الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الشهيد حمة لخضر الوادي
كلية الـــتـكـنـولـوجـيـا

مذكرة مقدمة لنيل شهادة:
مـــاســـــتـر أكـــاديـمـــــي
ميدان: علوم وتكنولوجيا
شعبة: هندسة طرائق
التخصص: هندسة كيميائية

من تقديم:

بلحاج آية

سعيدي إناس

عمار إيمان نور الهدى

بعنوان

دراسة QSAR لنشاط مضاد للأكسدة للمركبات الفينولية بطريقة MLR

تمت مناقشة المذكرة في: 13 /06 /2022

أمام اللجنة المكونة من الأساتذة:

عبد العزيز بوهريره	رئيسا	جامعة الوادي.
رجب يوسف	مناقشا	جامعة الوادي.
منصر سهيلة	مؤطرا	جامعة الوادي.

2022/2021

إهداء

أهدي تخرجي إلى أول من علماني حروف الهجاء إلى أمي وأبي

إليك يا أمي يامن علمتني العطاء دون انتظار المقابل، يامن زرعتي في قلبي أسمى معاني الأفاضل.

إلى ذلك الصرح العظيم، والدي صاحب الفضل الكبير

إلى أخوتي وأخواتي سندي، وإلى جميع الأخوة الذين أثبتوا أن الأخوة ليست فقط في الرحم.

لكل من ساندني ووقف معي ولو بكلمة أو دعوة صادقة

آية *إناس *نور الهدى

شكر وعرفان

الحمد للّه حمداً يليق بسلطانه العظيم وبوجهه الكريم حمدا كثيرا طيبا مباركًا فيه

اللّهم لك الحمد حتى ترضى ولك الحمد إذا رضيت ولك الحمد بعد الرضى

والصلاة والسلام على أشرف المرسلين وخاتم النبيين سيدنا محمد وعلى آله وصحبه أجمعين

الحمد لله الذي هدانا ووفقنا لإتمام هذا العمل ولا توفيق الا بالله

أتقدم بالشكر الجزيل المليء بالاحترام والتقدير إلى كل أساتذتنا بكلية العلوم والتكنولوجيا (جامعة الشهيد حمه لخضر)

يسرنا أن نتقدم بالشكر إلى الأستاذة الفاضلة *سهيلة منصر*. وكذلك أشكر كل من ساعدنا وقدم لنا المساعدة

كذلك من قال فيهم نبينا الشريف" العلماء ورثة الأنبياء "إلى كل من علمونا حرفا لنصنع به مجدا إلى كل معلمينا وأساتذتنا طيلة مشوارنا الدراسي لكم كل الثناء وا لإحترام.

شكري الخالص لجميع أفراد عائلتينا والزملاء والزميلات في هذه الدفعة

كما لا ننسى شكر جميع الزملاء ورفاق الدرب الذين شاركونا الحلوة والمرة وخاصة الذين مدو يد العون لنا

نسأل الله أن يحيينا بالصحة والعافية ويوفقنا لطلب العلم لما يحبو ويرضاه

قائمة المحتويات

جدول الأشكال

جدول الجداول

جدول الاختصارات

جدول الرموز

الملخص

مقدمة عامة.....2

الجزء النظري:

الفصل الأول: مضادات الأكسدة

المقدمة.....6

I -1- مضادات الأكسدة.....6

I -1-2- تعريف.....6

I -1-3- تصنيف مضادات الأكسدة.....7

I -1-3- 1- مضادات الأكسدة الطبيعية.....8

I -1-3 -1-1- مضادات الأكسدة الأنزيمية.....8

I-1-3-2-1- مضادات أكسدة غير إنزيمية.....10

I-1-3-1-2- مضادات الأكسدة الاصطناعية.....14

I -2- المركبات الفينولية.....15

I -2- 1- تعريف.....15

I -2- 2- مصدرها.....16

I-2- 3- تصنيف المركبات الفينولية.....17

I -2 -3-1-الفينولات البسيطة.....18

I -2-3-2- أحماض الفينول.....19

I -2--3-2-1- الأحماض الفينولية الكربوكسيلية.....19

I-2-3-2-3 - الكومارين.....20

I- 2-3-4- الفلافونيدات.....21

I -2-3-2- 5- قشور واللجنين.....23

I -2-3-2- 6- الدباغ (tanins).....24

I-2-4- الخصائص العلاجية لبعض المركبات الفينولية.....25

I-2-5- الخواص الفيزيائية والكيميائية للفينولات.....26

I-2-5-1- الخواص الفيزيائية.....26

I-2-5-2 الخواص الكيميائية.....26

I-2-6- طرق قياس قدرة مادة البوليفينول المضادة للأكسدة.....28

I-2-7- QSAR والنشاط المضاد للأكسدة للمركبات الفينولية.....29

الخاتمة.....32

المراجع

الفصل الثاني: طرق دراسة QSAR

المقدمة.....33
II-1- تعريفQSAR.....33
II-2- نبذة تاريخية.....43
II-3- مبدأ QSAR.....35
II-4- نماذج QSAR / QSPR.....36
II-5- المنهجية العامة لدراسة QSPR / QSAR.....37
II-5-1- أنواع منهجيات QSAR.....38
II-6- خصائص QSAR التي تميز البنية الجزيئية.....39
II-7- الاستراتيجية الشاملة.....43
II-7-1- قاعدة البيانات.....44
II-7- 2- الواصفات الجزيئية.....44
II-7- 2-1- واصفات أحادية الأبعاد1D.....45
II-7- 2-2- واصفات ثنائية الأبعاد2D 46
II-7- 2-3- واصفات ثلاثية الأبعاد3D 46
II-7- 2-4- واصفات رباعية الأبعاد4D 47
II-8- طرق QSAR الحديثة.....47
II-9- طرق نمذجةQSAR 50
II-10- تطبيقات QSAR.....51
الخاتمة.....52
المراجع
الجزء التطبيقي
الطرق والبرامج المستعملة
III-1- البرامج.....53
III-1-1- Chem Draw 53
III-1-2- Hyper Chem.....53
III-1-3- Dragon 54
III-1-4- Exel.....55
III-1-5- Moby digs.....55
III- 2- خطوات العمل.....56
III -3- حساب الواصفات الجزيئية.....58
III- 4- الانحدار الخطي المتعدد.....59
المراجع
النتائج والمناقشة
المقدمة
IV-1- قاعدة البيانات..... 61
IV-2- حساب الواصفات.....63
IV-3- التحليل الإحصائي.....63
IV-4- النتائج والمناقشة 63

IV-4-1- دراسة نموذج QSAR بثلاث واصفات.....64
IV-4-1-1- دراسة أفضل نموذج.....65
IV-5- النموذج العام لتقنية QSAR.....65
IV-6- التحقق من أفضل نموذج QSAR.....66
IV-6-1- التحقق الداخلي.....67
IV-6-2- التحقق الخارجي.....67
IV-7- التفسير الميكانيكي لأفضل نموذج.....70
الخاتمة.....71
خاتمة عامة.....72

جدول الأشكال

الرقم	العنوان	الصفحة
الشكل (I –1)	الصيغة الكيميائية لفيتامين C	11
الشكل (I -2)	الصيغة الكيميائية لفيتامينE	12
الشكل (I - 3)	الصيغة الكيميائية لطليعة لفيتامينA	13
الشكل (I - 4)	نموذج بسيط لمركب الفينول	17
الشكل (I - 5)	بعض الأمثلة على التراكيب الكيميائية للكومارين	20
الشكل (I - 6)	بنية بعض مركبات الفلافونيدات	22
الشكل (II - 1)	نموذج دراسة علاقة بنية وفاعلية بيولوجية	34
الشكل (II - 2)	إجراء للحصول على نموذج QSAR/QSPR والتحقق من صحته	36
الشكل (II - 3)	طرق حساب معامل التقسيم log p	41
الشكل (IV-1)	تباين المخلفات المعيارية مع امكانات الأكسدة والاختزال التجريبية	59
الشكل (IV-2)	تباين E_7 المحسوب كدالة E_7التجريبية	59

جدول الجداول

الرقم	العنوان	الصفحة
الجدول (I -1)	بعض أصناف المركبات الفينولية	17
الجدول (I-2)	بعض المركبات الفينولية المستعملة في الطب والصيدلة	24
الجدول (I- 3)	الطرق الأكثر استخداما لقياس النشاط المضاد لأكسدة المركبات الفينولية والكيانات الكيميائية التي تم فحصها والوحدات الأساسية	27
الجدول (IV-1)	قاعدة بيانات	51
الجدول (IV-2)	السلسلة التدريبية (training) سلسلة الاختبار (test)	54
الجدول (IV-3)	نموذج QSAR بثلاث واصفات	55
الجدول (IV-4)	أفضل نموذج بثلاثة واصفات	56

جدول الرموز

الرمز	المعنى
X	واصفات جزئية
Y	المتغير التابع
1D	أحادي البعد
2D	ثنائي البعد
3D	ثلاثي البعد
4D	رباعي البعد
R^2	معامل التحديد مربع معامل الارتباط الخطي

جدول الاختصارات

الاختصار	المعنى	الكتابة بالعربية
EOR	Espéces oxygénées réactives	أنواع الاكسجين التفاعلية
AND	Acide Désoxyribo Nucléique	حمض النووي الريبي منقوص الأكسجين
LDL	Lipoprotéine de basse densité (Low Density Lipoprotein)	البروتين الدهني منخفض الكثافة
BHT	ButylatedHydroxytoluene	بوتيلاتيد
BHA	Butylated Hydroxyanisole	هيدروكسيانيسول بوتيلات
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital	أدنى مداري جزيئي غير مشغول
IP	Pourcentage d’inhibition	إمكانات التأين
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques	منظمة التعاون الاقتصادي والتنمية
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationships	العلاقات الكمية (البنية الكمية – الفعالية)
QSPR	Quantitative Structure-Property Relationships	العلاقات الكمية (البنية الكيميائية – الخاصية)
MRA	Multiple Regression Analysis	تحليل الانحدار المتعدد
MRL	Multiple Linear Regression	الانحدار الخطي المتعدد
Log P	Coefficient de partage octanol /eau	معامل التقسيم اوكتانول–ماء
Log Kow	Octanol –Water Partition Coefficient logarithme	لوغاريتم معامل التوزيع (اوكتانول – ماء)
MM^{+}	Mécanique Moléculaire	ميكانيكا الجزئية
PM3	Parametric Method 3	معيار نموذج رقم 3
PCA	Analyse composé principal	تحليل المكونات الرئيسية
DPHH	2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl	2،2- ثنائي فينيل –1 بيكريل هيدرازيل

الملخص:

في هذا العمل، قمنا بدراسة العلاقة الكمية بنية - فعالية بيولوجية (QSAR) ل 41 مركب فينولي بالاعتماد على طرق النمذجة الجزيئية، وذلك باستعمال مصفوفات تعتمد على الواصفات الجزيئية والانحدار الخطي المتعددMLR ، شملت الدراسة نموذج يتكون من ثلاث خصائص ثنائية الأبعاد (2D) بالاعتماد على تقنية MM^+ و PM3 الأكثر استخداما في QSAR، باستعمال برامج (Dragon و Moby Dig ، Minitab) على التوالي ،حيث تحصلنا على هذه النتائج $R^2= 0.85$ ، $Q_2= 0.82$،S=0.093

الكلمات المفتاحية: مضادات الأكسدة، المركبات الفينولية،QSAR ، الواصفات الجزيئية، MLR (الانحدار الخطي المتعدد) و MM^+.

Résumé:

Dans ce travail, nous étudions la relation quantitative structure-activité biologique (QSAR) pour 41 composés phénoliques, basés sur des méthodes de modélisation moléculaire, en utilisant des matrices basées sur des descripteurs moléculaires et une régression linéaire multiple (MLR), l'étude comprenait un modèle composé de trois propriétés (2D) base sur la technique MM^+ et PM^3 est la plus utilisée en QSAR, en utilisant respectivement les programmes (Dragon, Moby Dig,Minitab), on obtient ces résultats : $Q_2 = 0.85$, $R_2= 0.82$, $S = 0.093$

Mots clés: antioxydants, composés phénoliques, QSAR, descripteurs moléculaires, MLR et MM^+.

Abstract:

In this work, we study the quantitative biological structure- activity relationship (QSAR) for 41 phenolic compounds, based on molecular modeling methods, using matrices based on molecular descriptors and multiple linear regression (MLR), the study included a model consisting of three properties two-dimensional (2D) depending on the technique MM^+ and PM^3 most used in QSAR, using respectively the programs (Dragon, Moby Dig, Minitab), we obtain these results: $Q_2 = 0.85$, $R_2= 0.82$, $S = 0.093$

Keywords: antioxidants, phenolic compounds, QSAR, molecular descriptors, MLR and MM^+

المقدمة العامة

المقدمة العامة:

يتخلل تاريخ الإنسان معرفة كبيرة عن طبيعة الحضارات العظيمة التي نهضوا فيها، وهذه المعرفة مكتسبة عبر الأجيال لا يزال المجتمع الحديث يستفيد من معرفة الأجداد، أتاح التقدم في الطب إمكانية فهم فسيولوجيًا لجسم الإنسان والتفاعلات الكيميائية التي تسمح له بالعمل بشكل صحيح. تم إيلاء اهتمام كبير للخصائص البيولوجية للنباتات التي يمكن استخدامها للإستهلاك البشري، بفضل الدراسات العلمية تمت دراسة النباتات وتحليل تركيبها الجزيئي وتحديد خصائصها على جسم الإنسان.

يؤدي عدم التوازن بين الأنظمة الذاتية المؤيدة للأكسدة وأنظمة مضادات الأكسدة إلى الإجهاد التأكسدي. ترتبط هذه العملية ارتباطًا مباشرًا بالأضرار داخل الخلايا التي يتم ملاحظتها في مجموعة واسعة من الأمراض، تعتبر الطبيعة من أهم مصادر مضادات الأكسدة يمكن استخدامها في مجموعة واسعة من المجالات، على سبيل المثال صناعة الأغذية وكذلك في التجميل لهذا زاد اهتمام الباحثين لها نضرا لفعاليتها في تثبيط عمل الجذور الحرة حيث أكّد عدد متزايد من الدراسات أنّ مركبات الفينول لها اهتمام كبير في مجال الغداء والكيمياء و الطب بسبب إمكاناتها المضادة للأكسدة و واعد مضاد للجراثيم، تقلل المركبات الفينولية أو تمنع الجذور الحرة عن طريق نقل ذرة الهيدروجين من مجموعة الهيدروكسيل الخاصة بها.

البوليفينول منتشرة على نطاق واسع في المملكة النباتية وتُظهر مجموعة واسعة من الخصائص المنطقية الفيزيائية، مثل مضادات الحساسية، ومضاد arthero الوراثي، ومضاد الالتهاب، ومضادات الأكسدة، ومضاد القلب ،يمكن أن يكون محددًا رئيسيًا لقدرات الأطعمة المضادة للأكسدة ، وبالتالي يمكن أن تكون مصدرًا طبيعيًا لمضادات الأكسدة بتحليل المواد الكيميائية والتنبؤ بخواصه الفيزيوكيميائية المختلفة الى

أن تعدى هذا الأمر إلى تصنيع المركبات بواسطة نظام حاسوبي خاص بدون تجارب الانسان المخبرية، التطور الهام للحوسبة وكذلك الدراسات النظرية لكيمياء الكم تسمح للباحثين بالحصول على نتيجة أكثر دقة.

بدأت المحاولات الأولى لنمذجة العلاقات بين البنية والنشاط في أواخر القرن التاسع عشر، استمر استخدام QSAR في النمو ولقد أصبح ضروريًا في الكيمياء الصيدلانية ولتصميم الأدوية، خاصة في الحالة التي يكون فيها توافر العينات محدودًا أو تكون القياسات التجريبية خطيرة وطويلة ومكلفة. بدون استخدام أدوات تحليلية كبيرة، يمكن أن توفر نتائج دراسات QSAR معلومات مفيدة لاكتساب فهم أفضل للهياكل الجزيئية وربما طريقة العمل على المستوى الجزيئي. يمكن بعد ذلك استخدام هذه المعلومات في التنبؤ بالأنشطة البيولوجية للمركبات الجديدة وكذلك في تصميم الهياكل الجديدة.

الهدف من هذا العمل هو وإيجاد علاقة والتنبؤ بخاصية نشاط مضادات الأكسدة للمركبات الفينولية ل 41 مركب فينولي، وقد أجريت هذه الدراسة وفق الخطة التالية:

مقدمة عامة، الجزء النظري ينقسم إلى فصلين:

الفصل الأول: تطرقنا فيه إلى عموميات حول مضادات الأكسدة والمركبات الفينولية

الفصل الثاني: تحدثنا فيه على طرق وتقنية QSAR، تاريخه، المبدأ، استراتيجيته...

والجزء التطبيقي ينقسم الى:

الطرق والبرامج المستعملة: تعريف البرامج، قاعدة البيانات وشرح خطوات العمل، النتائج والمناقشة

الجزء النظري

الفصل الأول:

مضادات الأكسدة

المقدمة:

في السنوات الأخيرة، حظيت الأمراض والاضطرابات المرتبطة بالإجهاد التأكسدي باهتمام خاص. تعد أمراض الأيض، التنكسية العصبية، أمراض القلب والأوعية الدموية، وحتى السرطان من بين أكثر الأمراض شيوعًا وقد قامت العديد من الدراسات باستقصاء العوامل المسببة الكامنة، من أجل فهم آليات عمل الجذور الحرة، وكذلك لاكتشاف المواد الفعالة لمنع وحتى عكس حدوث الأضرار المؤكسدة.

أظهرت مركبات الفينول خصائص واعدة كمضادات للأكسدة، تندرج ضمن المركبات الوظيفية حاوية على مكونات وظيفية تلعب دورا فيزيولوجيًا وتقدم فوائد صحية [1].

المركبات المضادة للأكسدة هي موضوع دراسات عديدة إلا أنه بالإضافة الى استخدامها كمواد حافظة في المواد الغذائية عن طريق استبدال المواد المضادة للأكسدة الاصطناعية انها تتدخل في علاج الكثير من الأمراض. في إطار اكتشاف مواد جديدة مضادة للأكسدة من المصادر الطبيعية اهتممنا في هذا الفصل بدراسة المركبات الفينولية كمضاد للأكسدة.

I -1- مضادات الأكسدة:

I -1-2- تعريف:

يطلق مصطلح مضادات الأكسدة على كل مادة أو مركب له فعالية ضد الأضرار التأكسدية ويعمل على التأخير أو الوقاية من فعل الجذور الحرة. تعمل مضادات الأكسدة على الحماية بعدة طرق اما بالتثبيط المباشر لإنتاج أو منع انتشارها أو هدمها.

يُعرف مضاد الأكسدة بأنه مادة كيميائية لها، بتركيزات منخفضة بالنسبة إلى الركيزة المؤكسدة، القدرة على إبطاء أو تثبيط أكسدة (الدهون أو الجزيئات الأخرى)، وتحويله إلى مركب أكثر استقرارًا[2].

يتسم أحد مضادات الأكسدة بتقاربه العالي مع جذر معين ويمكنه منع أو إصلاح الضرر التأكسدي على مستوى الخلية، وبالتالي تقليل مخاطر الإصابة بالأمراض المؤكسدة المزمنة.

الأكسجين عنصر أساسي للحياة التي يتم فيها التمثيل الغذائي الخلوي، ينتج عن التكوين المستمر لكميات صغيرة من أنواع الأكسجين التفاعلية E.O.R تسمى "الجذور الحرة" وهي جزيئات أو ذرات تمتلك إلكترونًا واحدًا على طبقاتها الخارجية. يخضع عمل مضادات الأكسدة لتوازن يوازن إنتاج وتدمير E.O.R. يتم إنتاجها بطريقة دائمة وخاضعة للرقابة بواسطة نظام من مضادات الأكسدة الأنزيمية.

كما توجد مضادات الأكسدة بصورة طبيعية في الخضروات والفواكه والحبوب ومعظم الأعشاب وتتعدد وظائف مضادات الاكسدة لتغطي معظم حاجات جسم الانسان من الوقاية والشفاء وترميم أنسجة وخلاياADN من الضرر وتثبيط جسمها. كما تحمي عمل الجذور الحرة. ومع أن آلية عمل مضادات الاكسدة غير واضحة بدقة. إلا أن البحوث العلمية والدراسات الاحصائية أكدت فاعليتها في الوقاية من الأمراض ومقاومتها[3].

I -1-3- تصنيف مضادات الأكسدة:

تغطي مضادات الأكسدة فئات مختلفة من المركبات التي يمكن أن تتداخل مع دورات التأكسد لتثبيط أو تؤخر الضرر التأكسدي للجزيئات الحيوية. الفئات الرئيسية للمركبات ذات النشاط المضاد للأكسدة هي: الفيتامينات (فيتامين ج وفيتامين ه)، الكاروتينات (الكاروتينات والزانثوفيل) والبوليفينول (الفلافونويد، الفلافونول، الفلافون، الفلافونونات، الأنثوسيانين، الايزوفلافون، الأحماض الفينولية، التانين، الستيلبين)[4].

I-1-3- 1- مضادات الأكسدة الطبيعية:

I -1-3 -1-1- مضادات الأكسدة الأنزيمية:

يمتلك الجسم العديد من الانزيمات المضادة للأكسدة. التي تلعب دورا هاما في الخلية وهي حمايتها من الاجهاد التأكسدي وتنقسم إلى عدة أنواع أهمها:

❖ **أنزيم Superoxide dismutase SOD :**

يعتبر هذا الإنزيم من أهم الأنزيمات الفاعلة كمضاد للأكسدة [5]والتي تتدخل في تحليل النواتج السامة للميتابوليزم الخلوي [6]حيث يمثل هذا الأيون جذرا حرا ويشكل خلال الاستقلاب العادي. للخلية وكذلك استقلاب المواد الغير أحادية مثل الأدوية [7] إن أنزيمات SODعبارة عن بروتينات معدنية تحفز التحول المزدوج. فهو يقوم بإزالة الجذر O_2 وبتسريع معدل تحوله إلى H_2O_2 بمساعدة بعض المعادن السيلينيوم والنحاس والزنك [8].

$$\text{- SOD-(Red)} + O_2 \longrightarrow \square\ \text{SOD-(Ox)} + O_2°$$

$$\text{SOD-(Ox)} + H_2O_2 \longrightarrow \text{SOD-(Red)} + O_2°\text{-} + 2H^+$$

يعتبرSOD أول خط دفاعي مضاد للأضرار الناتجة عن الجذور الحرة. حيث يمنع تشكل جذر الهيدروكسيل انطلاقا من أنيون فوق الأكسيد [9].

❖ **أنزيم الكاتالاز:**

يتكون هذا الإنزيم من أربع وحدات، تحتوي كل وحدة على مجموعة مرتبطة بالمواقع النشطة. يوجد أنزيم في أغلب الكائنات الحية وفي كل أعضاء الجسم وفي الخلايا النسيجية والراقية يتركز خاصة في الكبد

وكريات الدم ونخاع العظام والأغشية المخاطية وبكميات قليلة في المخ والقلب والعضلات الهيكلية كما يتواجد في الميتوكوندري والسيتوزول والبيروكسيزومات [10].

كما أنّ هذه الأجسام غنية بإنزيم آخر هو Oxydase، حيث يعمل هذا الأخير على تكوين H_2O. يقوم Catalase بتكسيره وتحويله الى أكسجين وماء [11].

حسب التفاعل التالي:

$$H_2O + O_2 \xrightarrow{CAT} 2H_2O$$

لإنزيم الكاتلاز نشاط Peroxidases فهو يمكن أن يستخدم جزيئات H_2O كركيزة مانحة للإلكترونات الأخرى كمؤكسد أو مستقبل للإلكترونات [12].

❖ **أنزيم Glutathion réductase (GR) وأنزيم Glutathion peroxidase (GPX) :**

ينتشر ويتواجد كل من GR وGPX في العديد من الأنواع الخلوية حيث يتميز في الميتوكوندري والسيتوزول ويعتبران من أهم الأنظمة الأنزيمية المضادة للأكسدة من خلال تكسير H_2O والبيروكسيدات اللبيدية لقدرتهما على ازاحة عدد من الجذور الناتجة عن أكسدة الكولوسترول والأحماض الذهنية [13].

وفقا للتفاعل التالي:

$$2H_2O + 2GSH \longrightarrow H_2O + GSSG$$

$$LOH + H_2O + GSSG \longrightarrow LOO + 2GSH$$

❖ **إنزيمPeroxiredoxins :**

يعرف أيضا باسم thioredoxin peroxidase وقد يعتبر من الانزيمات المنشطة لمضادات الأكسدة كالبروتينات والذي يلعب دورا في تنظيم الجهاز المناعي. توجد ستة أنواع منها في الثدييات وتتوضع اساس في سيتوزون الميتوكوندري كما تتصل هذه البروتينات بالنواة والأغشية الخلوية. يقوم بتحويل كل من NO..H2O2 وONOO [14] رغم فعاليتها الضعيفة مقارنة ب CAT وGPX الا أن هذه البروتينات تلعب دورا مهما في التخلص من الهيدروبيروكسيدات وذلك لكميتها المعتبرة. اذ تمثل 0.1–0.8% من البروتينات الحرة الخلوية [15].

❖ **HO^- Hème Oxygénase:**

يتكون نظامHéme Oxygénase من وحدات33 Isoenzymes :

في النظام البيولوجي يسمح HO^- بتحول الهيم Hème الى أحادي أكسيد الكربون و Biliverdine إلى حديد.

هذا الأخير يملك قدرة التنشيطية لمضادات الأكسدة خلافا عن الحديد الناتج عن النشاط HO المحرض لتركيب Ferritine الذي يدخل في الاستجابة لمضادات الأكسدة.

غير أن نشاط HO يمكن أن ينجم عنه تأثيرات خطيرة قصيرة المدى لأن نفس الحديد السابق يؤثر كعامل Prooxydant بواسطة فعلها التحفيزي على انتاج الجذور الحرة [16].

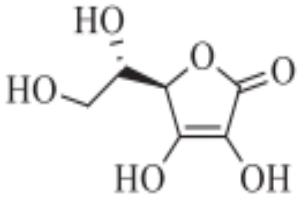
I-1- 3-1-2- مضادات أكسدة غير إنزيمية:

على عكس مضادات الأكسدة الأنزيمية معظم هذه المركبات لا تنتج من طرف العضوية وقد تأتي من الأغذية تشمل هذه المركبات كل من الجزيئات الصغيرة مثل: فيتامين E وفيتامينC و glutahion وubiquinone [17].

كما يمكنها أن تكون داخلية المنشأ مثل coenzyme Q والميلاتونين وحمض اليوريا [18]. تتميز مضادات الأكسدة غير الأنزيمية بأوزان جزيئية منخفضة والقدرة على الوقاية أو الحد من الأضرار الإجهاد التأكسدي [19]، ويتم الحصول عليها من مصادر خارجية مثل الطعام. الماء أو الحقن من أهم هذه الفيتامينات نذكر:

❖ **فيتامينC:**

يعتبر فيتامين C من المركبات القابلة للذوبان في الماء. ذو تركيب مشابه للكربوهيدرات سداسية الكربون.



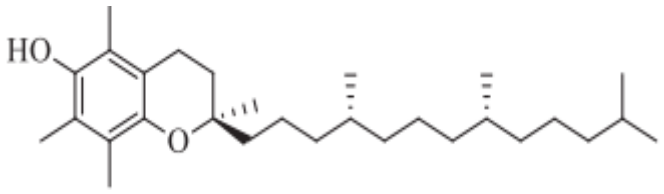
Vitamine C

شكل (I -1): الصيغة الكيميائية لفيتامين C [24]

يطلق عليه أيضا اسم حمض الأسكوربيك، وهو مضاد للأكسدة قابل للذوبان في الماء، والوسط الحامضي [20]. فيتامين C من العناصر الصغرى التي يحتاجها الجسم لأداء وظائفه العادية، اذ يسبب نقصه داء الحفر الذي يمكن أن نتفاداه بتناول 10 ملغ من فيتامين C في اليوم على الأقل من أهم مصادره الفواكه. الحمضيات والخضر الطازجة [21]، كما لها دور مهم في الحفاظ على الصحة العامة. ومقاومة الأمراض وتقوية الأغشية الخلوية وإبطال فعل السموم والجذور الحرة [22].

❖ **فيتامين E:**

يعتبر فيتامين E من أكثر مضادات الأكسدة ذوبانيةً في الدهون وتعرف مركباته ب Tocopherolو Tocotrenole ومن أهمها مركب α- Tocopherol الذي يلعب دورا حيويا في حماية الأغشية الخلوية من التلف التأكسدي وبالتالي منع الكولسترول من الالتصاق بجدار الشرايين حيث أن هذا الفيتامين يقوم باقتناص الجذور البيروكسية في الأغشية الخلوية ولذلك يطلق عليه تعبير* كاسح الجذور *كما يعادل تأثير بعض الجذور الحرة الأخرى وبالتالي يعمل على الوقاية من بعض الأمراض [23].



Vitamine E
(α-tocophérol)

الشكل (I -2): الصيغة الكيميائية لي فيتامين E - (αTocopherol)[24]

تعتمد الوظائف المضادة للأكسدة لفيتامين E على قدرته على إقتناص الجذور الحرة مثل: الاكسجين المفرد فوق الاكسجين والبيروكسيد [25]وبالتالي إخماد نشاط الجذور الحرة على مستوى الأغشية في مرحلتها الإبتدائية. وهذا على عكس GPXالذي يقضي على الأكسدة الفوقية بعد اتلافها للأغشية. بالإضافة إلى هذا يتميز بنشاطه المضاد للجذور اللبيدية alcoxyl و جذور hydroperoxy [26].

❖ **الجلوتاثيون:**

هو ببتيد قصير مكون من ثلاثة أحماض أمينية هي: Glutamique وCystin وGlycine ، يوجد في الأنسجة الحيوانية ويلعب دورا مهما كمضاد للأكسدة حيث يحمي الخلية من التلف التأكسدي ويثبط تكَوُّن الجذور الحرة داخل الخلية [27].

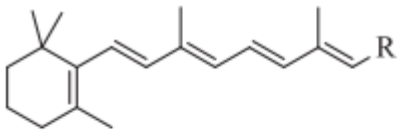
يتدخل بصفة قوية في إزالة سمية الأنواع الأوكسيجينية النشطة كما يتفاعل بسرعة مع جذر الهيدروكسيل ويتأكسد بواسطة وجود أيونات المعادن النشطة مثل النحاس الحديد حيث يقوم أيضا بتحفيز بأكسدة. [28]

حسب التفاعل التالي:

$$H_2O + GSSG \longrightarrow H_2O_2 + 2GSH$$

❖ **فيتامينA :**

عبارة عن فيتامين قابل للذوبان في الدهن. يوجد في الأغذية ذات المصدر الحيواني كالحليب ومشتقاته. كبد الأسماك وخاصة القرش. البيض كما يوجد في صورة Carotenoids(طليعة فيتامين A) في الخضر والفواكه.



Vitamine A
R = CH_2OH Rétinol
R = CHO Rétinal
R = CO_2H Acide rétinoïde

شكل (I -3): الصيغة الكيميائية لطليعة فيتامين A(β-carotene)[24]

بينت الدراسات ودور طلائع فيتامين كقانصات للجذور الحرة. حيث يظهر β-carotene حماية خاصة للأغشية اللبيدية ضد الأكسدة الفوقية للبيدات. كما يمنع أكسدة LDL ويحمي اللبيدات الكبدية من الأكسدة

المحرضة بجذر trichloromethyl أيضا يعمل على توقيف تفاعلات السلسلة من خلال اقتناصه للجذور الحرة وتفاعله مع جذور البيروكسيل مشكلا جذر Carotenoids [29].

$$\beta\text{ –carotene} \longrightarrow \beta\text{ −carotene} + ROO$$

I -1-3-1-2- مضادات الأكسدة الاصطناعية:

من أجل الحصول على نظام قياسي لقياس نشاط مضادات الأكسدة للمقارنة مع مضادات الأكسدة الطبيعية ودمجها في الغذاء، تم تطوير مضادات الأكسدة الاصطناعية.

تُضاف هذه المركبات النقية إلى الطعام حتى يمكنها تحمل العديد من العلاجات والظروف بالإضافة إلى إطالة العمر الإفتراضي.

اليوم تحتوي جميع الأطعمة المصنعة تقريبًا على مضادات أكسدة اصطناعية مدمجة، والتي قيل إنها آمنة، على الرغم من أن بعض الدراسات تشير إلى خلاف ذلك. BHT (هيدروكسي تولوين بوتيل) وBHA (هيدروكسيانيسول بوتيل) هما أكثر مضادات الأكسدة الكيميائية استخدامًا. بين عامي 2011 و2012، صنفت الهيئة الأوروبية لسلامة الأغذية (EFSA) مستوى ليس له تأثير ضار ملاحظ (لا يوجد مستوى تأثير ضار ملحوظ) قدره 0.25 ملغم / كغم من وزن الجسم / يوم لـ BHT و1.0 ملغم / كغم من وزن الجسم / اليوم بالنسبة لـ BHA من حيث المدخول اليومي والمقبول. أن تعرض البالغين والأطفال من غير المرجح أن يتجاوز هذه الجرعات. بددت مقالة الرأي العلمي هذه البيانات المتناقضة المنشورة سابقًا بشأن هذين المضاد للأكسدة. يعمل TBHQ (ثلاثي بوتيل هيدروكينون) على الاستقرار والمحافظة على نضارة المنتجات الغذائية الحيوانية والقيمة الغذائية ونكهة ولون المنتجات الغذائية الحيوانية.

في عام 2004 نشرت الهيئة العامة للرقابة المالية (EFSA) رأيًا علميًا يستعرض تأثير مضادات الأكسدة هذه على صحة الإنسان، وذكرت أنه لا يوجد دليل علمي على قدرته على الإصابة بالسرطان على الرغم من البيانات المتضاربة السابقة. وأشاروا إلى أن الكلاب كانت أكثر الأنواع حساسية وخصص لها مدخول يومي مقبول قدره 0 0.7 ملغم / كغم من وزن الجسم / يوم. يعتبر Octyl gallate آمنًا للاستخدام كمضافات غذائية لأنه بعد الاستهلاك يتحلل مائيًا إلى حمض الغال والأوكتانول، والتي توجد في العديد من النباتات ولا تشكل تهديدًا لصحة الإنسان.

NDGA (acid Nordihydroguaiarctic) على الرغم من كونه أحد مضادات الأكسدة الغذائية : معروف أنه يسبب مرض الكيس الكلوي في القوارض[30].

I -2- المركبات الفينولية:

I -2- 1- تعريف:

تمثل المركبات الفينولية فئة من المستقلبات الثانوية. يتم تمثيلها على نطاق واسع في المملكة النباتية وبالتالي في نظامنا الغذائي. نحن نستهلكها على شكل فواكه أو خضروات على سبيل المثال. يشتمل هيكلها على مجموعة فينولية واحدة أو أكثر (على سبيل المثال، مجموعة OH مطعمة على نواة عطرية). زادت دراستهم في العقود الأخيرة بسبب فوائدها الصحية، لا سيما بفضل قوتها المضادة للأكسدة ولكن أيضًا في الوقاية أو العلاج من العديد من الأمراض مثل السرطان أو أمراض القلب والأوعية الدموية أو الأمراض التنكسية. كما أنها تستخدم في صناعة المواد الغذائية ومستحضرات التجميل أو في صناعة الأدوية كإضافات.

آلية محاصرة الجذور الحرة بواسطة مادة البوليفينول هي من خلال نقل ذرة الهيدروجين (نقل ذرة الهيدروجين أو HAT). يتم تقليل الجذور الحرة عن طريق نقل ذرة الهيدروجين من مضادات الأكسدة (H -ArO) إلى الجذر (R).

$$ArO\text{-}H + R + \quad \Longrightarrow \quad ArO + RH$$

سيتم تثبيت جذري ArO المتشكل بهذه الطريقة (1) عن طريق إلغاء تحديد موقع الإلكترونات T، (2) عن طريق نقل جديد لذرات الهيدروجين مما يؤدي إلى تكوين الكينون، (3) أو عن طريق التفاعل مع جذور حرة أخرى.

مادة البوليفينول قادرة على التفاعل مع المعادن الانتقالية، ولا سيما مع الحديد والنحاس. في الواقع، يتم إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية بكثرة عن طريق اختزال O بواسطة Fe "أو القطع مما يؤدي إلى تكوين الأكسيد الفائق، وبيروكسيد الهيدروجين وجذور الأكسيل (تفاعل فنتون)، وبالتالي فإن تكوين مجمعات مخلبية مستقرة وخاملة هي آلية مضادة للأكسدة[31].

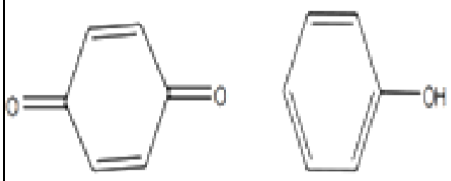
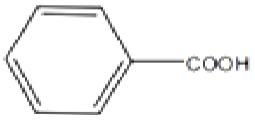
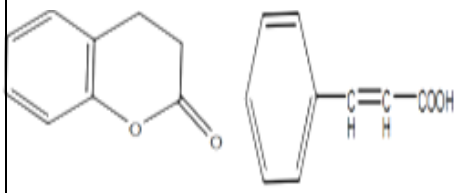
I -2- 2- مصدرها:

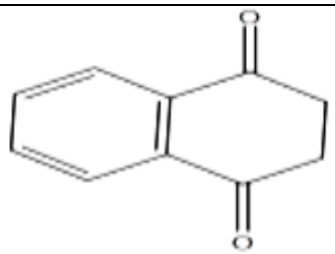
تتواجد المركبات الفينولية في العديد من الأطعمة ذات المصدر النباتي، و بالتحديد الفواكه، ويمكن أن تصل ما بين500 – 100 ملغ/ غ في بعض الفواكه، كالتفاح العنب، والكرز، والمشروبات، والشاي، والشكولاطة، بينما تتواجد بصورة أقل في الخضر، والحبوب، حيث تحتوي الخضار على ما يقارب – 25 100ملغ/ غ[32].

تُعد الفواكه الناضجة غنية بالكثير من المركبات الفينولية مثل الفلافانول يمكن الحصول عليها من التفاح وغيرها من المركبات الأخرى المتواجدة في بقية الأغذية[33].

I -2- 3- تصنيف المركبات الفينولية: توجد العديد من التصنيفات، فالعالم Dacosta قسمها حسب بنيتها [34] أما العالمان Haborne وSimmonds فصنّفاها حسب انتشا رها [35]. وتُقسم عديدات الفينول حسب درجة عدم تشبعها، وأكسدتها في الحلقة الوسطى إلى ثلاث أقسام: الفلافونويدات، الأحماض الفينولية والدباغ وتتمثل الفلافونويدات القسم الأكبر منها:

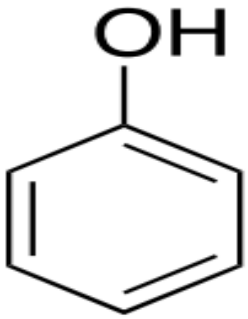
جدول (I -1): بعض أصناف المركبات الفينولية [36]

رقم ذرة الكربون	الهيكل الأساسي	الصنف	البنية الأساسية
6	C6	الفينولات البسيطة البنزوكينونات	
7	C6– C1	الأحماض الفينولية	
9	C6– C3	أحماض السينناميك الكومارينات	

10	C6– C4	النافوكينون	

I -2 -3-1-الفينولات البسيطة:

وهي التي تحتوي على حلقة بنزين مرتبطة بواحد أو أكثر من مجموعات الهيدروكسيل. فهي نادرة في الطبيعة باستثناء الهيدروكينون موجود في كثير من العائلات في هذا النوع تكون حلقة الفينولية الأرومانية التي تحتوي على مجموعة هيدروكسيل أو أكثر مرتبطة مباشرة بمجموعة الكربوكسيل COOH أي هيكله الأساسي حمض البنزويك هذه أحماض هي شائعة جدا سواء في شكل حر أو في شكل أسترات أو جليكوسيدات، هذه الفئة هي وفيرة في النباتات والأغذية.



الشكل (I-4): نموذج بسيط لمركب الفينول

I -2-3-2- أحماض الفينول:

تحت الاسم العام للأحماض الفينولية هي أحماض البنزويك C6-C1، من ناحية، وأحماض C6-C3 سينامیك من ناحية أخرى. يتم توزيع الأحماض الفينولية على نطاق واسع في النباتات. وهي مشتقة بشكل رئيسي من حمض البنزويك أو حمض سينامیك [37].

I -2--3-2-1- الأحماض الفينولية الكربوكسيلية:

تحتوي الأحماض الكربوكسيلية الفينولية على مجموعة حامضية وهي مجموعة الكربوكسيل COOII وكذلك واحد أوأكثر من المجموعات الهيدروكسيل OII و تنقسم إلى مجموعتين:

❖ **أحماض البنزويك:**

أحماض البنزويك لها هيكل عام من C1-C6، والاختلافات في هياكل أحماض البنزويك المختلفة تكمن في الهيدروكسيل والميثيلية للحلقة عطرية [38] يمكن أن تكون موجودة في شكل توليفات مع السكريات أو الأحماض العضوية، بشكل عام من نوع الأستر، والتي يتم إطلاقها من خلال مشتقات حمض البنزويك:

- حمض بنزويك الهيدروكسي
- حمض الفانلييك
- حمض السيرنجيك
- حمض ثنائي هيدروكسي بنزويك
- حمض الغال
- حمض الإيلاجيك الناتج عن أكسدة حامض الغال [37].

❖ **أحماض السينامیك:**

أحماض سيناميك لها بنية عامة من C6-C3، وهي الأكثر استجابة في النباتات هي حمض الكوماريك (1). كافييك (2)، فيروليك (3) وسينابيك (4)[38]. يوجد واحد على الأقل من هذه الأحماض الأربعة في جميع النباتات العليا تقريبًا [39]، مشتقات حمض سيناميك هي:

- حمض الكوماريك
- حمض الفيرليك
- حمض الكافيك

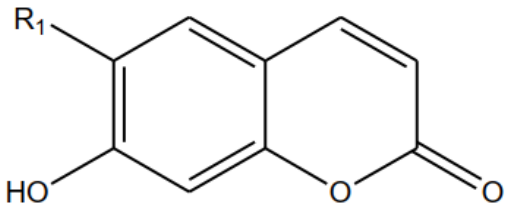
غالبا ما توجد في شكل COOH تحتوي أحماض الفينول على مجموعة كربوكسيلية جليكوسيدات أو أسترات. [40]

I -2-3-3 - الكومارين:

الكومارين هو عبارة عن دورات غير متجانسة مؤكسجة تحتوي على بنزو 2- بيرون كهيكلها الأساسي[41]. تم عزلهم لأول مرة بواسطة Vogel في عام 1820. هذه هي مركبات فينولية في معظمها. ومع ذلك مدورة مشتقة من أحماض t -cinnamic وp-coumaric ، فإن مسارها التخليقي قد يختلف من نوع لآخر. في الواقع، مشتق السكوبوليتين من التبغ من حمض الفوريليك، بينما يبدو أن التجارب على توريد السلائف الموصوفة تظهر أن هذا ليس هو الحال في عباد الشمس.

الكومارين لها تأثيرات مختلفة على نمو النباتات اعتمادًا على تركيزها ولكن أيضًا اعتمادًا على الأنواع، في الخلية توجد الكومارين بشكل أساسي في شكل جليكوزيلاتي، سيكون هذا الارتباط بالجليكوزيل شكلاً من أشكال التخزين مما يجعل من الممكن تجنب التأثيرات السامة للكومارين على الخلية والنمو. تعتبر

فيتواليكسينز هذه هي جزيئات منخفضة الوزن الجزيئي من مسارات التمثيل الغذائي المختلفة[42] مثل phenylpropanoids أو sesquiterpenes



R_1=H	Umbelliférol
R_1=OH	Aescultol
R_1= OCH_3	Scopolétol

الشكل (I -5): بعض الأمثلة على التراكيب الكيميائية للكومارين

I -2-3-4- الفلافونيدات: تنقسم إلى:

❖ **الفلافونول:**

هي أكثر مركبات الفلافونويد وفرة في النظام الغذائي. أكثر المركبات تمثيلا لهذه العائل هي الكايمبفيرول وكيرسيتين. من المعروف أن هذا الأخير يتمتع بقوة قوية جدًا من مضادات الأكسدة بسبب تركيبته الكيميائية المواتية لاحتجاز الجذور الحرة. بتركيزات تتراوح من 15 إلى 30 مجم / كجم من المادة الطازجة، توجد في البصل والبروكلي والكراث والتوت. يعتبر الارتباط بالجليكوزيل مع الجلوكوز أو الرامنوز شائعًا جدًا.

❖ **فلافون:**

من بين جميع مركبات الفلافونويد، فإن هذه الفئة الفرعية هي الأقل وفرة في الفواكه والخضروات. وهي تتكون أساسًا من غليكوزيلاتي لوتولين وأبيجينين. المواد الغذائية الوحيدة الصالحة للأكل حتى الآن والتي تحتوي عليها هي البقدونس والكرافس.

❖ **فلافانون:**

في الغذاء، توجد الفلافانون في الطماطم، وبعض النباتات مثل النعناع، وتوجد بكميات كبيرة في الليمون. الجليكون الرئيسي هو نارينجين في الجريب فروت، هيسبيريدين بالبرتقال وإريوديكتيول في الليمون. المركز السابع هو مقر الارتباط بالجليكوزيل.

❖ **الايسوفلافون:**

منتجات الصويا هي المصدر الرئيسي للأيسوفلافون في النظام الغذائي، والتي قد تكون أو لا تكون غلي كوزيلاتي. توجد أيضًا في البقوليات.

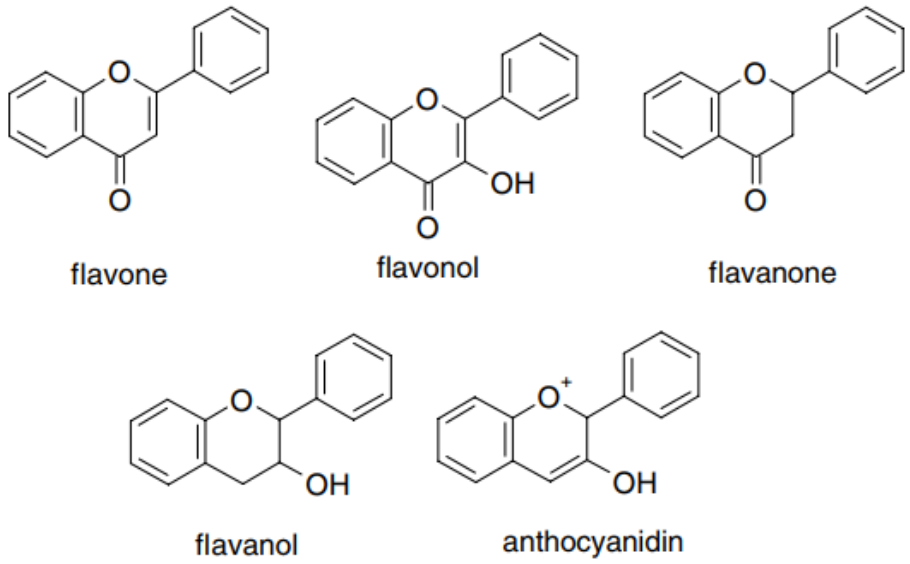
❖ **الفلافانول:**

توجد مركبات الفلافانول في شكل مونومرات، أبسط وحدة منها هي الكاتيكين، وفي شكل بوليمري يسمى proanthocyanidins يوجد الكاتشين في العديد من الفواكه مثل التفاح، لكن الشوكولاتة والشاي هما المصدران الرئيسيان لهذا المركب.

❖ **الأنثوسيانين:**

الأنثوسيانينات هي أصباغ ملونة طبيعية توجد في نباتات الأوعية الدموية. توفر قدرتها على الذوبان بسهولة في الوسائط المائية إمكانيات واسعة جدًا في المجال الصناعي. هم مسؤولون عن التلوين (البرتقالي

والوردي والأحمر والأرجواني والأزرق) لبعض الزهور (الزنبق والورود وبساتين الفاكهة) والفواكه (التفاح، والتحوط، والعنب). تكمن إحدى السمات المهمة لهذه المركبات في قدرتها المضادة للأكسدة، ويمكن أن تشهد على ذلك العديد من الدراسات حول أنشطتها البيولوجية[43].



الشكل (I-6): بنية بعض مركبات الفلافونيدات[44]

I -2-3- 5- قشور واللجنين:

Monolignols هي مشتقات من حمض سيناميك، وهي بمثابة سلائف لمركبات من نوع فينيل بروبانويد مثل الليغنان واللجنين، يستجيب قشور إلى التمثيل الهيكلي للنوع (C6-C3) وتعتبر الوحدة (C6 -C3) بمثابة بروبيل بنزين.

تنتجها النباتات عن طريق الأكسدة المؤكسدة لوحدتين من الكحول الصنوبري، عندما يتضمن هذا الثنائي الرابطة المؤكسدة من خلال السلاسل الجانبية للبروبينيل C-8 لوحدتين مرتبطتين من الكحول الكوميدى، مكونين الرابطة (C8-C8)، تسمى المستقلبات الناتجة قشور. يستخدم المصطلح neolignan

لتعريف جميع أنواع السندات الأخرى. عندما لا يكون هناك رابط مباشر (C-C) بين الوحدات (C6-C3) ولكن مرتبط من خلال ذرة أكسجين الأثير، يسمى المركب oxyneolignan. هناك أنواع أخرى من قشور مثل sesquineolignans (بها ثلاث وحدات (C6-C3) وdineolignans (تحتوي على أربع وحدات (C6-C3). توجد قشور بشكل رئيسي في البذور الزيتية. تم إكتشاف قشور ماتيريسينول وسيكويولاريسيرينول وغيرها في النبيذ الأحمر الذي تم الحصول عليه من عنب العنب الذي ينتمي إلى عائلة فيتاسيا ولكن تم عزل نيوليجنام ثنائي الفينيل من ماجنوليا أوفيسينياليس والأوكسينوليجنانس، من بورسيرا تونكينينسيس من عائلة تشكل اللجنين فئة مهمة من المنتجات الطبيعية في المملكة النباتية وتتكون من البلمرة المؤكسدة للمونوليجنول (المونومرات) [45]وهي كحول p-coumaric و coniferic.

❖ **I -2-3- 6-الدباغ (tanins) :**

الدباغ هي مجموعة متنوعة من نواتج الأيض النباتية الثانوية التي لها خاصيتان مشتركتان جميعها بوليفينول وجميعها لديها القدرة على ربط البروتينات، ومع ذلك فإن دراسة التأثيرات الغذائية للدباغ أمر معقد لأن النباتات تحتوي على مجموعة متنوعة من الدباغ. تنتج بعض تأثيرات سامة بينما يفيد البعض الآخر الصحة والتغذية، وهي مكونات طبيعية للشاي الأخضر والنبيذ الأحمر ومنتجات نباتية أخرى، في النباتات العليا، هناك مجموعتان منها التي تختلف في هيكلها وأصلها البيولوجي الحيوي: الدباغ المميهة والدباغ المكثفة.

❖ **الدباغ المميهة:**

عبارة عن قليل من أوليغوس أو بوليستر من السكر أو بوليفينول ذي صلة وعدد متغير من حمض الفينول. السكر بشكل عام هو الجلوكوز. حمض الفينول هو إما حمض الغاليك في حالة حمض الغاليك، أو حمض هيكسايدروكسيديفينيك(HHDP) ومشتقاته في حالة التانينات.

❖ **الدباغ المكثفة:**

عبارة عن بوليمرات فلافانية أو أوليغومرات، تتكون من وحدات فلافان 3–أول، غالبًا إبيكاتشين وكاتشين، مع درجة من البلمرة بين وحدتين وأكثر من 50 وحدة، أيضا العفص لديها قدرات كبيرة المضادة للأكسدة بسبب النوى الفينولية. الدباغ المتحللة والمكثفة فعالة من 15 إلى30 مرة من الفينولات البسيطة. [46]

I -2-4- الخصائص علاجية لبعض المركبات الفينولية:

الجدول (I-2): بعض المركبات الفينولية المستعملة في الطب، والصيدلة[47]

المركب الفينولي	الفعالية البيولوجية
الأحماض الفينولية	مضادات للبكتيريا مضادات للأكسدة، مضاد لطحالب
الكومارينات	حماية الاوعية الدموية مضاد للأمراض الجلدية
الفلافونيدات	مضادات للأكسدة خفيض ارتفاع الدم تخفض نسبة الكولسترول في الدم تقلل من حدوث مرض السكري تحمي الغشاء المخاطي للجهاز الهضمي تزيد من نشاط الفيتامين

	تقوي وتحسن أداء عضلة القلب وتقلل من أمراض القلب
التانينات	مضادات الاكسدة

I- -2-5-الخواص الفيزيائية والكيميائية للفينولات:

I -2-5-1- الخواص الفيزيائية :

❖ **درجة الغليان:**

للفينولات درجات غليان مرتفعة بسبب مقدرتها على تكوين روابط هيدروجينية بين جزيئاتها، وبمقارنتها بالكحولات المقابلة لها في الوزن الجزيئي نجد أن درجات الغليان للفينولات أعلى وذلك بسبب حلقة الفينيل الساحبة للإلكترونات التي تزيد من استقطاب الرابطة الهيدروكسيلية (OH) روابط هيدروجينية أقوى من التي تكونها الكحولات ومثال على ذلك الفينول والسياكلوهكسانول لهما درجتي غليان 182–161.5 على الترتيب.

❖ **الذوبانية:**

للفينولات ذوبانية منخفضة في الماء بسبب احتواء هيكلها الكربوني على ست ذرات كربون على الأقل وتزداد ذوبانية الفينولات بزيادة مجموعات الهيدروكسيل على الحلقة [48].

I -2-5-2- الخواص الكيميائية:

❖ **البنية الالكترونية والخاصية الحامضية للفينولات:**

حامضية الوظائف الفينولية يمكن أن تتغير كثيرا تبعا للبنية العامة الجزئية فعلى سبيل المثال:

Trinirophénol 4،6 حمضا قويا (PH= 0.71) وهكذا نجد أن مجموعة الكربونيل (C=O) في المركبات (flavone وflavanol) ذات تأثير ساحب لإلكترونات الحلقة البنزينية تزيد من استقطاب الرابطة (O-H) وبالتالي حركية H أي الخاصية الحامضية.

❖ **الخواص الذاتية لمجموعة هيدروكسيل الفينولات :**

- تشكيل الرابطة الهيدروجينية :

الفينولات هي مواقع لاتحاد بين الجزيئات بفضل الروابط الهيدروجينية ، كما يمكن أن تتشكل روابط هيدروجينية داخل الجزيئة أيضا في الجزيئات الفينولية المعقدة. وتنشأ الرابطة الهيدروجينية عن اتصال الهيدروجين بأحد الذرات عالية الكهرو سالبة كالأكسجين مثلا فينشأ عنه استقطاب الرابطة O-H ،و يفقد الهيدروجين جزئيا الكترونه، فيتجه نحو ذرة الاكسجين لجزيئة اخرى بكثافة الكترونية عالية، و يعمل وجود الروابط الهيدروجينية على التقليل من فعالية المجموعات الفينولية كالذوبانية في الوسط القلوي , وقابلية تشكيل الأستر و الإيثر، و بالرغم من ذلك فإن الروابط الهيدروجينية تكون أقوى حالة تكوينها لحلقة سداسية (1.8-dihydroxy naphthalene) من حالة تكوينها لحلقة خماسية مثل (Catechol) .

هذه الروابط الهيدروجينية تجعل أيضا تنقية المركبات الفينولية صعبة، وعليه فإن هذه المركبات تميل إلى تشكيل بنى سداسية الأشكال، تتضمن ست مجموعات فينولية متحدة بروابط هيدروجينية، مشكلة تجاويف (cavités) تسمح للمركبات بالاتحاد مع عدد كبير من الجزيئات العضوية، وخاصة مع المذيب المستعمل أثناء عملية التنقية والفصل[49].

I -2-6- طرق قياس قدرة مادة البوليفينول المضادة للأكسدة:

الجدول (I-3): الطرق الأكثر استخداما لقياس النشاط المضاد لأكسدة المركبات الفينولية والكيانات الكيميائية التي تم فحصها والوحدات الأساسية تستخدم لقياسات مضادات الأكسدة[50].

اختبارات	الإجراءات	القدرة المضادة للأكسدة المعبر عنها في:
القدرة المضادة للأكسدة في مكافئ ترولوكس TEAC / ABTS	امتصاص الجذور الموجبة في وسط مائي عند 734 نانومتر	مكافئ ترولوكس ينتج نفس تأثير العينة على تقليل ABTS
diphenyl-2-1،1 picrylhydrazyl (DPPH)	امتصاص الجذور الحرة. في 516 نانومتر	تركيز قادر على تقليل DPPH بنسبة 50٪ عند التوازن. ثابت معدل التفاعل (الطريقة الحركية) مكيف، كغم من المنتجات
قيمة البيروكسيد (PV)	بيروكسيدات وهيدروبيروكسيدات	مكيف. كغم من المنتجات تشكل الوقت الذي تصل فيه الطاقة الكهروضوئية إلى قيمة 20 ميكروغرام.
الديانات المترافقة	إنتاج الديانات المقترنة. الامتصاصية عند 234-235 نانومتر	الوقت الثابت زيادة الامتصاصية بالنسبة لوحدات الكتلة في وحدة واحدة
المواد المتفاعلة مع حمض الثيوباربيتوريك (TBA-RS)	تشكل ديالديهايد مالونيك. الامتصاصية عند 532535 نانومتر	ملغ. يتم التعبير عن كلغ ب ديالديهايد، مالوني.

تشكيل سداسي، ومنتجات أكسدة ثانوية أخرى	تشكلت المنتجات النهائية نتيجة للأكسدة.	ملغم / كغم من المنتجات المتكونة
رنسمات	التغيير في التوصيل الكهربائي في مسار الأكسدة	وقت الاستقراء.
طريقة الأكسجين النشط	تشكيل بيروكسيدات وهيدروبيروكسيدات أثناء الأكسدة	الوقت اللازم للوصول إلى تركيز بيروكسيد يبلغ100 ميكرولتر لكل كيلوغرام من العينة
قياس المسعر DSC / TGA	الوقت أو درجة الحرارة اللازمة لتطوير الأكسدة الذاتية	(وقت الحث (دقيقة، ح درجة حرارة الحث أو تغير الكتلة (٪)
فراب	تقليل قدرة مضادات الأكسدة الامتصاصية عند 593 نانومتر	عينة الامتصاص بالنسبة للامتصاصية المرجعية (Fe II)

I -2-7- QSAR والنشاط المضاد للأكسدة للمركبات الفينولية:

مضادات الأكسدة الفينولية ذات أهمية كبيرة بسبب مشاركتها في العمليات البيولوجية والصناعية الهامة. بشكل عام، وُجد أن المركبات ذات النشاط المضاد للأكسدة تمتلك أنشطة أخرى، مثل مضادات السرطان، ومضادة للقلب والأوعية الدموية، ومضادة للالتهابات والعديد من الأنشطة الأخرى. تم استخدام الحسابات النظرية باستخدام الطرق الكيميائية الكمية مثل DFT أو الطرق شبه التجريبية لتوضيح وتأكيد علاقة النشاط المضاد للأكسدة للمركبات الفينولية.

حاول العديد من الباحثين تطوير العلاقات الكمية بين التركيب والنشاط (QSAR) لمضادات الأكسدة باستخدام معايير فيزيائية–كيميائية مختلفة مثل حرارة التكوين (H)، وعدد مجموعات الهيدروكسيل (OH)،

وثابت هامت (o)، وإمكانات التأين (IP)، المحتوى الحراري لتفكك رابطة O-H (BDE)، إلخ...لينك وآخرون. ذكرت نموذج QSAR لدراسة النشاط المضاد لسلسلة من الفينولات باستخدام الواصفات المحسوبة بطريقة AM1 شبه التجريبية. في هذه الدراسة أربع معاملات وهي(r) AH (حرارة تكوين جذور الفينوكسيل)، (p) (حرارة تكوين الفينول الأصلي)، OH (عدد مجموعات الهيدروكسيل) وLUMO (r) (LUMO للجذر)، مسؤولة عن مضادات الأكسدة نشاط. ومع ذلك، فإن الطرق شبه التجريبية تقترب من خصائص معينة تصل إلى مستوى معين، ومن الواضح أن تباين قيم طاقة LUMO لمتجانسات مختلفة صغير جدًا، لذلك يمكن تقديم خطأ كبير إذا كانت العملية الكمية منخفضة يستخدم المستوى في الحسابات من ناحية أخرى، رايت وآخرون. أجرى دراسة QSAR عن النشاط المضاد للأكسدة لسلسلة من مركبات الفلافونويد. استخدموا DFT لحساب الواصفات. ووجدوا أن مضادات الأكسدة هذه تعمل إما عن طريق نقل ذرات الهيدروجين، التي يكون حساب المحتوى الحراري لتفكك الرابطة (BDE) مناسبًا لها، أو عن طريق نقل إلكترون واحد والذي يكون حساب IP إمكانات التأين مناسباً. في الآونة الأخيرة، جريميك وآخرون طور نموذج QSAR لـ 21 مركبًا فينوليًا، الواصفات المستخدمة هي من ثلاثة أنواع: الديناميكا الحرارية، NPA، مؤشرات العطرية تم الحصول على معامل الارتباط $R = 0.97$ ولم تتم مناقشة الاستقرار والقدرة التنبؤية، لقد حاولت جميع أعمال QSAR التي تم إنجازها تثبيت نموذج موثوق به قادر على شرح الآلية التي يمكن من خلالها لمضادات الأكسدة تعطيل الجذور الحرة. ومع ذلك، فإن العديد من نماذج QSAR لا تفي تمامًا بمعايير OECD (منظمة التعاون الاقتصادي والتنمية) لمبادئ التحقق. بالإضافة إلى ذلك، وجد أنه من الصعب تثبيت آلية نظرًا للاختلاف في قواعد

البيانات. تعدد طرق القياس الكمي التجريبي للنشاط المضاد للأكسدة وكذلك الطبيعة المعقدة لهذه العملية لمضادة للأكسدة[51] .

الخاتمة:

في الأخير تناول هذا الفصل دراسة عن مضادات الأكسدة والمركبات الفينولية، لِما تتمتع به من فعالية مضادة للجذور الحرة، لهذا توصي منظمة الصحة العالمية بضرورة استهلاك مضادات الأكسدة من مصادرها الطبيعية للاستفادة من فوائدها. لها مجالات تطبيق متعددة يتم استخدامها على نطاق واسع حيث تلعب دورا تسويقيًا بسبب أصلها الطبيعي، أتاح التقدم في الطب الى استخدام أساليب وطرق نظرية لتنبؤ بالبيانات الدقيقة لهذه المركبات (الأنشطة والخصائص)، للتعويض عن نقائص التجربة المكلفة والتي تستغرق الكثير من الوقت.

قائمة المراجع

مراجع الفصل الاول

[1] Martins, N., Barros, L., & Ferreira, I. C. (2016). In vivo antioxidant activity of phenolic compounds: Facts and gaps. *Trends in Food Science & Technology*, *48*, 1-12.

[2] Desai, P. B., Manjunath, S., Kadi, S., Chetana, K., & Vanishree, J. (2010). Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in rheumatoid arthritis: a case control study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *14*(11), 959-967.

[3] Rached, W., BENAMAR, H., BENNACEUR, M., & MAROUF, A. (2009). Évaluation du potentiel antioxydant de plantes médicinales et analyse phytochimique. *Mémoire de magister en biochimie végétale appliquée. Université d'Oran Es-Sénia. 118p*..

[4] Oroian, M., & Escriche, I. (2015). Antioxidants: Characterization, natural sources, extraction and analysis. *Food Research International*, *74*, 10-36.

[5] Liochev, S. I., & Fridovich, I. (2000). Copper-and zinc-containing superoxide dismutase can act as a superoxide reductase and a superoxide oxidase. *Journal of Biological Chemistry*, *275*(49), 38482-38485.

[6] Serrano, F., & Klann, E. (2004). Reactive oxygen species and synaptic plasticity in the aging hippocampus. *Ageing research reviews*, *3*(4), 431-443..

[7] Day, B. J. (2009). Catalase and glutathione peroxidase mimics. *Biochemical pharmacology*, *77*(3), 285-296. Januel C, (2003)، stress oxydant au niveau des plaquette

[9]Matés, J. M., & Sánchez-Jiménez, F. (1999). Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Front Biosci*, *4*(4), D339-D345.

[10] Ryter, S. W., & Tyrrell, R. M. (2000). The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity: heme oxygenase has both pro-and antioxidant properties. *Free Radical Biology and Medicine*, *28*(2), 289-309.

[11] Herbette, S., Roeckel-Drevet, P., & Drevet, J. R. (2007). Seleno-independent glutathione peroxidases: More than simple antioxidant scavengers. *The FEBS journal*, *274*(9), 2163-2180.

[12] Flohe, L., & Ursini, F. (2008). Peroxidase: a term of many meanings. *Antioxidants & redox signaling*, *10*(9), 1485-1490..

[13] Alvarez, M. N., Peluffo, G., Piacenza, L., & Radi, R. (2011). Intraphagosomal peroxynitrite as a macrophage-derived cytotoxin against internalized Trypanosoma cruzi: consequences for oxidative killing and role of microbial peroxiredoxins in infectivity. *Journal of Biological Chemistry*, *286*(8), 6627-6640..

[14] Yin, M. C., & Chan, K. C. (2007). Nonenzymatic antioxidative and antiglycative effects of oleanolic acid and ursolic acid. *Journal of agricultural and food chemistry*, *55*(17), 7177-7181.

[16] Ryter, S. W., & Tyrrell, R. M. (2000). The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity: heme oxygenase has both pro-and antioxidant properties. *Free Radical Biology and Medicine*, *28*(2), 289-309..

[17] Karthikeyan, J., & Rani, P. (2003). Enzymatic and non-enzymatic antioxidants in selected Piper specie s.

[18] Bodzek, P., & Wielkoszyński, T. (2003). Evaluation of vitamin C and E concentration--some nonenzymatic indicators of antioxidant protective barrier in pregnant women. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, *56*(11-12), 508-514.

[19] Yin, M. C., & Chan, K. C. (2007). Nonenzymatic antioxidative and antiglycative effects of oleanolic acid and ursolic acid. *Journal of agricultural and food chemistry*, *55*(17), 7177-7181.

[20] Carr, A. C., & Frei, B. (1999). Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *The American journal of clinical nutrition*, *69*(6), 1086-1107.

[21] Carr, A. C., & Frei, B. (1999). Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *The American journal of clinical nutrition*, *69*(6), 1086-1107..

[22] Jan, A. T., Ali, A., & Haq, Q. M. R. (2011). Glutathione as an antioxidant in inorganic mercury induced nephrotoxicity. *Journal of postgraduate medicine*, *57*(1), 72.

[23] Pantke, U., Volk, T., Schmutzler, M., Kox, W. J., Sitte, N., & Grune, T. (1999). Oxidized proteins as a marker of oxidative stress during coronary heart surgery. *Free Radical Biology and Medicine*, *27*(9-10), 1080-1086.

[24] Marc, F., Davin, A., Deglene-Benbrahim, L., Ferrand, C., Baccaunaud, M., & Fritsch, P. (2004). Méthodes d'évaluation du potentiel antioxydant dans les aliments. *M/S: médecine sciences*, *20*(4), 458-463.

[25] Packer, L. (1991). Protective role of vitamin E in biological systems. *The American journal of clinical nutrition*, *53*(4), 1050S-1055S..

[27] de l'île de Chypre, V. UNITE D'APPRENTISSAGE I: Classification des antioxydants.

[28] Carr, A. C., & Frei, B. (1999). Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *The American journal of clinical nutrition*, *69*(6), 1086-1107.

[29] Deshpande, S. S. (2002). *Handbook of food toxicology*. CRC Press.

[30] Carocho, M., & Ferreira, I. C. (2013). A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food and chemical toxicology*, *51*, 15-25.

[31] Desmier, T. (2016). *Les antioxydants de nos jours: définition et applications* (Doctoral dissertation).(

[32] Benhammou, N. (2012). Activité antioxydante des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'Ouest et du Sud-Ouest Algérien. *Université Abou Bakr Belkaïd-Tlemcen, Algérie: Thèse de Doctorat*, *30*..

[33] Benhammou, N. (2012). Activité antioxydante des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'Ouest et du Sud-Ouest Algérien. *Université Abou Bakr Belkaïd-Tlemcen, Algérie: Thèse de Doctorat*, *30*.

[34] Harris, A. D., Kotetishvili, M., Shurland, S., Johnson, J. A., Morris, J. G., Nemoy, L. L., & Johnson, J. K. (2007). How important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum β-lactamase Escherichia coli acquisition. *American journal of infection control*, *35*(2), 97-101..

[35] Mellies, J. L., Barron, A. M., & Carmona, A. M. (2007). Enteropathogenic and enterohemorrhagic Escherichia coli virulence gene regulation. *Infection and immunity*, *75*(9), 4199-4210.

[37] Dacosta, Y. (2003). *Les phytonutriments bioactifs: 669 références bibliographiques*. Ed. Yves Dacosta.

[38] Häkkinen, S. (2000). *Flavonols and phenolic acids in berries and berry products*. Kuopion yliopisto..

[39] Ben Abbes Farah. (2011). Etude de quelques propriétés chimiques et biologiques d'extraits de dattes «Phoenix dactylifera L.». Mémoire de Magister en Génie des procédés pharmaceutiques, Université Ferhat Abbas-Sétif, Algérie,79 p

[40] Daas Amiour, S. (2009). *Etude quantitative des composes phénoliques des extraits de trois variétés de dattes (Phoenix dactylifera L.) Et évaluation in vitro de leur activité biologique* (Doctoral dissertation, Université de Batna 2).

[41] Lacy, A., & O'Kennedy, R. (2004). Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer. *Current pharmaceutical design*, *10*(30), 3797-3811.

[42] HOFFMANN, L. (2003). Etude du métabolisme des phénylpropanoïdes; analyse de l'interaction de la caféoyl-coenzyme A 3-O-méthyltransférase (CCoAOMT) avec son substrat et caractérisation fonctionnelle d'une nouvelle Acyltransférase, l'HydroxyCinnamoyl-CoA shikimate/quinate hydroxycinnamoyl Transférase (HCT). Thèse de Doctorat : Université de LOUISPASTEUR-STRASBOURGI.

[43] Aïra REZAIREActivité anti-oxydante, et caractérisation.(2012) . Phénolique du fruit de palmier amazonien Oenocarpus bataua (patawa). Mémoire de doctorat en Phytochimie Université des Antilles et de la Guyane,186p

[44] Balasundram, N., Sundram, K., & Samman, S. (2006). Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food chemistry*, *99*(1), 191-203.

[45] Muanda, F. N. (2010). Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. *Université Paul Verlaine-Metz*, 238.

[46] Ikhlas, D. E. G. H. I. M. A., & Khadidja, H. N. (2018). *Etude phytochimique, activité antioxydante et antimicrobienne des composés phénoliques de Lavandula steochas L* (Doctoral dissertation)..

[47] MARFEK A, (2003)، Thése De Doctorat De L'universite De LimogesSpécialité : Biophysique

[50] Yousfi Y. (2017) Etude QSAR de l'activité anti-oxydante d'une série de composés ,phénoliques (Doctoral dissertationthèse de Master Université ABOU-BEKR BELKAIDTLEMCEN. Algérie

[51] García Pérez, M. E. (2008). Caractérisation de composés phénoliques des extraits de ramilles du bouleau jaune: étude de leur capacité antioxidante.

[8] بن عشور, خميسة & ,عجيمي. (2020). دراسة مقارنة للفعالية البيولوجية و الكيميائية للنبتتين الصحراويتين الشريك و الحلم

[15] ربيعي ع ك (2010). المساهمة في دراسة العفالية المضادة للاكسدة لمستخلصات بروبوليس جنوب الجزائر بالطرق الكيميائية والكهروكيميائية مذكرة تخرج لنيل شهادة الماجستير تخصص كيمياء تحيلية ومراقبة المحيط جامعة قاصدي مرباح ورقلة ص 135

[36] زايري, أنهار & ,فزاعي. (2021). دراسة الفعالية الكيميائية لنبات الشريك

[48] ربيعي عبد الكريم,المساهمة في دراسة الفعالية المضادة للأكسدة لمستخلصات بروبوليس جنوب الجزائر بالطرق الكيميائية والكهروكيميائية , شهادة الماجستير,جامعة قاصدي مرباح ورقلة 2010/2009

[49] بن عاشور صب رينة الباتول,الفاعلية المضادة للاكسدة للزيوت الزيوت الطيارة والمركبات الفينولية ,ماجستير جامعة قاصدي مرباح ورقلة , 2007

الفصل الثاني:

طرق دراسة

QSAR

المقدمة:

يمكن استخدام أنظمة الكمبيوتر الاحترافية للتنبؤ بالخصائص السامة للمواد الجديدة بناءًا على ما هو معروف بالفعل عن المواد ذات التركيب الكيميائي المماثل. يُعرف هذا النهج باسم QSAR (علاقة نشاط الهيكل الكمي).

أدى تطوير تقنيات النمذجة الجديدة إلى تنفيذ العديد من أساليب RQSP (QSPR: علاقات الملكية الهيكلية الكمية) وROSA (QSAR: العلاقات الكمية بين البنية والنشاط): يعتمد معظمها على البحث عن علاقة بين مجموعة من الأعداد الحقيقية، تسمى الواصفات الجزيئية، والممتلكات أو النشاط الذي يرغب المرء في التنبؤ به. تتيح هذه الطرق تبرير البيانات التجريبية المتاحة والتنبؤ بخصائص أنشطة المركبات أو المركبات الجديدة التي لا تتوفر عنها بيانات تجريبية [1].

في هذا الفصل، تم تقديم دراسة عن تاريخ QSAR ومبدأه واستراتيجيته الشاملة لتطوير نموذج QSAR وتطبيقه.

II -1- تعريف QSAR:

تعتمد طرق QSAR على افتراض أن نشاط أو خاصية المركب الكيميائي مرتبطة بهيكله، وبشكل أكثر تحديدا يؤكد هذا النهج أن نشاط وتركيب المركب الكيميائي مرتبطان بخوارزمية رياضية معينة إذن QSAR نموذج رياضي يربط بين النشاط البيولوجي ومجموعة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية تسمى بالواصفات لأنها تصف التركيب الجزيئي للمركبات التي تم فحصها ويمكن التعبير عن مصطلح QSAR على النحو التالي:

(الواصفات) f = النشاط البيولوجي [2]

II -2- نبذة تاريخية :

لقد مضى ما يقارب من 40 عامًا منذ أن تم استخدام نمذجة QSAR أولاً في ممارسة الكيمياء الزراعية وتصميم الأدوية وعلم السموم والكيمياء الصناعية والبيئية .قد تُعزى قوتها المتزايدة في السنوات التالية أيضًا إلى التطور السريع والشامل في المنهجيات والتقنيات الحسابية التي سمحت بتحديد وصقل العديد من المتغيرات المستخدمة في نهج النمذجة.

نشأت نمذجة QSAR في مجال علم السموم، وكانت محاولات تحديد العلاقات بين التركيب الكيميائي وفعالية السمية الحادة جزءًا من الأدبيات السمية لأكثر من 100 عام[3] . عام 1863 دافع كروس عن أطروحته بعنوان Action de l'alcohol amylique sur ORGANI في كلية الطب، جامعة ستراسبورغ، حيث أشار إلى وجود علاقة بين سمية الكحوليات الأليفاتية الأولية وذوبانها في الماء .أظهرت هذه العلاقة البديهية المركزية للهيكل نمذجة سمية أي خضوع سمية المواد لخصائصها، والتي بدورها تتحدد من خلال تركيبها الكيميائي .لذلك هناك علاقات متبادلة بين البنية والخصائص والسمية [4] وفي نفس العام لاحظ كروس [5] أن درجة الغليان ونقطة انصهار الألكان تزداد مع زيادة عدد ذرات الكربون والكتلة الجزيئية، كما لاحظ انخفاضًا في قابلية الذوبان في الماء للكحول مع زيادة عدد ذرات الكربون والكتلة الجزيئية، وتعتبر هذه أول صيغة عامة فيQSAR بعد ذلك بخمس سنوات، في عام 1868 افترض كرام، براون وفرازر [6] أن "النشاط البيولوجي للجزيء هو دالة لبنيته الكيميائية ".بعد بضعة عقود، في عام1893 ، أظهر ريتشي [7] أن السمية الخلوية لبعض المركبات العضوية تتناسب عكسًا مع قابليتها للذوبان في الماء .وفي نهاية القرن التاسع عشر، لاحظ ماير في عام 1899 وأوفرتون في عام [8] [9]1901 علاقة خطية بين نشاط المخدرات ومعامل الفصل بين الزيت والماء. في عام1962 أظهر هانسن وجود علاقة ارتباط بين سمية أحماض البنزويك المستبدلة والثوابت الإلكترونية " σ "للبدائل[10] ، ويعتبر عام1964 لبداية طرقQSAR الحديثة .

حيث أنشأ هان وفيجيتا الارتباطات الأولى بين الخصائص الفيزيائية والكيميائية MR،SAG ، logP والنشاط البيولوجي.

II -3- مبدأ QSAR:

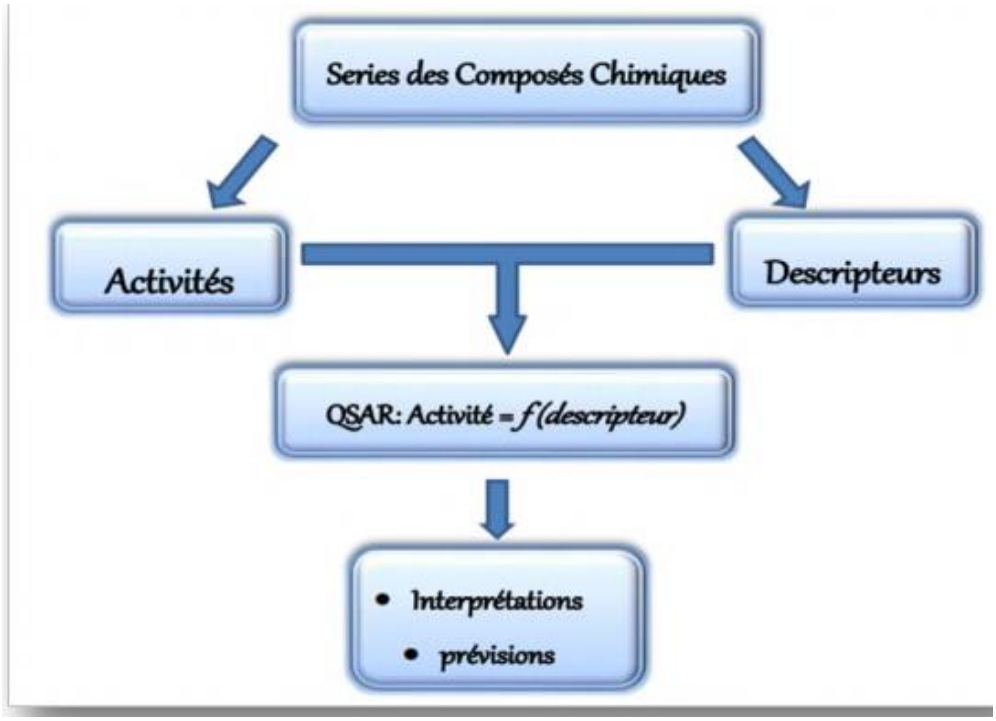
يتمثل مبدأ دراسة QSAR في إيجاد علاقة رياضية تربط نشاطا بيولوجيا كميا، مقاسة لسلسلة من المركبات التي لها نفس الهيكل في نفس الظروف التجريبية مع الواصفات الجزيئية (الخصائص الفيزيائية والكيميائية) باستخدام الأساليب الإحصائية في هذا السياق، تم تصميم QSAR كنموذج إحصائي يربط مجموعة من الواصفات الهيكلية لمركب كيميائي بأنشطته البيولوجية، يمكن ترجمة ذلك بالمعادلة التالية: [11]

Activity= f (physic-chemical and/ or structural properties) =f(D1, D2……)

Di: molecular descriptor

أو بمعنى آخر يتمثل المبدأ الأساسي ل QSAR في أن الخصائص والتفاعلات البيولوجية لمادة كيميائية ذات نظام محدد متأصلة في هيكلها الجزيئي، تتكون محاولات تطوير QSAR من البحث عن روابط بين البنية والنشاط البيولوجي. قد تكون هذه الروابط قائمة على أساس ميكانيكي أو قد تكون تجريبية بحتة من الناحية المثالية، ترتبط الأنشطة والخصائص ببعض الوظائف الرياضية المعروفة [12] .

Biological activity = F (Physicochemical Properties)



الشكل (II – 1): نموذج دراسة علاقة بنية وفاعلية بيولوجية

II -4- نماذج QSAR / QSPR:

يفترض نهج QSAR وجود علاقة تبعية بين أي خاصية فيزيائية أو تقارب كيميائي أو نشاط بيولوجي لمركب كيميائي وتركيبه الجزيئي، يمكن تمثيل هذا التناظر الفردي بالتركيب الكيميائي، وترابط الذرات، وسطح الطاقة الكامنة، ووظيفة الموجة الإلكترونية للمركب شكل (1).

يمكن تحديد الواصفات الجزيئية الفيزيائية والكيميائية المختلفة التي تمثل الهيكل تجريبيًا أو باستخدام الطرق النظرية والحسابية لمستويات مختلفة من التعقيد. كان من الضروري إبراز أنّ معرفة التركيب الكيميائي الدقيق أو التركيب الجزيئي ثلاثي الأبعاد للمركبات الكيميائية المدروسة شرط أساسي لتطبيق نهج QSAR، يعتمد تحقيق نهج QSAR على الاستخدام المناسب للواصفات الجزيئية. [13]

II -5- المنهجية العامة لدراسة QSPR / QSAR

هي كما يلي:

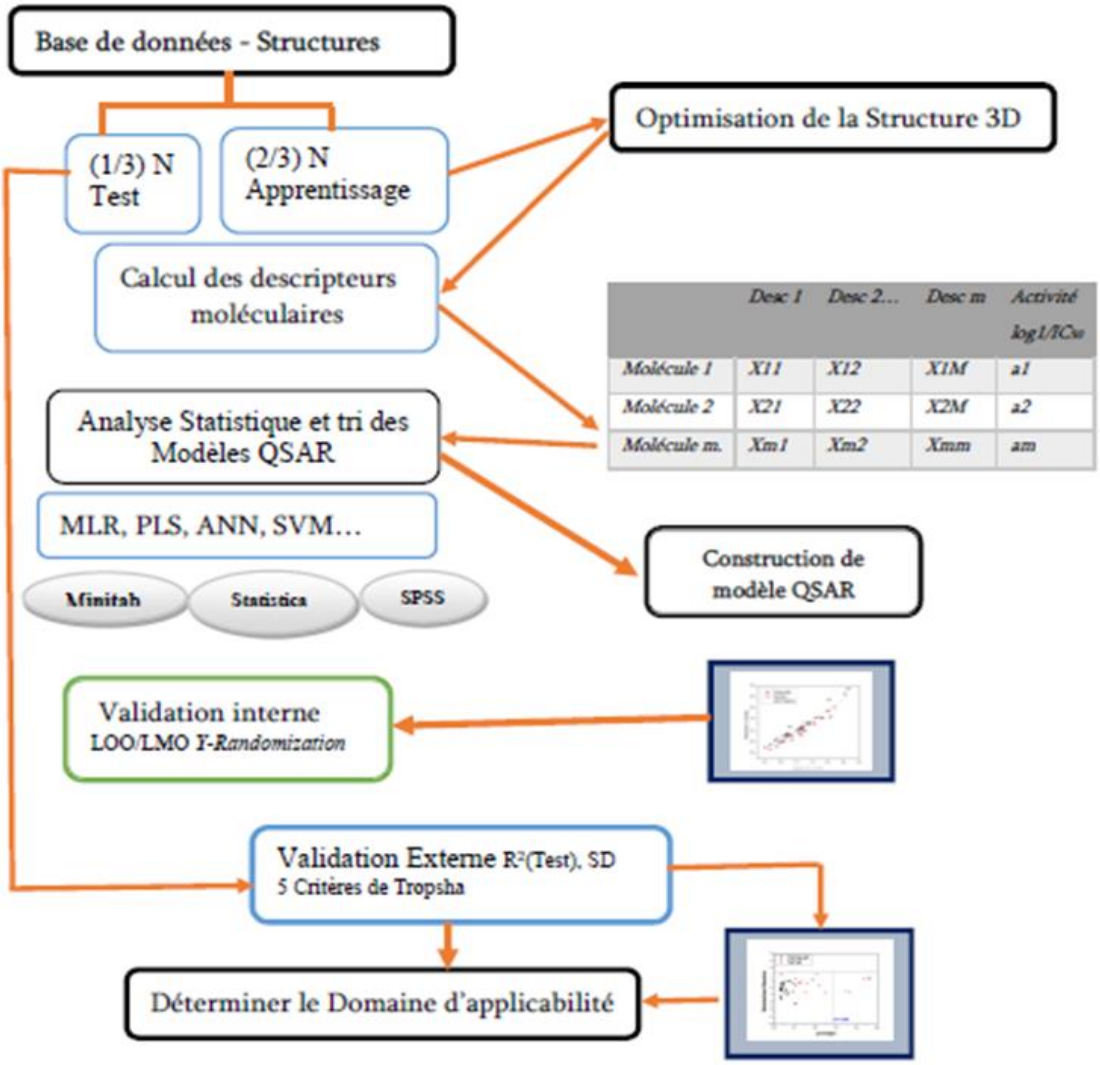
1- جمع قاعدة بيانات

2- ابحث عن الوصف المناسب للنشاط المدروس

3- اختيار طريقة تحليل البيانات

4- التحقق من صحة النموذج

- التحقق الداخلي: نستخدم سلسلة التعلم المكونة من 3/2 من قاعدة البيانات. يهدف هذا النوع من التحقق إلى التحقق من الاستقرار والقوة التفسيرية لنموذج QSAR المحدد.
- المصادقة الخارجية: نستخدم سلسلة الاختبارات المكونة بشكل عام من 3/1 من قاعدة البيانات. الغرض من هذا التحقق هو التحقق تم تطوير القوة التنبؤية للنموذج [14].



الشكل (II – 2): إجراء للحصول على نموذج QSAR / QSPR والتحقق من صحته

II -5 -1- أنواع منهجيات QSAR:

يمكن تصنيف QSAR على نطاق واسع بطريقتين يعتمد التصنيف الأول على أبعاد الواصفات المتضمنة في النموذج مثل 1D. ثنائي الأبعاد، ثلاثي الأبعاد، رباعي الأبعاد,5D وما إلى ذلك. يعتمد الآخر على نوع النشاط البيولوجي المتوقع كمتغير تابع. يتضمن ذلك QSTR (العلاقة الكمية بين البنية والسمية)

QSMR (العلاقة الكمية بالهيكل الأيضي)، QSRR (علاقة تفاعل الهيكل الكمي أو علاقة الاحتفاظ بالهيكل الكمي)، QSPR (علاقة البنية الكمية – النفاذية أو الهيكل الكمي – الحرائك الدوائية العلاقة)، QSBR (العلاقة الكمية بالهيكل والتوافر البيولوجي أو علاقة التقارب الكمي الملزمة للبنية)، وهكذا دواليك.

يمكن أيضًا تصنيف نماذج QSAR بناءً على تحليل الارتباط – الخطي وغير الخطي، أو اعتمادًا على طبيعة الارتباط للجزيء والمستقبل المعتمد على المستقبل والمستقبل المستقل. [15]

II - 6- خصائص QSAR التي تميز البنية الجزيئية:

❖ السطح الجزيئي (SAG):

يتم تعريف PSA للجزيء على أنه مساحة سطح فان دير قال الذي ينشأ من ذرات غير متجانسة وذرات هيدروجين مرتبطة بالذرات غير المتجانسة، وبالتالي فهو مرتبط بمركب له قدرته على تكوين روابط هيدروجينية [18].

❖ الحجم المولي(V):

هو واصف آخر واسع الاستخدام في نموذج QSAR / QSPR، ومع ذلك فإن حسابها هو أيضا عملية تستغرق وقتا طويلا، طريقة حساب جديدة وسهلة وسريعة لحجم vander Waals تم تطويرها مؤخرا بواسطة Zhao et al، والذي يستند إلى مجلدات Bondi الذرية ويتطلب فقط المساهمات الذرية وعدد الذرات والسندات والحلقات، وبالتالي يمكن حسابها من المعادلة التالية [19]:

$$V_{vdW} = \sum \text{all atom contributions}$$

هو حجم الذي يشغله الجسم، وهو حجم محدد في درجة الحرارة والضغط العاديين حسابه يشبه إلى حد كبير حساب السطح الجزيئي(الشبكة) ويستخدم طريقة شبكة التي وصفها Bodoret al. يحدد الحجم بالعلاقة التالية [20]:

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

MW: الكتلة الجزيئية

d: الكثافة

❖ الاستقطاب الجزيئي:

تعد قابلية استقطاب الجزيءα، واصفا مهما يستخدم على نطاق واسع في دراسات QSAR وQSPR يتم تعريفه على أنه ثابت التناسب بين قوة المجال الكهربائي المطبق (ε) وحجم العزم ثنائي القطب المستحث

$$\mu_{\text{induced}} = \alpha \times \epsilon$$

تتأثر قابلية استقطاب الجزيء فعليا بقوة التفاعل بين الإلكترونات والنواة الذرية، هذا يعني أن أي جزيء يحتوي على عدد قليل من الإلكترونات سيكون له قابلية استقطاب أقل من تلك الموجودة في الجزيء الذي يحتوي على العديد من الإلكترونات وتوزيع الكتروني أكثر انتشارا. يمكن تشويه توزيع الالكترون بسهولة إذا كانت طاقة LIMO قريبة من طاقة HOMO، أي أن الجزيئات ذات فجوة HOMO - LIMO الأصغر ترتبط عادة باستقطاب أكبر والعكس صحيح تجريبيا، يمكن تحديد الاستقطاب من قيم معامل الانكسار للجزيئات وكثافتها، باستخدام معادلة Lorentz-Lorentz التي تربط R بالانكسار المولي [21].

$$MR = \left(\frac{n_D^2 - 1}{n_D^2 + 1}\right)\frac{M}{\rho} = \frac{4}{3}\pi N_0 \alpha$$

N_0: هو ثابت Avogadro

❖ الإنكسارية المولية: (MR)

في معيار مهم لقياس العامل الفراغي، عادة ما يتم تحديده كمقياس بسيط للحجم الذي تشغله اما ذرة فردية أو مجموعة من الذرات الانكسارية المولية مهمة بشكل خاص في الحالة التي يمتلك فيها المستبدل لى 7 إلكترونات أو أزواج إلكترونية حرة ويتم إعطاء الانكسارية المولية بالعلاقة التالية: [22]

$$MR = \left(\frac{n_D^2 - 1}{n_D^2 + 1}\right)\frac{M}{\rho} = \frac{4}{3}\pi N_0 \alpha$$

حيث: n معامل الإنكسار

MW: الكتلة الجزيئية

d: الكثافة

$\frac{(n^2-1)}{(n^2+2)}$: معامل التصحيح

MW/d: الحجم

❖ **الكتلة الجزيئية**(Mw) :

بالنسبة بين كتلة الجزيء ووحدة كتلة الذرات "uma" (أي ما يعادل 12، أي 1/12، من كتلة ذرة الكربون 12) وبالتالي في بدون وحدة، يمكن الحصول عليه عن طريق إضافة الكتلة الذرية لكل ذرة من الجزيء مضروبا بمؤشرها العددي في الصيغة الخام أو يقاس تجريبيا بقياس الطيف الكتلي [22].

❖ **طاقة التميه (HE):**

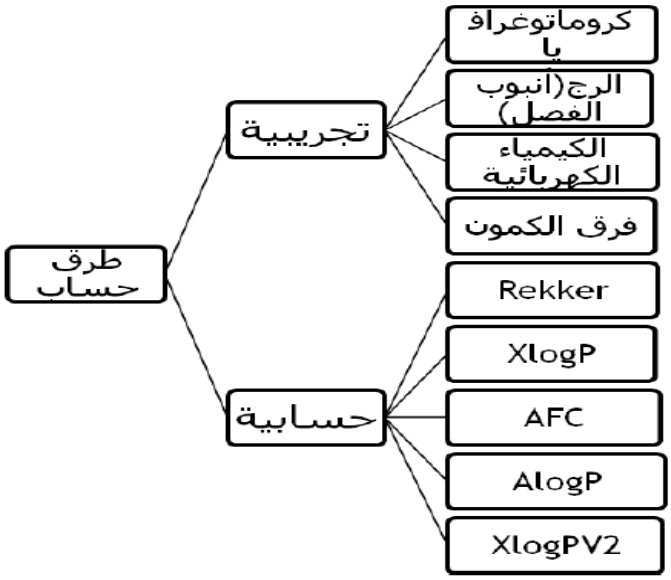
تعتبر طاقة التميه عاملاً رئيسياً في تحديد استقرار التشكيلات الجزيئية المختلفة في المحاليل المائية،

فالروابط الهيدروجينية في حالة خاصة لتفاعل ثنائي القطب ثنائي القطب، تكون طاقة الرابطة الهيدروجينية بشكل عام 2−10 كيلو كالوري / مول وأطوال روابط الهيدروجين متوسطة، فهي أطول من الروابط التساهمية ولكنها أقصر من روابط فان دير فال يعتبر اتحاد جزيئين من خلال رابطة هيدروجينية حالة خاصة لما يسمى مجمعات متقبل المانح والتي يتم إنشاؤها عن طريق التجاذب الكهروستاتيكي بين جزيء غني بالإلكترون وجزيء متقبل للإلكترون في الواقع، في الوسط البيولوجي، يكون الجزيء القطبي محاطا بجزيئات الماء، تتكون الروابط الهيدروجينية بين جزيء الماء وهذه الجزيئات تتفاعل مواقع مالحة بالبروتون مع ذرة الأكسجين في الماء وتتفاعل مواقع مستقبل البروتون مع ذرة الهيدروجين [23].

❖ **log (P) معامل التقسيم :**

معامل تقسيم الأوكتانول الماء log p هو مقياس فيزياني كيميائي أسامي يستخدم على نطاق واسع لوصف خصائص كيميائية محبة للدهون أو كارهة للماء، ويستخدم في العديد من المجالات العلمية مثل الكيمياء التحليلية وعلوم البيئة في تقييم المصير البيني ونقل المواد الكيميائية العضوية، يعرف بأنه نسبة التركيز المولي لمادة كيميائية مذابة عند التوازن في مرحلة الأوكتانول C_{oct} إلى تركيزها المولي في المرحلة المالية C_{aq} [24].

- **طرق حساب معامل التقسيم (log(P):**



الشكل (II – 3): يمثل طرق حساب معامل التقسيم LogP

- **طريقة ريكر (Rekker):**

تعتمد هذه الطريقة في حساب معامل التوزيع على تفكيك المركب إلى متجرنات وإسناد مقداراً إلى كل تجزئة يسمى هذا الأخير ثابت كاره للماء، بالإضافة إلى تقدير التصحيح الناتج عن جميع أنواع التأثر الداخلي بتكرار الثابت (CM=0.219) حسب نوع التصحيح ويتم حساب معامل التوزيع بالعلاقة التالية [25]:

$$LogP=\sum f + k \cdot C_M$$

k: عدد صحيح متغير حسب التصحيح

II-7- الاستراتيجية الشاملة :

لتطوير نموذج، يجب على المرء أن يبدأ بالبحث عن أكبر قدر ممكن من البيانات التجريبية الموثوقة. بعد ذلك، تم تطوير سلسلة من الواصفات التي تميز الهياكل الجزيئية للمركبات في قاعدة البيانات بهدف تتعلق بالنشاط التجريبي / الخاصية المدروسة. بمجرد تطوير النموذج، يجب التحقق من صحته من حيث

الارتباط يتم تقدير تأثير مركبات مجموعة التدريب على النموذج من خلال طرق التحقق الداخلية. لتقدير القدرة التنبئية للنموذج، من الضروري الحصول على بيانات تجريبية إضافية، وهذا هو التحقق الخارجي. [16]

II -7- 1- قاعدة البيانات:

يعتمد نموذج QSAR/QSPR بشكل كبير على البيانات التجريبية المرجعية، لاختيار قاعدة البيانات أمرًا حاسمًا في تطوير مثل هذا النموذج، يجب أن تتكون قاعدة البيانات من بيانات تجريبية موثوقة بقدر الإمكان يتم الحصول عليها باتباع بروتوكول واحد لأن الأخطاء ستنتشر في النموذج النهائي. هناك العديد من العناصر للتحقق في خطوات تنظيف قاعدة البيانات. أولاً، تحقق من أن الهياكل موجودة صحيح من وجهة نظر كيميائية (قاعدة التكافؤ، إلخ) الهياكل الخاطئة يؤدي إلى توليد واصفات سيئة وبالتالي نماذج سيئة. [17]

II -7- 2- الواصفات الجزيئية:

تم إجراء الكثير من الأبحاث على مدى العقود الماضية لإيجاد أفضل طريقة لتمثيل المعلومات الواردة في بنية الجزيئات، وهذه الهياكل نفسها، في مجموعة من الأرقام الحقيقية تسمى الواصفات؛ بمجرد توفر هذه الأرقام، من الممكن إنشاء علاقة بينها وبين النشاط الجزيئي، باستخدام أدوات النمذجة القياسية. تقوم هذه الواصفات الرقمية بترميز المعلومات الكيميائية إلى متجه للواقع. يوجد اليوم أكثر من 3000 نوع، والتي تحدد الخصائص الفيزيائية والكيميائية أو الهيكلية للجزيئات. يمكن الحصول عليها بطريقة تجريبية أو غير تجريبية، ولكن يجب أن تكون الواصفات المحسوبة، وليس المقاسة، مميزة: فهي تجعل من الممكن بالفعل إجراء تنبؤات دون الحاجة إلى تجميع الجزيئات، وهو أحد أهداف النمذجة ومع ذلك، هناك عدد قليل من

الواصفات المقاسة: وهي عادة بيانات تجريبية يسهل قياسها أكثر من الخاصية أو النشاط الذي يمكن توقعه (معامل تقسيم الماء – أوكتانول (الاستقطاب، أو إمكانية التأين).

قبل أي نمذجة، من الضروري حساب أو قياس عدد كبير من الواصفات المختلفة، لأن الآليات التي تحدد نشاط الجزيء غالبًا ما تكون غير مفهومة جيدًا. من الضروري بعد ذلك الاختيار من بين هذه المتغيرات الأكثر صلة بالنمذجة.

على المسافة الطوبولوجية بين ذرتين أصغر عدد من الروابط التي تفصل بين هاتين الذرتين، فإن مؤشر Wiener يساوي مجموع جميع المسافات الطوبولوجية بين أزواج الذرات المختلفة في الجزيء. يعد فهرس Randié أحد أكثر الواصفات استخدامًا يمكن تفسيره على أنه قياس لمساحة الجزيء التي يمكن للمذيب الوصول إليها.

تعكس هذه الواصفات ثنائية الأبعاد الخصائص الفيزيائية جيدًا في معظم الحالات، ولكنها غير كافية لتفسير بعض الخصائص أو الأنشطة بشكل مرض مثل الأنشطة البيولوجية، الواصفات، يمكن الوصول إليها من حساب بنية ثلاثية الأبعاد للجزيئات بفضل تطوير التقنيات الآلية والطرق النظرية الجديدة.

تلعب هذه الواصفات الجزيئية دورًا مهمًا لأنها تجعل من الممكن تمثيل الهياكل الجزيئية بمعلومات معترف بها على أنها مهمة. من الممكن بعد ذلك إنشاء مقاييس تشابه بين الهياكل الجزيئية بناءًا على أوصافها.

II - 7- 2-1- واصفات أحادية الأبعاد 1D:

يمكن الوصول إليها من الصيغة الأولية للجزيء وتصف الخصائص العامة للمركب مثل عدد الذرات والكتلة

الجزيئية ... إلخ، تستخدم هذه الواصفات بشكل شائع بسبب بساطتها الشديدة وتفسير جيد لآليات التفاعل لأنها لا تسمح بأخذ التأثيرات الفراغية في الاعتبار [16].

II - 7- 2- 2- واصفات ثنائية الأبعادD2:

يتم حسابها من الصيغة المطورة للجزيء:

- **المؤشرات البنيوية ثنائية الأبعاد :**

التي تميز المكونات المختلفة للجزيء، وهي على سبيل المثال عدد الروابط الفردية أو المتعددة وعدد الحلقات، وما إلى ذلك

- **المؤشرات الطوبولوجية ثنائية الأبعاد :**

يمكن الحصول عليها من التركيب ثنائي الأبعاد للجزيء، وإعطاء معلومات عن حجمه وشكله العام وفروعه.

أمثلة :مؤشر Wiener [26]، مؤشر Randić [27] ومؤشر ... Balaban [28] إلخ .

تسمح لنا الواصفات ثنائية الأبعاد هذه بالتنبؤ بالخصائص الفيزيائية ولكنها غير كافية لتوضيح بعض الخصائص والأنشطة البيولوجية مثل السمية.

II - 7- 2-3- واصفات ثلاثية الأبعادD3:

يتم تقييمها من المواقع النسبية للذرات في الفضاء، ووصف خصائصها أكثر تعقيدًا، وبالتالي تتطلب حساباتهم معرفة هندسة ثلاثية الأبعاد للجزيء [16].

- **الواصفات الهندسية ثلاثية الأبعاد :**

أهمها الحجم الجزيئي والسطح الذي يمكن للمذيب الوصول إليه.

- **الواصفات الإلكترونية ثلاثية الأبعاد :**

تسمح بتحديد الأنواع المختلفة من التفاعلات بين الجزيئات وداخل الجزيئات، ولها تأثير كبير على النشاط البيولوجي للجزيئات .يتطلب حساب معظم هذه الواصفات البحث في الهندسة التي تكون فيها الطاقة ضئيلة، وغالبًا ما تتضمن كيمياء الكم.

II - 7- 2-4- واصفات رباعية الأبعاد 4D:

حيث تتوافق مع قياس الخصائص ثلاثية الأبعاد (الجهد الكهروستاتيكي، الكراهية للماء، الرابطة الهيدروجينية...إلخ) للجزيء في أي نقطة في الفضاء .وبالتالي سنكون قادرين على التمييز بين واصفات 4Dالتي تتطلب محاذاة الجزيء التي تسترشد بدراسة ligand-target قبل الحساب .يتم الحصول على هذه الواصفات من خلال حساب مجالات التفاعلات الجزيئية بين جزيء ومسبار يمثله جزيء آخر CoMFA، CoMSIA ماء، أميد ... إلخ [30] [29] .

II -8- طرق QSAR الحديثة:

في طرق QSAR الحديثة، أصبح من الشائع استخدام مجموعة واسعة من النظريات والواصفات الجزيئية من أنواع مختلفة، قادرة على التقاط جميع الجوانب الهيكلية لمادة كيميائية وترجمة التركيب الجزيئي إلى أرقام .تعد الواصفات المختلفة طرقًا أو وجهات نظر مختلفة لعرض الجزيء، مع مراعاة السمات المختلفة لتركيبه الكيميائي، ليس فقط أحادي الأبعاد مثل التعداد البسيط للذرات والمجموعات ولكن أيضًا ثنائي الأبعاد من الرسم البياني الطوبولوجي أو ثلاثي الأبعاد من الحد الأدنى من تشكيل لطاقة ، تحسب الكثير من البرامج مجموعات واسعة من الواصفات النظرية المختلفة، منSMILES والرسوم البيانية ثنائية الأبعاد إلى

إحداثيات Z وYو x - 3D وبعض البرامج أكثر استخداما مذكورة كالتالي: [31] [32] ADAPT OASIS [33] و CODESSA [34] و [35] MolConnZ وDRAGON [36].

الميزة العظيمة للواصفات النظرية هي أنه يمكن حسابها بشكل متجانس بواسطة برنامج محدد لجميع المواد الكيميائية، حتى تلك التي لم يتم تصنيعها بعد، والحاجة الوحيدة هي بنية كيميائية مفترضة، وبالتالي فهي قابلة للتكرار.

طرق النمذجة المستخدمة في تطوير QSARs هي من نوعين فيما يتعلق بالاستجابة النموذجية:

فعالية نقطة النهاية (قيمة محددة ل) EC50 أو فئة / فئة على سبيل المثال:

(Mutagen / Not mutagen) لنمذجة الفاعلية.

فإن الأسلوب الرياضي الأكثر استخدامًا هو تحليل الانحدار المتعد (MRA) تحليل الانحدار هو نهج بسيط يؤدي إلى نتيجة يسهل فهمها، ولهذا السبب يتم اشتقاق معظم QSAR باستخدام تحليل الانحدار. يعد تحليل الانحدار وسيلة قوية لإنشاء ارتباط بين المتغيرات المستقلة (الواصفات الجزيئةx) والمتغير التابعY ، مثل النشاط البيولوجي:

$$\mathbf{Y = b + aX1 + c\ X2 + \cdots}$$

لنمذجة الفئات، يمكن تطبيق نماذج كمية مختلفة من التصنيف .توجد مجموعة واسعة من طرق التصنيف، بما في ذلك:

التحليل التمييزي (DA الخطي، التربيعي و DAالمنتظم)

SIMCA(النمذجة المستقلة الناعمة لتشبيه الفئة)

(k-Nearest Neighbours) k-NN

CART (شجرة التصنيف والانحدار)

الشبكة العصبية الاصطناعية، آلة المتجهات الداعمة، الخفي هذه التقنيات، المصطلح " الكمي" يشير إلى القيمة العددية لمتغيرات (الواصفات الجزيئية) اللازمة لتصنيف المواد الكيميائية في الأصناف النوعية . ويتضح من تحليل طبيعةQSAR أن عالم قد خضع لتغيرات عميقة منذ العمل الرائد Corwin Hansch " "، الذي يعتبر مؤسس نمذجة QSARالحديثة [37][38][39] .

ينعكس التغيير الرئيسي في نمو نهج مفاهيم مواز ومختلف تمامًا ل نمذجة العلاقات بين بنية مادة كيميائية ونشاطها / خصائصها .في طريقةHansch ، الذي لا يزال مطبقًا على نطاق واسع ويتبعه العديد من مصممي QSAR ، على سبيل المثال[40] Veith and Mekenyan [41] Schultz et al. Benigni

يتم تمثيل التركيب الجزيئي بعدد قليل فقط من الواصفات الجزيئية عادة (وثوابت هاميت، logKow HOMO / LUMO، بعض المعلمات الرفاعية) يتم اختيارها شخصيًا بواسطة العارض وإدراجها في معادلة QSAR لنمذجة نقطة النهاية المدروسة . وفي نهج مختلف يتم تمثيل التركيب الكيميائي بخطوة تمهيدية أولى وتكون بواسطة عدد كبير من الواصفات الجزيئية النظرية، وفي الخطوة الثانية، اختيار طرق القياس الكيميائي المختلفة كأفضل ارتباط مع الاستجابة والمضمنة في نموذج (QSARالخوارزمية) والهدف الأساسي هو تحسين أداء النموذج للتنبؤ وفقًا لطريقة Hansch ، يتم توجيه اختيار الواصف من خلال اقتناع المصمم بالحصول على معرفة مسبقة بآلية النشاط / الخاصية المدروسة وافتراض تعيين معنى ميكانيكي لأي واصف جزيئي مستخدم يختاره المصمم من بين مجموعة محدودة من متغيرات النمذجة المحتملة ، المعروفة عادةً جيدًا والمستخدمة بشكل متكرر(على سبيل المثال: logKow هو معامل عالمي تحاكي تغلغل غشاء الخلية ، وبالتالي فهي تستخدم في الكثير من نماذج السمية ، ولكنها مرتبطة أيضًا

بمعاملات التقسيم المختلفة مثل التركيز الأحيائي / التراكم الحيوي، معامل امتصاص التربة ؛ يتم اختيار HOMO / LUMO دائمًا لنمذجة التفاعل الكيميائي..... الخ.)

II -9- طرق نمذجةQSAR :

مع توفر العديد من الواصفات، وأن أي أحدا بدائيًا لا يعرف في كثير من الأحيان أي واصف (R) سيعطي نموذجًا جيدًا، فإن العديد من ممارسي QSAR يبدؤون بمجموعة كبيرة من الواصفات ويستخدمون تقنيات المتغيرات، مثل التخلص من الأزواج العالية العلاقة الخطية المتداخلة، لتقليل الرقم ومع ذلك، لا يزال من الضروري اختيار تلك الأوصاف القليلة التي ستعطي أفضل نموذج واستخدام تقنيات مثل الانحدار التدريجي، واختيار أفضل اختيار مجموعات فرعية أو وراثية الخوارزميات للقيام بذلك.

أظهر Topliss و Costello [42] أنه إذا كانت نسبة عدد المركبات في مجموعة التدريب المستخدمة لتطوير QSAR إلى عدد الواصفات في QSAR أقل من خمسة، فهناك خطر كبير من أن الارتباط كان بالصدفة ولم يكن صحيح. أظهر Topliss and Edwards في (1979) لاحقًا أنه إذا تم اختيار الواصفين من بين مجموعة كبيرة جدًا، فإن ذلك يزيد أيضًا من مخاطر، ويمكن أن تنشأ ارتباطات أخرى.[43]

من المثير للقلق أنه لا يزال تجاهل كلا التوجيهين في كثير من الأحيان، تم نشر إرشادات تطوير نماذج[44–45] QSAR / QSPR .

يتم تجاهل العديد من الإرشادات الخاصة بتطويرQSAR والتحقق من صحتها أو استخدامها بشكل غير صحيح، الأمر الذي دفع Dearden وآخرون في عام .2009[46] للإبلاغ عن وجود 21 نوعًا مختلفًا من الأخطاء في نشر أوراق QSAR، بما في ذلك على سبيل المثال لا الحصر، التركيبات الكيميائية غير الصحيحة، وتكرار المركبات، والأخطاء في قيم الواصف والنقطة النهائية، والبيانات غير الكافية،

والإحصاءات غير الكافية أو غير الصحيحة، وغير المعترف بها، إغفال نقاط البيانات والافراط في تجهيز البيانات والتحقق غير الصحيح.

II -10- تطبيقات QSAR:

هناك عدد كبير من تطبيقات نماذج QSAR في البيئة الصناعية، في مجال البحث الجامعي، في الاقتصاد، في التنبؤ بالطقس، إلخ[47] . نورد أدناه بعض التطبيقات الممكنة لنماذج QSAR [48] [49]

التحديد العقلاني للعملاء المحتملين الجدد من خلال:

– تعظيم الاستفادة من النشاط الدوائي أو المبيد الحيوي أو مبيدات الآفات

– التصميم العقلاني للعديد من المنتجات مثل المواد الخافضة للتوتر السطحي، العطور والأصباغ والمواد الكيميائية الدقيقة

– التعرف على المركبات الخطرة في المراحل الأولى من التطور.

– التنبؤ بالسمية والآثار الجانبية للمركبات الجديدة.

– اختيار المركبات ذات الخواص الدوائية المثلى سواء إما الاستقرار أو التوفر في النظم البيولوجية .

الخاتمة:

وفي الأخير، لوحظ في الآونة الاخيرة تطور مثالي في حساب نماذج للتنبؤ بالأنشطة البيولوجية والكيميائية من قبل الخصائص القوية.

من المثير للاهتمام أيضًا ملاحظة أن هناك العديد من المسارات للباحثين في مجال QSAR في بحثهم لتأسيس علاقات معينة بين البنية والأنشطة / الخصائص. وتعد مناهج الفحص الحسابي القائمة على الترابط بديلا رائعا لتجارب الفحص المكثفة من حيث التكلفة والعمالة التي يتم إجراؤها في المختبرات وهذا هو الأساس المنطقي وراء QSAR.

قائمة المراجع

مراجع الفصل الثاني

[1] Goulon-Sigwalt-Abram, A. (2008). *Une nouvelle méthode d'apprentissage de données structurées: applications à l'aide à la découverte de médicaments* (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).

[2] Hansch, C., & Lien, E. J. (1971). Structure-activity relations in antifungal agents. A survey. *Journal of Medicinal Chemistry*, *14*(8), 653-670.

[3] Gramatica, P. (2011). A short history of QSAR evolution. *QSAR Research Unit in Environmental Chemistry and Ecotoxicology, DBSF, Insubria University, Varese, Italy*..

[4] Cros, A. F. A. (1863). *Action de l'alcool amylique sur l'organisme* (Doctoral dissertation, Faculté de médecine de Strasbourg)..

[5] Brown, A. C., & Fraser, T. R. (1868). On the connection between chemical constitution and physiological action; with special reference to the physiological action of the salts of the ammonium bases derived from strychnia, brucia, thebaia, codeia, morphia, and nicotia. *Journal of anatomy and physiology*, *2*(2), 224.

[6] Richet, M. C. (1893). Note sur le rapport entre la toxicité et les propriétes physiques des corps. *Compt. rend. Soc. biol*, *45*, 775-776.

[7] Meyer, H. (1899). Welche Eigenschaft der Anaesthetica bedingt ihre narkotische Wirkung?. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmakol*, *42*, 109-118..

[8Overton, C. E. (1901). *Studien über die Narkose: zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie*. G. Fischer.

[9] Lipnick, R. L. (1991). Charles Ernest Overton: Narcosis studies and a contribution to general pharmacology. In *Studies of Narcosis* (pp. 14-22). Springer, Dordrecht.

[10] Hansch, C., & Lien, E. J. (1971). Structure-activity relations in antifungal agents. A survey. *Journal of Medicinal Chemistry*, *14*(8), 653-670.

[11] Sékou DIOMANDÉ SK. Lipophilicity and QSAR Study of a Series of Makaluvamines by the Method of the Density Functional Theory: B3LYP/6-311++G(d,p). J Mater Phys Chem. 2019; Volume.7 N: PP20-28. 47.

[12] Worth, A. P., Bassan, A., Gallegos, A., Netzeva, T. I., Patlewicz, G., Pavan, M., ... & Vračko, M. (2005). *The characterisation of (quantitative) structure-activity relationships: preliminary guidance*. Institute for Health and Consumer Protection, Toxicology and Chemical Substances Unit, European Chemical Bureau.

[13] BOUHEDJAR, K. (2011). Toxicité des phénols: Une étude QSAR basée sur la méthode préconisée par l'OCDE.

[14] Yousfi, Y. (2017). Etude QSAR de l'activité anti-oxydante d'une série de composés phénoliques (Doctoral dissertation, thèse de Master. Université ABOU-BEKR BELKAIDTLEMCEN. Algérie).

[15] Peter, S. C., Dhanjal, J. K., Malik, V., Radhakrishnan, N., Jayakanthan, M., Sundar, D., ... & Jayakanthan, M. (2019). Encyclopedia of bioinformatics and computational biology. *Ranganathan, S., Gribskov, M., Nakai, K., and Schönbach, C., editors*, 661-676.

[16] Chtita, S. (2017). *Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments* (Doctoral dissertation, Université Moulay Ismaïl, Meknès).

[17] UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD DE TLEMCEN, Etude des relations quantitatives structure–toxicité des Composés chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires.« Modélisation QSAR », Mme. ERRAHOUI née BELLIFA KHADIDJA,2015.

[18] ***Ertl, P., Rohde, B., & Selzer, P. (2000). Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties.*** **Journal of medicinal chemistry*, 43(20), 3714-3717.***

[19] ***Selassie, C. D., & Verma, R. P. (2003). History of quantitative structure-activity relationships.*** **Burger's medicinal chemistry and drug discovery, 1*, 1-48.***

[20] ***SALAH, T. (2017).*** **Etude par la chimie computationnelle des corrélations 2D-QSAR et 3D-QSAR de quelques composés bioactifs *(Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider-Biskra).***

[21] Bosque, R., & Sales, J. (2002). Polarizabilities of solvents from the chemical composition. *Journal of chemical information and computer sciences*, *42*(5), 1154-1163.

[22] ***Melkemi, N., & Belaidi, S. (2014). Structure-property relationships and quantitative structure-activity relationship modeling of detoxication properties of some 1, 2-dithiole-3-thione derivatives.*** **Journal of Computational and Theoretical Nanoscience, 11*(3), 801-806.***

[23] MAZRI, R. (2015). *Nouvelle approche des relations structures-activités dans des molécules antibiotiques* (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider-Biskra)..

[24] Reda Ahmedi and Toutami Lanez. SQUARE WAVE LOGP DETERMINATION OF FERROCENE DERIVATIVES. pPremier Séminaire Natl sur l'Electrochimie-Methodes Appl. 2014; volume.1 D.

[26] ***Besma, S. A. B., & Meryem, B. (2013). Contribution à une étude toxicologique prédictive (Cas des modèles QSAR: Quantative Structure Activity Relationship).***

[27] Randic, M. (1975). Characterization of molecular branching. *Journal of the American Chemical Society*, *97*(23), 6609-6615.

[28]. Balaban, A. T. (1982). Highly discriminating distance-based topological index. *Chemical physics letters*, *89*(5), 399-404.

[29] Cramer, R. D., Patterson, D. E., & Bunce, J. D. (1988). Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. *Journal of the American Chemical Society*, *110*(18), 5959-5967.

[30] Bonachera, F. (2011). *Les triplets pharmacophoriques flous: développement et applications* (Doctoral dissertation, Lille 1).

[31] Jurs, P. C. (2002). ADAPT-Automated Data Analysis and Pattern Recognition Toolkit. *University Park, PA: Pennsylvania State University. Website: http://research. chem. psu. edu/pcjgroup/ADAPT. html*.

[32] Mekenyan, O., & Bonchev, D. (1986). Oasis method for predicting biological-activity of chemical-compounds. *Acta Pharmaceutica Jugoslavica*, *36*(2), 225-237..

[33]. Katritzky, A. R., Lobanov, V. S., & Karelson, M. (1995). QSPR: the correlation and quantitative prediction of chemical and physical properties from structure. *Chemical Society Reviews*, *24*(4), 279-287.

[34] MolconnZ, V. (2003). 4.05. *Hall Ass. Consult. Quincy, MA*.

[35] Todeschini, R., Consonni, V., Mauri, A., & Pavan, M. (2006). Dragon for windows (software for molecular descriptor calculations), version 5.4. *Talete srl: Milan, Italy*.

[36] Schultz, T. W., Cronin, M. T., Netzeva, T. I., & Aptula, A. O. (2002). Structure− toxicity relationships for aliphatic chemicals evaluated with tetrahymena pyriformis. *Chemical research in toxicology*, *15*(12), 1602-1609.

[37] Fujita, T., Iwasa, J., & Hansch, C. (1964). A new substituent constant, π, derived from partition coefficients. *Journal of the American Chemical Society*, *86*(23), 5175-5180..

[38] McFarland, J. W. (1970). Parabolic relation between drug potency and hydrophobicity. *Journal of medicinal chemistry*, *13*(6), 1192-1196.

[39] Könemann, H. (1981). Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies Part 1: Relationship for 50 industrial pollutants. *Toxicology*, *19*(3), 209-221..

[40] Faucon, J. C., Bureau, R., Faisant, J., Briens, F., & Rault, S. (1999). Prediction of the fish acute toxicity from heterogeneous data coming from notification files. *Chemosphere*, *38*(14), 3261-3276..

[41] D.J. Livingstone, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2000, 40, 195.

[42] Walker,1. D., Dearden, 1. c., Schultz, T. w., Jaworska, 1., & Comber, M. H. 1. (2003). QSARs for new practitioners.In J. D. Walker (Ed.), QSARsforpollutiom prevention, toxicity screening, risk assessment, and web applications(pp. 3-18). Pensacola, FL: SETAC Prcss.

[43] OECD. (2007). Giudance document on the validulion of(quantiative)structure-activityrelationships: (Q)SARmodels. Retrieved fromwww.oecd.org/officialdocuments/publiedisplaydocumentpdf /?doclanguage=en&cote=env/jm/mono (2007)2

[44] Walker, J. D., Jaworska, J., Comber, M. H., Schultz, T. W., & Dearden, J. C. (2003). Guidelines for developing and using quantitative structure-activity relationships. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, *22*(8), 1653-1665.

[45] Dearden, J. C., & Rowe, P. H. (2015). Use of artificial neural networks in the QSAR prediction of physicochemical properties and toxicities for REACH legislation. In *Artificial neural networks* (pp. 65-88). Springer, New York, NY.

[47] Cronin, M. T. (2010). Quantitative structure–activity relationships (QSARs)–applications and methodology. In *Recent Advances in QSAR Studies* (pp. 3-11). Springer, Dordrecht.

[48] Tichý, M. (1991). QSAR approach to target organ estimation. *Science of the total environment*, *109*, 407-410..

[49] Ramsay, R. R., Ortuso, F., Yañez, M., & Marco-Contelles, J. (2014). Oscar M. Bautista-Aguilera, Abdelouahid Samadi, Mourad Chioua, Katarina Nikolic, Slavica Filipic, Danica Agbaba, Elena Soriano, Lucía de Andrés, María Isabel Rodríguez-Franco, Stefano Alcaro,⊥..

[25] رضا أحساب انطلاقا من مجموعة من الوسائط الحاصة بالمذيب والمذاب ،رسالة ماجستر،قاصدي مرباح ورقلةLogP

[46] عبد الجواد, مياطة & ,عدائكة. (2021). الدراسة النظرية لتاريخ تطو نمادج العلاقة الكمية بين البنية والنشاط من QSAR وصولا الىQSARINS

الجزء التطبيقي

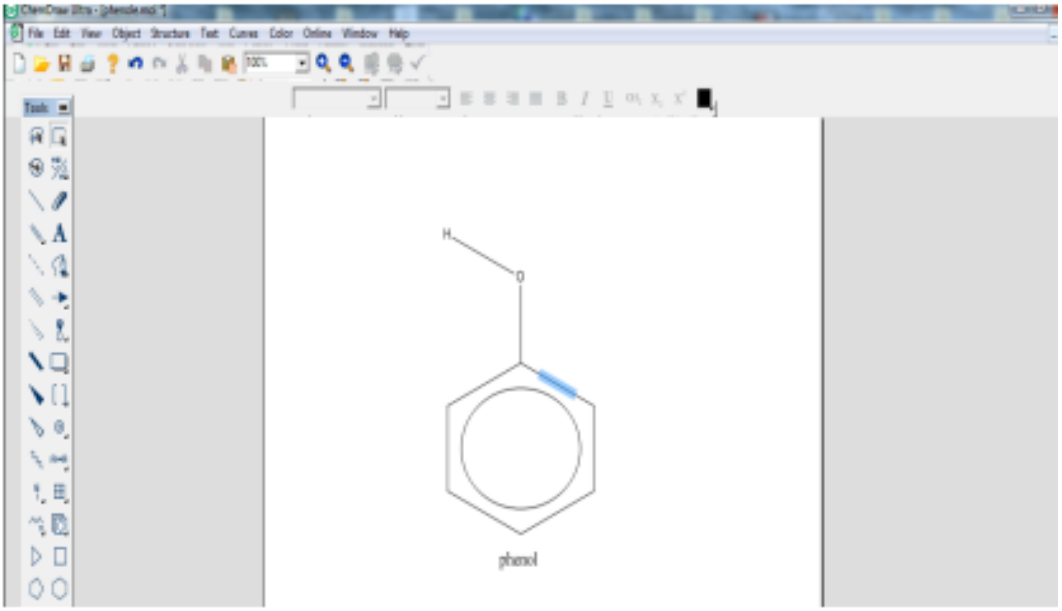
الطرق والبرامج المستعملة

III- الطرق والبرامج المستعملة:

III- 1- البرامج:

III-1-1- Chem Draw :

هو برنامج سهل الاستخدام يسمح برسم تمثيلات ثنائية الأبعاد بسيطة بشكل حدسي وفعال للجزيئات العضوية وهي متوفرة لأجهزة الكمبيوتر PC [1] يستخدم هذا البرنامج لرسم المركبات الكيميائية في صورها الثنائية وثلاثية الأبعاد والصور الفراغية المختلفة كما يشتمل على خصائص أخرى مثل قياس أطوال الروابط الكيميائية والزوايا بين الروابط والكثافة الالكترونية [2]

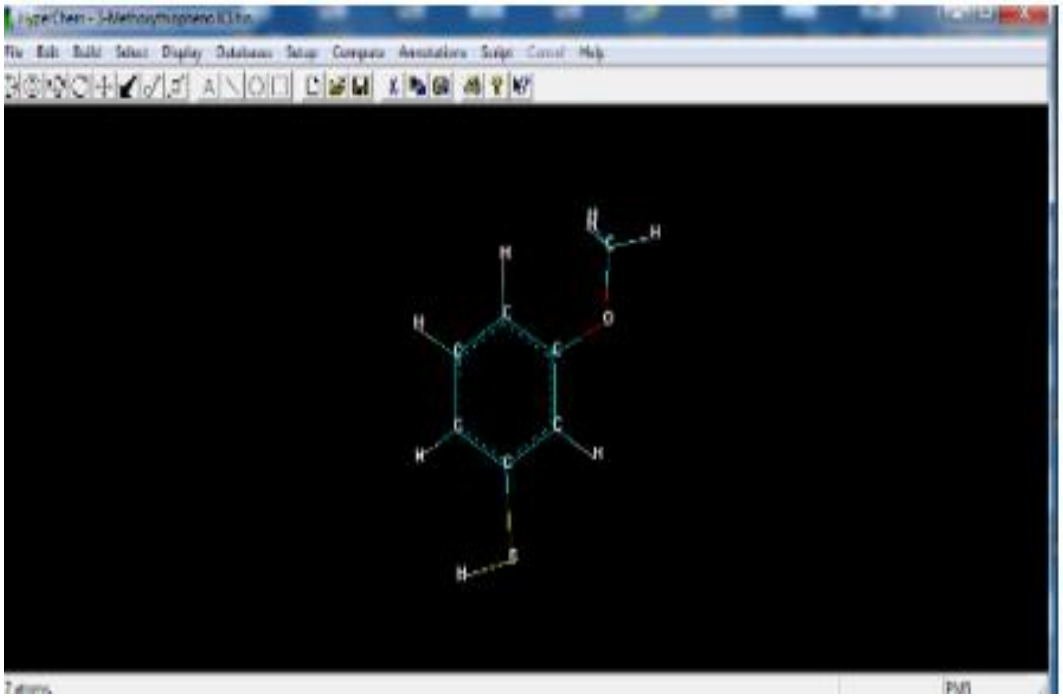


الشكل (III- 1): برنامج Chem Draw

III-1-2- Hyper Chem:

هو أحد البرامج المتقدمة في مجال النمذجة الجزيئية ذو قدرات حسابية عالية تتعلق بالأنظمة الجزيئية البسيطة والمعقدة وهو قادر على الجزيء ببعدين وثلاثة ابعاد وبإحداثيات خطية وصولا الى أفضل شكل مستقر للجزيء [3] وهو عبارة عن تقنية من تقنيات النمذجة الجزيئية وفي هذا الجزء من العمل استعملنا

النمذجة الجزيئية التي تتضمن طرق الحساب النظرية الميكانيكا الجزيئية (+MM) والطرق شبه عملية (PM3) التي تمكننا من تحديد هندسة الجزيئات وتقدير الخصائص الفيزيوكيميائية [4].

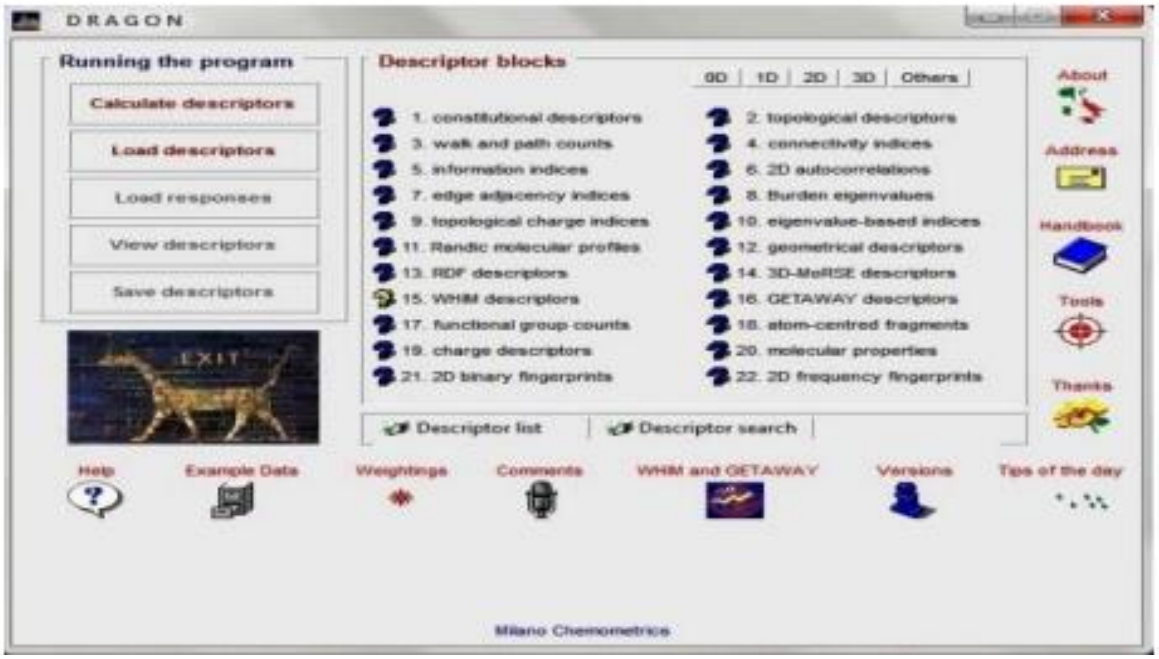


الشكل (III- 2): برنامج Hyper Chem

: Dragon-3-1-III

برنامج (dragon)عبارةعن تقنية مطبقة لحساب الواصفات الجزيئية , أنجز من طرف العالم (Milano) ومجموعة بحث (QSAR) هذه الواصفات تستعمل للتقييم الجزئي (النشاط البنيوي أو الخصائص البنيوية) بالإضافة الى تحليل التشابه وفحص قواعد البيانات الجزيئية.

يستطيع برنامج (Dragon) حساب عدة أنواع من الواصفات الجزيئية كنوع الذرة والمجموعات الوظيفية وكذلك الواصفات الطوبولوجية والهندسية وبعض خصائص الجزيئات الفيزيوكيميائية مثل Log Kow ,الشحن الجزيئية , المرونة , الانكسارية عدد الروابط القابلة لتدوير , السطوح والحجوم الجزيئية , وكذا الأبعاد بين مختلف ذرات الجزيئة. [5]



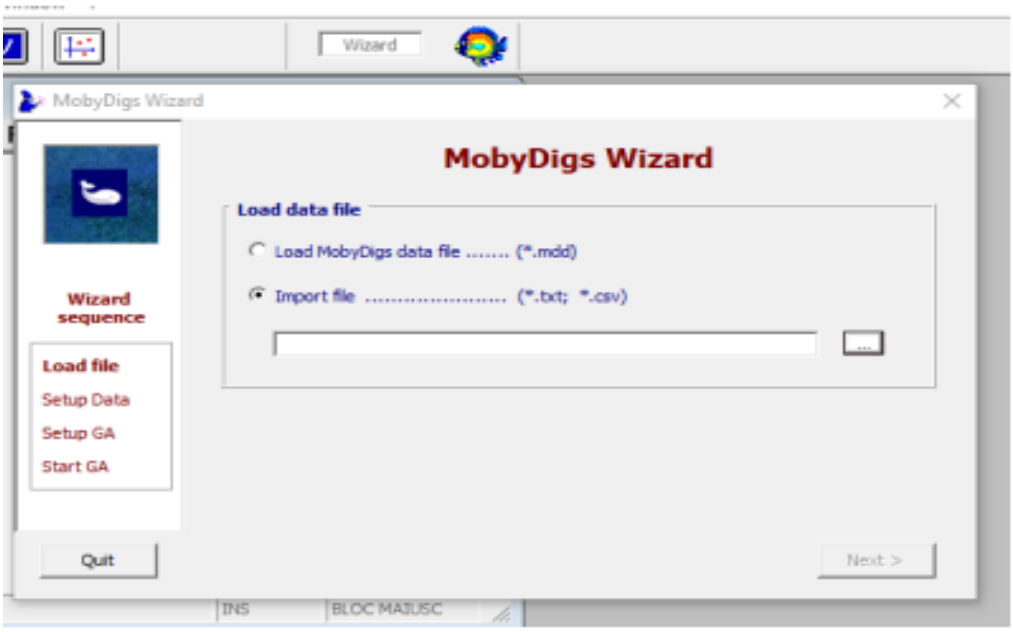
الشكل (III- 3): برنامج Dragon

:Excel -4-1-III

هو برنامج يقوم بجدولة وتحليل البيانات ويعد **Excel Microsoft** رائد في المجال، وهو أداة قوية لتصور البيانات وتحليلها، وكذلك يستحدم لإنشاء جداول واجراء المهام الحسابية و توفير قواعد بيانات، انشاء رسوم بيانية .

: Moby digs -5-1-III

إنه برنامج يجعل من الممكن حساب نموذج QSAR مع العديد من الانحدارات الخطية عبر المعادلات، يتم استيراد الملف الذي يحتوي على الواصفات وأنشطة الجزيئات الى القائمة ثم حساب الواصفات بعد رسمها في Chem Draw ونمذجة هياكلها ثلاثية الأبعاد باستخدام Hyper Chem، وبعد حساب الواصفات في Dragon يقوم Moby digs بتصفيتها واستخراج أفضل نموذج.



الشكل (III- 4): برنامج Moby digs

III- 2- خطوات العمل:

لإنجاز هذا العمل قمنا بعدة حسابات تجريبية علمية وهذا باستعمال برمجيات مختلفة، وقد تضمن هذا العمل مجموعة من الخطوات والمتمثلة في التسلسل التالي:

1 – اخترنا 41 مركب من عائلة الفينولات مع قيم تجريبية للطاقة من مرجع علمي

2– رسم البنية الجزيئية لهذه المركبات على برنامج CHEMDRAW ULTRA 12.0 و يحفظ الملف بشكل MDL MOLFILE (*.MOL)

3– ثم فتح الملف في برنامج النمذجة الجزيئية HYPERCHEM لحساب طاقات الاستقرار وذلك بطرق (الميكانيكا الجزيئية MM+ والطرق نصف التجريبية PM3)

ثم الذهاب الى compute ومن ثم قمنا بالتحسينات (optimization) للحصول عل ى مركب أقل طاقة وأكثر إستقرار فنتحصل في الشريط السفلي على قيمة الطاقة ويحفظ الملف بشكل (HIN. *)

4– حساب الواصفات الجزيئية باستعمال برنامج DRAGON وذلك باختيار 20 مجموعات (كتل) ثنائية الأبعاد (2D) وقد أجريت الحسابات ببرنامج DRAGON (5.3)

5- إنشاء جداول تجمع بين الخاصية المختارة(Y) والواصفات الجزيئية التي تم حسابها وذلك على صفحات برنامج EXCEL وهذا لكل كتلة.

وقد أجريت الجدولة على برنامج (MICROSOFT OFFICE EXCEL 2007)

6- بعد تكملة الجدول نقوم ب:

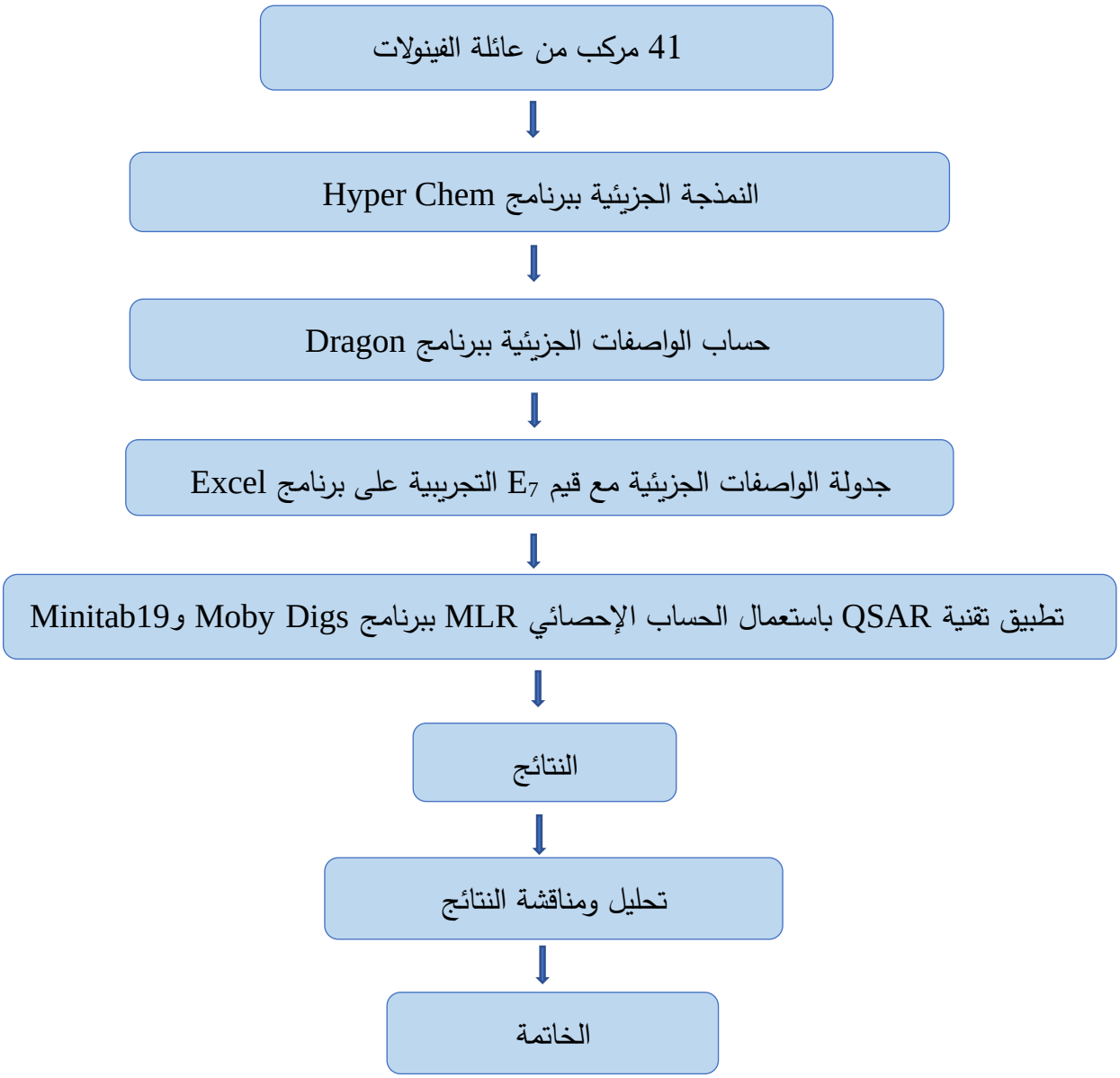
* حذف كل الواصفات الثابتة في نفس العمود (0=)

* حذف كل الواصفات الجزيئية التي تشكل دالة خطية مع الواصفات الجزيئية الأخرى تسمى هذه الطريقة بإزالة الارتباطات الخطية وy

بعد هذه الخطوة تتحصل على ما يلي: نتائج الواصفات الجزيئية المكونة لقاعدة البيانات باستعمال Dragon

7- ثم استخدام برنامج Moby digs لاختيار أفضل نموذج وMinitab19 لاستخراج المعادلات

8- النتائج والمناقشة



الشكل (III- 5): يوضح خطوات العمل

III- 3- حساب الواصفات الجزيئية:

تم الحصول على المعلومات حول بنية الجزيئات المحددة بواسطة الواصفات الجزيئية من تمثيلات مختلفة مثل 2D،D 3، وما إلى ذلك، مضمنة في نموذج QSAR يجب أن تكون المطابقات الجزيئية المستخدمة صحيحة من أجل نموذج تنبؤ أفضل، يوجد أنواع مختلفة من الواصفات.مثل واصفة العد (D0)، بصمات الجزيئية(D1) ، الطوبولوجي الواصفة (D2) والهندسية(D3) والشبكة القائمة(D4) ... الخ.

يزداد تعقيد المعلومات والقدرة على التمييز بين الهياكل المتشابهة على النحو الذي توفره

الواصفات (descriptors)المختلفة مع زيادة الأبعاد .

- توفر الواصفتان D0 و D1المعلومات الأساسية مثل الوزن الجزيئي وعدد المكونات المشتقة مباشرة من الصيغة الجزيئية. تكون شحنة الجزيء هو واصفة D1 .
- المؤشرات الطوبولوجية يتم حسابها من الصيغة البنائية هي واصفات ثنائية الأبعاد.

تستند هذه إلى الرسم البياني النظري وتعكس الروابط في الهيكل. الأكثر استخداما الطوبولوجي الواصف هو مؤشر الاتصال الذي اقترحهRandic ، المؤشرات الطوبولوجية الأخرى هي مؤشرWiener W ، مؤشرات الاتصال Kier Shape، مؤشر Balaban j ، ومؤشرات Zagreb.

- تعتمد الواصفات ثالثية الأبعاد على إحداثيات ثلاثية الأبعاد للذرات التي تتكون منها

المركبات، بعضها شائع الاستخدام طرق حساب الواصفات ثلاثية الأبعاد هي CoMSIA, CoMBINE CoMFA. CoSA,و HoloQSAR وCoMMA.

- تعتبر الواصفات D4 و D5وD6متعددة الأبعاد، والتي تشمل العوامل المتضمنة في هيكل.

ومرونة موقع ربط المستقبلات بالتزامن مع طوبولوجيا. تعتمد واصفة D4 على الشبكات المرجعية والمحاكاة الديناميكية الجزيئية. تم حساب الواصفات باستخدام متعدد، تشكل المطابقات والتوجهات وحالات البروتون والمتشابهات المتزامنة للرابط الواصفة D5 .تشكل شروط الذوبان واصفة D6 .يمكن أن تكون الواصفات الجزيئية محسوبة باستخدام برامج مختلفة.

III- 4- الانحدار الخطي المتعدد:

الانحدار الخطي المتعدد أو MLR هو أسلوب احصائي شائع الاستخدام في QSAR بسبب بساطته وشفافيته وقابليته للتكرار وسهولة تفسيره [5] يربط بين المتغير التابع (النشاط البيولوجي) مع واحد أو أكثر من المتغيرات المستقلة (الفيزيائية والكيميائية أو خصائصها الهيكلية) [6] ، أو هو عبارة عن إيجاد معادلة

رياضية تعبر عن العلاقة بين متغيرين وتستعمل لتقدير قيم سابقة والتنبؤ بقيم مستقبلية. في نمذجة QSAR، يأخذ الانحدار عادة الشكل التالي:

$$\mathbf{Y= b + a\ X1+c\ X2\ \ldots.}$$

Y : المتغير التابع

X : واصفات جزيئية

b : نموذج ثابت

a.c : معاملات المقابلة

من الناحية النظرية، يمكن تضمين أي عدد من الخصائص، على الرغم من أنه لأغراض عملية QSAR، فإن الانحدار الأكثر صحة سيعتمد على ثلاث خصائص أو أقل.

يحتوي تحليل الانحدار على عدد من المزايا في QSAR لأنه سهل الأداء ويوفر نماذج واضحة وشفافة لا لبس فيها.

النتائج والمناقشة

المقدمة

الهدف من هذا العمل هو التنبؤ بأنشطة مجموعة من المركبات الكيميائية التي تعتمد على النمذجة، وإقامة علاقة أو معادلة رياضية تربط الواصفات الهيكلية لسلسلة من المركبات الفينولية والأنشطة البيولوجية، باستعمال طريقة الانحدار الخطي المتعدد MLR حيث تمت الدراسة على 41 مركب فينولي بالاعتماد على ثلاث واصفات يشرح الهدف آلية النشاط المدروس والالتزام بمنهجية دراسة QSAR.

تمت الحسابات بمساعدة عدة برامج (**Dragon، Minitab،Moby Digs**) ، تم على29 مركب تدريب و12 مركب اختبار، تم قياس النموذج بمعامل التحديد R^2 وQ^2 معامل فيشر F.

IV-1- قاعدة البيانات:

تم استخدام إمكانات الأكسدة والاختزال المحددة تجريبيا E_7 بشكل شائع كمقياس مباشر للنشاط المضاد للأكسدة من قبل العديد من المؤلفين.

يتم عرض المركبات ال 41 المستخدمة في هذه الدراسة جنبا إلى جنب مع قيم إمكانات الأكسدة والاختزال التجريبية E_7 في الجدول.

الجدول (IV-1): قاعدة البيانات

N°	Nom du compose	Substituant X	E_7(v)
1	4-nitorphenl	4-NO2	1,23
2	3,5-dichlorophenol	3,5-Cl2	1,15
3	4- (trifluoromethyl)phenol	4-CF3	1,13
4	3-nitrophenol*	3-NO2	1,13
5	4-benzoylphenol	4-PhCO	1,12
6	3-cyanophenol	3-CN	1,11
7	4-hydroxybenzoic acid	4-COOH	1,04
8	3-acetylphenol	3-CH3CO	0,98
9	phenol	4-H	0,97

10	4-bromophenol*	4-Br	0,96
11	4-chlorophenol	4-Cl	0,94
12	4-fluorophenol	4-F	0,93
13	Tyrosine	Tyrosine	0,89
14	4-acetyl-3-hydroxyphenol*	3-OH,4-COCH3	0,89
15	4-methylphenol	4-CH3	0,87
16	3,5-dimethoxyphenol	3,5-(CH3O)2	0,85
17	3-methylphenol	3-CH3	0,85
18	3-hydroxy-5-methoxyphenol*	3-OH,5-OCH3	0,84
19	3,5-dimethylphenol	3,5-(CH3)2	0,84
20	4-phenylphenol	4-Ph	0,84
21	2-methylphenol	2-CH3	0,82
22	3-hydroxyphenol*	3-OH	0,81
23	2-methoxyphenol	2-OCH3	0,77
24	4-methoxyphenol*	4-OCH3	0,73
25	3,4-dimethoxyphenol	3,4-(CH3O)2	0,67
26	3,4,5-trimethoxyphenol	3,4,5-(CH3O)3	0,66
27	Sesamol*	Sesamol	0,62
28	3,4-dihydroxybenzoic acid	2-OH, 4-COOH	0,60
29	2,6-dimethoxyphenol	2,6-(CH3O)2	0,58
30	2,3-hydroxyphenol	2,3-(OH)2	0,58
31	2,3,5-trihydroxybenzoatede	2,3-(OH)2, 5-COOCH3	0,56
32	methyl	3,4-Dihydrocynnamic	0,54
33	3,4-dihydrocynnamic acid	acid	0,53
34	2-hydroxyphenol	2-OH	0,52
35	2-hydroxy-4-methylphenol	2-OH, 4-CH3	0,46
36	hydroxyphenol	4-OH	0,41
37	4-aminophenol	4-NH2	1,17
38	4-cyanophenol	4-CN	1,06
39	4-acetylphenol*	4-COCH3	0,80
40	4-t-buthylphenol	4-t-Bu	0,77
41	2,6-dimethylphenol	2,6-(CH3)2	0,68
	2-methoxy-4-methylphenol	2-OCH3, 4-CH3	

IV-2-حساب الواصفات:

تم إجراء هندسة التوازن للمركبات المحايدة باستخدام برنامج Dragon وتم تحسين الهياكل الجذرية باستخدام طريقة +MM، وفقا لبحث بيليوغرافي عدة واصفات من الخصائص قد تفسر المركبات الفينولية الإلكترونية نشاط مضادات الأكسدة.

IV-3-التحليل الإحصائي :

تم إنشاء نماذج QSAR باستخدام طريقة الانحدار الخطي المتعدد MLR على برنامج Moby digs ، تم أخذ E_7 كمتغير تابع، بينما المتغيرات المستقلة هي الواصفات المحسوبة:

RDF045u،RDF035u GATS1e, GATS6e, RCI

IV -4- النتائج والمناقشة:

تتكون قاعدة البيانات من 41 مركبًا فينوليًا مقسمة إلى قسمين فرعيين مسلسل، سلسلة تدريبية تتكون من n=29 مركبًا وسلسلة اختبارات منn=12 مركبا.

تم تطوير العديد من النماذج باستخدام الواصفات المحسوبة على مستويات مختلفة. يتم الاحتفاظ فقط بالواصفات المحسوبة باستخدام طريقة +MM، AM1لأنها أعطت أفضل العلاقات مع النشاط.

الجدول (IV-2): يوضح السلسلة التدريبية (training) سلسلة الاختبار (test)

رقم المركب	نوع المركب	E7(exp)
1	تدريب	1.23
2	تدريب	1.15
3	تدريب	1.13
4	اختبار	1.13
5	تدريب	1.12
6	تدريب	1.11
7	اختبار	1.04
8	تدريب	0.98

9	تدريب	0.97
10	اختبار	0.96
11	تدريب	0.94
12	اختبار	0.93
13	تدريب	0.89
14	تدريب	0.89
15	تدريب	0.87
16	تدريب	0.85
17	تدريب	0.85
18	تدريب	0.84
19	اختبار	0.84
20	تدريب	0.84
21	تدريب	0.82
22	تدريب	0.81
23	تدريب	0.77
24	تدريب	0.73
25	اختبار	0.67
26	تدريب	0.66
27	اختبار	0.62
28	تدريب	0.60
29	تدريب	0.58
30	اختبار	0.58
31	تدريب	0.56
32	اختبار	0.54
33	تدريب	0.53
34	تدريب	0.52
35	تدريب	0.46
36	اختبار	0.41
37	اختبار	1.17
38	تدريب	1.06
39	تدريب	0.80
40	اختبار	0.77
41	تدريب	0.68

IV-5- دراسة نموذج QSAR بثلاثة واصفات :

قمنا بدراسة 41 مركبا من المركبات الفينولية باستخدام برنامج Moby Digs وكانت النتائج المتحصل عليها مدونة في الجدول التالي:

الجدول (IV-3): نموذج QSAR بثلاثة واصفات

N	R2	Q2	Q2ext	R2adj	Kx	KXY	SDEP	SDEC	F	S
1	85.91	82.08	47.94	84.22	25.56	45.88	0.097	.0.086	50.82	0.093
2	84.82	81.16	0.00	82.99	48.84	44.87	0.100	0.090	46.55	0.096
3	84.66	80.48	0.00	82.82	52.40	47.23	0.102	0.090	45.98	0.097
4	84.02	80.31	0.00	82.11	48.32	44.65	0.102	0.092	43.82	0.099
5	83.48	79.84	0.00	81.50	47.68	46.10	0.103	0.093	42.12	0.101
6	83.42	79.78	0.00	81.43	50.13	45.86	0.103	0.094	41.94	0.101
7	84.61	79.50	45.97	82.76	39.02	55.01	0.104	0.090	45.82	0.097
8	83.76	79.43	0.00	81.81	52.05	47.35	0.104	0.093	42.99	0.100
9	85.08	79.31	40.48	83.29	39.18	55.12	0.105	0.089	47.51	0.096
10	82.78	79.28	0.00	80.71	51.58	47.47	0.105	0.095	40.05	0.103

IV-5-1- دراسة أفضل نموذج :

IV-5-1-1-النموذج العام لتقنية QSAR :

$$Y = b + a\,X1 + c\,X2 + \ldots\ldots$$

Y: التابع المتغير

X: الواصفات الجزيئية

a، c : *معاملات* المقابلة

b: نموذج ثابت

لدراسة أفضل نموذج تم اختيار 10 مركبات من بين 41 مركبا ذات قيمة معامل التحديد R^2وQ^2،F ، Q^2_{ext}، S بقيم جيدة وكانت النتائج كالتالي:

الجدول (IV-4): أفضل نموذج بثلاثة واصفات

N	Models	R^2	Q^2	R^2adj	Q^2ext	F
1	GATS1e GATS6e RCI	85.91	82.08	84.22	47.49	50..82
2	EEig08x RDF035u RDF045u	84.82	81.16	82.99	0	46.55
3	EEig08r RDF035u RDF045u	84.66	80.48	82.82	0	45.98
4	EEig08x RDF045u RDF035p	84.02	80.31	82.11	0	43.82
5	Xindex RDF035u RDF045u	83.48	79.84	81.50	0	42.12
6	EEig05x RDF035u RDF010e	83.42	79.78	81.43	0	41.94
7	GATS1e RDF045u RDF035e	84.61	79.50	82.76	45.79	45.82
8	EEig08r RDF045u RDF035e	83.76	79.43	81.81	0	42.99
9	GATS1e RDF035u RDF045u	85.08	79.31	83.29	40.48	47.51
10	RDF035u RDF045u H2v	82.78	79.28	80.71	0	40.05

IV -6- التحقق من أفضل نموذج QSAR:

يمكن التحقق من النماذج من خلال تقنيات مثل التحقق الداخلي والتحقق الخارجي والتحقق المتبادل. في التحقق الداخلي، يتم توقع لنشاط وتقدير العوامل لتحليل دقة التنبؤ بناءا على المركبات المستخدمة في بناء النموذج. هذا غيرً مناسب عند استخدام مجموعة اختبار جديدة من المركبات. لكن أسلوب التحقق الخارجي يعمل جيدًا حتى مع مجموعات البيانات الجديدة. في هذه الحالة، يتم تقسيم مجموعة البيانات إلى مجموعات بيانات الاختبار والتدريب. يتم التحقق من صحة النموذج من خلال مركبات مجموعة الاختبار المستقلة عن مجموعة التدريب و مع ذلك، ً فإن التحقق الخارجي يترك جزءًا كبيرا من مجموعة البيانات للاختبار. اقترح الباحث Golbraikh في عام 2002 قيمة عالية لـ R^2 التحقق من صحتها لتكون واحدة من ذات قدرة تنبؤية عالية لنموذجQSAR .

IV -6-1- التحقق الداخلي:

نلاحظ من خلال الجدول أعلاه، الذي يتضمن n=29 مركب من مجموعة تدريب أنّ قيم R^2 متقاربة جدا بين النماذج ال 10 ونفس الشيء بالنسبة لقيم Q^2 وعليه سنختار النموذجين (1) و(9) كأفضل نموذجين لنتم عليهم الدراسة:

	Q^2	R^2	F
1	82.08	85.91	50.82
9	79.31	85.08	47.51

- قيمة R^2 في النموذج (1) أكبر من قيمة R^2 في النموذج (9) منمذجة كالتالي:

R^2 85.91 >85.08 أي R^2(modèle (1)) > R^2(modèle (9))

- ونفس الشيء بالنسبة Q^2 وعليه فإن:

Q^2 82.08>79.31 أي Q^2(modèle (1)) > Q^2(modèle (9))

- بالنسبة لاختبار فيشر F: F 50.82 >47.51

-إذن أفضل نموذج هو النموذج (1) الذي يتميز بالواصفات التالية: GATS1e،GATS6e ، RCI

المعادلة المحصل عليها من أفضل نموذج:

$$Y = 25.01 - 0.893\ GATS1e - 0.333\ GATS6e - 16.56\ RCI$$

IV -6-2- التحقق الخارجي:

وبالنسبة لمجموعة الاختبار ل n=12 مركب، نلاحظ أن قيم R^2 متقاربة جدا وكذلك قيم Q^2 وعليه سنختار النموذجين (1) و(7):

	Q^2ext	R^2adj
1	47.94	84.22
7	45.97	82.76

قيمة R^2adj في النموذج (1) أكبر من قيمةR^2adj في النموذج (7):

R^2adj (modèle (1)) > R^2adj (modèle (7)) أي R^2adj 84.22 >82.76

بالنسبة Q^2ext وعليه فإن:

Q^2 ext (modèle (1)) > Q^2 ext (modèle (7)) أي Q^2 ext 47.94>45.97

المعادلة المحصل عليها:

Y=1.1800+ GATS1e 0.519+ RDF035e10.532+ RDF045u10.485

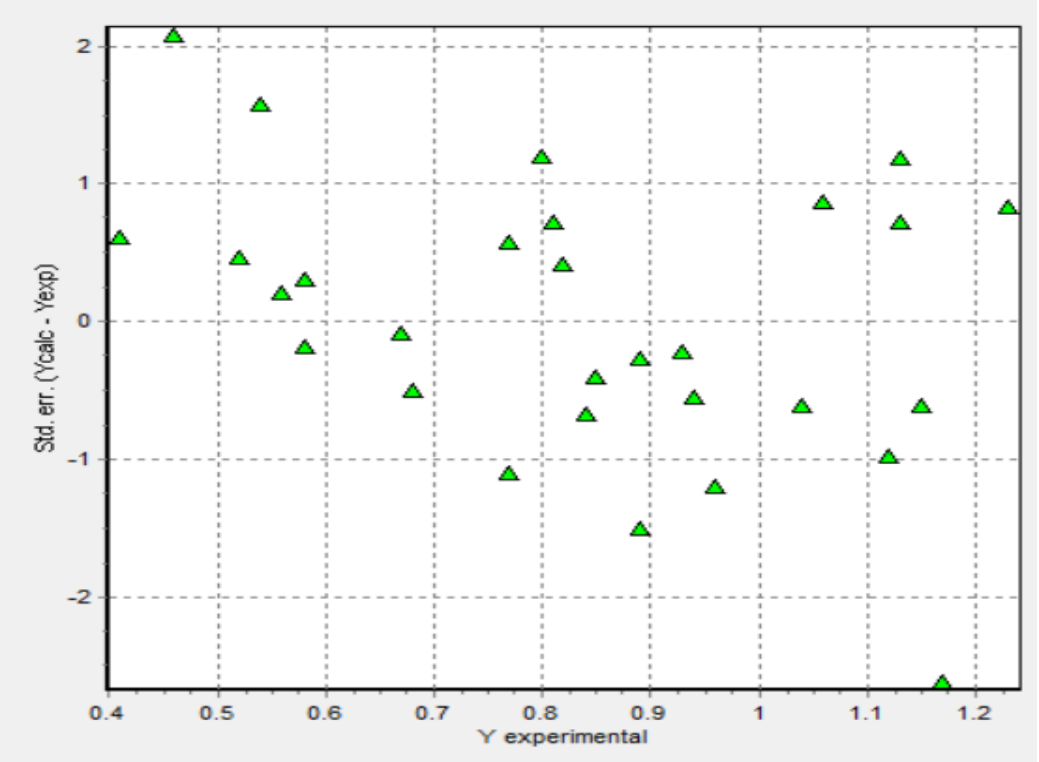
المناقشة:

- تنحصر قيم معامل التحديد بين $0 \leq R^2 \leq 1$ ولكي يكون نموذج QSAR صالحًا يجب أن تكون قيمة $R^2>0.6$ إذن النموذج (1) أفضل لأن $R^2=85.91$

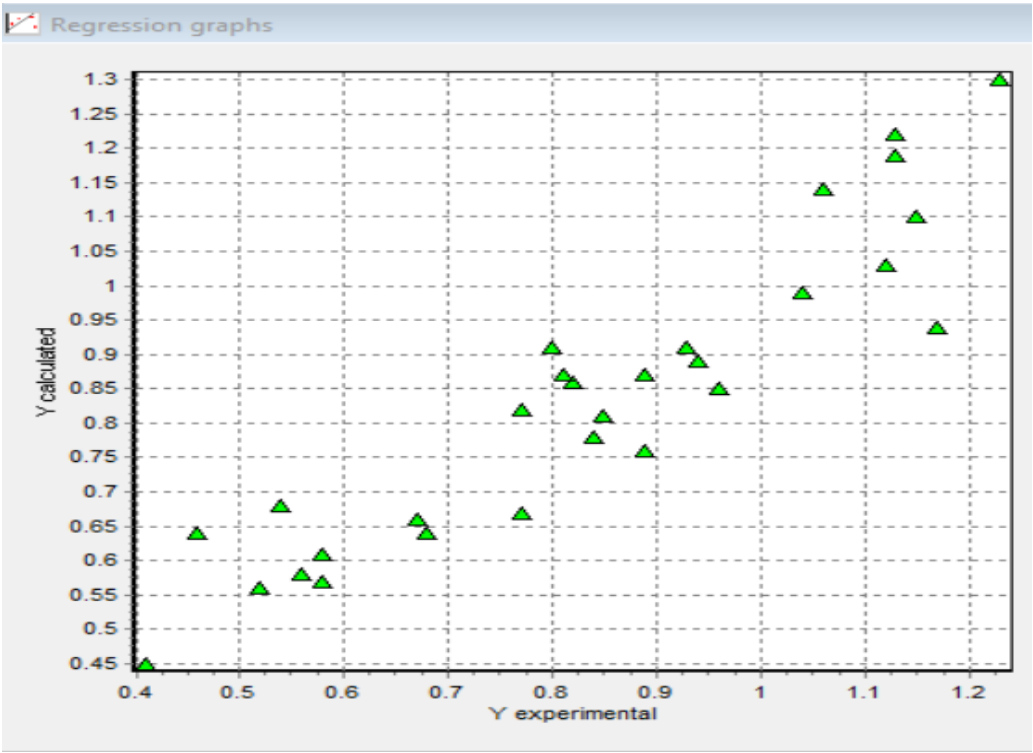
- يستخدم مؤشر فيشر F لقياس مستوى أهمية الإحصاء النموذجي، أي جودة اختيار الواصفات التي تشكل النموذج وتعتبر قيمة فيشر ذات دلالة إحصائية بارزة عند المستوى 95% إذا كانت قيمة F المحسوبة أكبر من القيمة F=50.82.

-إذا اخترنا المخاطرة $\alpha= 5\%$ وإذا كانت n كبيرة (30) <n ، غالبًا ما تتأرجح القيمة الحرجة لاختبار فيشر إلى F=2 .

-True Q^2 الذي اقترحه Hawkins وآخرون ،لا ينبغي التعامل معQ^2 كدليل نهائي على القدرة وعلى التنبؤ الجيد للنماذج ولا ينبغي تفسير قيمة أعلى من 0.5 على أنها قدرة تنبؤية عالية لنماذج QSAR ، حتى يتم اختبار قدرة النموذج على التنبؤ بنشاط عدد كبير من المركبات التي لا تستخدم لتدريب النموذج.



الشكل(IV-1): تباين المخلفات المعيارية مع إمكانات الأكسدة والاختزال التجريبية



الشكل (IV-2): تباين E_7 المحسوب كدالة لE_7 التجريبية

IV-7- التفسير الميكانيكي لأفضل نموذج:

يحتوي أفضل نموذج QSAR على 3 خصائص مهمة لنشاط مضادات الأكسدة، ذات الارتباطات التلقائية ثنائية الأبعاد.

الرمز	المعنى
GAT S1e	Geary autocorrelation – lag 1 /weighted by atomic sanderson electronegativities
GAT S6e	Geary autocorrelation – lag 6 /weighted by atomic sanderson electronegativities
RCI	Ring complexity index

- **الارتباطات التلقائية ثنائية الأبعاد:**

تحسب الواصفات الجزيئية من الرسم البياني الجزيئي عن طريق جمع منتجات الأوزان الذرية للذرات الطرفية لجميع المسارات على طول المسار المدروس (التأخر) تم حساب الارتباطات التلقائية ثنائية الأبعاد بواسطة خوارزميات Moreau-Broto (ATS) وGeary (GATS) وMoran (MATS) من التأخر إلى 1 إلى التأخر 8 ل 4 مخططات ترجيح مختلفة.

الخاتمة:

تمت دراسة النشاط المضاد للأكسدة لـ 41 مركبًا فينوليًا مع مراعاة احترام كل منهجية QSAR وجميع المعايير المطلوبة.

تم تقسيم جميع الجزيئات الى جزئين تدريب واختبار مع الاختيار العشوائي Y ثم اختيار أفضل الواصفات بواسطة Moby Digs (الخوارزمية الجينية) يتميز النموذج الذي تم الحصول عليه بجودة احصائية عالية وموثوقة وخطأ منخفض وقدرة تنبؤية، تم استنتاج أنه بالنسبة لهذه المجموعة من البيانات فإن مجموعات تؤدي تقنيات النمذجة لتحسين النماذج الخطية.

قائمة المراجع

مراجع الجزء التطبيقي

[1] staff.emu.edu.tr/INTRODUCTIONTO CHEMDRAW ULTRA 12.0/ Documents/courses/ITEC107/LECTURE7.pdf

[2] Murugavel, S., Ravikumar, C., Jaabil, G., & Alagusundaram, P. (2019). Synthesis, crystal structure analysis, spectral investigations (NMR, FT-IR, UV), DFT calculations, ADMET studies, molecular docking and anticancer activity of 2-(1-benzyl-5-methyl-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl)-4-(2-chlorophenyl)-6-methoxypyridine–a novel potent human topoisomerase IIα inhibitor. *Journal of Molecular Structure*, *1176*, 729-742.

[3] HyperChem (Molecular Modeling System) Hypercube, mc, 1115 MV 4th Street, Gainesville, EL 32601; USA, (2007), http://www.hyperchem.com/.,رسالة رشيدة، أحمد زواري للماء للمضادات كاره /للماء محب(المشترك السطح على للماء والكارهة المحبة البرمترات دراسة ماجستير، 20 ورقلة، جامعة ذرة، 16 ذات الحيويةالماكروليدية

[7] Snedecor GW, Cochran WG (1967) Statistical methods. Oxford and IBH, New Delhi

[8] Van de Waterbeemd, H., Timmerman, H., Mannhold, R., & Krogsgaard-Larsen, P. (Eds.). (1995). Chemometric methods in molecular design.

[4] بن عمارة. (2015). لمركبات العضوية QSPR باستعمال طريقة LogKow) نمذجة العلاقة (البنية الكيميائية–معامل التوزيع.

[5] مساهمة في دراسة العلاقة (بنية كيميائية–رائحة) بإستعمال طريقة الأت الشعاع بالتطبيق على عائلة البيرازين /جامعة قاصدي مرباح ورقلة كلية العلوم والعلوم الهندسية قسم (SVM) الساند مباركة /هندسة الطرائق /ماجيستير /2008

الخاتمة العامة

الخاتمة العامة:

من خلال الدراسة التنبؤية التي أجريناها تم نمذجة 41 مركب من عائلة الفينولات باستخدام دراسة QSAR بطريقة الانحدار الخطي المتعدد (MLR) بعد اجراء الحسابات توصلنا الى تحقيق العلاقة التالية:

$$Y= 25.01 -0.893\ GATS1e - 0.333\ GATS6e - 16.56\ RCI$$

حيث كان أفضل نموذج تم الحصول عليه هو النموذج الأول ذات الواصفات:

GATS1e, GATS6e, RCI

تحصلنا على $S= 0.093$ ، $F= 50.82$ ، $Q^2 = 82.02$ ، $R^2 = 85.91$

وبناءًا عن هذه النتائج يمكن استنتاج أنّ:

دراسة QSAR بطريقة (MLR) حلاً موثوقا لأنها تسمح بإيجاد قيم Y لمركبات كيميائية مجهولة التي يصعب التحصل عليه بالتجربة المخبرية المكلفة

يمكن دراسة العلاقة الكمية التي تربط بين الجزيئية –الخاصية باستخدام طريقة الانحدار الخطي المتعدد (MLR)

أنّ القدرة التنبؤية تعتمد على نوع وعدد المركبات الكيميائية لقاعدة البيانات

ولتحسين النتائج يمكن:

- الغاء أو حذف المركبات غير المرتبطة.
- جمع أكثر عدد من الجزيئات لتوسيع قاعدة البيانات لإعطاء نتائج أفضل
- يجب اجراء تحسين كامل للمركبات للوصول الى أقصى درجة استقرار.