته، حنان، عفاف، فريال و كنانة.

إلى صديقاتي: فاطمة الزهرة، خديجة، مسعودة، ليلي و ابنة عمي صفاء.

إلى كل الأهل والأقارب من قريب ومن بعيد.

إلى كل من جمعني معهم المشوار الدراسي من بدايته إلى اليوم وخاصة
طالبة ماستر كيمياء عضوية تحليلية دفعة 2016 بجامعة حمه لخضر، وإلى
كل من هم على الدرب سائرون.

إلى من أحببتهم بإخلاص وبأدلوني نفس الشعور.

إلى كل هؤلاء أهدى ثمرة جهدي.

شكر وعرفان

أشكر الله سبحانه وتعالى على توفيقه لإتمام هذا العمل المتواضع،
وانطلاقاً من قول الرسول صلى الله عليه وسلم:
... {ومن صنع إليكم معروفاً فكافئوه، فإن لم تجدوا ما تكافئوه
به، فادعوا له حتى تروا أنكم كافتموه}.

يتنازع في نفسي شكر وتقدير لكل من جعلهم الله عوناً لي
فغمروني بكل معاني العون وعلى رأسهم الأستاذة المشرفة زواري
أحمد رشيدة التي لم تبخل علي يوماً بعطائها وتوجيهاتها في سبيل
إتمام هذه المذكرة، كما أتقدم بالشكر إلى كل من:

❖ لجنة المناقشة.

❖ أساتذة وموظفي قسم الكيمياء بجامعة حمه لخضر.

كما أتقدم بخالص عبارات الشكر والعرفان إلى كل من علمني
حرفاً و أخذ بيدي في سبيل تحصيل العلم والمعرفة وأخص بالذكر
أستاذي الفاضل عطية جمال حفظه الله وأدامه ذخراً وسراجاً منيراً
لطلبة العلم.

- بارك الله فيكم جميعاً -

فهرس

i.....	شكر و عرفان
ii.....	فهرس المحتويات
vi.....	فهرس الجداول
vii.....	فهرس الأشكال
ix.....	قائمة الإختصارات
	مقدمة عامة
	قائمة المراجع

الجزء النظري: حوصلة ببليوغرافية

الفصل الأول: عموميات حول المضادات الحيوية الماكروليدية

6.....	I. 1. لمحة عن المضادات الحيوية
6.....	I. 1.1. تعريف المضادات الحيوية
7.....	I. 2.1. مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية
7.....	I. 3.1. بعض الحلول الملموسة لمشكل المقاومة المتعددة (multirésistance)
8.....	I. 2. المضادات الحيوية الماكروليدية
8.....	I. 1.2. البنية الكيميائية للماكروليديات
9.....	I. 2.2. الخصائص الفيزيوكيميائية للماكروليديات
9.....	I. 3.2. تصنيف الماكروليديات
9.....	(أ) مجموعة ذات حلقة لآكتونية كبيرة ب 14 و 15 ذرة
11.....	(ب) مجموعة ذات حلقة لآكتونية كبيرة ب 16 ذرة
12.....	I. 4.2. طيف النشاط (Spectre d'activité)
13.....	I. 5.2. آلية العمل
14.....	I. 6.2. الحركية الصيدلانية

14.....	7.2.I دواعي استعمال الماكروليديات
15.....	8.2.I آثار غير مرغوبة
15.....	3.I دراسة بعض الماكر وليديات ذات 14 ذرة
15.....	1.3.I الأريثروميسين (Erythromycine)
15.....	1.1.3.I استعمالاته
16.....	2.3.I الكلاريتروميسين (Clarithromycine)
16.....	1.2.3.I استعمالاته
17.....	3.3.I الروكستروميسين (Roxithromycine)
17.....	1.3.3.I استعمالاته
19.....	قائمة المراجع

الفصل الثاني: طرق الحساب

22.....	1. II وصف المنهجية
22.....	1.1. II مقارنة مختصرة لطرق تحديد البنية الكيميائية للجزيئات
23.....	2. II شرح طرق الحساب
23.....	1.2. II الميكانيكا الجزيئية
23.....	1.1.2. II طاقة الإستطالة (Energie d élongation)
24.....	2.1.2. II طاقة المرونة (Energie de flexion)
24.....	3.1.2. II طاقة الفتل (Energie de torsion)
25.....	4.1.2. II طاقة فاندر فالس (van der waals)
25.....	5.1.2. II الطاقة الكهربائية الساكنة (Energie électrostatique)
27.....	6.1.2. II إضافة الحدود المتداخلة (Adjonction des termes croisés)
27.....	2.2. II الديناميكا الجزيئية (Dynamique moléculaire)
28.....	1.2.2. II مبادئ الديناميكا الجزيئية

29	II .2.2.2. استعمالات الديناميكا الجزيئية.....
30	II .3.2. محاكاة مونتني كارلو (Monte Carlo).....
30	II .1.3.2. المبادئ الأساسية لمحاكاة مونتني كارلو (MC).....
31	II .2.3.2. التحليل الامتثالي بواسطة مونتني -كارلو (MC).....
31	II .4.2. الطرق الكوانتية.....
32	II .3. طرق البحث التقليلية (Méthodes de recherche des minima).....
32	II .1.3. خوارزميات التقليل (Algorithmes de minimisation).....
33	II .1.1.3. طريقة "Steepest descent".....
33	II .2.1.3. طريقة التدرج المرافق "Gradient-conjugué".....
33	II .3.1.3. طريقة نيوتن رافسون "Newton Raphson".....
33	4.1.3. طريقة المحاكاة المعادة "Recuit simulé".....
34	II .4. مجال تطبيق النمذجة الجزيئية.....
34	II .1.4. دراسة البنية (Etude de Structures).....
34	II .2.4. تفسير قابلية الفعالية (Interprétation de la réactivité).....
35	II .3.4. التحليل الامتثالي (Analyse conformationnelle).....
36	II .5. محدودية النمذجة الجزيئية.....
37	قائمة المراجع.....

الجزء التطبيقي: النتائج والحسابات

الفصل الثالث: دراسة كمية وكيفية للمضادات الحيوية ذات 14 ذرة

41	III .1. نتائج البحث الامتثالي.....
42	III .1.1. الثوابت البنوية (Paramètres Structuraux).....
42	III .1.1.1. امتثال الدييان (Paramètres Structuraux).....

- 42.....III .2.1.1 امتثالات الأستر α - β غير المشبع
- 43.....III .3.1.1 امتثالات السلسلتان الكربونيتان
- 43.....III .2.1 العائلات الامتثالية
- 46.....III .3.1 الطاقة النسبية ونسب التواجد حسب توزيع بولتزمان
- 47.....III .2 مجموع الطاقات المساهمة في الطاقة الكلية
- 50.....III .3 مقارنة بنيوية وإلكترونية لمثال عن الماكروليدات المتناظرة 14s
- 55.....III .4 دراسة أثر مستبدل على الهيكل الأساسي
- 55.....III .1.4 المستبدل الأول : الكلور (-Cl)
- 56.....III .2.4 المستبدل الثاني: المثل (-CH₃)
- 57.....III .3.4 المستبدل الثالث: الايثيل (-C₂H₅)
- 58.....قائمة المراجع

خلاصة عامة

ملخص

فهرس الجداول

الصفحة	العنوان	رقم الجدول
18	التسمية والجرعة المستعملة لبعض الماكروليدات ذات 14 ذرة.....	الجدول 1-I:
46	الفرق في الطاقة ونسبة بولتزمان.....	الجدول 1-III:
48	قيم الطاقة المساهمة (كيلو حريرة/مول) في الطاقات الكلية بالنسبة للماكروليدات 14d.....	الجدول 2-III:
49	قيم الطاقة المساهمة (كيلو حريرة/مول) في الطاقات الكلية بالنسبة للماكروليدات 14s.....	الجدول 3-III:
52	قيم المسافات بين الذرات بالأنغستروم (A°).....	الجدول 4-III:
53	قيم روايا المرونة بالدرجة.....	الجدول 5-III:
54	قيم زوايا الفتل بالدرجة.....	الجدول 6-III:
55	الطاقة الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من C2 إلى C7 (الكلور).....	الجدول 7-III:
56	الطاقة الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من C8 إلى C13 (الكلور)...	الجدول 8-III:
56	الطاقة الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من C2 إلى C7 (المثيل).....	الجدول 9-III:
56	الطاقة الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من C8 إلى C13 (المثيل)...	الجدول 10-III:
57	الطاقة الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من C2 إلى C7 (الايثيل)....	الجدول 11-III:
57	الطاقة الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من C8 إلى C13 (الايثيل).	الجدول 12-III:

فهرس الأشكال

الصفحة	العنوان	رقم الشكل
8 البنية العامة لنوى الماكروليدات	الشكل I-1:
10 بنية الماكروليدات ذات 14 ذرة	الشكل I-2:
11 بنية الماكروليدات ذات 15 ذرة	الشكل I-3:
12 بنية الماكروليدات ذات 16 ذرة	الشكل I-4:
16 بنية الأريترومييسين	الشكل I-5:
17 بنية الكلايترومييسين	الشكل I-6:
17 بنية الروكسترومييسين	الشكل I-7:
23 تمدد وتقلص بين ذرتين	الشكل II-1:
24 تشوه زوايا التكافؤ	الشكل II-2:
25 زوايا الفتل لجزيء من 4 ذرات 1-2-3-4	الشكل II-3:
26 التفاعل الكهربائي بين ذرتين	الشكل II-4:
27 التداخل بين ذرتين في الجزيء	الشكل II-5:
41 البنية العامة لنوى الماكروليدات	الشكل III-1:
	1-امثال مفروق	الشكل III-2:
42 2-امثال مقرون	
	1-امثال مفروق	الشكل III-3:
43 2-امثال مقرون	
	1-السلسلتان متعاكستان	الشكل III-4:
43 2-السلسلتان متوازيتان ومتطابقتان	
44 العائلات الامتثالية الأساسية	الشكل III-5:

45	الشكل III-6: مختلف امثالات الحلقات الكبيرة 14s
51	الشكل III-7: الامثال الأكثر استقرار للماكروليدات المتناظرة 14s
55	الشكل III-8: الهيكل الأساسي للماكروليدات المتناظرة ذات 14 ذرة

بالأجنبية	بالعربية	الرمز
deux dimensions	ثنائي البعد	2D
trois dimensions	ثلاثي الأبعاد	3D
méthode de calcul quantique pure	طريقة حساب كمية صرفة	ab-initio
Austen Méthode1	طريقة حساب نصف تجريبية	AM1
Complete Neglecting of Differentia Overlapping	إهمال تام للتداخل التفاضلي	CNDO
dynamique moléculaire	الديناميكا الجزيئية	DM
Extended Huckel theory	طريقة هيكل الموسعة	E.H.T
programme de calcul chimique	برنامج حسابي كيميائي	HyperChem
Intermediate Neglect of Differential Overlapping	الإهمال المتوسط للتداخل التفاضلي	INDO
Infra Rouge	الأشعة تحت الحمراء	IR
Monte-Carlo	مونت-كارلو	MC
Modified Neglect of Diatomic Overlap	إهمال تعديل التداخل ثنائي الذرة	MINDO
mécanique moléculaire	الميكانيكا الجزيئية	MM
champ de force d'Allinger	حقل قوة لAllinger	MM+
Mécanique Quantique	الميكانيكا الكوانتية	MQ
Paramétreriez Méthode number 3	طريقة حساب نصف تجريبية	PM3
Résonance Magnétique Nucléaire	الرنين النووي المغناطيسي	RMN
diffraction des rayons X	الاشعة السينية	RX
van der vaals	فاندر فالس	VdW

مقدمة عامة

مقدمة عامة

مصطلح المضاد الحيوي Anti Biotique هو مصطلح إغريقي بمعنى ضد الحياة. استعملت الكلمة لأول مرة من طرف العالم Vullemin سنة 1889م الذي عرفها بأنها الشروط التي تتوفر لكائن حي تمكنه من إبادة كائن حي آخر ليحتفظ هو بحياته ووجوده [1].

المضاد الحيوي هو كل مركب عضوي يتم إنتاجه بواسطة الكائنات الحية الدقيقة مثل البنسلين الناتج من فطر البنسيليوم، كما يحضر البعض الآخر مخبريا أو تجاريا [2]. وتستعمل هذه المضادات في معالجة الالتهابات الجرثومية أو الفطرية. وكان باستور (Pasteur) قد لاحظ تأثير هذه المضادات، وأثبتها الكسندر فليمنغ (Fleming Alexander) لأول مرة في عام 1928م، إلا أنه لم يستخدم علاجيا للإنسان إلا مع حلول عام 1941م، ثم تلا ذلك اكتشاف مضادات حيوية أخرى، و مازال البحث مستمرا لاكتشاف المزيد منها، وقد ساهمت المضادات شبه التركيبية (حيث الجزيء الأساسي معدل كيميائيا) في زيادة فعالية المواد الموجودة طبيعيا [3].

من بين العائلات التي تمثل قسما بالغ الأهمية من المضادات الحيوية، عائلة الماكروليدات. حيث تتجلى أهميتها البيولوجية في استعمالاتها الطبية الواسعة وفعاليتها المضادة للبكتيريا، فقد استعملت منذ زمن بعيد لمعالجة الإصابات التي تسببها الجراثيم موجبة الجرام Gram⁺.

إن الاستعمال المتتابع للمضادات الحيوية ينقص من فاعلية هذه الأخيرة اتجاه البكتيريا وهذا لأن البكتيريا تتعرف على المضاد الحيوي وتكتسب مناعة ضده، ولهذا جاءت فكرة إضافة مجموعات كيميائية للمضاد الحيوي مما يزيد من طول عمر فاعليته وتوسع مجالها [4].

وقد ارتأينا في هذا العمل أن ندرس المضادات الحيوية الماكروليدية ذات 14 ذرة ويعد الاريتروميسين الماكروليد الأساسي لها، وهو بديل جيد لعلاج المرضى المتحسين تجاه البنسلين، إلا أنه يواجه المقاومة البكتيرية، لذلك قام العلماء بتصنيع ماکروليدات أخرى من نفس الهيكل مثل الروكستروميسين (roxithromycin) و الكلاريثروميسين (Clarithromycine) لتحسين فاعليته.

إن البحث عن مضادات حيوية جديدة و تصنيعها أمر معقد ويستغرق الكثير من الوقت، لكن مع التطور الكبير والسريع لوسائل الإعلام الآلي خلال السنوات الأخيرة يمكن لأي كيميائي الآن القيام بدراسة شاملة ودقيقة للأنظمة الجزيئية باستخدام النمذجة الجزيئية، و تهدف للتصوير بالإعلام الآلي ورسم الجزيئات انطلاقا من معطيات بنيوية ومن ثم الحصول على معلومات حول الحركات الفعالة للجزيئات وطاقتهم والتنبؤ الكيفي بخصائص هذه الجزيئات.

و لمحاكاة الأنظمة الجزيئية تستخدم النمذجة الجزيئية وطرق الحساب النظرية مثل: الميكانيكا الكوانتية MQ (ab-initio أو شبه التجريبية)، الديناميكا الجزيئية DM و الميكانيكا الجزيئية MM. فالدراسات النظرية توجه نحو التصميم الجذري (Rational design) الذي يعني أن معرفة العلاقات

بين الخصائص الفيزيوكيميائية والبنية الجزيئية للمركبات المعروفة تسمح علميا بتصميم وتطوير جزيئات جديدة فعالة مع تنبؤ جيد [5، 6، 7].

و مع ظهور التنافس بين حجم الأنظمة الجزيئية وتطور أجهزة الكمبيوتر التي أصبحت أكثر قوة، وإنشاء المزيد من البرامج سهلة الاستخدام في السنوات الأخيرة مثل Linux ساعدت كثيرا في تطوير النمذجة الجزيئية [8]، حيث تظهر أهميتها بشكل أفضل في دراسة الجزيئات الكبيرة [7].

إن الهدف من هذا العمل هو المساهمة في تصميم مضادات حيوية ماكروليدية ذات 14 ذرة جديدة وفعالة، وقد قسمنا بحثنا هذا إلى:

✓ الجزء النظري، ويحتوي على فصلين:

• الفصل الأول:

يتضمن عموميات حول المضادات الحيوية الماكروليدية.

• الفصل الثاني:

تناولنا فيه طرق الحساب المستعملة في النمذجة الجزيئية.

✓ الجزء العملي، خصصناه للحسابات ومناقشة النتائج المتحصل عليها ويتضمن فصل واحد:

• الفصل الثالث:

وهو عبارة عن دراسة كمية وكيفية للحلقات اللاكتونية الكبيرة ذات 14 ذرة. كما تطرقنا لدراسة الأثر الذي ينتج عن ادخال مستبدل على الهيكل الأساسي للماكروليديات ذات 14 ذرة.

قائمة المراجع

بالعربية

- [1] سنيقرة موسى، تصنيع بعض مشتقات الأوكساسيلين ودراسة فعاليتها البيولوجية على بعض أنواع البكتريا، مذكرة لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء العضوية، جامعة ورقلة، 2008.
- [2] د. خالد أبو صلاح، الكيمياء الحيوية، مجلة العلوم التقنية، الرياض – السعودية، العدد التاسع محرم 1410 هـ / أوت 1989 م.
- [4] رشيدة زواري أحمد، دراسة البرامترات المحبة للماء و الكارهة للماء على السطح المشترك (محب للماء/كاره للماء) للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16 ذرة، مذكرة لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء، جامعة ورقلة، 2005.

بالأجنبية

- [3] B.s. Jayashree, A.R.Sahu, M . Srinivasa Murthy and K.N. venugopala, Asian J Chem , 19 (1), 73 (2007).
- [5] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chem.*, 2004, 14,27.
- [6] R. E. Taylor, Y. Chen, and A. Beatty , *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125,26.
- [7] P. D. Mosier and P. C. Jurs, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 2002, 42, 1460.
- [8] E . Derty, *J.Mol. Structur. (Theochem)*, (1999),459, 273.

الجزء النظري

حوصلة بيليوغرافية

الفصل الأول

عموميات حول المضادات الحيوية الماكروليدية

المضادات الحيوية هي كل مادة كيميائية منتجة من قبل الكائنات الحية، ولها القدرة على تثبيط أو إيقاف نمو البكتيريا وكائنات دقيقة أخرى [1]. لذلك تستخدم في علاج العديد من الأمراض التي تسببها البكتيريا، لكن كل مضاد حيوي لديه خصوصيته في التعامل مع الخلية البكتيرية وفي تأثيره على مستويات مختلفة في هذه الخلية بدلالة طبيعته وصيغته الكيميائية.

I. 1. لمحة عن المضادات الحيوية

رغم أن مفهوم المضاد الحيوي لم ينشأ إلا في القرن العشرين إلا أن استخدامها قد بدأ في الصين منذ أكثر من 2500 سنة، وكثيرا من الحضارات القديمة كالحضارة الفرعونية والحضارة الإغريقية قد استعملوا النباتات في علاج الكثير من الأمراض والعدوى دون التنبه إلى المادة الفعالة داخل النباتات، في ألمانيا عام 1909م طور بول أرليك (Paul Ehrlich) مضاد حيوي ضعيف المدى أسماه سالفرسان (Salvarsan) واستخدم في علاج السيلان الذي كان منتشرا بكثرة في هذه الفترة و كان الاكتشاف الحقيقي للمضادات الحيوية في إنجلترا عام 1928م بواسطة أليكسندر فليمينج (Alexander Fleming) حيث اكتشف البنسيلين وأثبت أن عفن *Penicillium notatum* ينتج مادة البنسلين القادرة على القضاء على بعض أنواع الجراثيم مثل: *Staphylococcus*. و بعد عشرة أعوام قام أرنست تشين وهاورد فلوري بتحضير نوع صافي من البنسلين وحصل الثلاثة على جائزة نوبل في الطب عام 1945م، ومنذ ذلك الوقت اكتشفت المئات من المضادات الحيوية، وتم التعرف عليها واستعمل بعضها في العلاج الداخلي للإنسان [2].

I. 1.1. تعريف المضادات الحيوية

استعملت الكلمة لأول مرة من طرف العالم Vullemin سنة 1889م الذي عرفها بأنها الظروف التي يمكن تحتها لكائن حي إبادة كائن حي آخر ليحتفظ هو بحياته ووجوده، ولا يختلف تعريف Vullemin لهذه الظاهرة كثيرا عن التعريف الحالي والذي ذكره Waksman سنة 1945م في أن هذه الظاهرة ترجع إلى إفراز مواد كيميائية ذات تأثير ضار بالميكروبات [3,4].

I. 2.1. مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية

إن أكثر الأشياء التي تجلب الإنتباه إلى عمل البكتيريا هي المقاومة نظرا لكونها المسؤولة عن نسبة الوفيات الناتجة عن الأمراض الوبائية، إضافة إلى الخسائر المادية للنظام الصحي للبلدان، ذلك أن الأمراض الوبائية تشكل أكبر مشكل صحي على وجه الأرض حتى الآن [5]. والإكثار من استعمال المضادات الحيوية لا يؤدي فقط إلى مجرد مقاومة البكتيريا لنفس المضاد الحيوي، بل يمتد الأمر ليشمل قائمة المضادات الحيوية من نفس الفئة أو المجموعة، وقد ساعد أطباء وعلماء العالم خلال الخمسين سنة الأخيرة على الاتساع التدريجي للمقاومة الجرثومية (la résistance microbienne) ففي كل مرة ينتج مضاد حيوي جديد فإن البكتيريا تتكيف معه بسرعة، ويستغرقون من سنتين إلى أربع سنوات لتطوير آليات جديدة للتخلص منها [6،7].

إن ظاهرة المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية هي مشكلة عالمية ليست مقصورة على مجتمع بعينه. و الاستعمال الواسع للمضادات الحيوية هو الذي يؤدي إلى ظهور المقاومة البكتيرية، وفي هذه الحالة يصبح المضاد الحيوي عديم الفائدة بالنسبة للبكتيريا المقاومة ولا يستطيع القضاء عليها [8]. أما العامل الثاني لظهور البكتيريا واكتسابها للمقاومة المتعددة هو استعمال المضادات الحيوية في الطب البيطري وفي التغذية الحيوانية. وفي هذه الأخيرة تستعمل المضادات الحيوية بتراكيز ضعيفة خلال فترات طويلة من أجل زيادة وزن الحيوان مما يسمح بتخفيض كلفة إنتاج اللحم [9]. وكذلك من أسباب ظهور المقاومة المتعددة، الاستعمال غير العلاجي للمضادات الحيوية لتسريع عملية النمو في قطاع الزراعة واستخدامها في إنتاج الأغذية الحيوانية [10].

I. 3.1. بعض الحلول الملموسة لمشكل المقاومة المتعددة (multirésistance)

- إتباع سياسة بسيطة وفعالة في مكافحة انتشار العدوى كالمحافظة على النظافة العامة.
- عدم الإفراط في استخدام المضادات الحيوية، و ينبغي أن تمتلك كل منشأة صحية برنامج لتنظيم إعطاء المضادات الحيوية ومشرف على استخدامها.
- تحديد دواعي الاستعمال لكل مضاد حيوي عقب استشارة الطبيب.
- ينصح باستخدام عدة أنواع مختلفة من المضادات الحيوية للوقاية والعلاج.

نحن إذن بحاجة ماسة إلى مضادات حيوية جديدة، لكن هذه الجزيئات الجديدة يجب أن تهاجم أهداف بكتيرية نشطة جديدة، ولذلك فإن مؤسسات التكنولوجيا الحيوية ومنذ بداية سنوات 1990م وهي تستغل الإمكانيات الأكثر حداثة للأحياء الجزيئية (biologie moléculaire) والكيمياء

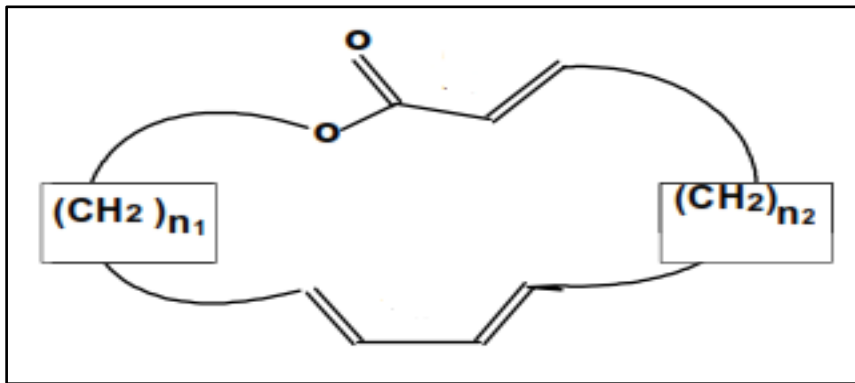
الحسابية (la chimie computationnelle) والكيمياء التركيبية (la chimie combinatoire) و الفيزيولوجيا (physiologie) وتقنيات جديدة..الخ، التي طورت بهدف تصنيع مضادات حيوية جديدة، وعليه تكمن أهمية مساهمة الكيميائيين في تقديم بنى جديدة (nouvelles structures) [6,7].

I. 2. المضادات الحيوية الماكروليدية

الماكروليديات هي فئة هامة من المضادات الحيوية الفعالة ضد البكتيريا المسببة للأمراض. وهي عادة تستخدم لعلاج التهابات الجهاز التنفسي، الالتهابات التناسلية وأمراض الجلد. واستخدمت الماكروليديات في الطب منذ ما يقارب 60 عاما وبقيت تحتل مكانة هامة باعتبارها مضادات حيوية جيدة بقدرة عالية وسمية منخفضة. الاريثروميسين A (l'Erythromycine A) هو أول ماکروليد تم عزله سنة 1952م من عملية تخمر (streptomes erythae)، ويعد من بين الماكروليديات الطبيعية الأكثر فعالية ضد العديد من البكتيريا موجبة الجرام Gram+ [11]. أما الجزيئات الأخرى الماكروليدية فاكتشفت بالتتابع وذلك باستخلاصها انطلاقا من عملية تخمر مختلف الأنواع streptomyces [6].

I. 1.2. البنية الكيميائية للماكروليديات

الماكروليديات عبارة عن حلقة ضخمة من اللاكتون (تحتوي على وظيفة لاكتونية) تتكون من ذرة أكسجين (O) موصولة من جهة بذرة كربون مشبعة (-CH₂-) ومجموعة (C = O) من جهة أخرى عادة ما تتألف الحلقة اللاكتونية من 14، 15 أو 16 ذرة، وهي النواة الأساسية المعتمد عليها في تصنيف الماكروليديات، يرتبط بالحلقة جزئ أو عدة جزيئات من السكر، وهذه العناصر البنوية هي التي تشرح الاختلافات الحقيقية بين الجزيئات والتي يأخذها الكيميائيون بعين الاعتبار عند تصنيع المشتقات [12].



الشكل I-1: البنية العامة لنوى الماكروليديات.

I. 2.2. الخصائص الفيزيوكيميائية للماكروليديات

كل الماكروليديات هي عبارة عن قواعد ضعيفة قليلة الذوبان في الماء وذائبة في الكحول ولها وزن جزيئي كبير [13]. وهي جزيئات في نفس الوقت تذوب في الدسم نسبيا (liposoluble) بسبب وجود عدة مجموعات كارهة للماء على مستوى الحلقات الكبيرة، وهذا ما يساعدها على الانتشار بسهولة من خلال الغشاء البكتيري [14].

I. 3.2. تصنيف الماكروليديات

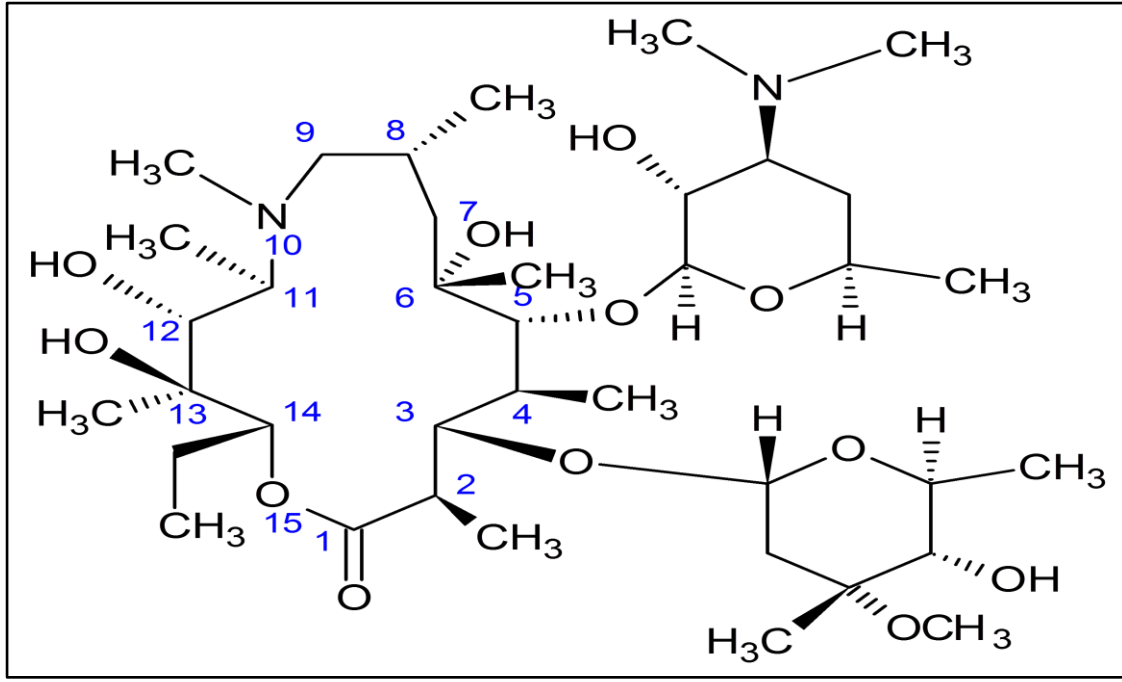
في العموم تصنّف المضادات الحيوية إلى عائلات، تحت عائلات و أفواج، حيث تملك كل منها خواص متقاربة أو متماثلة في: الطبيعة الكيميائية، آلية العمل على المستوى الجزيئي، نمط النشاط و الأصل... الخ.

أما بالنسبة لتصنيف الماكروليديات فلقد تم طرح عدة تصنيفات لها لعل أهمها وأكثرها بساطة التي تعتمد على البنية الكيميائية (النواة اللاكتونية) وكذا حسب الأصل، طبيعي أو مصنع، حيث نميز من ضمن المجموعات المستعملة علاجيا مجموعتين للماكروليديات [15]:

أ) مجموعة ذات حلقة لاكتونية كبيرة ب 14 و 15 ذرة

تحتوي هذه المجموعة على جزيئات ب 14 ذرة (الشكل I - 2) أو 15 ذرة في الحلقة الكبيرة (الشكل I-3).

- المركب الأساسي لهذه المجموعة هو الأريثروميسين Erythromycine.
- السكر الأميني متموضع على C5 للحلقة الكبيرة ويدعى (desosamine).
- السكر الطبيعي متموضع على C3 و يدعى (cladinose).
- الاريتروميسين يملك وظيفة سيتونية (C=O) في الموضع C9 للحلقة الكبيرة، أما الماكروليديات الأخرى من نفس العائلة لا تملك هذه الوظيفة باستثناء الكلاريتروميسين (clarithromycine) والفلوريتروميسين (Flurithromycine).

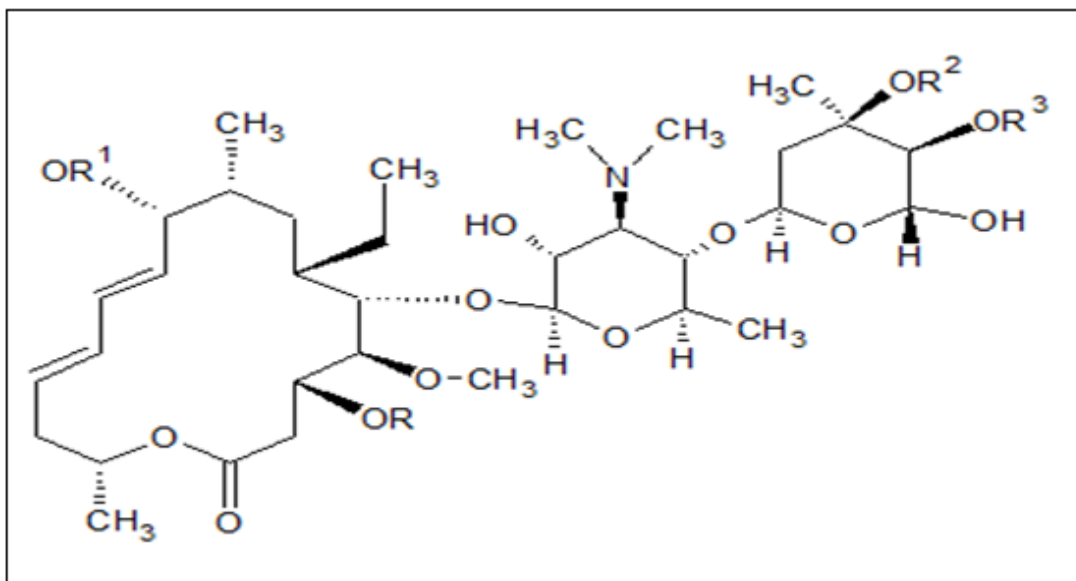


الشكل 3-1: يمثل بنية الماكروليدات ذات 15 ذرة (Azithromycin).

(ب) مجموعة ذات حلقة لاكتونية كبيرة ب 16 ذرة

تحتوي جزيئات هذه المجموعة على 16 ذرة في الحلقة (الشكل 4-1)، المركب الأساسي لها هو السبيراميسين (Spiramycin).

- لا تحتوي على وظيفة سيتونية (C=O) في الحلقة باستثناء التيلوزين (tylosine).
- السكر الأميني متموضع على ذرة الكربون C5 للحلقة الكبيرة (desosamine).
- السكر الطبيعي cladinose ليس مرتبط مباشرة بالحلقة بل مرتبط ب desosamine.
- تحتوي على جزيئات عديدة مستعملة عالميا مثل الجوزاميسين والروكيتاميسين (Rokitamycin) والميوكاميسين (la miocamycin).



حلقة لاكتون ذات 16 ذرة	R	R ₁	R ₂	R ₃
Spiramycine	H	forosamine	H	H
Leucomycine A5	H	H	COCH ₂ CH ₃	H
Josamycine	COCH ₃	H	H	COCH ₂ CH(CH ₃) ₂
Miocamycine	COCH ₂ CH ₃	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₂ CH ₃
Midécamycine	COCH ₂ CH ₃	H	H	COCH ₂ H ₃
Rokitamycine	H	H	COCH ₂ CH ₃	CO(CH ₂) ₂ CH ₃

الشكل 4-1: يمثل بنية الماكروليديات ذات 16 ذرة.

I. 4.2. طيف النشاط (Spectre d'activité)

الماكروليديات لها طيف نشاط فعال ضد البكتيريا موجبة الجرام G^+ (المكورات العنقودية (Staphylococcus aureus)، المكورات السبحية، العقدية الرئوية (Strept Pneumonia) المقيحة S (pyogenes S)، المكورات المعوية (Enterococcus sp))، وبعض البكتيريا سالبة الجرام G^- (النييسيرية البنية Neisseria gonorrhoeae، Haemophilus influenzae و البورديتيلة (pertussis Bordetella)).

الماكروليديات فعالة أيضا ضد ميكو بكتيريا، الميكوبلازما، اللوليبات وكائنات أخرى. الاريتروميسين لديه نشاط ضد المكورات موجبة الجرام وبعض الكائنات الحية سالبة الجرام (مثل M، B، pertussis. الرئوية و L . المستروحة).

الكلاريثروميسين فعال ضد الجراثيم موجبة الجرام $Gram^+$ أكثر من الاريتروميسين والأزيتروميسين وخاصة ضد التهاب البلعوم، التهاب اللوزتين بسبب العقديّة المقيحة والمكورات الرئوية، كما أن الكلاريثروميسين له نشاط ضعيف ضد المستدمية النزلية عكس الأزيتروميسين.

روكسثروميسين (Roxithromycin) لديه طيف نشاط أكبر مقارنة مع الاريتروميسين ضد الموراكسيلة النزلية، التهاب الجيوب الأنفية الفكي الحاد والتهاب الأذن الوسطى الحاد بسبب المستدمية النزلية، وغيرها من الفطريات غير النمطية [16].

I. 5.2. آلية العمل

تنشط الماكروليديات نمو البكتيريا وذلك بمنع التصنيع الحيوي لبروتينات الخلية وأحماضها النووية أو تقتلها تماما وذلك بمنع تكوين جدار الخلية أو غشاءها السيتوبلازمي (cytoplasm) ويكون المضاد الحيوي مثبت للنمو بتركيز أقل وقاتل بتركيز أعلى. وقد يكون مفعول المضاد على الغلاف الخارجي للميكروب (Cell Wall)، أو الغلاف الداخلي (Membrane Cell)، أو يعمل على مستوى الخلية لإيقاف تصنيع البروتين (Protein Synthesis).

(1) منع تكوين جدار الخلية: تحاط خلايا البكتيريا بغشاء يحيط به جدار صلب، يمنع انشقاق الخلية وفتحها، وتدمر مركبات البنسلين و بعض المضادات الحيوية الأخرى الأحياء المجهرية، بإعاقة تكوين هذا الجدار، أما خلايا الانسان فهي ليست بحاجة إليه ولذلك فإن هذه المضادات الحيوية لا تتلفها.

(2) تصدع غشاء الخلية: تقوم بعض المضادات الحيوية مثل: Nystamin و Amphotéricine B بصدع الغشاء الخلوي لبعض الأحياء المجهرية، الذي يتحكم في حركة المواد الداخلة والخارجة من الخلية، وقد يؤدي هذا التصدع إلى خروج المغذيات الحيوية من الخلية أو دخول المواد السامة التي تدمر الخلية.

(3) اضطراب العمليات الكيميائية: تنتج جميع الخلايا البروتينات والأحماض النووية وهي ضرورية لحياة أي كائن حي، وتعمل بعض المضادات الحيوية على مكافحة البكتيريا بتداخلها مع العمليات الكيميائية التي تنتج بواسطتها هذه المواد [8].

I. 6.2. الحركة الصيدلانية

تنتشر الماكروليديات في المخاط الهضمي وتنتشر في معظم الأنسجة والبالعات، و تطرح عن طريق الصفراء وتفرز أيضا عن طريق البول و 3/1 دون تغيير في البول والصفراء، كما تطرح عن طريق اللعاب والحليب [17].

I. 7.2. دواعي استعمال الماكروليديات

- تستعمل الماكروليديات خصوصا الأريترومييسين والكلاريترومييسين كبديل لعلاج المرضى المتحسسين اتجاه البنسلين في علاج العديد من البكتيريا موجبة الجرام بما في ذلك المكورات السبحية، المكورات العنقودية، كلوستريديوم، الوتدية، الليستيريا، المستدمية، النيسيرية السحائية، moxicele [18].
- علاج الأمراض المعتدلة والحادة التي تسببها بكتيريا (legionella) [8].
- الأزيترومييسين يستعمل في علاج التهاب المجاري التنفسية، التهاب الرئة، الأذن والجلد [19].
- يستعمل الكلايترومييسين لعلاج التهاب السحايا.
- الأريترومييسين يستعمل ضد المكورات السيلانية والمكورات السماتية.
- التتراسكلين يستخدم ضد جرثومة الكوليرا، موجبة الاصبغ.
- الميديكاميسين (midcamycin) يستعمل ضد المكورات العقدية، العنقودية والعقديات الرئوية.
- التليترومييسين (telitromycin) فعال ضد الرئوية s، والجيوب الأنفية [20].
- يستعمل السبيراميسين لعلاج (toxoplasmosis) وهو مرض خطير يصيب الجنين [8].
- يستعمل الميوكاميسين (Mioamycin) في علاج التهابات اللثة وكذلك يستعمل كمضاد للوقاية في جراحة الأسنان.
- التتراسكلين (Tetracycline) يستعمل في علاج المكورات السيلانية، السماتية، جرثومة الكوليرا وجرثومة الحمى المموجة، ويستعمل أيضا في علاج الراكيتسيا، ميكروب ميكوبلازما و ميكروب الكلاميديا التي تسبب مرض التراكوما في العيون.

I. 8.2. آثار غير مرغوبة

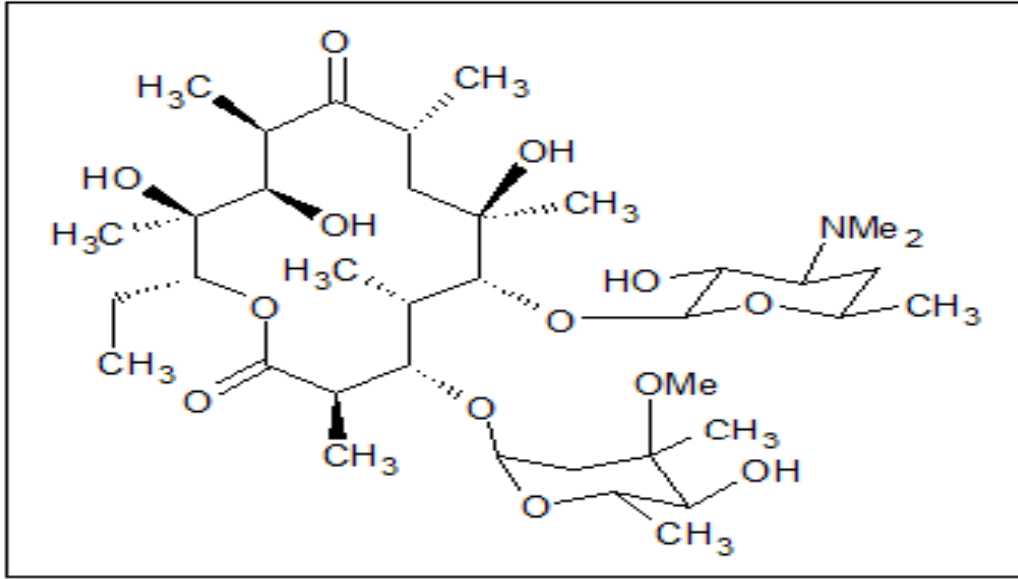
على الرغم من أن المضادات الحيوية تعتبر عموماً آمنة، إلا أنها ارتبطت بسلسلة واسعة من الآثار الضارة وأكثرها شيوعاً هي الإسهال، التهاب الجلد، القيء الشديد، الغثيان، ضيق في التنفس، الحساسية، الحمى و ألم في المعدة.

I. 3. دراسة بعض الماكر وليدات ذات 14 ذرة**I. 1.3. الأريترومييسين (Erythromycine)**

الأريترومييسين هو أول مضاد حيوي ماكروليدي تم عزله سنة 1952م، ويتم إنتاجه من طرف *Streptomyces erythreus*، وهو عبارة عن حلقة لآكتون مكونة من 14 ذرة مرتبطة بها جزيئين من السكر (سكر طبيعي *cladinose* وسكر أميني *desosamine*) (الشكل I-5). ويعتبر الأريترومييسين من المضادات الحيوية الأكثر انتشاراً و أماناً للاستعمال [21].

I. 1.1.3. استعماله

يستعمل الأريترومييسين ضد المكورات موجبة الجرام ومنها: السبقيات المقيحة، المكورات الرئوية، المكورات العنقودية و المكورات السيلانية. و يستخدم أيضاً في علاج أمراض الجهاز التنفسي، الأمراض الجلدية و التهابات الأنسجة الرخوة التي تسببها البكتيريا. و يستعمل في علاج معظم أنواع الالتهابات التي تسببها المكورات العنقودية في الرئة، العظام، بطانة القلب، أغشية الدماغ و العمليات الجراحية، كذلك يستعمل لعلاج التهاب الحنجرة، اللوزتين، الحمى القرمزية و التهاب الرئة الناتج عن المكورات الرئوية، الميكوبلازما و الكلاميديا [22].



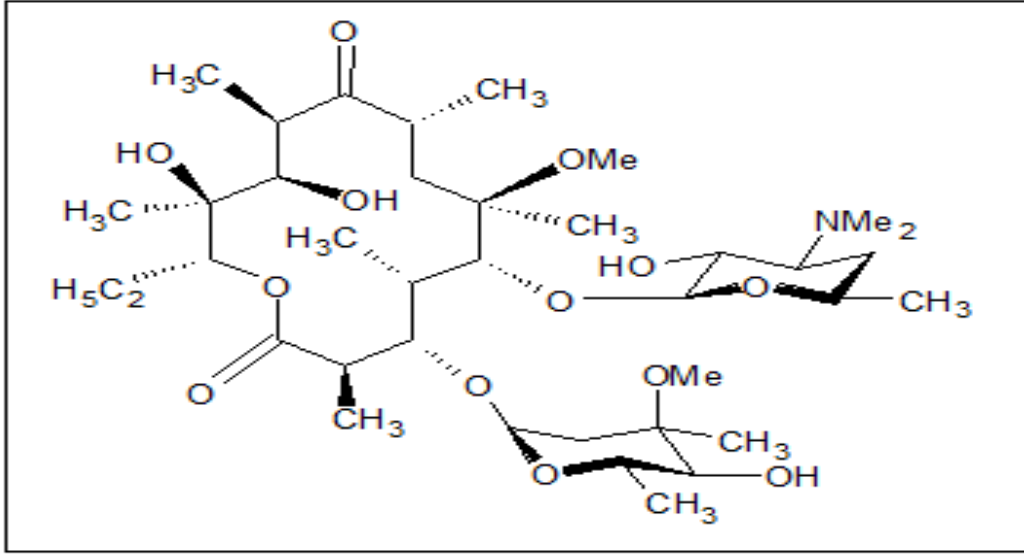
الشكل 5-I: بنية الإريثروميسين.

I. 2.3 الكلاريثروميسين (Clarithromycin)

الكلاريثروميسين (6-O-méthyl erythromycine) هو عبارة عن ماکروليد يحتوي على حلقة أكتون-14 انتج في عام 1970م، الكلاريثروميسين له نفس بنية الاريتروميسين، الفرق الوحيد هو استبدال الهيدروكسيل OH في الموضع C6 بالميثوكسي (méthoxy) (الشكل 6-I). يستخدم الكلاريثروميسين كبديل للبنسلين في حالة الحساسية اتجاه البنسلين. وهو حمض مستقر و يمكن أخذه عن طريق الفم، ولهذا فهو يمتص بسهولة و ينتشر في معظم الأنسجة و البلعوم، و نجد تركيز الكلاريثروميسين في الأنسجة 10 أضعاف التركيز في البلازما و التركيز الأعلى في الكبد و أنسجة الرئة [23].

I. 1.2.3 استعماله

يستعمل الكلاريثروميسين في علاج إلتهاب البلعوم، إلتهاب اللوزتين بسبب العقدية المقيحة، إلتهاب الجيوب الأنفية الحاد بسبب المستدمية النزلية، التفاقم البكتيري من إلتهاب الشعب الهوائية المزمن بسبب المستدمية النزلية، العقدية الرئوية أو الكلاميديا الرئوية غير المعقدة، إلتهابات الجلد بسبب المكورات العنقودية الذهبية و إلتهاب الأذن الحاد والمزمن بسبب المستدمية النزلية [22].



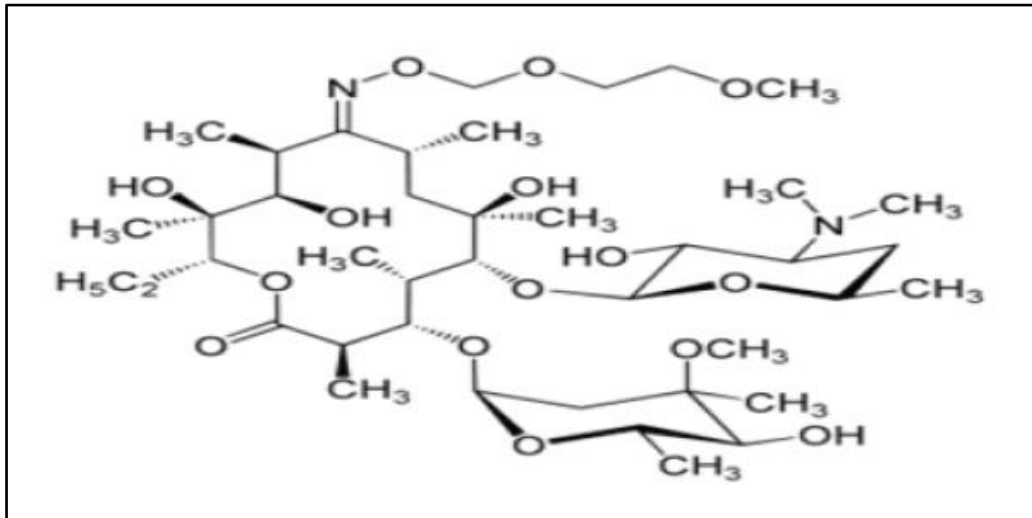
الشكل 6-I: بنية الكلاريثروميسين.

I. 3.3. الروكستروميسين (Roxithromycin)

هو مضاد حيوي ماكروليدي شبه مصنع مشتق من الأريثروميسين والذي يحتوي على نفس الحلقة لآكتون 14 ومثابه له في التركيب الكيميائي وآلية العمل. وبنيته موضحة في (الشكل 7-I).

I. 1.3.3. استعماله

يستعمل الروكستروميسين (Roxithromycin) لإلتهابات الجهاز التنفسي والربو، إلتهابات الجلد، إلتهابات الأنسجة الرخوة، الإلتهابات التناسلية، إلتهابات اللثة، العدوى البكتيرية المرتبطة بالمعدة والقرحة المعوية. ويتم امتصاص الروكستروميسين في المسالك المعوية المعوية [23].



الشكل 7-I: بنية الروكستروميسين.

جدول I-1: التسمية والجرعة المستعملة لبعض الماكروليديات ذات 14 ذرة [22].

الجرعة في 24 ساعة	طريقة الاستهلاك	الاسم التجاري	الاسم الكيميائي
E :30 à50 mg/Kg/j A :2-3g/j A: 500mg/j en 2prises E: 50 mg/kg/j	فموي	Abboticine Erycoci Erythrocin, Eryphar Propiocine 500,Ery500 -Egéry,Logécine250 Pédiazole	Erythromycine (ErythromycineA)
A: 500 à1000 mg/j En 2 prises	فموي	Zéclar 250,500 Naxy 250,500	Clarithromycine
A :300 mg/j en 2 prises E :5-8 mg/kg/j	فموي	Ruled 150 Clamid 150	Roxithromycine
A :500 mg/j en 1 prises 5 g	فموي	Dynabac 250	Dirithromycine
A,E>12 ans: 800 mg/j en 1 prises	فموي	Ketek	Télithromycine

في ختام هذا الفصل نكون قد تعرفنا على المضادات الحيوية بصفة عامة، و بصفة خاصة المضادات الحيوية الماكروليدية، والتي تشمل الماكروليديات ذات 14 ذرة، وسنتطرق في الفصل الموالي إلى دراسة الطرق المستخدمة في الحساب لتحديد البنية الكيميائية للجزيئات.

قائمة المراجع

بالعربية

- [1] نجم الدين الشرابي، منير هيكل، زيادة أبو لبد، أساسيات الأحياء الدقيقة، جامعة دمشق، 1987.
- [2] العابد إبراهيم، دراسة الفعالية المضادة للبكتيريا والمضادة للأكسدة لمستخلص القلويدات الخام لنبات الضمران *Tragranum nudatum*، مذكرة لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء، جامعة ورقلة، 2009.
- [3] تامة نورالدين، تحضير ودراسة التفاعلية الكيميائية لمشتقات الألكيليدين بيتونوليد وفعاليتيه البيولوجية، مذكرة لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء، جامعة ورقلة، 2007.
- [5] سنيقرة موسى، تصنيع بعض مشتقات الألكاسيلين ودراسة فعاليتها البيولوجية على بعض أنواع البكتيريا، مذكرة لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء العضوية، جامعة ورقلة، 2008.
- [6] رشيدة زواري أحمد، دراسة البرامترات المحبة للماء و الكارهة للماء على السطح المشترك (محب للماء/كاره للماء) للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16 ذرة، مذكرة لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء، جامعة ورقلة، 2005.
- [8] فتحي عواد، المضادات الحيوية، 2009/04/14.
- [15] حشيفة سناء، دراسة كمية وكيفية للحلقات الكبيرة ذات 16 ذرة للمضادات الحيوية الماكروليدية، مذكرة تخرج لنيل شهادة ماستر أكاديمي في كيمياء، جامعة الوادي، 2015.

بالأجنبية

- [4] Ericsson .H .M. O Sherris .J .C. (1971). Antibiotic Sensitivity Testing. Report of an International Collaborative Study.-Actes. path. Microbiol. Scand, B Suppl.
- [7] J . Acar, La Recherche,1998,314,50.
- [9] P . Edder, A. Cominoli Et C. Corvi, *Mitt. Lebensm.* 2000,91,172.
- [10] Larson E (2007). "Community Factors In The Development Of Antibiotic Resistance." *Annu Rev Public Health* 28: 435–447.
- [11] K. Kannan And A. S. Mankin, Center For Pharmaceutical Biotechnology, University Of Illinois At Chicago, Chicago, Illinois .Ann. N.Y. Acad. Sci. ISSN 0077-8923.
- [12] Pharmamotion. Author: Gary Kaiser. The Community College of Baltimore County. Retrieved on July 31, 2009.
- [13] M. Neuman, 'Vade-Mecum des antibiotiques et agents chimiotherapiques anti-infectieux'' *Maloine S.A.Editeur.Paris.*1979.
- [14] F. Van Bambeke, J. Verhaegen, D. Tyteca, R. Auckenthaler et P.M.

- Tulkens, *louv.med*, 2000,119, 259.
- [16] I. A, I. A, Maffia P, Sautebin L, Rombolà L, Carnuccio R, Iuvone T, D'Acquisto F, Di Rosa M. *Exp Ther*. 2000 Jan;292(1):156-63.
- [17] <http://en.wikipedia.org/wiki/Telithromycin>
- [18] Jerry M .Zuckerman,MD a ,b, F.Qamar,MDb, Bartholomew R.Bono, MD a, b *Infect Dis Clin N Am* 23 (2009) 997–1026.
- [19] *Structure*, Vol. 11, 329–338, March, 2003, 2003 Elsevier Science Ltd. All rights reserved. PII S0969-2126(03)00022-4
- [20] Copyright 1996-2012 Cerner Multum, Inc. Version: 4.01. Revision Date2011-08-30.
- [21] Macrolides – Ketolides Review 03/25/2010.
- [22] A. Cherrad, Evaluation Critique De La Prescription Des Antibiotiques Dans L'angine Etude Prospective Menée Au Centre De Santé Hay El Hassani A Casablanca (Maroc), thèse de Docteur En Pharmacie, Université Casablanca (Maroc) , 2007.
- [23] J. M. Zuckerman, *Infect Dis Clin N Am* 18 (2004) 621–649.

الفصل الثاني
طرق الحساب

مع قدوم الطرق النظرية للحساب الأكثر فالأكثر تقدماً، ووسائل الحساب الأكثر سهولة، تعد الكيمياء الحاسوبية (la chimie informatique) الآن الأداة الأكثر استعمالاً في الصناعة وفي الوسط الأكاديمي.

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

II. 1. وصف المنهجية

النمذجة الجزيئية هي مصطلح عام يجمع تقنيات مختلفة للوصف الجزيئي [3]. قديماً وبسبب أجهزة الكمبيوتر الأقل طاقة كانت النمذجة الجزيئية تسمح فقط بدراسة الجزيئات الصغيرة، أما الآن و مع تطور الأجهزة أصبحت تدرس جزيئات تحتوي على ذرات أكثر. وتستخدم الكيمياء الحاسوبية لحساب وعرض ومحاكاة وتحليل وتجميع خصائص الجزيئات [4]، كما تسمح أيضاً بتحديد بنية وطاقة الجزيئات.

II. 1.1. مقارنة مختصرة لطرق تحديد البنية الكيميائية للجزيئات

توجد العديد من التقنيات الطيفية التي تستعمل إما مجتمعة أو منفصلة للحصول على معلومات بنيوية حول البنية المجهولة، فتفسير طيف الأشعة IR يعلمنا بوجود أو غياب مجاميع وظيفية نشطة ونحدد عدد وطبيعة ومحيط ذرات الهيدروجين لجزيء ما من طيف RMN، وطيف الكتلة يزودنا بمعلومات حول الكتلة المولية والصيغة الجزيئية ووضعية المجاميع داخل الجزيء، والأطياف الإلكترونية تعطي معلومات حول البنية الإلكترونية للجزيئات [5].

ومن بين الطرق التجريبية غير الطيفية، الإنعراج (la diffraction) بواسطة الأشعة السينية (RX) وهي الأكثر استعمالاً لأنها توفر جميع المعطيات الهندسية للجزيء [6]. وتستخدم الطرق النظرية لمعرفة البنية ثلاثية الأبعاد والخصائص الفيزيائية والكيميائية لها.

من بين الطرق الكمية الأكثر بساطة:

- طريقة هيكل (Huckel) البسيطة والموسعة (E.H.T).
- الطرق نصف التجريبية (مثل: CNDO، MNDO، INDO، MINDO وطريقة PM3).

الطرق الكمية الأكثر تطورا: ab-initio التي تهتم بكل الإلكترونات ولكنها تعاني من بعض الحدود المعينة و يستغرق الحساب بها وقتا طويلا [7]. ومع هذا يهتم الصناع بهذه الطريقة لأنها تستغرق وقتا أقل بالمقارنة مع بقية الطرق الأخرى [8].

II. 2. شرح طرق الحساب

II. 1.2. الميكانيكا الجزيئية

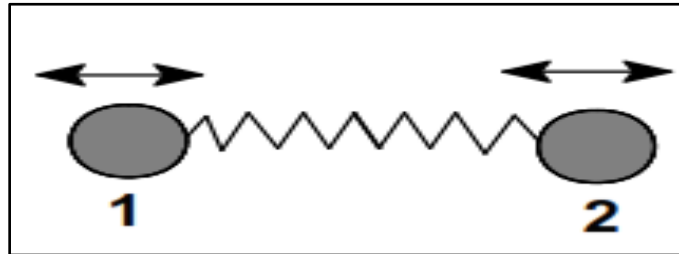
الميكانيكا الجزيئية هي طريقة حساب تسمى بحقل القوة، وهي عبارة عن نموذج رياضي يرتكز على المبادئ الأساسية لمطيافية الإهتزاز، حيث أن قيمة الطاقة الكامنة التي تميز الطاقة الفراغية لجزيء ما تتعلق بحقل القوة المعتمد. ويعبر عنها بشكل مجموع إسهامات ثنائية الأبعاد (2D) مع فرق البنية بالنسبة للتوابت المتحولة المرجعية (طول الرابطة و زاوية التكافؤ)، وكذلك مجموع إسهامات ثلاثية الأبعاد (3D).

تجريبيا حقل القوة يستند على الميكانيكا الكلاسيكية، وعلى فرضية أساسية وهي أن الطاقة الكلية (الفراغية الدنيا) تحسب من مجموع الإسهامات المتمثلة على التوالي في طاقة: الإستطالة، المرونة، الفتل، فاندرفالس وطاقة الكهرباء الساكنة [10,9,1]:

$$E(\text{stérique})=E(\text{totale})=E(L)+ E(\theta) +E(\varphi) +E(\text{vdw}) +E(e) ,\dots \dots \dots (\text{II-1})$$

II. 1.1.2. طاقة الإستطالة (Energie d élongation)

تحديد طاقة الإستطالة يعتمد على الاختلاف في طول الروابط r لأنها غالبا ما تخضع للتمدد أو التقلص [4].



الشكل II-1: تمدد وتقلص بين ذرتين.

ونعبر عن طاقة الإستطالة بالشكل التالي:

$$E(r) = 1/2 [K_r (r-r_0)^2] \dots\dots\dots(II-2)$$

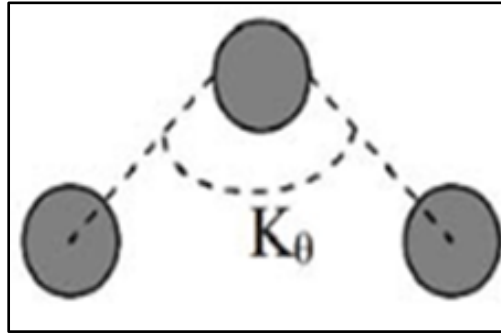
K_r : ثابت الإستطالة (ثابت هوك).

r_0 : طول الرابطة المرجعية.

r : طول الرابطة في النموذج.

II .2.1.2 طاقة المرونة (Energie de flexion)

تحدد طاقة المرونة بعد التغير في الزاوية θ بين رابطتين متجاورتين بينهما θ_0 .



الشكل II-2: تشوه زاوية التكافؤ.

$$E(\theta) = 1/2 [K_\theta (\theta - \theta_0)^2] \dots\dots\dots(II-3)$$

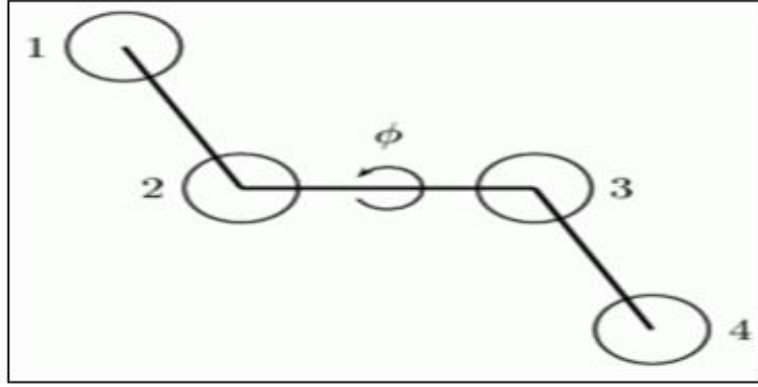
K_θ : ثابت المرونة.

θ_0 : زاوية التكافؤ المرجعية.

θ : زاوية التكافؤ في الجزيء.

II .3.1.2 طاقة الفتل (Energie de torsion)

تحدد طاقة الفتل بعد دوران جزء من الجزيء حول الرابطة.



الشكل II-3: زاوية الفتل لجزيء من 4 ذرات 1-2-3-4.

$$E(\phi) = 1/2 V_1 (1+\cos\phi) + 1/2 V_2 (1-\cos 2\phi) + 1/2 V_3 (1+\cos 3\phi) \dots \dots \dots (II-4)$$

الزاوية الزوجية (φ) تحدد الفتل حول الرابطة (2-3)، V1، V2 و V3 هي ثوابت الجهد لطاقة الفتل.

II. 4.1.2. طاقة فاندرفالس (van der waals)

هي قوة جاذبة تلعب دورا جوهريا في التفاعل بين الجزيئات [11]، تتعلق طاقة فاندرفالس بالذرات غير المرتبطة فيما بينها وغير مرتبطة بالذرة المشتركة، وهي تتركب من جزئين، واحد دافع والآخر جاذب ويعبر عنها بالمعادلة التالية:

$$E(vdw) = \epsilon^* [-C_1(r^*/r)^6 + C_2 \exp(-C_3(r/r^*))] \dots \dots \dots (II-5)$$

ε*: ثابت متحول (paramètre) للطاقة التي تختص بعمق بئر جهد المسافة.

r*: مجموع الأشعة ل VdW الذرات المتفاعلة فيما بينها.

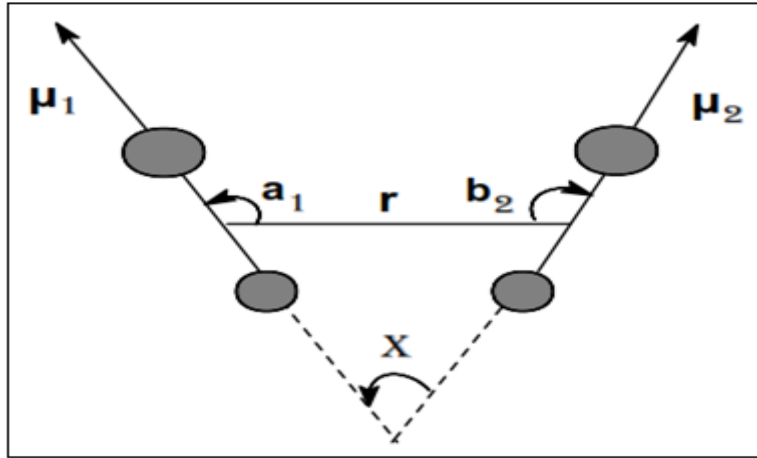
r: المسافة المشتركة بين الذرات.

C1، C2 و C3 ثوابت الحقل.

II. 5.1.2. الطاقة الكهربائية الساكنة (Energie électrostatique)

يمكن لتدخلات الكهرباء الساكنة في بعض الحالات أن تأخذ أهمية معتبرة خصوصا في حالة الجزيئات الحاوية على ذرتين أو أكثر مختلفة عن الكربون (hétéroatomes) [1،12]، واقترحت كذلك من أجل

الهيدروكربونات (hydrocarbure) حيث يمكن وصفها انطلاقاً من الشحنات الذرية أو العزوم ثنائية القطب لكل رابطة.



الشكل II-4: التفاعل الكهربائي بين ذرتين.

✓ الحالة الأولى:

$$E(e) = \sum q_1 q_2 / D d_{12} \dots \dots \dots (II-6)$$

حيث:

D: ثابت العزل الكهربائي في وضع التوازن.

q₁، q₂: الشحنات الذرية للذرات 1، 2.

d₁₂: المسافة المشتركة بين الذرات.

✓ الحالة الثانية:

$$E(e) = \mu_1 \mu_2 (\cos x - 3 \cos a_1 \cdot \cos b_2) / D \cdot r_{12}^3 \dots \dots \dots (II-7)$$

حيث:

r: المسافة بين أوساط الرابطين.

μ₁، μ₂: عزوم ثنائية القطب للرابطين.

x: الزاوية بين اتجاه عزمين.

a_1, b_2 : الزاوية المتشكلة على التوالي بين r, μ_1 و r, μ_2 .

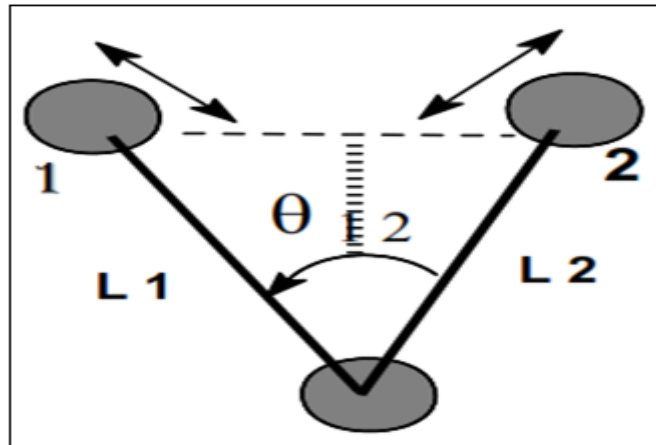
II. 6.1.2. إضافة الحدود المتداخلة (Adjonction des termes croisés)

مجموعة حدود الطاقة إلى حد الآن هي الحركات البسيطة للذرات في الجزيء، من أجل الأخذ في الحسبان التأثيرات المتداخلة بين حركتين غير مستقلتين، ومن المعتاد إضافة حد ثاني أو أكثر من الحدود المكملة للتدخلات [12، 13].

والمعادلات الأكثر شيوعا هي:

• حد الاستطالة – مرونة (Elongation-flexion) $E(L, \theta)$

$$E(L, \theta) = Klf(L - L_0)(\theta - \theta_0) \dots \dots \dots (II-8)$$



الشكل II-5: التداخل بين ذرتين في الجزيء.

• حد مرونة – فتل (flexion – torsion):

$$E(\varphi) = Kft(\theta - \theta_0)(\varphi - \varphi_0) \dots \dots \dots (II-9)$$

II. 2.2. الديناميكا الجزيئية (Dynamique moléculaire)

الديناميكا الجزيئية هي طريقة تستخدم لدراسة حركة الذرات والجزيئات [4]. وتستعمل أيضا من أجل البحث الامتثالي، ومن أجل تصفية الامتثالات المتحصل عليها بواسطة الأشعة السينية [5].

II. 1.2.2. مبادئ الديناميكا الجزيئية

تستعمل الديناميكا الجزيئية قانون نيوتن الثاني لوصف حركة الجزيء بدلالة الزمن [4]. وفي الديناميكا الجزيئية نحاول محاكاة الحركات داخل الجزيئات التي يمكن أن نصورها مباشرة في الزمن الحقيقي، (هذه الحركات قابلة للمرور إلى أدنى طاقة، إذا كانت هذه الطاقة تزود النظام بقوة مرتفعة بقدر كاف فإنها يمكن أن تخترق حواجز طاغوية مهمة) [1].

حقول القوة هي نفسها المستعملة في طرق التقليل، وتحسب القوى انطلاقاً من الطاقة الكامنة، وتستخدم لحل معادلات نيوتن لتوجيه حركات النظام.

الفائدة الأهم للديناميكا الجزيئية هي أنها تؤدي إلى تمثيلات أقل اعتماداً على البنية الابتدائية من تلك المتحصل عليها بواسطة الميكانيكا الجزيئية.

منذ سنة 1990م ظهرت إمكانيات معلوماتية أكثر فعالية تسمح بتوسيع طرق الحساب في الديناميكا الجزيئية [1].

تحاكي الديناميكا الجزيئية الحركات اللآنية للنظام الجزيئي، ولهذا فإن كل ذرة تعامل كجسيمة تخضع لقانون فعل الكتلة لنيوتن.

$$\sum \vec{F}_i = m_i \vec{a}_i \dots \dots \dots (II-10)$$

حيث:

\vec{F}_i : شعاع القوة للذرة i.

m_i : كتلة الذرة i.

\vec{a}_i : شعاع التسارع للذرة i.

التكاملات المتتالية لهذه المعادلة بدلالة الزمن تؤدي إلى معادلة مسار الذرة.

الديناميكا الجزيئية لها أيضاً استعمال قوي في وصف وتعيين نوع الحركات المفضلة، وهي أيضاً جيدة مع الجزيئات الصغيرة والكبيرة.

محاكاة الديناميكا الجزيئية تدخل البعد الزمني في دراسة الجزيئات، هذا التحرك الزمني لجزيء توصف بحل معادلات الحركة لنيوتن [14]. تغير الذرات موقعها الفضائي مع تغير الزمن، هذه التغيرات تتأثر بالطاقة الحركية للذرة ($1/2K_B T_0$) لكل درجة حرارة، إذا كانت المحاكاة محققة في درجة حرارة T_0 ، كل ذرة i لها شعاع موضع X_i وكتلة m_i وتتعرض لتسارع a_i ، تكون محصلة القوى المطبقة عليها من قبل الذرات المجاورة حسب قانون نيوتن كالتالي:

$$\vec{\Sigma F} = m \vec{a} = m \frac{d\vec{v}}{dt} = m d^2 \vec{r} / dt^2 \dots \dots \dots (II-11)$$

m : الكتلة.

\vec{a} : شعاع التسارع.

t : الزمن.

\vec{r} : شعاع الموضع للذرة.

$$\vec{F}_i = dv / dx_i \dots \dots \dots (II-12)$$

v : الطاقة الكامنة للنظام، يتم احتساب مجموعها باستخدام تقنية الميكانيكا الجزيئية.

إذن يمكن مكاملة معادلات الحركة للحصول على معادلة مسار كل ذرة بدلالة الزمن، من أجل هذا نستعمل خوارزمية الضبط من الدرجة الثانية ل Verlet (سلاسل تايلور)، ويمكن التأكد من صلاحية هذه الطريقة من القانون العام الثالث للترموديناميكا الخاص بالطاقة الكلية للنظام المحفوظة خلال المحاكاة [1].

المحاكاة في الديناميكا الجزيئية (DM) عموما يمكن أن تكون محققة في الفراغ أو في محلول وكلما كان الزمن أقصر تكون المحاكاة أطول، والزمن المستعمل عادة للمحاكاة من 20-30 ps ($1ps=10^{-12}s$) [2].

II. 2.2.2. استعمال الديناميكا الجزيئية

التطبيقات الهامة للديناميكا الجزيئية هي تحليل الأشكال النظامية لإهتزاز على طول المسار، كما تستعمل في تقليل الطاقة وتدقيق البنى ثلاثية الأبعاد (3D) من المعطيات البلورية أو RMN [15].

في الحقيقة هناك بعض المشاكل العميقة لديناميكا الجزيئية وهي عدم تلاؤم السلم الزمني للظاهرة الفيزيائية الملاحظة مع قابلية المحاكاة بواسطة التكنولوجيا الحالية، وهناك اجتهادات كثيرة من أجل إطالة المحاكاة الديناميكية الجزيئية.

استراتيجية الديناميكا الجزيئية هي دراسة الحركات الديناميكية الجزيئية مثل: طريقة مونتي كارلو (MC)، وتعتمد هذه الطريقة على التموضع العشوائي للذرات لإنتاج امتثالات جديدة متعاقبة لا تمثل مسار متعلق بالزمن، بل تمثل فضاء امتثالي متناسب مع الطاقة الحرارية المعطاة.

تقوم الديناميكا الجزيئية بحل المعادلات الحركية للجزيء وتصف مساره، وتدرس الخصائص المتعلقة بالزمن كانتشار وانطواء الجزيء بعكس (MM) [16].

من إيجابيات الديناميكا الجزيئية (DM) أنها تسمح للجزيئات باجتياز أعلى طاقة وتكشف امتثالات أخرى مستقرة.

II. 3.2. محاكاة مونتي كارلو (Monte Carlo)

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

II. 1.3.2. المبادئ الأساسية لمحاكاة مونتي كارلو (MC)

طريقة مونتي-كارلو هي طريقة عشوائية تركز على توليد سلسلة من الامثالات، حيث أن الخصائص الترموديناميكية والبنى المتحصل عليها تكون في زمن متوسط، هذا الزمن يسمح به توزيع بولتزمان من النوع $\exp(-\Delta E/KT)$ وبالعكس في تقليل الطاقة، تقريب مونتي-كارلو لا يجد أبداً حد أدنى للطاقة ولكن يأخذ كعينة لحالة جزيئية مع حالات طاوية تتكاثر مع الحرارة. والطاقة العالية جداً يمكن أن تساهم قليلاً في استقرار النظام، فكلما زادت طاقة النظام تتناقص عبارة بولتزمان.

الخوارزمية التي تحقق هذه المجموعة للعينات هي خوارزمية (Métropoles) [17]. وتستعمل هذه الخوارزمية للفصل فيما إذا كان الامتثال الجديد مقبول. نستطيع معرفة احتمال أن الامتثال يحتفظ به أو لا من خلال معامل بولتزمان $B = \exp(-\Delta E_i / KT)$ بحيث نعتبر العدد (i) في المجال [1,0]، يؤخذ عدداً عشوائياً ويقارن بمعامل بولتزمان فإذا كانت طاقة الامتثال الجديد أقل من طاقة الامتثال السابق، فإن الامتثال الجديد يكون مقبول [1].

II. 2.3.2. التحليل الامتثالي بواسطة مونتّي-كارلو (MC)

في أول تقريب نحسب فقط القوى داخل الجزيئات لحساب الخصائص الامتثالية للجزيء. هناك تقريب جديد الآن يعتمد على تقنية بحث منظمة تتمثل في تطوير دوال تولد امتثالات مضاعفة، وطريقة التحليل المستعملة هي تقريب مونتّي كارلو. وتعتمد هذه الطريقة على تغيير تدريجي لزوايا الفتل [18]، هذا التقريب سريع جدا لأنه لا يوسع إلا الزوايا الزوجية التي تنقلب أكثر عند التقليل.

طريقة مونتّي كارلو لا تبحث على طاقة أقل، بل تبحث فقط عن مجموعة عينات لجملة حالة امتثالية تتطلب طاقة قوية جدا مع زيادة درجة الحرارة.

ومنه إذن هدف البحث الامتثالي هو تحقيق أو تعيين امتثالات جديدة.

II. 4.2. الطرق الكوانتية

الميكانيكا الكوانتية هي تقنية رياضية تعتمد على معادلة شرودنغر، حل هذه المعادلة يعطي معلومات دقيقة حول الخصائص الهندسية والالكترونية للجزيء، الحسابات تكون بطريقة ab-initio أو شبه التجريبية [4].

• طريقة ab-initio

طريقة ab-initio تأخذ بالاعتبار كل الكترونات الجزيء في حل معادلة شرودنغر بدون تقريبات، وتبحث عن حل دقيق للمعامل الهاملتوني (l'Hamiltonien) [5]. أما الطرق شبه التجريبية فهي تعتبر فقط إلكترونات التكافؤ، وتستعمل معامل هاملتوني أكثر بساطة له عوامل تصحيح ترتكز على معطيات تجريبية [16].

• طريقة CNDO

هي طريقة شبه تجريبية وتعني الإهمال الكلي لتداخل المدارات الذرية، وهي لا تعتبر إلا إلكترونات التكافؤ، وطوّرت من قبل العالم "pople" بهدف دراسة البنية الإلكترونية والفراغية للجزيء [1].

• طريقة PM3

وهي طريقة من طرق الحساب شبه التجريبية، وهي امتداد للطريقة شبه التجريبية AM1 (تحسين للطريقة شبه التجريبية MNDO بإهمال تعديل التداخل ثنائي الذرة)، وتمكننا PM3 من حساب الخصائص البنوية، الطاقة الكلية وحرارة التشكل، وهي تعتبر من أدق الطرق شبه التجريبية التي يتضمنها برنامج HyperChem [19].

إن الإختلاف الأساسي بين الطرق شبه التجريبية والطرق الأولية (ab initio méthodes) هو تعويض بعض القيم التجريبية في الصياغة النظرية للمعادلة، وأنّ فشل النموذج أو نجاحه يعتمد بشكل كبير على طريقة اختيار الثوابت عند وضعها في النموذج النظري [20].

II. 3. طرق البحث التقليلية (Méthodes de recherche des minima)

التقليل يعطي أحيانا ذرات هيدروجين وأزواج متموضعة حول الذرة في مواضع بنوية غير ممكنة، وهذا غالبا ينتج حركة ابتدائية غير متطابقة لهذه الذرات الخفيفة عندما تكون البنية ملتوية ومتداخلة، ولذلك فإن النظام يقوم بخطوة أخرى للتقليل بعد إعادة تموضع الذرات الخفيفة.

التقليل الموضعي (minimum local) هو عائق آخر للتقليل، إن نمط التحسين الإجباري هو في الحقيقة الميل المفرط لإيجاد تقليل للطاقة الأقرب للبنية الأولية [21].

II. 1.3. خوارزميات التقليل (Algorithmes de minimisation)

دالة الطاقة الداخلية هي دالة تحتوي $3N$ متغير، حيث N هو عدد ذرات النظام المدروس، وهذه الدالة $F(x)$ يجب أن تكون أقل ما يمكن، حيث x تمثل مجموعة احداثيات الجزيء. انطلاقا من هندسة صعبة جدا تبحث عن الإحداثيات الكارتيزية مم يقلل إلى أدنى حد ممكن مجموع إسهامات الطاقة بسبب تشوهات الإحداثيات الداخلية والتفاعل الحر بين الذرات.

توجد أربعة طرق هي الأكثر سهولة واستخداما:

-التي تعتمد على المشتق الأول للطاقة الكامنة:

- طريقة الميل الحاد "Steepest descent".
- طريقة التدرج المرافق "Gradient-conjugué".

-التي تعتمد على المشتق الثاني للطاقة الكامنة:

- طريقة نيوتن رافسون "Newton Raphson".
- طريقة المحاكاة المعادة "Recuit simulé" [4].

II. 1.1.3. طريقة "Steepest descent"

في هذه الطريقة تحسب الطاقة الابتدائية، ثم تنقل كل ذرة وفقا لإحداثياتها الكارتيزية، بعد كل عملية نقل نحسب الطاقة الجديدة والمشتق الأول للطاقة الكامنة، بعد ذلك تنتقل كل الذرات على مسافة تتعلق ب (dE/dri) . إذا هذه الخوارزمية تتبع الإتجاه الذي تفرضه القوى المسيطرة داخل الذرات، وتطمح في البحث عن اتجاه الميل الأكبر في حين تتناقص الطاقة بسرعة أكبر [4].

هذه الطريقة سريعة جدا في الدورات الأولى ثم تتقارب ببطئ شديد في نهاية الدورة.

II. 2.1.3. طريقة التدرج المرافق "Gradient-conjugué"

هذه الطريقة تستند على نفس المبدأ لطريقة "Steepest descent"، الخطوة محكمة في كل دورة من أجل الحصول على حد أدنى للطاقة [5].

II. 3.1.3. طريقة نيوتن رافسون "Newton Raphson"

هذه الطريقة تستخدم المشتق الثاني للطاقة الكامنة، أو مشتقة غراديان للطاقة. و برمجة هذه الخوارزمية أصعب بكثير من طرق المشتقات الأولى فقط، لكن توفير الوقت والدقة في الحساب جعلت أغلب برامج الميكانيكا الجزيئية تعتمد عليها. من أجل N ذرة المصفوفة تحتوي $3N*3N$ عنصر انطلاقا من مصفوفة المشتقة الثانية يمكن أن نستخلص القيم الجديدة لترددات الإهتزاز.

II. 4.1.3. طريقة المحاكاة المعادة "Recuit simulé"

الطرق التي نحن بصدد كتابتها تعمل على تخفيض الدالة F في كل خطوة. هذه الطرق لا تستطيع أن تتخلص من التقليل الموضعي (minimum local).

طريقة المحاكاة المعادة تطورت بواسطة Kirk Patrick سنة 1983م [22]. وهي تسمح للدالة F بالتزايد تدريجيا إلى أن تتعدى حاجز القوة لأجل الحصول على تقليل أكثر عمق، اجتياز هذا العائق

يسمح بالمرور إلى تقليل موضعي في جوار البنية الإبتدائية لاستكشاف طريقة أكثر قوة، المساحة التمثيلية مقبولة إلى حد اكتشاف تقليل أكثر عمق وأبعد للبنية الإبتدائية من التقليل الموضعي.

طريقة المحاكاة المعادة يمكن أن نحتها بطريقة مونتي – كارلو أو بطريقة الديناميكا الجزيئية، في الحالتين يمكن أن ندخل مفهوم درجة الحرارة الذي ليس له مدلول فيزيائي، لكن يعطي رتبة الحواجز الطاقوية التي تسمح باجتيازها. درجة الحرارة هذه يمكن أن تتغير من بعض المئات إلى بعض الآلاف من درجات الكلفن.

II. 4. مجال تطبيق النمذجة الجزيئية

الميكانيكا الجزيئية هي الطريقة الأساسية لحسابات التمثيل الجزيئي الخاص بالجزيئات الكبيرة وهي مطورة لكي تسمح بتحديد شكل الجزيئات وخصائصها الترموديناميكية وأطياف اهتزازها، وهي طريقة تجريبية يمكن اعتبارها كنظام خبير مؤلف من نموذج رياضي وثوابت متحولة (paramètres) تسمح بعرض مختلف الجزيئات، ويمكننا تقسيم تطبيقات الميكانيكا الجزيئية إلى العديد من الأصناف حسب مختلف المعلومات المتحصل عليها [5]:

II. 1.4. دراسة البنية (Etude de Structures)

في كثير من الأحيان الميكانيكا الجزيئية تستخدم للحصول على الشكل الهندسي، ثم يربط بينها وبين الأهمية التي توجه خصوصا إلى تفسير النتائج المتحصل عليها من الدراسات البنوية بواسطة الأشعة السينية (RX) والإنعراج الإلكتروني، وأعدت أيضا لتصميم نموذج لجزيء لغرض التصوير بالإعلام الآلي [23].

II. 2.4. تفسير قابلية الفعالية (Interprétation de la réactivité)

الميكانيكا الجزيئية يمكن أن تسمح بتفسير الآثار الفراغية (les effets stériques) على التفاعلية، ويمكن تمييزها في هذه الحالة بطريقتين:

- (1) المقارنة بين مجموعة من الجزيئات المتشابهة من أجل تمييز العلاقات بين التغيرات الهيكلية أو المستبدلات وبين الفعالية.
- (2) المقارنة داخل الجزيء من أجل التنبؤ بوسيلة لإعادة الترتيب، الإنتقائية الموضعية (régiosélectivité) أو الإنتقائية الفراغية (stéréosélectivité) [4].

II. 3.4. التحليل الامتثالي (Analyse conformationnelle)

عندما تكون الروابط غير مفككة، أو مشكلة وبدون تدخل أي وسيط مشحون، فإن MM تصف الانقلاب الامتثالي (l'interconversion conformationnelle) المهيأ بشكل خاص وصفا جيدا.

يمكننا الحصول بواسطة هذا التحليل الامتثالي على معلومات بنيوية على شكل منحني طاقي (على شكل دالة زوجية مثلا) أو منحنيات طاوية ثلاثية الأبعاد 3D.

البحث المتعدد الامتثالات يركز على إيجاد مجموع الامتثالات، وينقسم إلى نوعين من الطرق الممكنة العشوائية (stochastique) أو الحتمية (déterministe). من بين الطرق العشوائية على سبيل المثال طريقة الديناميكا البراونية (la dynamique Brownienne) أو مونتي كارلو (Monte Carlo). و من بين الطرق الحتمية طرق التشوه الفضائي التعاقبي (de déformations de séquentielles spatiales) وطرق التشوهات الفضائية المؤقتة (temporelles) تحت اسم شامل وهو الديناميكا الجزيئية (DM).

من بين كل هذه الطرق لا يمكن لواحدة منها أن تسمح بالحصول على كل الامتثالات الموجودة حقا في النافذة الطاوية المعطاة مهما كانت المدة المخصصة للحساب.

تحليل الخصائص البنيوية يسمح بتقسيم الامتثالات إلى عائلات متماثلة، ثم يستعمل فيها معامل بولتزمان (Boltzmann) [24] من أجل خفض النسبة المئوية لكل نوع امتثالي.

$$P_i = [\exp (- E_i / KT) / \sum g_i \exp (- E_i / KT)] * 100 \dots \dots \dots (II-13)$$

$$P_i = n_i / n_t \dots \dots \dots (II-14)$$

P_i : نسبة المستوي للطاقة E_i من بين n امتثال.

n_i : عدد الامتثالات للطاقة E_i .

n_t : العدد الاجمالي للامتثالات.

K : ثابت بولتزمان.

T : درجة الحرارة بالكلفن.

II. 5. محدودية النمذجة الجزيئية

النمذجة الجزيئية تهم علماء الكيمياء العضوية المهتمين بمشاكل الفعالية والبنية الجزيئية التي تحتوي على عدد معتبر من الذرات. وهي أيضا إلى البيوكيميائيين والصيادلة المهتمين بالعلاقة بين البنية والفعالية، وإذا أردنا أن نستغل بذكاء البرامج المتاحة للحساب والتصوير، ينبغي الإبقاء على بعض المبادئ الأساسية، فمن الضروري معرفة أصول الطريقة، إمكاناتها وحدودها. هذا المنهج التجريبي لا يطبق جيدا إلا عند دراسة الجزيئات المجاورة التي تم استخدامها لإنشاء حقل قوة في الميكانيكا الجزيئية (MM2، MM3)، تكون هناك حاجة إلى مزيد من الثوابت ومن الصعب إيجاد حقل قوة عام ولكن نتوجه دائما نحو حقول قوة خاصة مثل الحقول الخاصة بالهيدروكربونات المترافقة [25]، البروتينات، الببتيدات و البوليميرات [26]... الخ.

وفي الأخير يجب دائما التحقق من مصداقية الدراسة في النمذجة الجزيئية بمقارنتها مع النتائج التجريبية (RMN، RX...) على جزيئات نوعية.

بعدها تعرفنا على الطرق المستخدمة في الحساب والتي نحدد بها البنية الكيميائية للجزيئات، سنقوم في الفصل التالي باستخدام بعض هذه الطرق لدراسة الماكروليدات ذات 14 ذرة كيميا وكيفيا.

قائمة المراجع

بالعربية

- [5] رشيدة زواري أحمد، دراسة البرامترات المحبة للماء و الكارهة للماء على السطح المشترك (محب للماء/كاره للماء) للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16 ذرة، مذكرة لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء، جامعة ورقلة، 2005.
- [11] أ. سكولوف، أ. تيرنوف، أ. جوكوفسكي "الميكانيكا الكوانتية"، ترجمة د. حسن السلطان، دار "مير" موسكو.

بالأجنبية

- [1] S. Belaidi, *Thèse de doctorat*, Université de Batna, 2002.
- [2] T. Clark, "Handbook of Computational Chemistry", *Edition*, Wiley, London, 1985.
- [3] P. Kollman, *Acc. Chem. Res.*, 1996, 29, 462.
- [4] MAZRI Radhia, *Nouvelle approche des relations structuresactivités dans des molécules antibiotiques. Thèse Dedoctorat En Sciences*, Universite Mohamed Khider Biskra ,2015
- [6] Jarosław Meller, *Encyclopedia Of Life Sciences/ & 2001 Nature Publishing Group / www.els.net*.
- [7] W.C. Ripka & J.M. Blaney, "Topics In Stereochemistry", *Eds. Eliel & Wilen*, 1991.
- [8] J. S.Lomas, *act.chimique*, 1986, 5, 14.
- [9] N.L. Allinger, X. Zhou, J. Bergsma, *J. Mol. Structr. (Theochem)*, 1994,312, 69.
- [10] M.Slimani, *Thèse de magister en chimie théorique*, Université de Constantine. 1996.
- [12] A.Y.Meyer and R.F.Forrest, *J.Am.Chem.Soc.*1981, 103, 4664.
- [13] K.B. Lipkowitz, *J. Chem. Educ.*, 1995,72, 1070.
- [14] M. Karplus & G.A. Petsko, *Nature*, 1990,347, 631 .
- [15] J.A. McCammon & S.C. Harvey, "Dynamics of Proteins and Nucleic Acids", *Cambridge, Univ. Press*, 1987.
- [16] K. B. Lipkowitz et D. B. Boyd, "The Application of Quantitative Design Strategies in Pesticide Discovery".*Reviews in Computational Chemistry*, p. 119,1990.
- [17] N. Métropolis, A. Rosenbluth, M. Rosenbluth, A. Teller et E. Teller, *J. Chem. Phys.*,1953,21, 1087.

- [18] Still et Lipton, *J. Comput. Chem.*, 1990 , 11, 440.
- [19] [19] HyperChem (Molecular Modelling System) *Hypercube, Inc.* , 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 ; USA, 2000.
- [20] J.Crain,S.J.Clark,G,J.Ackland,M.C.Payne,V.Milman,P.D.Hatton andB.J.Reid, *J. Phys.Rev. B*,V49,5329,(1979).
- [21] V.Brenner, *thèse de doctorat*, Université de Paris-Sud ,octobre, 1993.
- [22] S. Kirkpatrick, C.D. Gellet, M.P. Vecchi, *Science*, 1983, 220,671.
- [23] R. Scott, H. Schéraga, *J. Chem. Phys.*, 44, 3054 (**1966**).
- [24] J.Koca, *J.Mol.Structr.*1993, 291, 255.
- [25] H. Allcock, *Science*, 225, 1106 (**1992**).
- [26] P. Kollmann, *Acc.Chem.Res.*, 18,105 (**1985**).

الجزء التطبيقي

النتائج والحسابات

الفصل الثالث

دراسة كمية وكيفية للحلقات الكبيرة ذات 14 ذرة

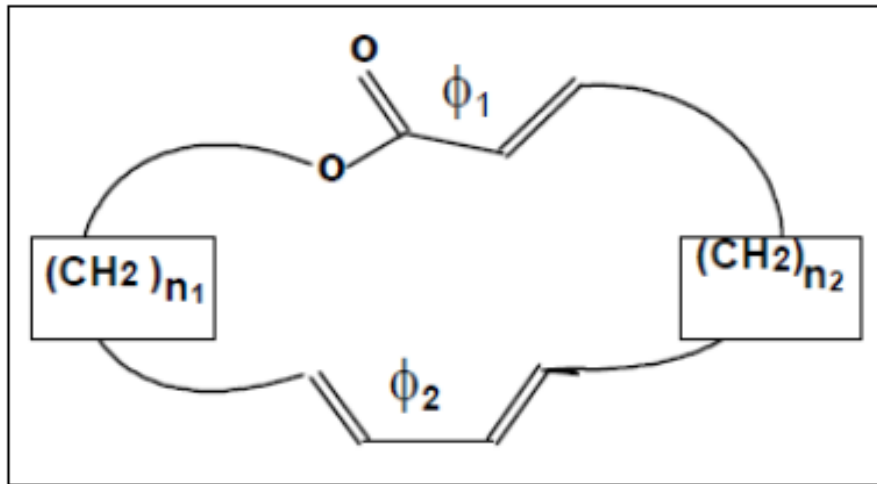
في هذا الجزء من العمل استعملنا النمذجة الجزيئية التي تتضمن طرق الحساب النظرية: الميكانيكا الجزيئية، الديناميكا الجزيئية، الميكانيكا الكمية ab-initio و نصف التجريبية (PM3) التي تسمح بتحديد هندسة الجزيء وتقدير الخصائص الفيزيوكيميائية المرافقة لها [1].

وقد أجريت الحسابات باستخدام برنامج (6.01) Hyper Chem [2]، الذي يعتمد على حقل قوة MM^+ Allinger [3,4].

الهدف من الدراسة الكمية و الكيفية للحلقات الكبيرة ذات 14 ذرة هو البحث عن الامتثالات الأكثر احتمالا في التواجد بمعنى الامتثالات الأقل طاقة، على أساس هندسي و طاقي و بمساعدة حساب احصائي يستخدم توزيع بولتزمان [5]. نستطيع بعد ذلك مباشرة تحديد متمكبات الامتثال التي لها أكبر حظ في التواجد. إن عرض الخصائص الامتثالية لهذه المركبات يسمى بالتحليل الامتثالي [6].

III. 1. نتائج البحث الامتثالي

في هذا القسم يتم عرض دراسة امتثالية للحلقات الكبيرة ذات 14 ذرة وقد رمزنا للمتناظرة 14s ($n_1=n_2=3$) وغير المتناظرة 14d ($n_1=2, n_2=4$) (الشكل III-1).



الشكل III-1: البنية العامة لنوى الماكروليدات

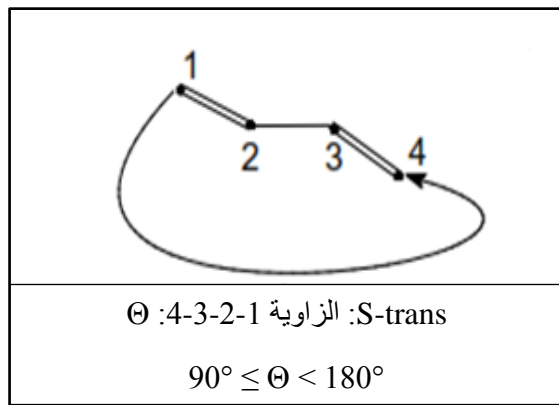
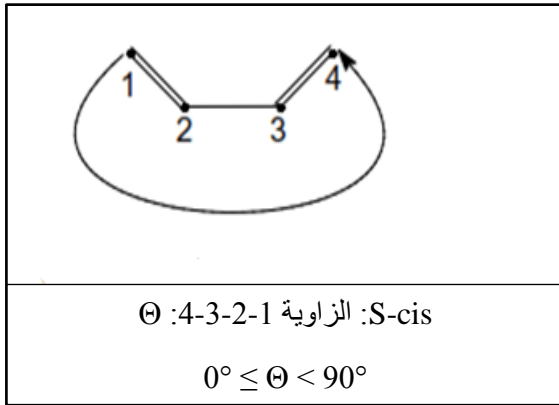
III. 1.1. الثوابت البنوية (Paramètres Structuraux)

بينت الدراسات المفصلة لامتنحلات الحلقات الكبيرة ذات الأقل طاقة أن الماكروليدات تضم ثلاث خصائص بنوية [6-9].

- نظام ديبان.
- نظام أستر β - α غير مشبع.
- سلسلتان كربونيتان مشبعتان.

III. 1.1.1. امتثال الديبان (Paramètres Structuraux)

نظام الديبان له امتثالان: امتثال مفروق (الشكل III-2-1) وامتثال مفروق S-trans (الشكل III-2-2).

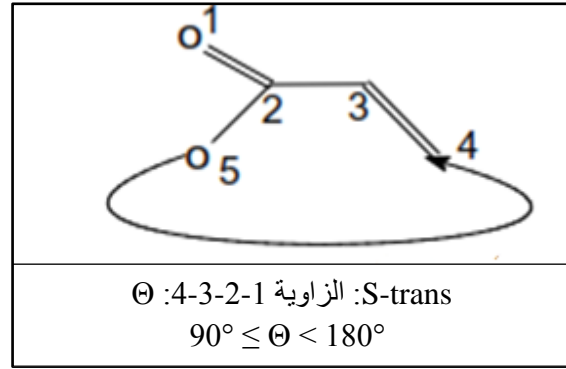
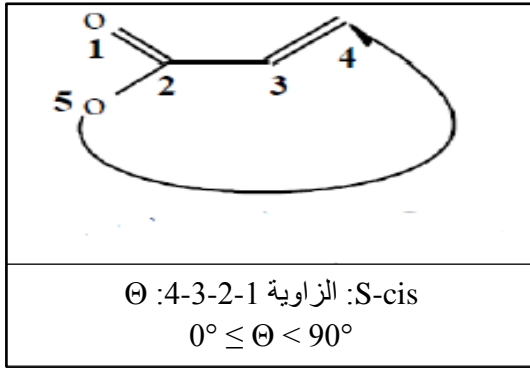


الشكل III-2-2: امتثال مقرون

الشكل III-2-1: امتثال مفروق

III. 2.1.1. امتنحلات الأستر β - α غير المشبع

كما هو الحال بالنسبة لنظام الديبان فإن نظام الأستر β - α غير المشبع له امتثالان أيضا: امتثال مفروق S-trans (الشكل III-3-1) وامتثال مقرون S-cis (الشكل III-3-2).

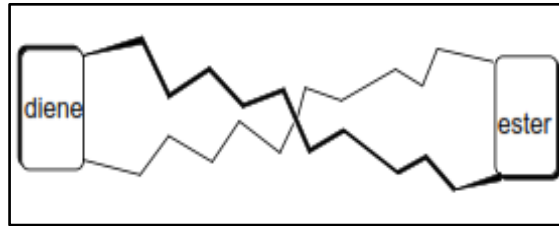
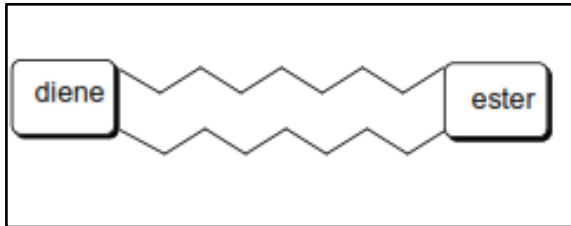


الشكل III-2-3: امتثال مقرون

الشكل III-1-3: امتثال مفروق

III. 3.1.1. امتثالات السلسلتان الكربونيتين

نجد نوعان من الروابط الخاصة بين السلسلتين، في الحالة الأولى السلسلتان متعاكستان (الشكل III-4-1) وفي الحالة الثانية وهي الحالة الغالبة تكون، سلسلتا الحلقة متوازيتان ومتطابقتان (الشكل III-4-2).



الشكل III-2-4: السلسلتان متوازيتان ومتطابقتان

الشكل III-1-4: السلسلتان متعاكستان

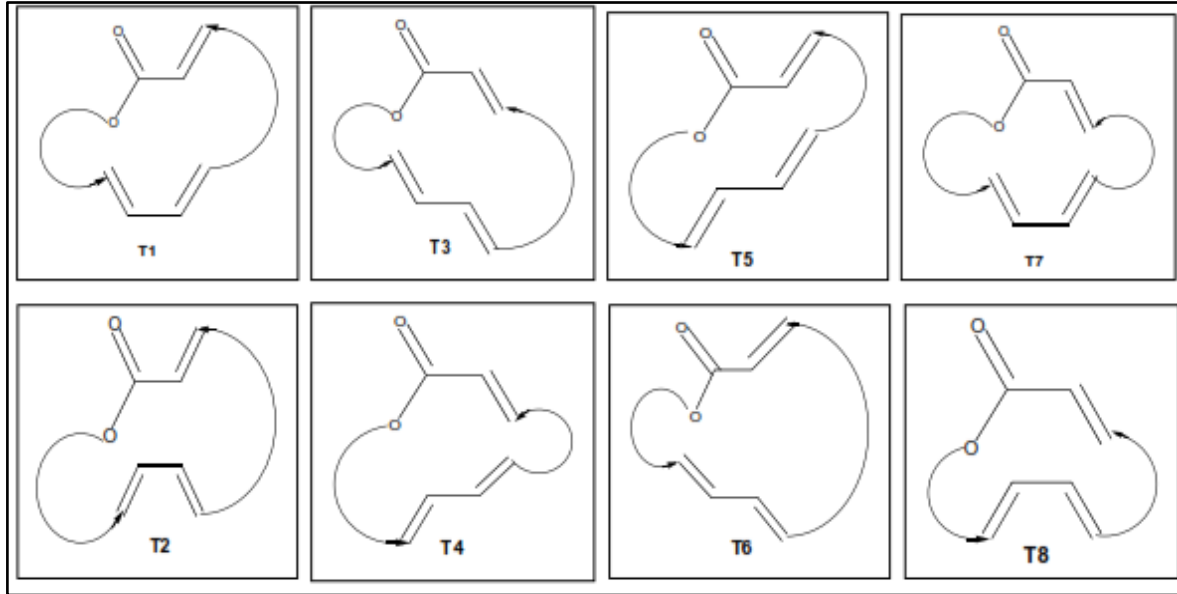
III. 2.1. العائلات الامتثالية

توجد مواضع نسبية ممكنة وغير محدودة لمجموعات المثيل، مجموعة الأستر ومجموعة الديان، من بين هذه الامتثالات نميز حالات قصوى ذات طاقة دنيا.

إن امتثال السلسلتين الكربونيتين لا يعتبر خاصية مهمة، لأنه لا يدخل في مشكل الفعالية فيبقى مهمل في بقية الاستدلالات وعليه فإن النتائج المتحصل عليها تعتمد فقط على خاصيتي الأستر β - α غير المشبع والديان، وهي تسمح بتقسيم مجموعة الامتثالات المتحصل عليها من هذه الحسابات إلى عائلات امتثالية تتميز بهندسة نوعية معطاة وطاقة متوسطة.

إن التحليل الامتثالي للماكروليدات والمعتمد على الخاصيتين البنيويتين الأوليتين يسمح بتجميعها وتقسيمها ضمن عائلات امتثالية، حيث يمكننا كتابة ثمان عائلات والتي تعرض في أغلب الحالات في مجال طاقي 5 k cal/mol بالنسبة للتقليل المطلق [10].

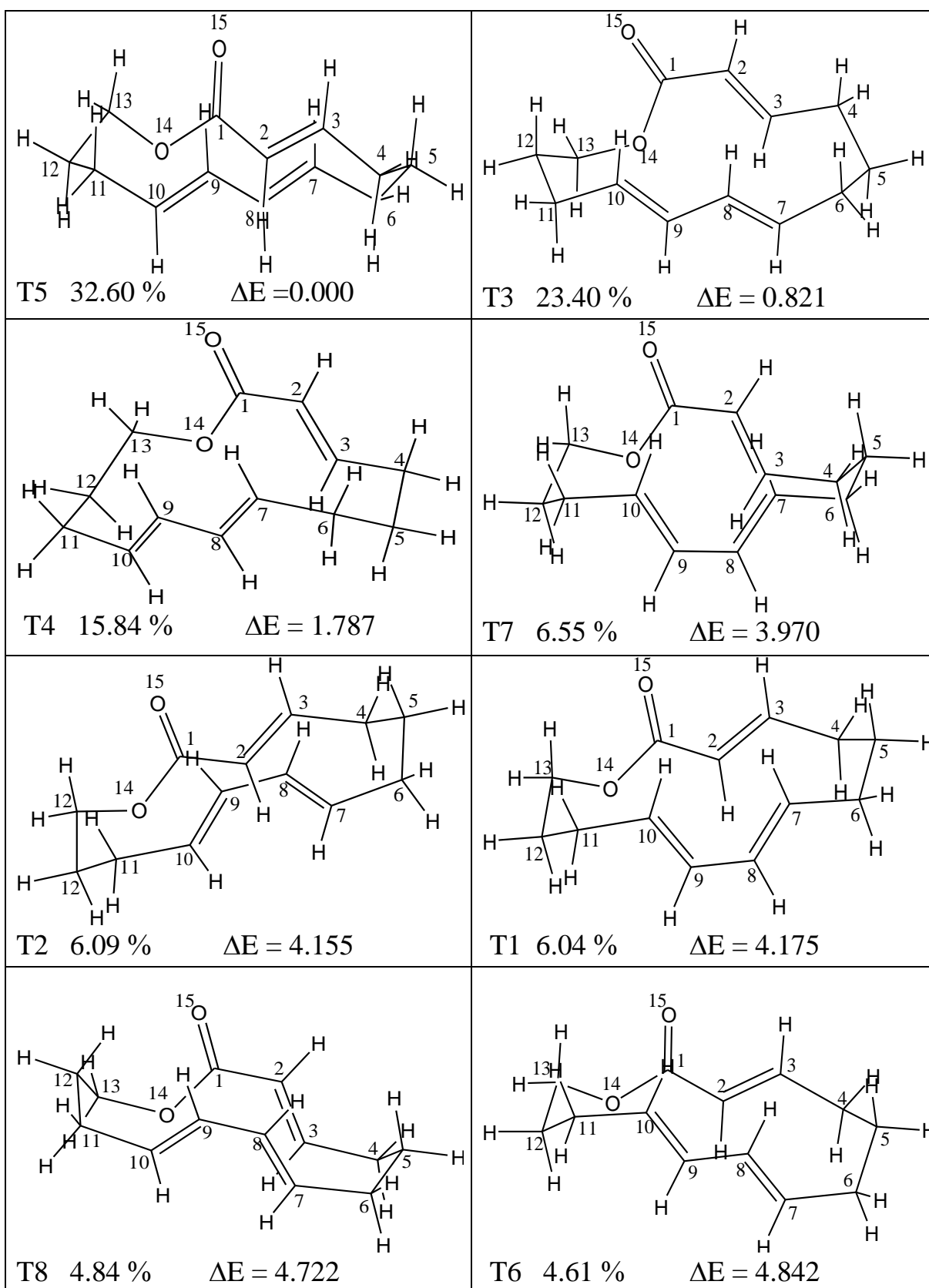
العائلات الامتثالية الثمانية الأساسية موضحة في الشكل التالي:



الشكل 5-III: العائلات الامتثالية الأساسية

في العائلات من النمط (5، 6، 7 و 8) مستويي النظامين، الدييان ووظيفة الأستر β - α غير المشبع يكونان شبه متوازيان، أما بالنسبة للأنماط (2، 4) فإن المستويان يكونان ضد متوازيان والأنماط (1، 3) المستويان يكونان متوازيان.

الشكل (6-III) يمثل مختلف امتثالات الحلقات الكبيرة المتناظرة 14s وهي مرتبة من الأكثر إلى الأقل استقراراً.



الشكل III-6: مختلف امتثالات الحلقات الكبيرة ذات 14s

III. 3.1. الطاقة النسبية ونسب التواجد حسب توزيع بولتزمان

الدراسة الكمية حسب توزيع بولتزمان تعطي الامتثال المفضل الأول من النوع T5 بنسبة % 32.60 يليه النوع T3 بنسبة % 23.40 بالنسبة للماكروليدات المتناظرة 14s، أما بالنسبة للماكروليدات غير المتناظرة 14d فتتميز بالامتثال المفضل الأول من النوع T6 بنسبة % 20.72 يليه النوع T3 بنسبة % 16.12، إذن نسبة تواجد الامتثال المفضل بالنسبة للماكروليدات المتناظرة 14s تكون عالية مقارنة بغير المتناظرة 14d.

ملاحظة: الامتثال الأكثر استقراراً (الامتثال المفضل) هو الامتثال الذي يملك أقل طاقة مقارنة ببقية الامتثالات ويملك أكبر نسبة بولتزمان.

بقية الأنواع مرتبة من الأكثر إلى الأقل استقراراً في الجدول (III-1):

الجدول III-1: الفرق في الطاقة ونسبة بولتزمان

14 غير متناظرة $n_1=2, n_2=4$			14 متناظرة $n_1=n_2=3$			الماكروليدات
%	ΔE	النمط	%	ΔE	النمط	
20.72	0.000	T6	32.60	0.000	T5	فرق طاقي 1 كيلو حريرة /مول
16.12	0.606	T3	23.40	0.821	T3	
14.97	0.805	T7				
14.65	0.857	T5				
12.23	1.305	T8	15.84	1.787	T4	2 كيلو حريرة /مول
9.35	1.970	T1				
6.75	2.778	T4	6.55	3.970	T7	أكبر من 2 كيلو حريرة /مول
5.17	3.436	T2	6.09	4.155	T2	
			6.04	4.175	T1	
			4.84	4.722	T8	
			4.61	4.842	T6	

ΔE = الفرق في الطاقة (كيلو حريرة /مول) (K cal/mol) ، % = نسبة بولتزمان

نلاحظ من أجل فرق طاقي (2 كيلو حريرة/مول) نجد ستة أنماط بالنسبة للماكروليدات غير المتناظرة 14d (T1 و T8، T5، T7، T3، T6) بينما نجد ثلاثة أنماط فقط بالنسبة للماكروليدات المتناظرة 14s (T4 و T3، T5) ومنه نستطيع القول أن الماكروليدات المتناظرة 14s لها حركة امتثالية أضعف من الماكروليدات غير المتناظرة 14d.

الدراسة الهندسية للامتثاليين المفضلين أعطت الزاوية الزوجية (angle de diédre) لنظام الاستر β - α غير المشعب بامتثال مقرون (S-cis) $\phi_1(\text{O15-C1-C2-C3}) = 1.262^\circ$ بالنسبة للماكروليدات غير المتناظرة 14d و $\phi_1(\text{O15-C1-C2-C3}) = 0.486^\circ$ بالنسبة للماكروليدات المتناظرة 14s.

الزاوية الزوجية لنظام الدييان بامتثال مفروق (S-trans) $(\text{C7-C8-C9-C10}) = 172.422^\circ$ بالنسبة للماكروليدات 14d و $\phi_2(\text{C11-C10-C9-C8}) = 173.719^\circ$ بالنسبة ل 14s، ونلاحظ أن T5 و T6 لهما نفس امتثالي النظامين و لا يختلفان إلا في ترتيب النظامين فيما بينهما.

III. 2. مجموع الطاقات المساهمة في الطاقة الكلية

الطاقة الفراغية الدنيا المحسوبة بواسطة الميكانيكا الجزيئية (Hyper Chem /MM⁺) هي مجموع إسهامات للطاقات التالية: طاقة الاستطالة، طاقة المرونة، طاقة الفتل، طاقة فاندر فالس و الطاقة الالكتروستاتيكية.

$$E(\text{ste}) = E(l) + E(\theta) + E(\phi) + E(\text{vdw}) + E(\text{élec}) \dots \dots \dots (\text{III-1})$$

وقيم الطاقات المساهمة في الطاقة الكلية للأنماط الثمانية بالنسبة للماكروليدات 14d و 14s معطاة في الجدولين التاليين:

الجدول III-2: قيم الطاقات المساهمة (كيلو حريرة /مول) في الطاقات الكلية

بالنسبة للماكروليدات 14d

النوع الطاقة	T2	T4	T1	T8	T5	T7	T3	T6
الطاقة الكلية	18.173	17.514	16.707	16.041	15.594	15.541	15.342	14.736
طاقة الاستطالة	0.891	0.790	0.877	0.742	0.693	0.731	0.733	0.816
طاقة المرونة	4.942	7.245	5.251	3.040	2.132	2.639	6.769	5.592
طاقة الفتل	3.655	1.591	2.300	3.813	4.980	3.626	0.465	0.070
طاقة فاندر فالس vdw	10.01	9.409	9.565	8.314	7.673	8.422	8.908	9.473
استطالة- مرونة	2.250	0.332	0.240	0.130	0.113	0.121	0.324	0.291
الالكتر-و- ستاتيكية	1.582	1.855	1.528	0	0	0	1.858	1.508

الجدول 3-III: قيم الطاقات المساهمة (كيلو حريرة/مول) في الطاقات الكلية بالنسبة للماكروليدات 14s

النوع	T5	T3	T4	T7	T2	T1	T8	T6
الطاقة الكلية	10.124	10.945	11.911	14.097	14.279	14.299	14.846	14.966
طاقة الاستطالة	0.750	0.66	0.811	0.778	0.753	0.746	0.732	0.754
طاقة المرونة	4.491	2.859	3.752	4.670	6.092	6.135	5.156	5.853
طاقة الفتل	2.611	0.300	0.138	1.008	0.079	0.092	2.055	0.761
طاقة فاندر فالس vdw	8.980	6.985	9.183	9.334	8.979	8.949	8.590	8.971
استطالة مرونة	0.240	0.131	0.257	0.250	0.269	0.269	0.274	0.300
الالكترو-ستاتيكية	1.726	0	1.954	1.945	1.737	1.709	1.963	1.675

نلاحظ من خلال النتائج المسجلة في الجدولين (2-III و 3-III) أن الإسهام الأكبر في الطاقة الفراغية الكلية هو إسهام طاقة فاندر فالس (vdw) وذلك بالنسبة لكل الأنماط الامتثالية، وهذا راجع إلى التأثيرات الإضافية الجانبية (interaction transannulaire) عبر الحلقات بين ذرات الهيدروجين. حيث أن كل مجموعات الميثيلين لها امتثال (Anti) (لأن السلسلتان الكربونيتان الجانبيتان للحلقات الكبيرة ذات 14 ذرة تكونان متوازيتان) وقد سجلت أعلى قيمة لحلقات 14s للنمط T7 (9.334 كيلو حريرة / مول) وأدنى قيمة كانت للنمط T3 (6.985 كيلو حريرة/مول)، أما بالنسبة للحلقات 14d فقد سجلت أعلى قيمة للنمط T2 (10.014 كيلو حريرة/مول) وأدنى قيمة للنمط T5 (7.673 كيلو حريرة/مول).

الإسهام الثاني هو إسهام طاقة المرونة (flexion)، وهو أقل من إسهام طاقة (vdw)، فقيم طاقة المرونة كبيرة نسبياً وهذا راجع إلى حيود قيم زوايا التكافؤ (C-C-C) عن القيم العادية (109°) مما يؤدي إلى توسيع الفجوة وتقليل تنافر ذرات الهيدروجين بين الحلقات إلى داخل الحلقة [7,10,11].

بالنسبة ل 14d طاقة الفتل تكون أقل من طاقة المرونة، وهذا بسبب زوايا الفتل الموافقة، لأن معظم مجموعات المثيل لها امتثال (Anti).

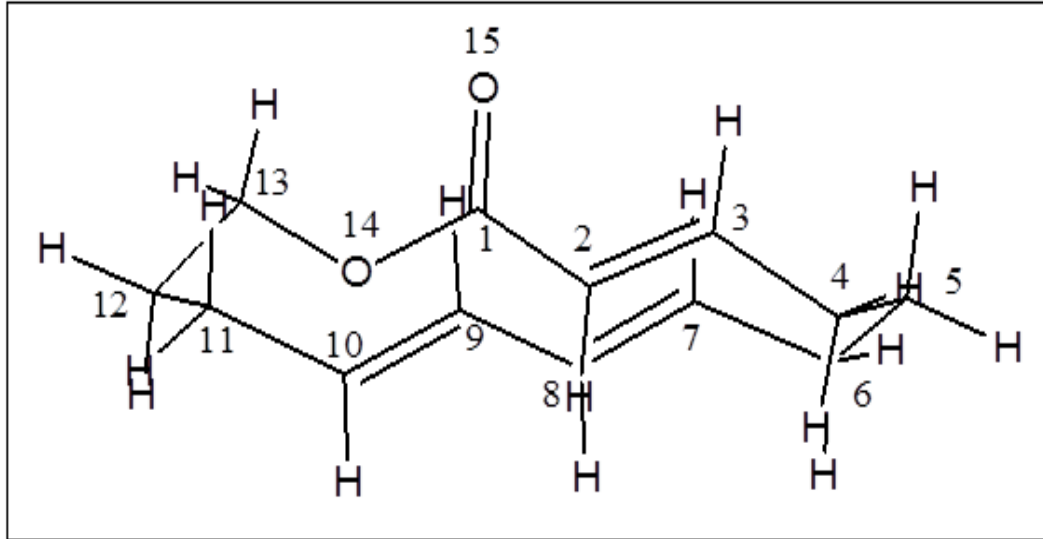
أما طاقة الاستطالة-مرونة فتكون ضعيفة بالنسبة لكل الانماط ماعدا بعض الاستثناءات، هذا يعني أن أطوال الروابط تبقى قريبة من القيم المرجعية [7,8].

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

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

III. 3. مقارنة بنيوية وإلكترونية لمثال عن الماكروليدات المتناظرة 14s

في هذا الجزء تمت دراسة البارامترات البنيوية و الالكترونية بالتفصيل للامتثال الأكثر استقراراً للماكروليدات المتناظرة 14s باستعمال الطريقة الكمية نصف التجريبية PM3، ولقد استغرق الحساب بضع دقائق باستعمال كمبيوتر فردي. والامتثال الأكثر استقراراً للماكروليدات المتناظرة 14s مبين في (الشكل III-7).



الشكل III-7: الامتثال الأكثر استقرارا للماكروليدات المتناظرة 14s

الهدف من التحليل الامتثالي للحلقات الكبيرة هو معرفة الامتثال الأوفر حظا في التواجد انطلاقا من اعتبارات طاقة و احصائية.

إن الدراسة الكمية انطلاقا من توزيع بولتزمان (Boltzmann) أعطت الامتثال المفضل بالنسبة للماكروليدات 14s من النمط T5 بنسبة % 32.60 من النسبة الكلية للامتثالات يليه النمط T3 بنسبة % 23.40 بفرق طاقي ($\Delta E = 0.821 \text{ K cal / mol}$).

الدراسة الهندسية تبين بوضوح أن نظام الاستر β - α غير المشبع له امتثال (S-cis) بزواوية زوجية $\varphi(O15-C1-C2-C3)=0.485909^\circ$ باستعمال الميكانيكا الجزيئية MM^+ والقيمة 28.3173° باستعمال طريقة PM3.

ونظام الدييان له امتثال مفروق (S-trans) بزواوية فتل $\varphi(C7-C8-C9-C10)=173.719^\circ$ باستعمال MM^+ والقيمة 148.849° باستعمال PM3.

الجدول 4-III: قيم المسافات بين الذرات بالأنغستروم (Å)

PM3	MM ⁺	المسافة الذرات
1.48073	1.35893	C1-C2
1.33624	1.34297	C2-C3
1.48793	1.51028	C3-C4
1.5250	1.54038	C4-C5
1.52541	1.54003	C5-C6
1.48682	1.50826	C6-C7
1.33775	1.3432	C7-C8
1.45547	1.34386	C8-C9
1.33774	1.34332	C9-C10
1.48699	1.50784	C10-C11
1.52558	1.53966	C11-C12
1.52974	1.53787	C12-C13
1.4266	1.41107	C13-O14
1.36807	1.3501	O14-C1
1.21684	1.2113	C1-O15

الجدول 5-III: قيم زوايا المرونة بالدرجة

PM3	MM ⁺	زوايا المرونة الذرات
120.964	123.26	C1-C2-C3
122.899	123.449	C2-C3-C4
111.978	112.551	C3-C4-C5
113.835	114.546	C4-C5-C6
111.81	112.512	C5-C6-C7
123.014	123.449	C6-C7-C8
121.143	122.876	C7-C8-C9
120.937	122.572	C8-C9-C10
123.151	123.669	C9-C10-C11
111.51	112.067	C10-C11-C12
113.914	113.88	C11-C12-C13
107.872	109.248	C12-C13-O14
119.348	119.911	C13-O14-C1
119.73	120.721	O14-C1-O15
128.492	120.153	O15-C1-C2

الجدول III-6: قيم زوايا الفتل بالدرجة

PM3	MM ⁺	زوايا المرونة الذرات
028.3173	000.485909	O15-C1-C2-C3
174.131	177.081	C1-C2-C3-C4
130.709	116.197	C2-C3-C4-C5
077.5947	071.9037	C3-C4-C5-C6
068.0504	062.9695	C4-C5-C6-C7
127.415	113.358	C5-C6-C7-C8
171.529	173.878	C6-C7-C8-C9
148.849	173.719	C7-C8-C9-C10
171.274	174.914	C8-C9-C10-C11
124.16	109.83	C9-C10-C11-C12
071.9303	063.0069	C10-C11-C12-C13
80.3064	075.2243	C11-C12-C13-O14
144.944	135.708	C12-C13-O14-C1
018.6305	016.361	C13-O14-C1-O15

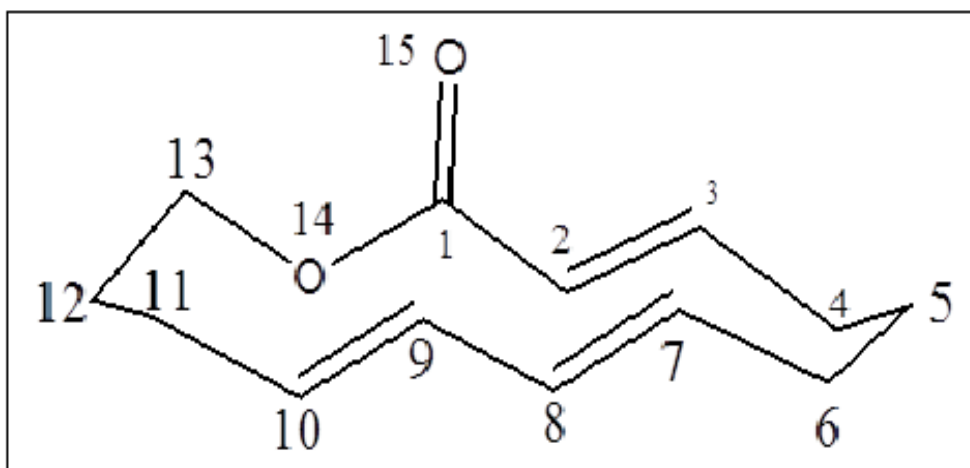
PM3: طريقة حساب نصف تجريبية

MM⁺: الميكانيكا الجزيئية

III. 4. دراسة أثر مستبدل على الهيكل الأساسي

من أجل دراسة الدور الذي يلعبه مستبدل جديد على الاستقرار الترموديناميكي والامتثالي، نقوم بإدخال الجذور التالية: الكلور (-Cl)، المثيل (-CH₃) و الايثيل (-C₂H₅) على الهيكل الأساسي للماكروليد المتناظر 14s في مواضع مختلفة.

نختار الامتثال الأكثر استقرار (T5) الذي يمثل نسبة 32.60 % والذي تحصلنا عليه بعد الدراسة الكمية ومقارنة نسب التواجد حسب توزيع بولتزمان، نغير في كل مرة الجذر والموضع ثم نقوم بحساب الطاقة.



الشكل III-8: الهيكل الأساسي للماكروليدات المتناظرة ذات 14 ذرة

III. 1.4. المستبدل الأول : الكلور (-Cl)

الجدول III-7: الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من C2 إلى C7

موضع المستبدل	C5	C6	C4	C7	C2	C3
الطاقة كيلو حريرة /مول	11.177	11.492	11.723	13.307	15.138	15.241
	endo	endo	endo	exo	exo	exo

الجدول III-8: الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من C8 إلى C13

موضع المستبدل	C12	C13	C11	C10	C8	C9
الطاقة كيلو حريرة /مول	11.078	11.236	11.696	13.044	14.316	14.791
	exo	endo	endo	exo	exo	exo

من خلال نتائج الجدولين ومن مقارنة الطاقات الأكثر استقرارا لمختلف تماكبات الموضع، نلاحظ أن المركبات المستبدلة في الموضع (C12، C5، C13 و C6) هي الأكثر استقرارا ترموديناميكيا، ثم تليها المستبدلة في الموضع (C11، C4، C10 و C7) (مرتبة من الأكثر إلى الأقل استقرار).

أما المركبات الأكثر لا استقرار فهي المستبدلة في الموضع (C2، C3)، وتليها المستبدلة في الموضع (C8، C9) (مرتبة من الأكثر إلى الأقل لا استقرار).

III. 2.4. المستبدل الثاني: المثلث (-CH3)**الجدول III-9:** الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من C2 إلى C7

موضع المستبدل	C5	C6	C4	C2	C7	C3
الطاقة كيلو حريرة /مول	10.725	11.076	11.139	12.332	12.730	13.511
	endo	endo	endo	exo	exo	exo

الجدول III-10: الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من C8 إلى C13

موضع المستبدل	C13	C12	C11	C10	C8	C9
الطاقة كيلو حريرة /مول	10.340	10.709	11.085	12.907	14.508	14.971
	endo	endo	endo	exo	exo	exo

من خلال نتائج الجدولين ومن مقارنة الطاقات الأكثر استقرارا لمختلف تماكبات الموضع، نلاحظ أن المركبات المستبدلة في الموضع (C13، C12، C5 و C6) هي الأكثر استقرارا ترموديناميكيا، ثم تليها المستبدلة في الموضع (C11، C4، C2 و C7) (مرتبة من الأكثر إلى الأقل استقرار).

أما المركبات الأكثر لا استقرار فهي المستبدلة في المواضع (C8،C9)، وتليها المستبدلة في المواضع (C10،C3) (مرتبة من الأكثر إلى الأقل لا استقرار).

III. 3.4. المستبدل الثالث: الايثيل (-C2H5)

الجدول III-11: الطاقات الفراغية لمختلف المستبدلات من C2 إلى C7

موضع المستبدل	C6 endo	C4 endo	C5 endo	C2 exo	C7 exo	C3 exo
الطاقة كيلو حريرة /مول	12.049	12.122	12.680	13.045	14.727	15.165

الجدول III-12: الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات من C8 إلى C13

موضع المستبدل	C13 endo	C11 endo	C12 endo	C10 exo	C8 exo	C9 exo
الطاقة كيلو حريرة /مول	12.009	12.064	12.704	14.736	15.031	15.532

من خلال نتائج الجدولين ومن مقارنة الطاقات الأكثر استقرارا لمختلف تماكبات الموضع، نلاحظ أن المركبات المستبدلة في المواضع (C13،C6،C11،C4) هي الأكثر استقرارا ترموديناميكيا، ثم تليها المستبدلة في المواضع (C5،C12،C2،C7) (مرتبة من الأكثر إلى الأقل استقرار).

أما المركبات الأكثر لا استقرار فهي المستبدلة في المواضع (C3،C9) وتليها المستبدلة في المواضع (C10،C8) (مرتبة من الأكثر إلى الأقل لا استقرار).

من خلال دراستنا لأثر المستبدل على بنية الهيكل الأساسي للماكروليدات وذلك من خلال دراسة ثلاث مستبدلات مختلفة تبين أن المواضع (C13،C6،C12،C5) هي الأكثر استقرارا ترموديناميكيا.

قائمة المراجع

بالعربية

- [10] رشيدة زواري أحمد، دراسة البرامترات المحبة للماء و الكارهة للماء على السطح المشترك (محب للماء/كاره للماء) للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16 ذرة، مذكرة لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء، جامعة ورقلة، 2005.

بالأجنبية

- [1] G. Grant W. Richards, "Computational Chemistry", Oxford Chemistry Primers, Oxford, 1995.
- [2] N. H. de Leeuw D. Mkhonto, and C. R. A. Catlow ,*J. Phys. Chem. B.*, 2003, 107, 1.
- [3] M. Deleu, *thèse de doctorat en sciences*, FUSAGx, Belgique, 2000.
- [4] K.B. Lipkowitz, *J. Chem. Educ.*, 1995, 72, 1070.
- [5] HyperChem (Molecular Modelling System) *Hypercube, Inc.* , 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 ; USA, (2000).
- [6] J.Koca, *J. Mol. Structr.* , 1993, 291, 255.
- [7] F. Van Bambeke, J. Verhaegen, D. Tyteca, R. Auckenthaler et P.M. Tulkens, *louv.med*, 2000,119, 259.
- [8] J.Gharbi-Benarous, N. Evrard-Todeschi, P. Ladam, G. Bertho, M. Delaforge and J.P. Girault, *J. Chem Soc., Perkin Trans 2*, 1999,529.
- [9] M. Neuman, "Vade-Mecum des antibiotiques et agents chimiotherapiques anti-infectieux" *Maloine S.A.Editeur.Paris*.1979.

خلاصة عامة

خلاصة عامة

لقد تبين من خلال التحليل الامتثالي لأنوية الماكروليدات ذات 14 ذرة المتناظرة وغير المتناظرة أن الحلقات غير المتناظرة 14d تتميز بحركة امتثالية عالية مقارنة مع المتناظرة 14s.

وتبين النتائج أن الحلقات المتناظرة 14s الامتثال المفضل لها هو T5 بنسبة 32.60 % يليه النمط T3 بنسبة 23.40 %، أما الحلقات غير المتناظرة 14d فلها امتثال مفضل من النمط T6 بنسبة 20.72 % ويليه النوع T3 بنسبة 16.12 %.

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

كما بينت النتائج أن الإسهام الأكبر في الطاقة الفراغية الكلية هو إسهام طاقة فاندنر فالس، يليه إسهام طاقة المرونة.

من خلال النتائج نلاحظ أن هناك تماثل أو تشابه في الحساب بالطريقة التجريبية الميكانيكا الجزيئية والطريقة شبه التجريبية PM3.

من خلال دراستنا لأثر المستبدل على بنية الهيكل الأساسي للماكروليدات وذلك من خلال دراسة ثلاث مستبدلات مختلفة تبين أن المواضع (C5، C6، C12، C13) هي الأكثر استقراراً ترموديناميكياً.

ملخص

قمنا في هذا العمل باستخدام النمذجة الجزيئية (الميكانيكا الجزيئية و الطريقة شبه التجريبية PM3) بهدف تحديد العوامل الهيكلية والعوامل الطاقوية الخاصة بالجزيئات. كما درسنا التحليل الامتثالي للحلقات الكبيرة ذات 14 ذرة، وقد أظهرت النتائج أن الحركية الامتثالية للحلقات الكبيرة 14d عالية مقارنة بالحلقات الكبيرة 14s، ومن المقارنة البنيوية لمثال عن الحلقات الكبيرة 14s تبين أن هناك تماثل بين الحساب بالطريقة التجريبية الميكانيكا الجزيئية (MM) والطريقة نصف التجريبية PM3. توصلنا إلى أن المركبات المستبدلة في المواضع (C13، C6) هي الأكثر استقرارا والمركبات المستبدلة في المواضع (C3، C8) هي الأكثر لا استقرار. الكلمات الدالة: الماكروليد، الميكانيكا الجزيئية، عوامل بنيوية، عوامل طاقوية و نصف التجريبية PM3.

Abstract

In this project, we used molecular modeling (mechanical, semi-empiric method PM3) in order to limit the structural parameters and energy parameters with specific molecules.

Also we studied the conformational analysis of macrolides with 14 atoms, Result shave macrocycles shown that conformational mobility of macrocycles 14d, is higher compared with macrocycles 14s, and from the structural comparison as in macrocycles 14s, it is clear that there is a similarity between the calculations by the method of the molecular mechanics and the method semi-empiric PM3.

We concluded that the replacement of substituteds in positions (C13,C6) are the most stable and substituted in positions in (C3,C8) are the most stable.

Key words: macrolide, mechanical and molecular, structural parameters, energy parameters and semi-empiric methods PM3.

Résumé

Dans ce travail, nous avons utilisé la modélisation moléculaire (mécanique moléculaire et la méthode semi-empirique PM3) afin d'identifier les paramètres structuraux et énergétiques appartenant aux molécules.

Nous avons également étudié l'analyse conformationnelle des macrocycles à 14 chaînons, et les résultats montre que les macrocycles 14d ont les mobilités conformiste les plus élevées par rapport aux macrocycles 14s, et la comparaison structurale d'un exemple de type 14s indique qu'il y a une similitude entre les calculs par la méthode empirique de mécanique moléculaire et les méthodes semi-empirique PM3.

Enfin, nous avons trouvé que les composés en positions (C6 et C13) sont les plus stables et les composés substitués en position (C6 et C3) sont les moins stables.

Mots clés : Macrolide, mécanique moléculaire, paramètres structurales, paramètres énergétiques, semi-empirique PM3.