رقم الترتيب :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة الشهيد حمه لخضر بالوادي

كلية العلوم الدقيقة

مذكرة تخرج لنيل شهادة

ماستر أكاديمي

فرع: كيمياء

تخصص: كيمياء عضوية تحليلية

من إعداد: **الآنسة حشيفة سناء**

الموضوع

دراسة كمية وكيفية للحلقات الكبيرة ذات 16 ذرة للمضادات الحيوية الماكروليدية

نوقشت يوم20/ 2015/10 تحت إشراف اللجنة المناقشة المتكونة من:

السيد أحمادي رضا	أستاذ محاضر (ب)	جامعة الشهيد حمه لخضر-الوادي	رئيسا
السيد سويعي بلقاسم	أستاذ مساعد (أ)	جامعة الشهيد حمه لخضر- الوادي	مناقشا
السيدة منصر سهيلة	أستاذة مساعدة (أ)	جامعة الشهيد حمه لخضر-الوادي	مناقشة
السيدة زواري أحمد رشيدة	أستاذة مساعدة (أ)	جامعة الشهيد حمه لخضر-الوادي	مؤطرة

الموسم الجامعي: 2014-2015

المقدمة العامـة

مـــقدمـــــة

عرفت الحضارات والأمم عبر التاريخ فترات من الانتكاسات نتيجة تفشي الأوبئة على نطاق واسع خلال فترات متقطعة من الزمن، وكانت هذه الأوبئة الناتجة عن أمراض بكتيرية في معظمها تحدث الهلع في أوساط الأمم و تفتك بالآلاف من البشر نتيجة عدم الاهتداء إلى وسائل ناجعة لمقاومة العوامل الممرضة، خلال القرن العشرون وباكتشاف ظاهرة التضاد بين الكائنات الدقيقة الناتجة عن إنتاج المضادات الحيوية و التمكن من إنتاج، استخلاص و استعمال هذه المركبات الطبيعية في مقاومة العوامل الممرضة عند الإنسان، الحيوان و حتى النبات ، تم القضاء على أغلب الأوبئة الناجمة عن البكتيريا، و أصبحت هذه الكائنات الدقيقة أقل خطورة مما كانت عليه عبر التاريخ و أصبح استعمال المضادات الحيوية حتمي في كل حالات الإصابة بالأمراض البكتيرية، الفطرية أو الفيروسية و في حالات عديدة طفيلية.

أولى حالات استعمال المضادات الحيوية على نطاق واسع كان خلال الحرب العالمية الأولى مع البنسيلين**[1]**، و منذ ذاك إلى يومنا هذا تطورت أهمية هذه المركبات و ازدادت أهميتها في مختلف المجالات العلاجية، ونتيجة الدراسات العديدة ازداد عدد المضادات الحيوية المكتشفة سنة بعد سنة، ومصادرها من كائنات دقيقة، نباتات، حيوانات، وأخرى مصنعة أو نصف مصنعة**[2]**.

كما تتنوع المضادات الحيوية من حيث تراكيبها الجزيئية، إذ نجد الآلاف من المضادات الحيوية ذات البنيات المختلفة، والتي تنتمي إلى عائلات أو مجاميع عديدة من المركبات الكيميائية**[3]**.أضف إلى هذا التنوع تعدد آليات عملها وكيفيات قيامها بتخريب الأنظمة الحيوية في الكائنات المستهدفة.

كل هذا التنوع الذي ما فتئ يتسع عبر السنوات استدعى خلق أدوات تصنيفية لجمع هذه الجزيئات في عائلات، وتحت عائلات ومجموعات وفق عدة مواصفات وذلك بغرض ترتيبها وتسهيل الدراسات عليها وكذا استعمالاتها .

في النصف الثاني من القرن الماضي ظهرت حالات من المقاومة عند العوامل الممرضة تجاه العديد من المضادات الحيوية، وأخذت تزداد حدتها وانتشارها في كل بقاع العالم نتيجة الاستعمالات الخاطئة والمفرطة له**[3][4]**، مما استدعى دق ناقوس الخطر لدراسة والتصدي لهذه الظاهرة .

وقد اهتممنا في هذا العمل بدراسة المضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16 ذرة والتي لها الماكروليد الأساسي السبيراميسين هذا الأخير رغم ثباته في الوسط الحمضي وانتشاره النسيجي الجيد الا انه لكثره استعماله في التغذية الحيوانية والطب البيطري فهو يعاني من المقاومة البكتيرية التي تجعل استعماله غير فعال.

إنّ الارتفاع المخيف لظاهرة المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية والتطور السريع للبكتيريا المعدية قد يلغي مستقبلا فعالية المضادات الحيوية ضد بعض العدوى البكتيرية الخطيرة، مما أدى بالمختصين للتنبؤ باحتمال عودة الأوبئة القاتلة من جديد .

ومحاولة للتغلب على ظاهرة المقاومة البكتيرية فقد تم تصنيع ماكر وليدات جديدة ذات 16 ذرة (الجوزاميسين،الميدكاميسين،الميوكامسين، والروكيتامسين،الكيتازاميسين، التيلوزين والسبيرامايسينII،والسبيرامسينIII).

وقد أعطيت مؤخرا أهمية كبيرة لعملية التصنيع هذه الجزيئات حيث أجريت الكثير من الدراسات التجريبية(Z.Wang et al)[1] و(T. I. Lazarova et al)**[2]** وكذلك الدراسات النظرية الحديثة (S.Belaidi et al)[3،4،5،6،7،8] و(P. M. Ivanov)**[9]**.

إن تركيب وتصنيع مضادات حيوية جديدة، في الحقيقة هو أمر معقد وطويل، لكن التطور المهم والسريع لوسائل الإعلام الآلي خلال السنوات الأخيرة سمح للكيميائيين باقتناء أداة حاسوبية جديدة تمكنهم من فهم المشاكل المعقدة بالمجال الجزيئي بشكل أفضل، ألا وهي النمذجة الجزيئية .

من أهداف النمذجة الجزيئية: التصوير بالإعلام الآلي ورسم الجزيئات انطلاقا من معطيات بنيوية وعليه الحصول على معلومات حول الحركات الفعالة للجزيئات وطاقاتهم والتنبؤ الكيفي بخصائص هذه الجزيئات .

وتتضمن النمذجة الجزيئية استعمال طرق الحساب النظرية (الميكانيكا الجزيئية،الديناميكا الجزيئية،الميكانيكا الكوانتية او النصف تجريبية (PM3و CNDO) وهي تسمح التمثيل البياني لهندسة او هيئات ذرات الجزيء وتقدير الخصائص الفيزيو كيميائية الموافقة .

لقد سمحت مقارنة الفعالية البيولوجية لجزيء مع بنيته الكيميائية في كثير من الحالات بإثبات وجود علاقة متبادلة بين خصائص الجزيء وبرامتراته البنيوية. ان الجمع بين تغيرات الفعالية والبرامترات البنيوية .يسمح بالحصول على نظام معادلات يعطي لكل سلسلة كيميائية مختارة محددة ومعادلة ارتباط (correlation).

الفائدة الأساسية لهذه المعادلة هي أنها تسمح بتحديد قيم البارامترات الموافقة للفعالية الأعلى كما تسمح أيضا بالتنبؤ بفعالية الجزيئات التي لم تصنع بعد **[10]**.

الدراسات النظرية توجه نحو التصميم الجذري(Rational design) الذي يعني ان معرفة العلاقات بين الخصائص الفيزيوكيمائية والبنية الجزيئية للمركبات المعروفة،تسمح علميا بتصميم وتطوير جزيئات جديدة فعالة مع تنبؤ جيد**[7،11،12]**. صناعة مضاد حيوي جديد تتطلب إعمال طويلة ومعقدة لذلك أقيمت استثمارات هائلة للشركات الصيدلانية خلال السنوات الأخيرة لإنشاء برامج جديدة النمذجة الجزيئية من اجل المساعدة على تصميم وتصنيع مضادات حيوية جديدة،كذلك لاقتصاد الوقت والمال .

وقد عرفت الميكانيكا الجزيئية تطورا معتبرا بفضل سرعتها في الحساب وسهوله المعلومات التي تحررها،وتظهر أهميتها بشكل أفضل في دراسة الجزيئات الكبيرة **[7]**.

إن هذا العمل يدخل ضمن بحث أساسي حول المضادات الحيوية ذات 16 ذرة بهدف المساهمة في تصميم مضادات حيوية جديدة ولذا قسم الى جزيئين:

- الجزء الأول حوصلة بيبلوغرافية يحتوي على فصلين :

✓ الفصل الأول يضم عموميات حول المضادات الحيوية الماكروليدية : البنية التصنيف الفعالية البيولوجية والمقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية .

✓ أما في الفصل الثاني قمنا بوصف طرق الحساب المستعملة النمذجة الجزيئية (الميكانيكا الجزيئية والميكانيكا الكميةab-initio والنصف التجريبية PM3 CNDO).

- الجزء الثاني الحسابات ومناقشة النتائج وتم في هذا الجزء تحليل ومناقشة النتائج المتحصل عليها من الحساب وهو يتضمن فصلين اثنين :

✓ الفصل الثالث وهو عبارة عن دراسة كمية وكيفية للحلقات اللاكتونية الكبيرة ذات 16 ذرة : تحليل امتثالي للحلقات اللاكتونية الكبيرة ذات 16 ذرة متناظرة وغير المتناظرة .

كما قمنا بدراسة الأثر الذي يحدثه مستبدل على الهيكل الأساسي للماكروليدات ذات 16 ذرة.

الجزء النظري

حوصلة ببليوغرافية

الفصل الأول

عموميات حول المضادات الحيوية الماكروليدية

I-1-لمحة عن المضادات الحيوية

I -1-1- مقدمة

المضادات الحيوية هي عقاقير فعالة تتشكل بواسطة الكائنات الدقيقة microorganismes اكتشفت في أواخر الثلاثينات من القرن العشرين، وكانت أولى حالات الاستعمال للمضادات الحيوية على نطاق واسع خلال الحرب العالمية الأولى مع البنسيلين **[1]** وتم اكتشافه من قبل العالم الكسندر فلمنع (Alexander Fleming) سنة 1928م،وهو مستخرج من فطر (Pénicillum notatum)**[1،2]**،ومنذ ذلك الحين إلى يومنا هذا تطورت أهمية هذه المركبات وزادت أهميتها في مختلف المجالات العلاجية،ونتيجة الدراسات العديدة ازداد عدد المضادات الحيوية المكتشفة سنة بعد سنة،ومصادرها من كائنات دقيقة،نباتات،حيوانات، وأخرى مصنعة أو نصف مصنعة**[13]**،ومؤخرا مع تقدم الكيمياء أصبح بالإمكان إجراء التصنيع الكلي للكثير من المضادات الحيوية في شروط اقتصادية معقولة .

في النصف الثاني من القرن الماضي ظهرت حالات من المقاومة عند العوامل الممرضة تجاه العديد من المضادات الحيوية، وأخذت تزداد حدتها وانتشارها في كل بقاع العالم نتيجة الاستعمالات الخاطئة والمفرطة له مما دفع بالبحث عن مضادات حيوية جديدة غير مألوفة بالنسبة للبكتيريا الاعتيادية، من اجل تجنب ظاهرة المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية، أدى مؤخرا إلى تطوير عائلة جديدة من المضادات الحيوية وهي من مشتقات الاريتروميسين(l'Erythromycine) مثل الازيتروميسين(l'Azithromycine) والجوزاميسين(la Josamycine) بهدف تحسين الطيف المضاد للجراثيم. ويعتبر الازيتروميسين من بين المضادات الحيوية المصنعة كليا،وهو الأكثر نجاعة وفعالية حاليا **[1،3]**.

I -1-2-مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية

تعتبر المضادات الحيوية مع اللقاحات السلاح الأنجع ضد الأمراض المعدية (العفنية)؛ أي ضد البكتيريا. لكنها مع مرور الزمن تصبح غير مجدية فاستعمالها الواسع والمكثف للمضادات الحيوية في مجالات عديدة كالطب والزراعة وتربية الحيوانات افقدها الفاعلية وساهم في ظهور ما يسمى بالمقاومة البكتيرية.

وقد ساعد أطباء وعلماء العالم خلال الخمسين سنة الأخيرة على الاتساع التدريجي للمقاومات الجرثومية (la résistance microbienne). ففي كل مرة ينتج مضاد حيوي جديد فان البكتيريا تتكيف معه بسرعة، ويستغرقون من سنتين إلى أربع سنوات لتطوير آليات جديدة للتخلص منها **[4]**والمقاومة البكتيرية في الحقيقة ما هي إلّا مظهر خاص من التطور الطبيعي للأحياء الدقيقة، منتقاة تحت

ضغط المادة المضادة للبكتيريا (مضادات حيوية ومضادات العفن والمطهرات(**antiseptique**)) والمبيدات الجراثيم (**désinfectants**).

إنّ ظاهرة المقاومة البكتيرية هي ظاهرة عامة وتشمل كل العوامل الممرضة للإنسان وكل أقسام المضادات الحيوية وهي تمس كل بلدان العالم. وكحالة خاصة، البكتيريا المقاومة تتضاعف، ومع نقص المعالجة المناسبة تصبح قبسية(قبسي هو نعت يطلق على النباتات والأمراض التي تظهر وتتكاثر في بيئة معينة) لكل شكل جديد من المقاومة،تقدم الصناعة الصيدلانية مضاد حيوي جديد،في الحقيقة منذ **25 سنة** لم تسوق أي عائلة جديدة من للمضادات الحيوية تهاجم أهداف بكتيرية (les cibles)جديدة **[1]**.

إنّ السبب الأول لظهور المقاومة،هو الاستعمال الواسع للمضادات الحيوية،هناك فرط في الوصف الطبي ولكن من الصعب تحديد إلى أي مدى تصل هذه الزيادة، حيث أنه كلما كان الداء هيّنا كان تشخيصه أقل سهولة.

أمّا العامل الثاني لظهور البكتيريا واكتسابها للمقاومة المتعددة، هو استعمال المضادات الحيوية في الطب البيطري وفي التغذية الحيوانية.وفي هذه الأخيرة تستعمل المضادات الحيوية بتراكيز ضعيفة خلال فترات طويلة من أجل زيادة وزن الحيوان مما يسمح بتخفيض كلفة إنتاج اللحم **[5]**.

I-1-3-بعض الحلول الملموسة لمشكل المقاومة المتعددة(multirésistance)

- يجب استعمال المضادات الحيوية بعناية وعقلانية لتجنب المقاومة البكتيرية لها.
- تشجيع الوصف الجيد والمناسب للمضاد الحيوي في المستشفيات والمراكز الصحية.
- الوصف الطبي المدروس بأكثر حكمة للمضادات الحيوية.
- إعداد اختبارات للتشخيص الطبي (diagnostic) سريعة تمكن من استعمال المضادات الحيوية لمعالجة العدوى الفيروسية أو الميكروبية، ويسمح ب استهداف العوامل الممرضة بواسطة أدوية نوعية، كما أن هنالك حلول أخرى تشير إلى سبق تحول أو انتقال العدوى وذلك بتطوير لقاحات جديدة .

نحن إذا بحاجة ماسة إلى مضادات حيوية جديدة . لكن هذه الجزيئات الجديدة يجب أن تهاجم أهداف(cibles) بكتيرية نشطة جديدة ولذلك فان مؤسسات التكنولوجيا الحيوية ومنذ بداية سنوات 1990، وهي تستغل الإمكانيات الأكثر حداثة للأحياء الجزيئي(biologie moléculaire) والكيمياء الحسابية (la chimie computationnelle) والكيمياء التركيبية (la chimie combinatoire) والفيزيولوجيا (physiologie) وتقنيات جديدة ...الخ، التي طورت بهدف تصنيع مضادات حيوية غير معروفة، وعليه تكمن أهمية مساهمة الكيميائيين في تقديم بنى جديدة(nouvelles structures) **[4]**

.

I-2- المضادات الحيوية الماكروليدية

I-2- 1– المقدمة

استعملت الماكروليدات منذ زمن بعيد كمضادات حيوية لمعالجة الإصابات التي تسببها الجراثيم الموجبة لصبغة غرام+Gram (بديل عن B- lactames)، كما توصف أيضا في الإصابات التي تسببها الفطريات أو بعض الجراثيم داخل الخلايا(Chlamydia legionella P)**[6]**.والمضادات الحيوية من هذه المجموعة لديها خصوصية تنتشر بشكل جيد في الكبد والطحال والرئتين. ولذلك كثيرا ما تستخدم في التهابات الرئة، وحتى في بعض الالتهابات المعدية الخطيرة مثل البكتيريا وقد تم عزل أو لماكروليد وهو الاريترومايسين(l'Erythromycine) سنة**1952 م** من عملية تخمر streptomes(erythaes)ويعتبر الاريترومايسين من بين الماكر وليدات الطبيعية الأكثر نشاطا ضد البكتيريا،أما الجزيئات الأخرى الماكروليدية فاكتشفت بالتتابع وذلك باستخلاصها انطلاقا من عملية تخمر مختلف الأنواع streptomyces.

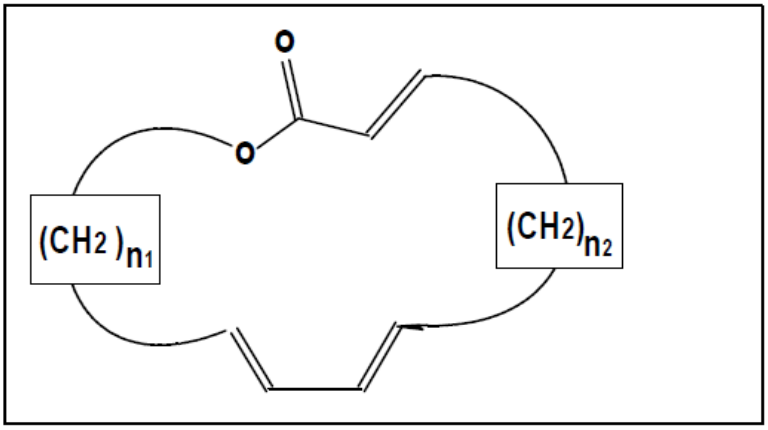
I -2-2-تعريف الماكروليدات

هي مضادات حيوية حلقية Lactone (Lactame)، يمكن أن تكون من طبيعة بولينيكPolyenique(رابطة مزدوجة متعددة) أو لابولينيةMacrolides non Polyeniquesمثل الاريترومبينErythromycine،أوليودوميسينOléandomycin،جوزاميسينJosamycine،سبيراميسين Spiramycineأو التيلوزينTylosineتنتج من طرف بكتيريا Streptomyces وهي عبارة عن مثبطات لتخليق البروتينات غالبا تكون الحلقة اللاكتونية بها متحدة بروابط غليكوزيدية مع سكريات أمينيه وأحيانا تكون غير متحدة مثل (Désosamine، Cladinose)، وتتركب حلقة اللاكتوز انطلاقا من بقايا الأسيتات مالونات، بروبيونات، بيوتيرات (بشكل COA)، ويحفز التخليق بواسطة البروبانول أ و البروبيونات[**13**].

I -2-3-البنية الكيميائية للماكر وليدات

كل الماكر وليدات التي لها فعالية مضادة للبكتيريا مهمة تبدي بنية كيميائية متشابهة:

فهي تتكون من حلقات لاكتونية كبيرة،أي أنها تحتوي على وظيفة لاكتونية تتكون من ذرة أكسجين**(O)** موصولة من جهة بذرة كربون مشبعة **(-CH2-)** ومجموعة كربونيل**(C= O)** من جهة أخرى. وهي تحتوي على جملة من 14،15،16 ذرة، هذه الحلقة تكون مرتبطة بسكر أميني من جهة وسكر طبيعي من جهة أخرى،في كل الماكر وليدات باستثناء الكيتوليدات. وفي الحقيقة،هذه العناصر البنيوية هي التي تشرح الاختلافات الحقيقية بين الجزيئات. والتي يأخذها الكيميائيون بعين اعتبار عند تصنيع هذه المشتقات.



الشكل (I -1) البنية العامة لنوى الماكروليدات

I -2-4- الخصائص الفيزيوكيميائية للماكروليدات

كل الماكر وليدات هي عبارة عن قواعد ضعيفة قليلة الذوبان في الماء وذائبة في لكحول- لها وزن جزيئي كبير (في حدود 700 - 900 دالتون)**[9]**. الماكر وليدات هي جزيئات في نفس الوقت تذوب في الدسم نسبيا liposolubleسبب وجود عدة مجموعات كارهة للماء على مستوى الحلقات الكبيرة،وهذا ما يساعده على الانتشار بسهولة من خلال الغشاء البكتيري**[6]**.

I -2-5- تصنيف الماكر وليدات

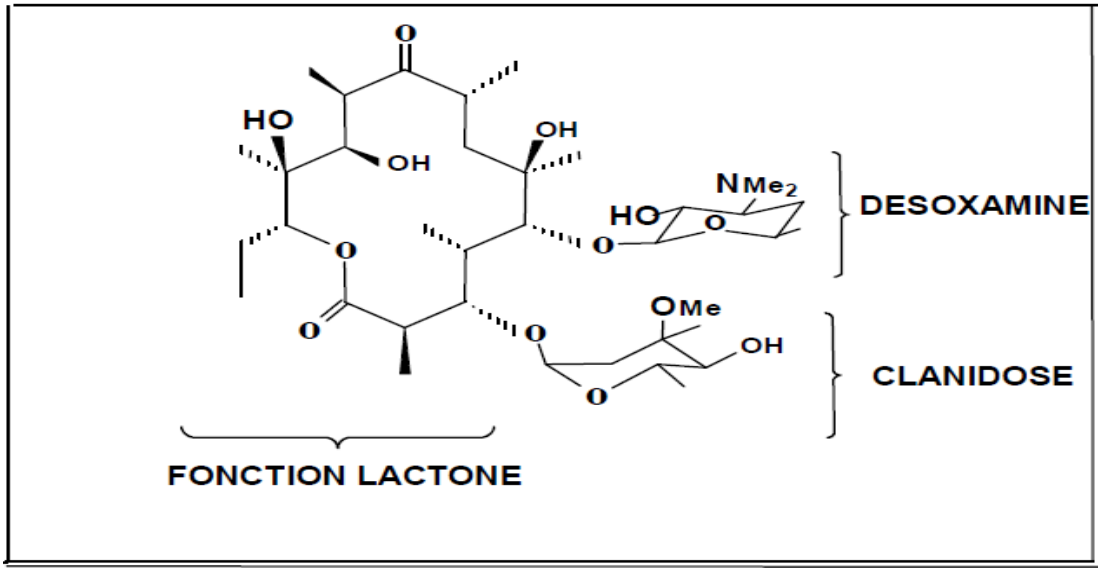
في العموم تصنّف المضادات الحيوية إلى عائلات، تحت عائلات وأفواج، حيث تملك كل منها خواص قريبة أو متماثلة في: الطبيعة الكيميائية، آلية العمل على المستوى الجزيئي، نمط النشاط، الأصل، الخ.....**[6]**.

أما ما يخص تصنيف الماكروليدات فلقد تم طرح عدة تصنيفات لها لعل أهمها وأكثرها بساطة التي تعتمد على البنية الكيميائية(النواة اللاكتونية) وكذا حسب الأصل: طبيعي أو مصنع، حيث نميز من ضمن المجموعات المستعملة علاجيا مجموعتين للماكر وليدات(حسب F. Van Bembeke et al) **[6]**.

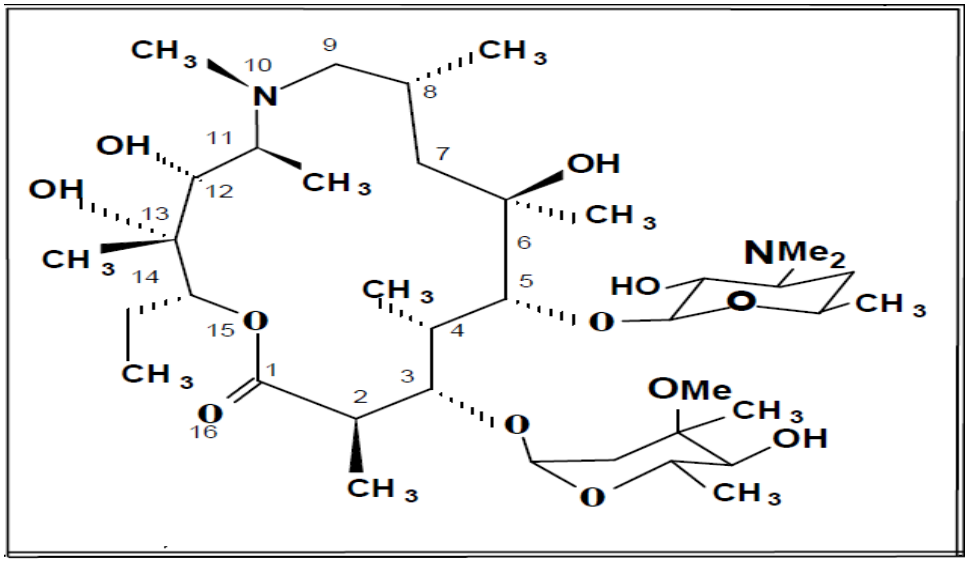
I-2-5- (أ) مجموعة ذات حلقة لاكتونية كبيرة بـ 14 و15ذرة

وهي جزيئات تحتوي على 14 ذرة الشكل (I -2)أو15 ذرة في الحلقة الشكل (I -3)بالإضافة إلى سكر أميني مرتبط بالموضع C5 للحلقة الكبيرة (desosamine)، كل هذه جزيئات(ما عدا الكيتوليدات (Kitolides)) تحتوي على سكر طبيعي(cladinose) مرتبط بالموضعC3. يعتبر الاريتروميسين المركب الأساسي في هذه المجموعة (ويسمى الاريتروميسينAلتميزه عن المركبات الأخرى قريبة عزلت من نفس المصدر الطبيعي الاريتروميسينCوB،وفضلا عن ذلك فان الاريتروميسين يملك

وظيفة سيتونية (C= O) في الموضع C9 للحلقة تقع بين كربونيين مشبعين (-CH2-). أما الماكر وليدات الأخرى من نفس العائلة لا تملك هذه الوظيفة باستثناء الكلاريترو ميسين(la clarithromycine).



الشكل (I -2) بنية الاريترومايسين (ماكرو ليد بـ 14ذرة)

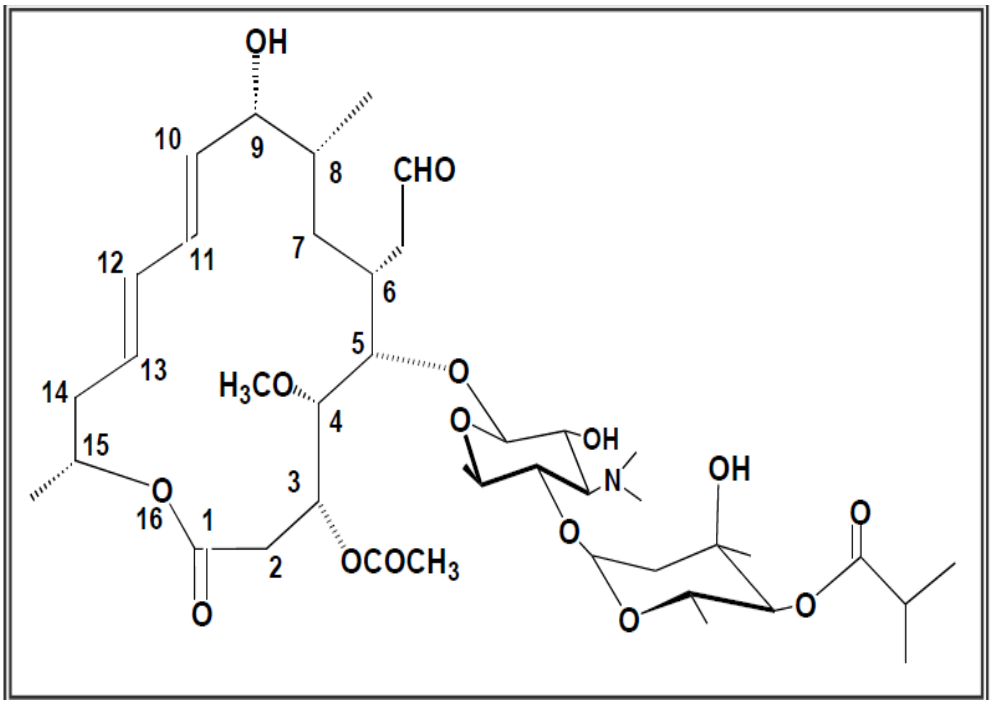


الشكل (I - 3) يمثل بنية الازيترومايسين (ماكرو ليد ب15ذرة)

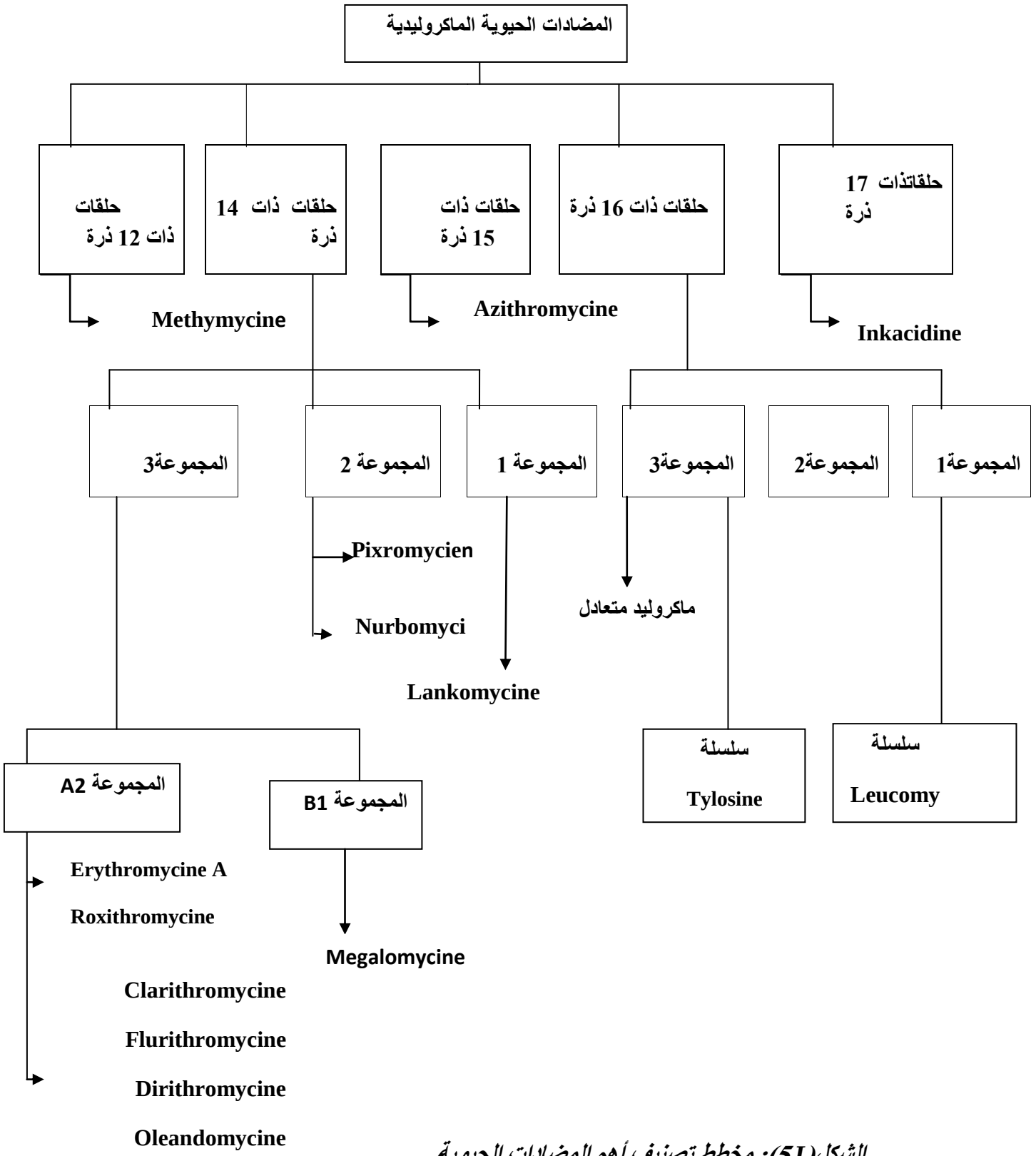
I -2-5-(ب)مجموعة ذات حلقة لاكتونية كبيرة بـ 16 ذرة

وهي جزيئات تحتوي على 16 ذرة داخل الحلقة، باستثناء التيلوزين(tylosine)، والسكر المقابل لـ(cladinose). لا يكون مرتبط مباشرة بالحلقة الكبيرة ولكنه مرتبط (desosamine).هذه العائلة التي لها الماكر وليد الأساسي السبيراميسين(spiramycine)، تحتوي على جزيئات عديدة مستعملة عالميا مثل

الجوزاميســـــين أو(leucomycineA3)الشـــــكل (I-4)، الـــــذي يســـــوق بكثـــــرة فـــــي فرنســـــا والروكيتاميسين(Rokitamycine) في اليابان والميوكاميسين(la miocamycine) الذي يسوق بكثرة في بلجيكا **[6]**.



الشكل (I -4) يمثل بنية الجوزاميسين (ماكروليد ب16 ذرة)



الشكل(I-5): مخطط تصنيف أهم المضادات الحيوية الماكروليديةحسب (GHARBI-Benarous et al)[3].

I -2-6-طيف النشاط (Spectre d'activité)

الماكروليدات لها طيف نشاط متماثل ومحدود نوعا ما شبيه بطيف نشاط البنسيلين وهو موجه أساسا نحو :

الجراثيم موجبة لصبغة غرام: المكورات البكتيرية العنقودية (staphylocoque) والعقدية (streptocoques) وبعض أنواع (clostriduin)،(Actinomyces)(mycobactérie)، كما أنّ

للماكر وليدات نشاط على البكتيريا سالبة لصبغة غرام -Gram كالجراثيم المسؤولة عن الإصابات الداخل خلوي(P lagionallas،mycoplasma،clamedia)والنايسيريات البنيةgonorrheae(neisseria)،والنايسيريات السحائية (n. meningitidis)**[7،8]**.

I -2-7- آلية العمل

تمارس الماكر وليدات نشاطا مثبطا لنمو البكتيريا والذي يصبح قاتلا بتراكيزكافية وهي تملك آلية عمل مشابهة إذ تثبط تصنيع البروتين البكتيري بفعل التثبت على تحت الوحداتS 50للريبوزوماتS70التي لا توجد داخل خلايا الثدييات(مما يفسر عدمسموميةالماكروليدات) ولها تثبت مستقر وتجمع داخل خلوي في الأهداف(les cibles) البكتيرية مما يفسر التوقف البكتيري (bacteriopause).

ويمكن الحصول على التأثير المضاد للبكتيريا بسهولة أكثر تماشيا مع العضية الممرضة في شروط من الـ pH القلوي الذي يسمح للماكر وليدات بالتواجد على شكل متاين مما يجعلها تخترق الغشاء البكتيري بسهولة.

I -2-8- الحركة الصيدلانية

يتم امتصاص الماكروليدات في المخاط الهضمي وخصوصا السبيراميسين فهو يتأثر بسرعة في المعي الدقيق في درجة PH قليلة القلوية.

تمتلك الماكروليدات انتشار جيد في الأنسجة بما في ذلك الأنسجةالعظمية،الإفرازات القصبية، الكبد، الكليتين فالسبيراميسين مثلا تكون له بتراكيز نسيجية مرتفعة جدا وهو من المضادات الحيوية التي لها ألفة نسيجية واحتباس داخل الأنسجة**[9]**. مدة نصف حياة الماكروليدات تختلف من ماكروليدإلىأخر.

ويتم طرح الماكروليدات خصوصا عن طريق الصفراء بنسبة 3/2 وبنسبة 3/1 عن طريق البول كما يطرح عن طريق اللعاب والحليب.

I -2-9- دواعي استعمال الماكروليدات

- تعتبر الماكروليدات وخصوصا الايرترومیسین بديل علاجي للمرضى بالحساسية تجاه البنسيلين وهو منتقى لعلاج الأمراض التي تسببها البكتيريا المقاومة لـ(B-lactamines).
- البكتيريا العقدية.
- الأمراض التي تسببها بكتيريا (Mycoplasma Pneumonia).
- علاج الأمراض المعتدلة والحادة التي تسببها بكتيريا (legionelle).
- يستعمل السبيراميسين لعلاج (toxplasmose) وهو مرض خطير يصيب الجنين**[9،7]**.

-الماكروليدات الروكيتاميسين(Roxithromycine)والجوزاميسين(Josamycine) تستعمل لعلاج الأمراض الحادة لالتهاب الأنف، الأذن والحنجرة ·

-الماكر وليد(clindanycine) يستعمل لعلاج أمراض الأنف، الأذن والحنجرة، الأمراض الجلدية الجنسية، تعفن الدم وأمراض العظام المفصلية**[7]**.

بسبب نشاطها المضاد للجراثيم داخل خلوية، تمثل الماكروليدات العلاج الانتقائي للإصابات الرئوية الحساسة كما تستعمل الماكروليدات في علاج الأمراض المتنقلة جنسيا مثل (chamydiose) التي تصيب الجهاز البولي والتناسلي وقد ينتقل من الأم إلى الجنين **[7]**.

I -2-10- الآثار غير مرغوبة

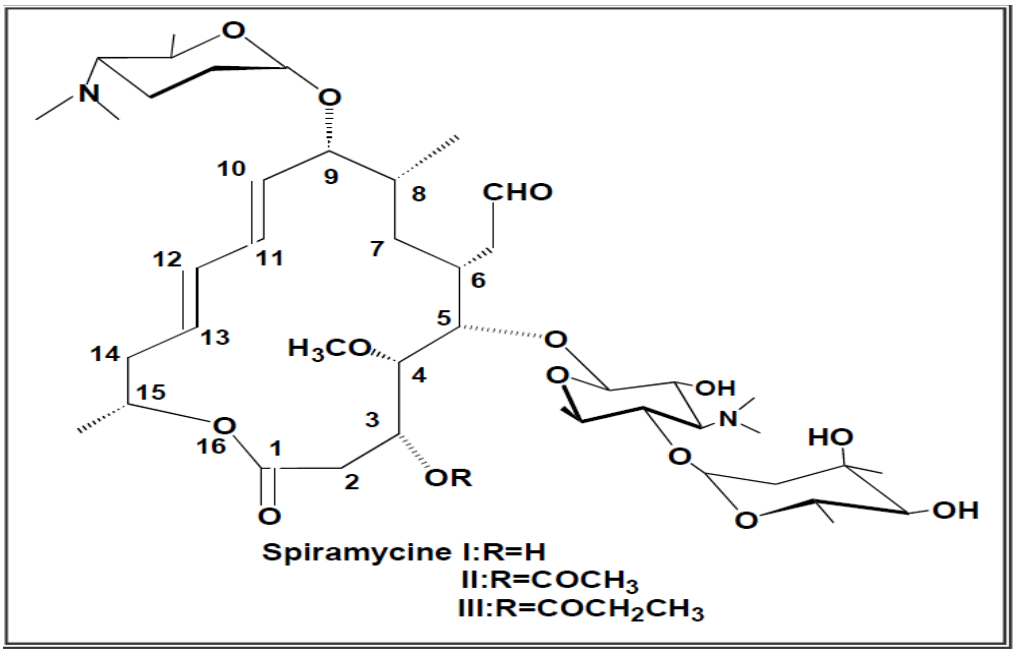
تبدي الماكروليدات في العموم بعض الآثار الجانبية غير المرغوب فيها كالحساسية على شكل حمى أو طفح جلدي كما تسبب الغثيان، قيء، إسهال وآلام بطنيه وعصاب معدي وتقلص في الأوعية الدموية.

I -3- دراسة بعض الماكر وليدات ذات 16 ذرة

I -3-*1-السبيراميسين*(Spiramycine)

هو مضاد حيوي لاكتوني كبير مستخلص من رشاحة مزارع(streptomy)، وهو معقد من ثلاث مركبات لكن السبيراميسين وحده له استعمال في العلاج الطبي، وزنه الجزيئي في جوار 900غ/مول. وهو مسحوق غير متبلور، قليل الذوبان في الماء، ويذوب في المحاليل العضوية، وهو أقل استقرار في وسط حمضي من الايرترومیسین(L'Erythromycine).أما بنيته الكيميائية

فهي موضحة في الشكل(I -6).



الشكل(I-6) يمثل بنية السبيراميسين (*spiramycine*)

I-3-1-1- *طيف النشاط*

مشابه لطيف نشاط الماكروليدات الأخرى وزيادة على ذلك فإن السبيراميسين له نشاط لـ(toxoplasme) له فعالية مثلى عند pH=8

التركيز الأدنى المثبت مخبريا (in vitro) قريب من التركيز الدموي، الذي نحصل عليه في الكائن الحي (in vivo)، ولكن هذا الاختلاف الضئيل يوازن التركيز النسيجي (tissulaire) المرتفع.

المقاومة البكتيرية أبطأ تطورا من الماكر وليدات الأخرى، والجراثيم المقاومة للايرترومايسين يمكن أن تكون حساسة السبيراميسين.

I -3-1-2- الحركة الصيدلانية

السبيراميسين مستقر في وسط حمضي معدي، يمتص جيدا في الأمعاء، النسبة المصلية (taux sérique) المتحصل عليها مقارنة بالجرعة العلاجية (1.25- 2.5 mcg/ ml)، بعكس التراكيز النسيجية المرتفعة جدا. وهو مضاد حيوي من النوع الذي له ألفة نسيجية واحتباس طويل داخل الأنسجة (الرئتين (poumons)، الإفرازات القصبيةbronchiques (écrêtions)، اللوزتين(amygdales)، الطحال (rate)، الكبد (foie)،الكلى (reins)، الأنسجة العظمية (tissus osseux)، غدة البروستاتا(prostate).

ويتركز في الصفراء (bile) بقوة (20 إلى 40 مرة من النسبة المصلية) في الحليب (نسبة مساوية تقريبا للنسبة المصلية)، في اللعاب (10mcg/ ml) .....الخ، الإفرازات الكلوي بطيء (5-10 % من

الجرعة المستعملة) النسبة البولية (urinaire)(mcg/ml 100- 50)، التثبت على البروتينات البلازمية ضعيف (في حدود 10%).

I -3-1-3- دواعي الاستعمال

يوصف السبيراميسين خاصة لإصابات المكورات العنقودية(staphylococcique)المقاومة للمضادات الحيوية الأخرى:

- داء المتمورات (amibiase).
- الإصابات اللاهوائية (infection anaérobies).
- مرض السيلان (gonococcie).

الوقاية من التهاب السحايا وكذلك ضد التمركز النسيجي لبعض الإصابات:

- التهاب الثدي (mastitis).
- الافرازات الكبدية ومعالجة بعض الأمراض المعدية.
- السعال الديكي (coqueluche).
- الإصابات الجلدية كتقيح الجلد (pyodermites).

I-3-1–4-الآثار غير المرغوب فيها

التساهل الهضمي جيد، في العموم، يمكن أن نلاحظ في بعض الحالات مثل كل الماكروليدات: غثيان، تقيء، إسهال وألام معدية.

I -3-2-الجوزاميسين(Josamycine)

وهو عبارة عن مسحوق أبيض متبلور، غير ذائب في الماء وهو من أحدث مشتقات الايرترومايسين وأكثر استقرار منه، وبنيته الكيميائية موضحة في الشكل(I -4).

I-3-2–1- طيف النشاط

له طيف نشاط شبيه بالماكر وليدات الأخرى فهو فعال على:

- المكورات العقدية streptocoques
- المكورات العنقودية staphylocoque

- النيسريات.
- والبكتيريا اللاهوائية anaérobies

المقاومة البكتيرية له تكون أبطأ مقارنة بالماكر وليدات الأخرى.

I -3-2-2-الحركة الصيدلانية

يمتص الجوزاميسين بسرعة على المستوى الرئيسي للأمعاء الدقيقة، فالامتصاص الهضمي يكون سريع حيث يصل التركيز المصلي أقصاه(2-4mcg/ml) بعد امتصاص1gو(1-2mcg/ml) بعد امتصاص 500mg نصف حياته تصل إلى حوالي ساعتين. يتميز الجوزاميسين بألفة نسيجية عالية بسبب انتشاره الرئوي كما توجد في كل من اللعاب والدموع والبروستاتا.

I -3-2- 3- دواعي الاستعمال

يستعمل الجوزاميسين في علاج الإصابات الناجمة عن الجراثيم الحساسة نظرا لطيفه المضاد للبكتيريا وخصائصه الصيدلانية في كل من الحالات التالية:

للبكتيريا وخصائصه الصيدلانية في كل من الحالات التالية:

- التهاب الأذن الحاد والمزمن.
- السعال الديكي (coqueluche).
- الإصابات بالمكورات العقدية (streptocoques) والعنقودية (staphylocoques)
- الإصابات الجلدية.
- اللوزتين (les angines).
- الدفتيريا.

I -3-2-4- الآثار غير المرغوبة فيها

يمكن أن يسبب الجوزاميسين آثار جانبية مختلفة منها: غثيان،قيء،إسهال،آلام بطنيه،كما يسبب حساسية جلدية (طفح جلدي، حكة شديدة).

مـلاحـــظـة:

طرق ومقادير استعمال بعض الماكروليدات16 ذرة موضحة في الجدول(I-1).

الجدول (I-1): التسمية والجرعة المستعملة لبعض الماكر وليدات ذات 16 ذرة

التسمية الكيميائية	التسمية التجارية		العبوة	الجرعة المستعملة في اليوم	
	فيفرنسا	في أوروبا		عند الأطفال	فرد بالغ
Spiramycine	Rovamycine Provamycine	Suanavil Amphomycin Foromacidin Grovamicine Selectomycin	-أقراص بـ 250 ملغ . -مسحوق معطر للأطفال. -تحميلهSuppositoires ب 500 ملغ و1غ . -مرهم بـ 1%. - قطرة عين Collyre 1% - تقطير instillation	50ملغ لكل كيلو غرام من الوزن	من 2الى 3 غرام
Josamycine	Josacine	Josamycin Josaxin Jomybel	أقراص ب 200 ملغ و400 ملغ . أقراص مغلفة ب500 ملغ .	30 ملغ لكل كيلو غرام من الوزن	من 800 ملغ إلى 1800 ملغ تكون مقسمة على 3 أو 4 نوبات .
Kitasamycine	Syneptine	Ayemicina Stereomycine Kitasamycin Leucomycin Sineptina	أقراص مغلفة بـ200 ملغ أنبوبة ذات 200 ملغ للحقن. حبيبات منحلة للشراب (ملعقة قهوة 100 ملغ)		1.2 غ إلى 2غ عن طريق الفم و0.6 غ عن طريق الحقن الوريدي.
Midécamycine	Midécacine	Medemycine Midecamycin	Gélules بـ200 ملغ.	20-50 ملغ لكل كيلو غرام من الوزن	من 800-1600 ملغ مقسمة من 2- 3 جرعات ذات 400 ملغ .

مراجع

المراجع باللغة العربية:

1- صخري لخضر.2010 – *دروس في الكيمياء الحيوية* (الجزء الثاني). ديوان المطبوعات الجامعية– الساحة المركزية – بن عكنون – الجزائر.

6- أحمد عادل محمد بشارة. 2002 - *الموسوعة العربية في العالم والتكنولوجيا* (الجزء الأول). دار المطبوعات الجامعية – الإسكندرية -243-245.

المراجع باللغات الأجنبية :

. S. Belaidi, *thèse de doctorat,* Batna, 2002.2

3. Z. R. Boissier, J. Asselimean, J .P. Zalta ‘’Les antibiotiques, structures et exemples de mode d’action’’ *Herman.Paris.*1993.

4- Asselineau J. et Zalta J-P. 1973- *Antibiotique : structure et exemple de mode d’action*. Hermann, éditeurs des Sciences et des Arts. Paris.

5. J. Gharbi-Benarous, N. Evrard-Todeschi, P. Ladam, G. Bertho, M. Delaforge and J.P. Girault, *J. Chem. Soc, Perkin Trans 2,* 1999,529

7- Van bambeke F.G., Lupezynski Y., Plesiat J., Pecher C. and Tulkens M.P. 2003- *Antibiotic efflux pumps in prokaryotic cells : occurrence, impact on resistance and strategies for future of antimicrobial therapy*. J. Antimicrob. Chemotherapy. p 1055-1065.

8. J. Acar, *La recherche,*1998,314,50.

9. P. Edder, A. Cominoli et C. Corvi, *Mitt. Lebensm*. 2000,91,172

10. F. Van Bambeke, J. Verhaegen, D. Tyteca, R. Auckenthaler et P.M. Tulkens, *louv.med,* 2000,119, 259.

11. M. Schorderet et Collaborateurs, ‘’Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques’’ *O.P.U. Alger*.1989.

12. Dwight. J. Hardy, D.M. Hensey, J.M. Beyer ,C. Vojtko, E.J.Mc. Donald, and P.B. Fermandes. *Amer. Soc. for Microbiology*,1988,32(11),1710.

13. M. Neuman, ‘’Vade-Mecum des antibiotiques et agents chimiotherapiques anti-infectieux’’ *Maloine S.A.Editeur.Paris*.1979.

15- Kezzal K. 1993- Les antibiotiques, classification, mode d’action, résistances, action in vitro. Office des publications universitaires, Alger

موقع انترنت:

14- clermont.fr/etabliss/bpambert/eleves/medicaments/antibiotiques.htm

الفصل الثاني

طرق الحساب

II- 1- وصف المنهجية

II- 1-1 - مقدمة

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

إن نمذجة جزيءبواسطة جهاز الحاسوب تعطي عموما عرض بياني لهندسة أو شكل الجزيء بعد تطبيق طريقة نظرية **[1،2]**.

النمذجة الجزيئية (الميكانيكا الجزيئية والديناميكا الجزيئية) في الحقيقة هي مصطلح عام يجمع تقنيات مختلفة للوصف الجزيئي. والكيمياء الحاسوبية تسمح بعرض ومحاكاة وتحليل وحساب وتجميع خصائص الجزيئات، كما تسمح أيضا بتحديد بنية وطاقة الجزيئات **[3]**.

ترتكز الميكانيكا الجزيئية على حقل قوة تجريبي وهي طريقة غير كمية في الحقيقة النظام الالكتروني غير معتمد مباشرة ولكن نتائجه تكون مقدرة بحساب غير مباشر الذرات ممثلة بكريات مرتبطة بسيقان أو نوابض وأي تشوه في البنية يؤدي إلى تغيير في الطاقة الكامنة للنظام.

II -1-2 – مقارنة مختصرة لطرق تحديد البنية الكيميائية للجزيئات:

توجد العديد من التقنيات الطيفية التي تستعمل إما مجتمعة مع بعضها أو منفصلة، للحصول على معلومات بنيوية حول البنية المجهولة. إن تفسير طيف الأشعة تحت الحمراء يمكنه إعلامنا بوجود أو غياب مجاميع وظيفية نشطة. انطلاقا من طيف الرنين المغناطيسي النووي**(RMN)** يمكننا تحديد عدد وطبيعة ومحيط ذرات الهيدروجين لجزيء ما. هذه المعلومات تسمح غالبا بإنشاء بنية هيكلية لجزيء ما فطيف الكتلة يزودنا بمعلومات حول الكتلة المولية والصيغة الجزيئية ووضعية المجاميع داخل الجزيء، والأطياف الالكترونية تزودنا بمعلومات حول البنية الالكترونية للجزيئات.

ومن بين الطرق التجريبية غير الطيفية، الانعراج (la diffraction) بواسطة الأشعة السينية **(RX)** وهي الأكثر استعمالا لأنها توفر جميع المعطيات الهندسية للجزيء.

الطرق التي وضعها الكيميائيون النظريون هي الطرق الكمية بينما الطرق المسماة بطرق حقل القوة أو "الميكانيكا الجزئية " فتقودنا إلى معرفة البنية ثلاثية الأبعاد **3D** والخصائص الفيزيائية والكيميائية الموافقة لها**[1]**.

من بين الطرق الكمية الأكثر بساطة طريقة هيكل (Huckel) البسيطة التي لا تأخذ بعين الاعتبار إلا الالكترونات (π) وطريقة هيكل الموسعة (E.H.T) التي تأخذ بعين الاعتبار كل الكترونات التكافؤ ($\sigma+\pi$) **[1]**.

الطرق النصف تجريبية مثل (**MNDO،CNDO،PM3**) لا تأخذ بعين الاعتبار إلا الكترونات التكافؤ و وتهمل بعض التكاملات و تعوضها ببرامترات موافقة لها (Paramétrisation adapté)**[1]**.

الطرق الكمية الأكثر تطورا هي المسماة **(ab–initio)** التي تهتم بكل الالكترونات و لكنها تعاني من بعض الحدود المعينة، و يتطلب الحساب وقتا طويلا حتى بالنسبة للجزيئات المتوسطة الحجم **[4]**. ومهما كانت الطريقة الكمية المستعملة فالاختلاف يكمن في الزمن المستغرق للحساب بالميكانيكا الجزئية فهو وقت أقل بالنسبة لبقية الطرق، وهذا الاختلاف يزداد بدلالة أبعاد الجزيء هذا ما يفسر اهتمام الصناع بهذه الطريقة **[5]** إذن تسمح الميكانيكا الجزيئية بفحص سلاسل من الجزيئات الكبيرة والمواد الصيدلانية والملونات وتسمح لنا أيضا بالفرز قبل المرور إلى الطور التجريبي **[6]**.

II- 2 – شرح طرق الحساب

II-2- 1 - الميكانيكا الجزيئية

II- 2-1-1) مـقدمـة

الميكانيكا الجزيئية، وتسمى طريقة حقل القوة، هذه الأخيرة هي عبارة عن نموذج رياضي يرتكز على المبادئ الأساسية لمطافية الاهتزاز(spectoscopie vibrationnelle)، حيث أن الطاقة الكامنة Energie (potentielle)، التي تميز الطاقة الفراغية (Energie stérique) لجزيء معطى تتعلق قيمتها بحقل القوة المعتمد، هذه الطاقة يعبر عنها بشكل مجموع إسهامات ثنائية (Contribution 2D) مع فروق البنية بالنسبة للثوابت المتحولة المرجعية (Paramétres) (طول الرابطة، زاوية التكافؤ) وكذلك مجموع إسهامات ثلاثية الأبعاد 3D.

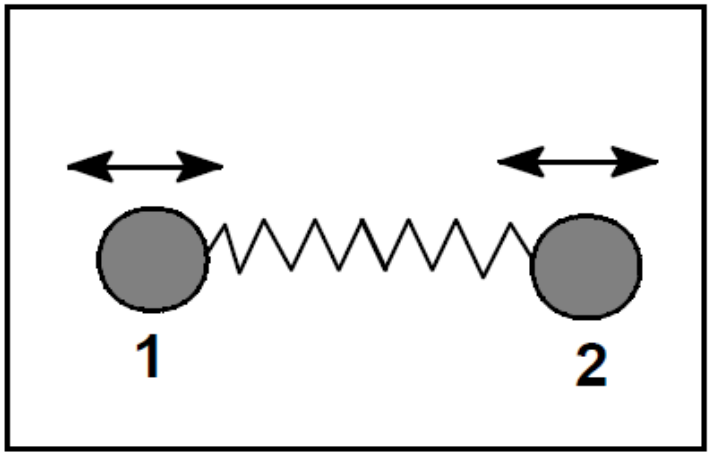
تحسب الطاقة الفراغية الدنيا من مجموع الإسهامات المتمثلة على التوالي في طاقة الاستطالة، طاقة المرونة، طاقة الفتل، طاقة فاندرفالس، و طاقة الكهرباء الساكنة **[1،7،8]**:

$$E(stérique)=E(totale)=E(L)+E(\theta)+E(\Phi)+E(VdW)+E(e),\ldots$$

والهدف هو إنشاء حساب نموذج رياضي للدلالة قدر الإمكان على تغيرات الطاقة الكامنة مع الهندسة الجزيئية. و تعبير حقل القوة يشمل مجموع الدوال، كذلك الثوابت المتحولة المشتركة لمختلف الذرات التي تحتويها.

II - 2 -1-2) طـاقة الاستطالـة (Energie d élongation)

إنّ الروابط بين الذرات في بناء الجزيء، غالبا ما تخضع للتمدد والتقلص.



شكل (II – 1)

هذا التشوه موجه بالتقارب الأولي لقانون هوك (HOOK) لاستطالة النوابض ويمكن أن نعبر عن طاقة الاستطالة بالشكل التالي:

$$E(L) = {}^{1}/_{2}[K_1([\![L - L_0)]\!]^2]$$

$\mathbf{K_1}$: ثابت الاستطالة (ثابت هوك).

$\mathbf{L_0}$: طول الرابطة المرجعية.

L :طول الرابطة في النموذج.

كل حدود هذه الاستطالة هي جمع لروابط الجزيء.

الحد التكعيبي $(L\text{-}L_0)^3$ يمكن إضافته من أجل التشوهات المهمة. حساب هذه الطاقة يستدعي معرفة على الأقل الثابتان غير المنفصلين (L_0-k_1) اللذان يمثلان مجموعة فرعية لحقل القوة.

في الحقيقة هو يأتي من العبارة الرياضية لمنحنى مورس Morse الذي يوضح التفاعل المتبادل الموجود بين ذرتين بدلالة المسافة المحددة بينهما **[1]**.

II- 2-1-3) طـاقـة المرونـة (Energie de flexion)

إن تموج الذرات حول موضع توازنها ينجم عنه تشوه في زوايا التكافو هذه الظاهرة تحت إشراف طاقة المرونة التي يمكن تفسيرها بنفس الشكل السابق لأكثر تبسيط:

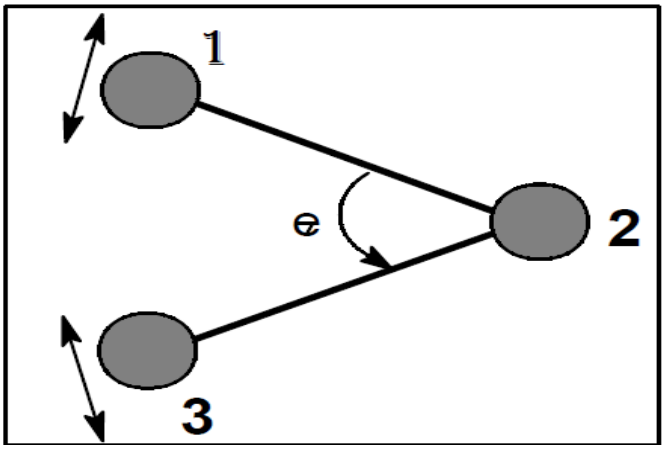
$$E(\theta) = {}^{1}/_{2}[K_f([\![\theta - \theta_0)]\!]^2]$$

$\mathbf{K_f}$:ثابت المرونة.

$\boldsymbol{\theta_0}$:زوايا التكافؤ المرجعية.

$\boldsymbol{\theta}$:زوايا التكافؤ في الجزيء.

الثنائية$(\mathbf{K_f}\ \boldsymbol{\theta_0})$ تمثل مجموعة فرعية لحقل القوة.



شكل (II- 2)

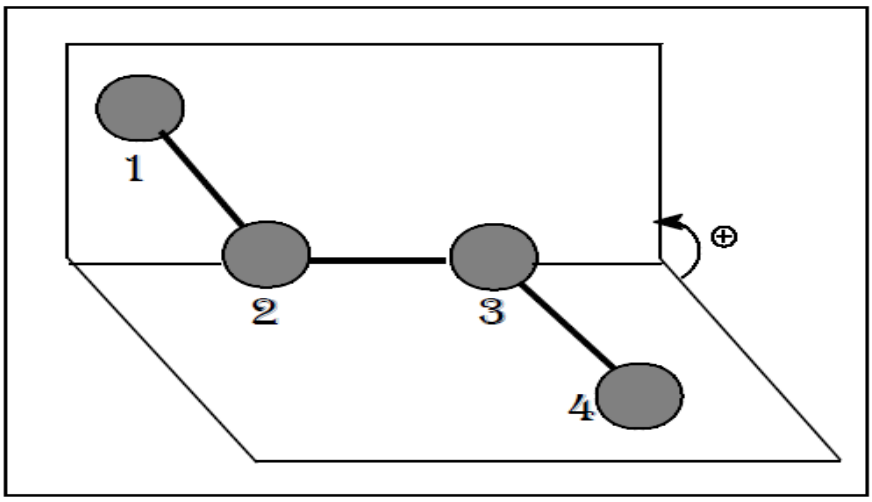
II- 2-1-4)طاقة الفتل(Energie de torsion)

وهي تتعلق بالزاوية الزوجية(Dièdre) المشكلة بالذرات 1،2،3،4 وهي تنتج خصوصا من حساب البنية الثلاثية الأبعاد للجزيء 3D.

تقدير هذه الطاقة يكون عن طريقة دالة مبسطة لسلسلة فوريه (Fourrier) **[5]**.

$$\mathbf{E\ (\Phi)=1/2[v_1(1+\cos(\Phi\ ) +V_2(1\ -\cos2(\Phi\ ) + V_3(1+\ \cos3(\Phi)]}$$

الزاوية الزوجية (Φ)(Diédre) تحدد الفتل حول الرابطة (2-3) V_1،V_2،V_3 هي ثوابت الجهد لطاقة الفتل.



الشكل (II - 3)

II- 2-1- 5) طاقة فاندرفالس: (van der waals)

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

$$E(VdW) = \varepsilon^* [- C_1 (r^*/r)^6 + C_2 \exp(-C_3(r/r^*)]$$

حيث:

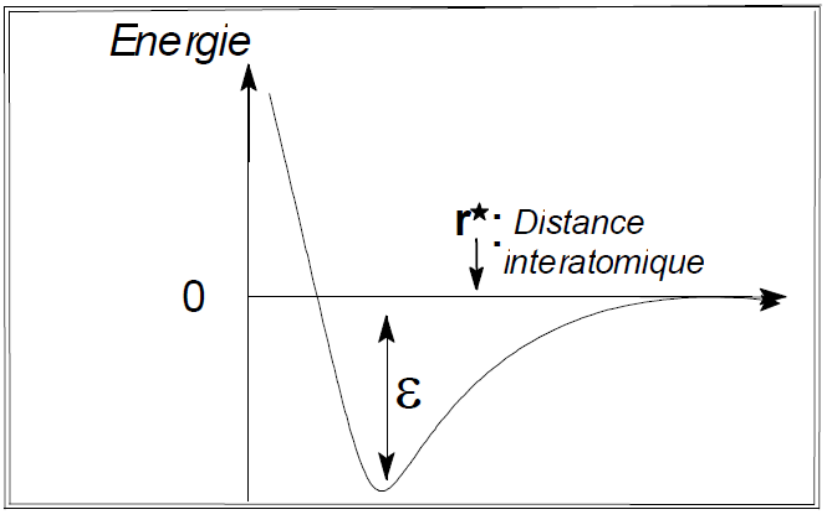
ε*: ثابت متحول(paramétre) للطاقة التي تختص بعمق بئر جهد المسافة ويسمى أيضا الصلابة (dureté).

r*:مجموع الأشعة لفاندرفالسvdwالذرات المتفاعلة فيما بينها(interagissants)

r : المسافة المشتركة بين الذرات (interatomique).

C_1, C_2, C_3ثوابت الحقل.

نستطيع إذا تمثيل هذه الطاقة بدلالة المسافة المشتركة بين الذرات r بالطريقة التالية:



الشكل (II-4): منحنى طاقة (vdw)

II -2-1-6) الطاقة الكهربائية الساكنة(Energie électrostatique)

يمكن لتدخلات الكهرباء الساكنة في بعض الحالات أن تأخذ أهمية معتبرة خصوصا في حالة الجزيئات الحاوية على ذرتين أو أكثر من ذرات المختلفة عن الكربون (hétéroatomes)**[10،1]**، واقترحت كذلك من أجل الهيدروكاربونات(hydrocarbure)حيث يمكن وصفها انطلاقا من الشحنات الذرية أو العزوم ثنائية لكل رابطة.

✓ **<u>في الحالة الأولى :</u>**

$$E(e) = {}^{\Sigma q_1 q_2}/_{D.d_{12}}$$

D : ثابت العزل الكهربائي في حالة التوازن .

$\mathbf{q_1 q_2}$: الشحنات الذرية للذرات 1،2.

$\mathbf{D_{12}}$: المسافة المشتركة بين الذرات .

✓ **<u>في الحالة الثانية:</u>**

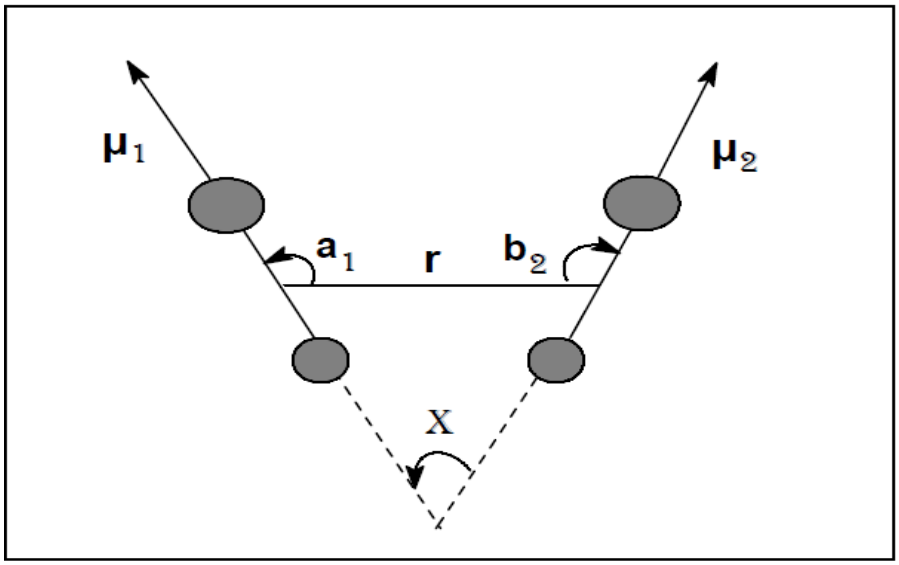
$$E(e) = \mu_1\mu_2(\cos X - 3\cos a_1.\cos b_2) / D.r_{12}^3$$

r: المسافة بين أوساط الرابطتين.

μ_1،μ_2 **:** تمثل على التوالي عزوم ثنائية الأقطاب للرابطتين.

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

$a_1.b_2$ **:** الزاوية المتشكلة على التوالي بين **r**،μ_1،μ_2 ،**r**



الشكل (II-5)

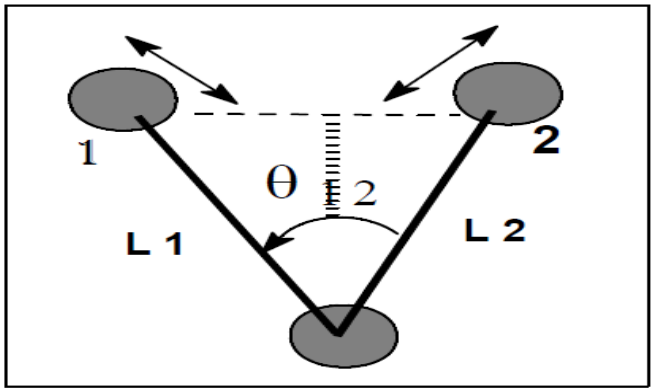
II- 2-1-7) إضافة الحدود المتداخلة (Adjonction des termes croisés)

مجموعة الحدود المذكورة إلى حد الساعة تمثل الحركات البسيطة للذرات في الجزيء،من أجل الأخذ في الحسبان التأثيرات المتداخلة بين حركتين ليستا مستقلتين، و من المألوف إضافة حد ثاني أو أكثر من الحدود المكملة للتدخلات**[10،11]**.

المعادلات الأكثر سهولة هي:

حد الاستطالة –المرونة. (Elongation – flexion) E (l ،θ)

$$E(L,\theta)Kft(L-L_0)(\theta-\theta_0)$$



الشكل (II – 6)

وحدة المرونة – فتل (flexion–torsion):

$$E(\Phi,\Phi_0)Kft(\theta-\theta_0)(\Phi-\Phi_0)$$

II -2-2 – الديناميكا الجزيئية (dynamique moléculaire)

II -2-2-1) مقدمة

تستعمل الديناميكا الجزيئية من أجل البحث الامتثالي ومن أجل تصفية الامتثال المتحصل عليها بواسطة الأشعة السينية وهي طريقة لدراسة تحركات وتحولات التمثيل الفضائي للأنظمة الجزيئية.

II - 2-2-2- مبادئ الديناميكا الجزيئية

هي طريقة تمثيل تتم على مستوى جهاز حاسوب أين يكون التحرك بدلالة الزمن و مسار الجزيء بحيث يعتمد على مبادئ الديناميكا الكلاسيكية لنيوتن **[12]**.

في الديناميكا الجزيئية، نحاول محاكاة الحركات داخل الجزيئات التي يمكن أن نصورها مباشرة في الزمن الحقيقي. (هذه الحركات قابلة للمرور إلى أدنى طاقة، إذا كانت هذه الطاقة تزود النظام بقوة مرتفعة بقدر كاف فإنها يمكن أن تخترق حواجز طاقوية مهمة **[1]**).

حلول القوة هي نفسها المستعملة في طرق التقليل. القوى تحسب انطلاقا من الطاقة الكامنة، و تستخدم لحل معادلات نيوتن لتوجيه حركات النظام.

الفائدة الأهم للديناميكا الجزيئية، هي أنها تؤدي إلى تمثيلات اقل اعتمادا على البنية الابتدائية من تلك المتحصل عليها بواسطة الميكانيكا الجزيئية.

منذ سنة **1990** ظهرت إمكانيات معلوماتية، أكثر فعالية، تسمح بتوسيع طرق الحساب في الميكانيكا الجزيئية **[14]**.

الديناميكا الجزيئية تحاكي الحركات الآتية الموجودة لنظام الجزيئي، و لهذا فإن كل ذرة تعامل كأنها جسيمة تخضع لقانون فعل الكتلة لنيوتن.

$$\Sigma\vec{F} = \overrightarrow{ma}$$

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

الديناميكا الجزيئية لها أيضا استعمال قوي في وصف و تعيين نوع الحركات المفضلة، و هي أيضا جيدة مع الجزيئات الصغيرة و كذلك الجزيئات الكبيرة.

محاكاة الديناميكا الجزيئية تدخل البعد الزمني في دراسة الجزيئات، هذا التحرك الزمني (المسار) لجزيء توصف بحل معادلات الحركة لنيوتن **[13]**. و يعامل الجزيء كأنه كيان ديناميكي ما، حيث أن الذرات تغير موقعها الفضائي مع تغير الزمن، هذه التغيرات تتأثر بالطاقة الحركية للذرة ($1/2\ _BTK_0$) لكل درجة الحرارة، إذا كانت المحاكاة محققة في درجة حرارة T_0. كل ذرة i، لها شعاع موضع Xi وكتلةmi و تتعرض لتسارعai،تكون محصلة القوى المطبقة عليها من قبل الذرات المجاورة حسب قانون نيوتن كالتالي:

$$\Sigma\vec{F} = \overrightarrow{ma} = \frac{m\overrightarrow{dV}}{dt} = \frac{md^2\vec{r}}{dt^2}$$

m: كتلة الذرات.

a: التسارع .

t : الزمن .

r: هي الإحداثيات الكارتيزية للذرة (شعاع الموضع للذرة).

$$\frac{\overrightarrow{d^2X_i}}{dt^2} = \frac{\overrightarrow{a_{i=}F_i}}{m_i} \ ; \ \overrightarrow{F_i} = \frac{d\vec{V}}{d\vec{V}_i}$$

V : دالة الطاقة الكامنة الكلية للتفاعل التي يخضع لها الجزيء.

إذا يمكننا مكاملة معادلات الحركة لنتحصل على معادلة مسار كل ذرة بدلالة الزمن، من اجل هذا نستعمل خوارزمية الضبط من الرتبة الثانية ل (Verlet) (سلاسل تايلور)، و يمكن اختبار صلاحية هذه الطريقة بواسطة القانون العام الثالث للترموديناميكا الذي لا يهتم إلا بالطاقة الكلية للنظام المحفوظة خلال المحاكاة **[1]**.

والمحاكاة يمكن أن تكون محققة في الفراغ أو في محلول عموما في الديناميكا الجزيئية، وتكون المحاكاة أطول، من اجل زمن اقصر و في العادة نستعمل زمن للمحاكاة من (20 -30 PS) $1ps= 10^{-12}$ (s) **[2]**.

II- 2-2 -3) استعمالات الديناميكا الجزيئية

الاستعمال المهم هو تحليل الأشكال النظامية لاهتزاز على طول المسار كما تستعمل في تقليل طاقة وتدقيق البنى الثلاثية الأبعاد 3D من معطيات إل RMN أو البلورية (RX) **[14]**.

في الحقيقة هناك بعض المشاكل العميقة للديناميكا الجزيئية و هي عدم تلائم السلم الزمني للظاهرة الفيزيائية الملاحظة مع قابلية المحاكاة بواسطة التكنولوجيا الحالية، و هنالك اجتهادات كثيرة من اجل إطالة المحاكاة الديناميكية الجزيئية.

استراتيجيه الديناميكا الجزيئية هي دراسة الحركات الديناميكية الجزيئية مثل: طريقة مونتي كارلو (**MC**) التي تبدل مصادفة موضع الذرات بهذه الطريقة تولد امتثالات بديلة متعاقبة، إلا أنها لا تمثل مسار متعلق بالزمن. لكن مع ذلك تمثل فضاء امتثالي متناسب مع الطاقة الحرارية المعطاة. الديناميكا الجزيئية من جهة، تحل المعادلات الحركية للجزيء و تصف التحرك الزمني لحركات الجزيئات (مسار). وهي بعكس الميكانيكا الجزيئية (**MM**) تدرس الخصائص المتعلقة بالزمن مثل: انتشار وانطواء الجزيء**[6]**.

من محاسن الديناميكا الجزيئية (**DM**) هي أنها لا تقتصر على المحاكاة التوافقية في حدود التقليلات البسيطة، كما تسمح أيضا للجزيئات باجتياز أعلى طاقة و تكشف عن امتثالات أخرى مستقرة.

II - 2-3- محاكاة مونتي كارلو (Monte Carlo)

تستعمل محاكاة مونتي كارلو (MC) من اجل البحث الامتثالي.

II - 2-3-1) المبادئ الأساسية لمحاكاة مونتي - كارلو

طريقة مونتي - كارلو هي طريقة عشوائية ترتكز على توليد سلسلة من الامتثالات، حيث أنّ الخصائص الترموديناميكية والبنى المتحصل عليها تكون في زمن متوسط، هذا الزمن يسمح به بولتزمان من نوع (**$\exp(-\Delta E_i / KT)$**. وبالعكس في تقليل الطاقة، تقريب مونتي كارلو لا يجد أبدا حد للطاقة ولكن يأخذ كعينة لحالة جزيئية مع حالات طاقوية تتكاثر مع الحرارة.

ولكن حالات الطاقة العالية جدا يمكن أن تساهم قليلا في استقرار النظام. لأن إذا كانت طاقة النظام في تزايد، فإن عبارة بولتزمان تتناقص.

الخوارزمية التي تحقق هذه المجموعة للعينات هي خوارزمية (Métropoles) **[15]**.

وتستعمل خوارزمية (Métropoles) للفصل فيما إذا كان هذا الامتثال الجديد مقبول. احتمال أن الامتثال الجديد يحتفظ به، هو معامل بولتزمان (**$B = \exp(-\Delta E_i / KT)$**) بحيث نعتبر العدد (i) في

المجال[0،1]، يأخذ عددا عشوائيا و يقارن بمعامل بولتزمان فإذا كانت طاقة الامتثال المتحصل عليه أقل من طاقة الامتثال السابق. فإن الامتثال الجديد يكون مقبولا.

ونلخص خوارزمية (Métropolis) فيما يلي:

1. انتقاء ذرة بالصدفة و انتقال بالصدفة ($\Delta z\ \Delta y \Delta x$)
2. نحسب التغيير في ΔE بعد انتقال الذرة.
3. إذا كان$\underline{\Delta E \leq 0}$ ← قبول الامتثال الجديد.
4. إذا كان $\underline{0 < \Delta E}$← نختار عدد i بالصدفة من المجال [0‘1]:

أ)-إذا كان $\exp (\Delta E / KT)$>← 1 قبول الامتثال الجديد.

ب)-إذا كان $\exp (\Delta E / KT)$<←1 نحتفظ بالامتثال الأصلي و نعود من جديد إلى (1).

جملة التشكيلات التمثيلات المحفوظة يمكن أيضا أن تؤلف تدريجيا سلسلة ماركوف (chaine de Markov) و هذا سلوك طبيعي للبحث عن فضاء امتثالي للبنى المتحصل عليها هي نقطة الانطلاق للتقليل المستقبلي**[1]**.

II - 2-3-2) التحليل الامتثالي بواسطة مونتي كارلو (MC)

في أول تقريب نحسب فقط القوى داخل الجزيئات لحساب الخصائص الامتثالية للجزيء. هناك تقريب جديد الآن يعتمد على تقنية بحث منظمة تتمثل في تطوير دوال تولد امتثالات مضاعفة بحث امتثالي مضاعف و طريقة التحليل المستعملة هي تقريب مونتي كارلو(**MC**).

و تعتمد هذه الطريقة على تغيير تدريجي لزوايا الفتل، طورت من قبل (Lipton,Still)**[16]** هذا التقريب السريع جدا لأنه لا يوسع إلا الزوايا الزوجية التي تنقلب أكثر عند التقليل.

على عكس تقليل الطاقة، طريقة مونتي كارلو لتبحث عن طاقة اقل، و إنما هي تبحث عن مجموعة عينات لجملة حالة امتثالية تتطلب طاقة قوية جدا مع زيادة درجة الحرارة.

إذن هدف البحث الامتثالي هو تحقيق أو تعيين امتثالات جديدة.

II - 2-4- الطرق الكوانتية

الميكانيكا الكوانتية(la mécanique quantique) هي تقنية رياضية دقيقة تهتم بالتوزيع الالكتروني في الفضاء المحطي(les orbitales) وتعتمد على معادلة شرودنغر.

إنّ حل هذه المعادلة يسمح بالحصول على معلومات دقيقة عن خصائص الهندسية و الالكترونية للجزيء.

طريقة ab- initio

يمكن لمعادلة شرودنغر ان تحل بدون تقريبات باستعمال هذه الطريقة تعتبر كل الكترونات الجزيء وتطمح لحل دقيق للمعامل الهاملتوني**(l'hamiltonien)[17]**أو بإدخال تقريبات باستعمال الطرق النصف تجريبية التي تعالج الكترونات التكافؤ فقط ، وتستعمل معامل هاملتوني أكثر بساطة له عوامل تصحيح ترتكز على معطيات تجريبية **[6]** .

طريقة CNDO

هي من بين الطرق النصف التجريبية التي لاتعتبر إلا الكترونات التكافؤ. وهي بالتعريف إهمالا تاما للتداخل التفاضلي(Complete Neglecting of Differential Overlapping) طورت من قبلpople في سبيل دراسة البنية الالكترونية و الفراغية للجزيء**[1]**.

طريقة PM3

هي طريقة حساب كيمائية نصف تجريبية و هي امتداد لطريقة **AM1** (طريقة نصف تجريبية و هي تحسين للطريقة النصف تجريبية**MNDO**(OverlapDiatomicModified Neglect of) إهمال تعديل التداخل ثنائي الذرة) و يمكننا بواسطة PM3 حساب الخصائص البنيوية، الطاقة الكلية، حرارة التشكل. و هي عموما من أدق الطرق النصف تجريبية التي يتضمنها برنامج**HyperChem**[**18**].

بعكس الميكانيكا الجزئية هنا تكون اقل احتياج للثوابت التجريبية و النوعية. إن البرامج التجارية للميكانيكا الكمية ممتازة، إلا أن هناك بعض النقائض:

أ) -هذه الطريقة تستلزم من الوقت وتتطلب أجهزة حاسوب ضخمة (كبيرة).

ب)- الميكانيكا الكمية، في الحقيقة هي صالحة فقط للأنظمة التي تحتوي على أقل من 40 ذرة بتطبيقab-initio، و في جوار 100 ذرة بتطبيق الطرق النصف تجريبية.

II - 3 – طرق البحث التقليلية (Méthodes de recherch des minima)

II- 3- 1- مقدمة

التقليل يعطي أحيانا هيدروجينات وأزواج متوضعة حول الذرة في مواضع بنيوية مستحيلة. هذا غالبا ماينتج عنه حركة ابتدائية غير متطابقة لهذه الذرات الخفيفة عندما تكون البنية ملتوية ومتداخلة ومن أجل ذلك فإن النظام يقوم بخطوة ثانية للتقليل بعد الحصول على إعادة تموضع للذرات الخفيفة.

و صعوبة أخرى للتقليل تتعلق بمشكل التقليل الموضعي (minimum local) إن نمط التحسين الإجباري هو في الحقيقة الميل المفرط في إيجاد تقليل للطاقة الأقرب للبنية الأولية structure (d'entrée)[**19**].

في العموم، أبعاد و زوايا الروابط تكون مقللة بدقة، و إن يكن مشكل التقليل الموضعي يمكن أن نختصره في تحسين الزوايا الزوجية (تشويه روابط أو زاوية تكافؤ يستلزم الكثير من الطاقة مقارنة بزاوية زوجية) و هذه التقريبات هي بهدف استخلاص الجزيء من بئر كمونه.

II-3 -2- خوارزميات التقليل (Algorithmes de minimisation)

لكل جزيء يحتوي N ذرة دالة تقليل تحتوي على 3N متغير. كل دالة تحتوي في العموم على تقليل إجمالي و تقليلات محلية. انطلاقا من الهندسة الأولية تبحث عن الإحداثيات الكارتيزية التي تختزل في تقليلها مجموع كل الإسهامات الطاقوية.

الطرق المستعملة تعتمد على المشتق الأول للطاقة الكامنة،طريق الميل الحاد "Steepestdescent"، و طريقة التدرج المرافق" Gradient- conjugue"، وطريقة (نيوتن - رافسون) التي تعتمد على المشتق الثاني للطاقة الكامنة و طريقة "Recuit simule".

II- 3-2-1) طريقة " Steepest" descent"

أو طريقة الميل الحاد تحسب أولا الطاقة الابتدائية E_0 ثم تنتقل كل ذرة بشكل فردي حسب إحداثياتها x,y,z بمعامل الانتقال، dx, dy, dz ثم تحسب الطاقة الجديدة E_1 و المشتق الأول للطاقة الكامنة.

$$\mathbf{grad}(E) = \frac{\Delta E}{d(x,y,z)} = {}^{e_i e_0}/_{dxy}$$

إذا كان المشتق أقل من 0.1 الطاقة تتناقص مع dxyz.

إذا كان المشتق أكبر من0.1 الطاقة تتزايد مع dxyz.

تتحرك بعد إذ كل ذرة مسافة تتعلق بـ ΔE /d x,y,z.

هذه الخوارزمية تتبع إذا الاتجاه المفروض من قبل القوى المسيطرة داخل الذرات و تكمن في البحث عن اتجاه الميل الأكبر في حين تتناقص الطاقة بسرعة أكبر.

هذه الطريقة هي سريعة في الدورات الأولى ثم تتقارب ببطيء شديد في نهاية الدورة.

II -3-2-2) طريقة التدرج المرافق" Gradient- conjugue"

هذه الطريقة هي تحسين لطريقة "Steepestdescent"، الخطوة محكمة في كل دورة من أجل الحصول على أحسن تقليل للطاقة.

II -3-2-3) طريقة نيوتن - رافسون(Newton –Raphson)

هذه الطريقة تجرى في المشتق الثاني للطاقة أو مشتقة غراديان الطاقة.

$$d\frac{(E)^2}{d^2(\mathbf{xyz})}$$

برمجة هذه الخوارزمية جد معقدة، لكن نتيجتها جد واضحة، لهذا فإن أغلب برامج التمثيل الجزيئي تعتمدها.

من أجل N ذرة المصفوفة تحتوي 3N*3N عنصر انطلاقا من مصفوفة المشتقة الثانية يمكن أن نستخلص القيم الجديدة لترددات الاهتزاز.

II -3-2-4) طريقة المحاكاة المعادة "Recuit simule"

الطرق التي نحن بصدد كتابتها تعمل على تنقيص الدالة F في كل خطوة. هذه الطرق لاستطيع التخلص من التقليل المحلي (minimum local).

طريقة المحاكاة المعادة تطورت بواسطة (Kirk Patrick) **[20]**. تسمح للدالة F بالتزايد مؤقتا حتى تجتاز حواجز القوة لأجل الحصول على تقليل أكثر عمق.

اجتياز هذه الحواجز يسمح بالمرور إلى تقليلات محلية (minima locaux)، في جوار البنية الأساسية للاستقصاء بطريقة أكثر قوة. المسافة التمثيلية مقبولة إلى غاية العثور على تقليلات أعمق و أبعد للبنية الابتدائية من التقليلات المحلية.

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

II -4- مجال تطبيق النمذجة الجزيئية

الميكانيكا الجزيئية هي الطريقة الأساسية لحسابات التمثيل الجزيئي الخاص بالجزيئات الكبيرة و هي مطورة لكي تسمح بتحديد شكل الجزيئات و خصائصها الترموديناميكية و أطياف اهتزازها، و هي طريقة تجريبية يمكن اعتبارها كنظام خبير مؤلف من نموذج رياضي و لعبة ثوابت متحولة (paramètres) تسمح بعرض مختلف الجزيئات. و يمكننا تقسيم تطبيقات الميكانيكا الجزيئية إلى العديد من الأصناف حسب مختلف المعلومات المتحصل عليها:

II -4-1- دراسة البنية (Etude de Structures)

غالبا ما تستعمل الميكانيكا الجزيئية للحصول على الأشكال الهندسية، ثم نربط بينها وبين الأهمية التي تقود خاصة إلى تفسير النتائج الناشئة عن الدراسات البنيوية بواسطة الأشعة السينية Rayon (X)، ولانعراج الالكتروني(diffraction électronique)، أو المساعدة على صنع الجزيء من أجل احتياجات التصوير بالإعلام الآلي (infographie).

II -4-2- تفسير قابلية الفعالية (Interprétation de la réactivité)

الميكانيكا الجزيئية يمكنها أن تسمح بتفسير الآثار الفراغية (les effets stériques) على الفعالية، و نستطيع أن نميز في هذه الحالة طريقتين للاستفادة:

أ)- المقارنة بين مجموع الجزيئات المتماثلة و ذلك من أجل تمييز العلاقة بين تغيرات البنية و الاستبدالات من جهة و الفعالية من جهة أخرى.

ب)- المقارنة داخل الجزيئات (intramoléculaires)، التنبؤ بوسيلة إعادة التنظيم، الانتقائية الموقعية(régiosélectivité) أو الانتقائية الفراغية (Stéréoséléctivité).

II -4-3- التحليل الامتثالي(Analyse conformationnelle)

عندما لا تكون أي من الروابط مفككة أو مشكلة، و لا يوجد أي وسيط مشحون متدخل، فإن الميكانيكا الجزيئية تصف الانقلاب الامتثالي(Interconversion Conformationelle) المهيأ بشكل خاص، وصفا جيدا.

يمكننا الحصول بواسطة هذا التحليل الامتثالي على معلومات بنيوية بشكل منحنى طاقوي (على شكل دالة زوجية مثلا) أو منحنيات طاقوية ثلاثية الأبعاد 3D.

البحث المتعدد الامتثالات يرتكز على إيجاد مجموع الامتثالات، و ينقسم إلى نوعين من الطرق الممكنة الاحتمالية (stochastique) أو التحديدية (déterministe). و من بين الطرق التحديدية طرق التشوه الفضائي التعاقبي (de formationspatialesséquentielles)، و طرق التشوهات الفضائية المؤقتة تحت اسم شامل هو الديناميكا الجزيئية من كل هذا يجب أن نتذكر أن و لا واحدة من بين الطرق يمكن أن تسمح بالحصول على كل الامتثالات الموجودة حقا في النافذة الطاقوية المعطاة مهما كانت المدة المخصصة للحساب.

تحليل الخصائص البنيوية يسمح بتقسيم الامتثالات إلى عائلات متماثلة، ثم نستعمل فيها بعد توزيع بولتزمان**(Boltzmann)[21]** من أجل خفض النسبة المئوية لكل نوع امتثالي.

$$P_i = \frac{exp\left(-\frac{E_i}{kT}\right)}{\sum_i^n \mathbf{gi}\ \mathbf{exp}\left(-E_i/kT\right)}$$

$$\mathbf{P_i} = \frac{n_i}{\mathbf{n_t}}$$

$\mathbf{P_i}$:هي نسبة المستوي للطاقة Ei من بين n امتثال.

$\mathbf{n_i}$: عدد الامتثالات للطاقة Ei .

nt: العدد الإجمالي الامتثالات.

k: ثابت بولتزمان.

T: درجة الحرارة بالكلفن.

II -5-محدودية النمذجة الجزيئية

الميكانيكا الجزيئية تهم العضويين، المهتمين بمشاكل الفعالية و البنية الجزيئية الحاوية على عدد كاف من الذرات. و تخاطب أيضا البيوكيميائيين و الصيادلة المهتمين بالعلاقة بين البنية و الفعالية إذا أردنا الاستفادة و فهم البرامج المتوفرة و الجاهزة من أجل الحساب و المعاينة، بعض المبادئ القاعدية يجب أن تكون معتبرة فمن الضروري معرفة أصول الطريقة، مداها، و نهايتها. هذه طريقة تجريبية لا تطبق جيدا إلّا عند دراسة الجزيئات المجاورة التي استعملت لإنشاء حقل القوة، عندما نطور أكثر حقل القوة**(MM2 ⇨MM3)** يكون أكثر احتياجا إلى الثوابت و من الصعب إيجاد حقل قوة عام و لكن نتوجه دائما نحو حقول قوة خاصة مثل الحقول الخاصة بالفحوم الهيدروجينية المرافقة **[22]** أو الالسانات و البروتينات والبوليميرات.....الخ.

وفي الأخير يجب دائما إثبات مصداقية الدراسة في الميكانيكا الجزيئية بواسطة المقارنة بينها وبين النتائج التجريبية (.....RMN،RX) على جزيئات نوعية.

قائمة المراجع

1-Belaidi, Thèse de doctorat, Université de Batna, 2002.

2. T. Clark, ‘’Handbook of Computational Chemistry’’, Edition, Wiley,London, 1985.

3. P. Kollman, Acc. Chem. Res., 1996, 29, 462.

4. W.C. Ripka & J.M. Blaney, ‘’Topics In Stereochemistry’’, Eds. Eliel & Wilen, 1991.

5. J. S.Lomas, act.chimique, 1986, 5, 14.

6. K. B. Lipkowitz et D. B. Boyd, "The Application of Quantitative Design Strategies in Pesticide Discovery".Rewiews in Computational Chemistry, p. 119,1990.

7. N.L. Allinger, X. Zhou, J. Bergsma, J. Mol. Structr. (Theochem), 1994,312, 69.

8. M.Slimani, Thèse de magister en chimie théorique, Université de Constantine. 1996.

9. W.C. Still, ‘’Molecular Mechanics’’, Columbia Univ. Press, 1986.

10. A.Y.Meyer and R.F.Forrest, J.Am.Chem.Soc.1981, 103, 4664.

11. K.B. Lipkowitz, J. Chem. Educ., 1995,72, 1070.

12. J. Tirado-Rives & W.L. Jorgensen, J. Am. Chem. Soc, 1990, 112, 2773.

13. M. Karplus & G.A. Petsko, Nature, 1990,347, 631

14. J.A. McCammon & S.C. Harvey, ‘’Dynamics of Proteins and Nucleic Acids’’, Cambridge, Univ. Press, 1987.

15. N. Métropolis, A. Rosenbluth, M. Rosenbluth, A. Teller et E. Teller, J. Chem. Phys.,1953,21, 1087.

16. Still et Lipton, J. Comput. Chem., 1990 , 11, 440

17. J.L.Rivail ‘’Elément de chimie quantique à l’usage des chimistes’’. Inter Editions. Paris. 1994

18. HyperChem (Molecular Modelling System) Hypercube, Inc. , 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 ; USA, 2000.

19. V.Brenner, thèse de doctorat, Université de Paris-Sud ,octobre, 1993

20. S. Kirkpatrick, C.D. Gellet, M.P. Vecchi, Science, 1983, 220,671.

21. J.Koca, J.Mol.Structr.1993, 291, 255.

22. N.L.Allinger, F.Li and L.Yan, J.Am. *chem. Soc.*1990, 117, 868.

الجزء التطبيقي

الحسابات والنتائج

الفصل الثالث

دراسة كمية وكيفية للحلقات الكبيرة ذات 16 ذرة

III-1 - مقدمة

في هذا الجزء من العمل استعملنا النمذجة الجزيئية التي تتضمن طرق الحساب النظرية الميكانيكا الجزيئية والديناميكا الجزيئية والميكانيكا الكمية ab- initio والنصف تجريبية (CNDOوPM3) التي تسمح بتحديد هندسة الجزيء وتقدير الخصائص الفيزيوكيمائية المرافقة لها **[1]**.

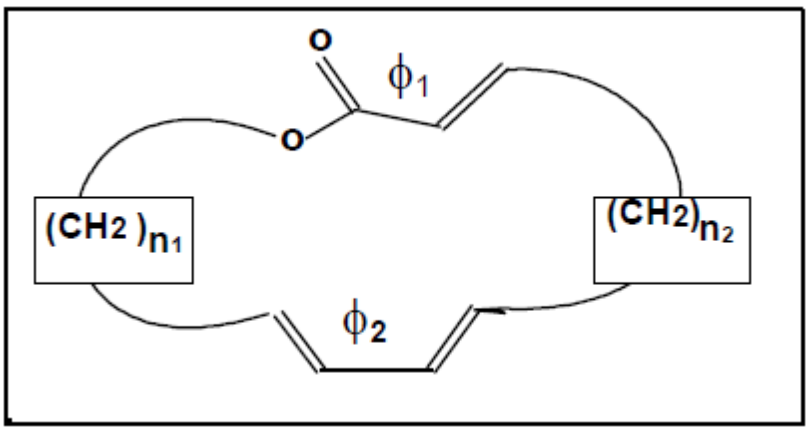
وقد أجريت الحسابات برنامج **Hyper Chem(6.01)[2]**الذي يعتمد على حقل قوة **MM+** لـAllinger**[3،4]**.

الهدف من الدراسة الكمية والكيفية للحلقات الكبيرة ذات 16 ذرة هو البحث عن الامتثالات الأكثر احتمال في التواجد بمعنى الامتثالات الأقل طاقة،على أساس هندسي وطاقوي وبمساعدة حساب إحصائي يستخدم توزيع بولتزمان**[5]**. نستطيع بعد تحديد مباشرة متماكبات الامتثال التي لها اكبر حظ في التواجد.

إنّ عرض الخصائص الامتثالية لهذه المركبات يسمى بالتحليل الامتثالي **[6]**.

III– 2-نتائج البحث الامتثالي

في هذا القسم من العمل يتم عرض دراسة امتثالية للحلقات الكبيرة ذات 16 ذرة وقد رمزنا للمتناظرة $(n_1=n_2=4)16s$ وغير المتناظرة $(n_1=6،n_2=2)16d$ الشكل (II– 1).



الشكل (III– 1):البنية العامة لنوى الماكروليدات

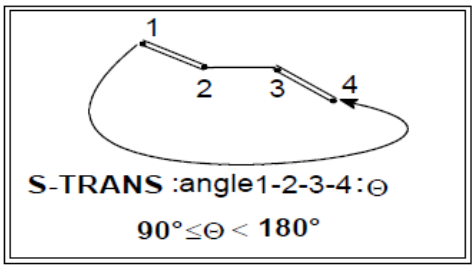
III– 2-1- الثوابت البنيوية (Paramétres Structuraux)

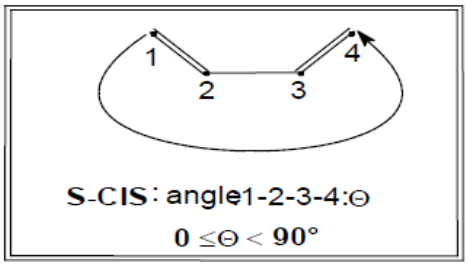
بينت الدراسة المفصلة لامتثالات الحلقات الكبيرة ذات الأقل طاقة إنّ الماكروليدات تضم ثلاث خصائص بنيوية **[6،7،8،9]**:

- ✓ نظام دييان
- ✓ نظام أستر β-α غير مشبع
- ✓ سلسلتان كربونيتان مشبعتان

III– 2-1- 1) امتثال الدييان(Conformation du diène)

نظام الدييان له امتثالان : امتثال مفروق S- trans(transoide) الشكل(III–2-أ) وامتثال مقرون S-cis (cisoide) الشكل(III–2-ب).

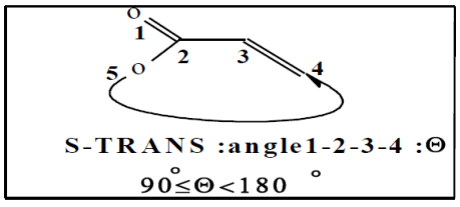


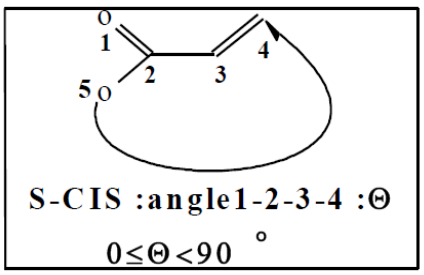


الشكل(III–2-أ) ***الشكل(III–2-ب)***

III– 2-1-2)امتثالات استر β-α غير مشبع

وكما هو الحال بالنسبة لنظام الدييان فإنّ نظام أستر β-α غير مشبع له امتثالان أيضا امتثال مفروق S-trans الشكل (III–3-أ)و امتثال مقرون S-cis الشكل(III–3- ب).

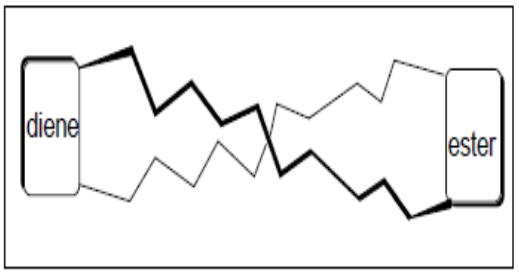




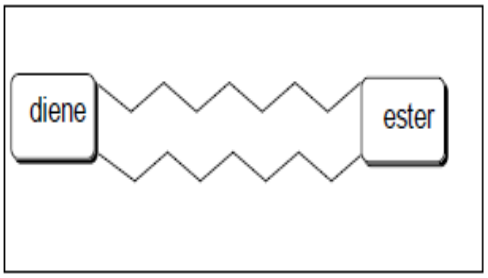
الشكل(III-3-أ) **الشكل (III-3- ب)**

III– 2-1-3)امتثالات السلسلتان الكربونيتان

نجد نوعان من الروابط الخاصة بين السلسلتين،في الحالة الأولى السلسلتان متعاكستان الشكل(III-4-أ)وفي الحالة الثانية وهي الحالة الغالبة، حيث تكون سلسلتا الحلقة متوازيتان و متطابقتان الشكل(III-4-ب).



الشكل(III-4-أ)



الشكل(III–4-ب)

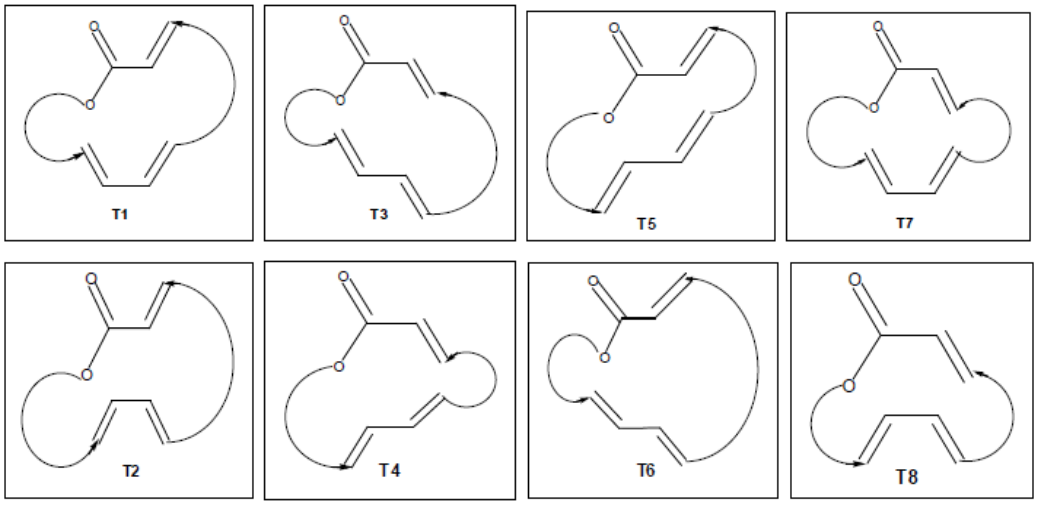
III– 2-2 - العائلات الامتثالية

توجد مواضع نسبية ممكنة وغير محدودة لمجموعات الميثيل،مجموعة الاستر ومجموعة الدييان،من بين الامتثالات نميز حالات قصوى ذات طاقة دنيا .

إنّ امتثال السلسلتين الكربونيتين لاتعتبر خاصية مهمة،لأنه لايدخل في مشكل الفعالية فيبقى مهمل في بقية الاستدلالات وعليه فان النتائج المتحصل عليها تعتمد فقط على خاصيتي الاسترα-β غير المشبع والدييان، وهي تسمح بتقسيم مجموعة الامتثالات المتحصل عليها من هذه الحسابات الى عائلات امتثالية تتميز بهندسة نوعية معطاة وطاقة متوسطة .

إنّ التحليل الامتثالي للماكر وليدات والمعتمد على الخاصيتين البنيويتين الأوليتين يسمح بتجميعها وتقسيمها ضمن عائلات امتثالية حيث يمكننا كتابة ثمان عائلات والتي تعرض في أغلب الحالات في مجال طاقوي 5 كيلو كالوري /مول بالنسبة للتقليل المطلق**[6،7،8،9]**.

العائلات الامتثالية الثمانية الأساسية موضحة في الشكل التالي:

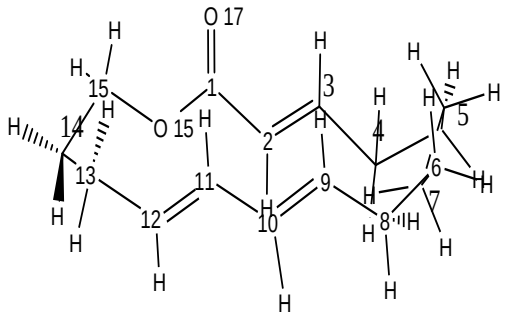


الشكل(III-5):العائلات الامتثالية الأساسية

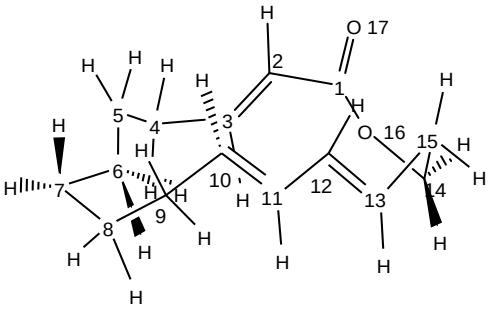
في العائلات من النمط(8،6،4،2) فإنّ المستويين النظامين :الدييان ووظيفة الاسترα-β غير المشبع يكونان شبه متوازيان،أمّا بالنسبة للأنماط الأخرى(7،5،3،1) فإنّ المستويان يكونان شبه ضد متوازيان .

ويلاحظ أنّه من أجل امتثالين لايختلفان إلّا في ترتيب النظامين فإنّ قيمة العزم الثنائي القطب تكون مرتفعة بالنسبة للترتيب شبه متوازي وضعيفا في الحالة العكسية مثلا بالنسبة للماكروليد16d **T1:** لـه عزم ثنائي القطب **(μ =2.72D) T2** لـه عزم ثنائي القطب**(μ =279D).**

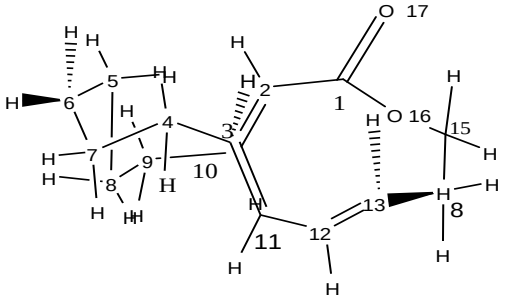
والشكل **(III-6)**يمثل مختلف امتثالات الحلقات الكبيرة غير المتناظرة 16d مع قيم ثنائي القطب لكل امتثال وهي مرتبة من الاكثر إلى الأقل استقرار.



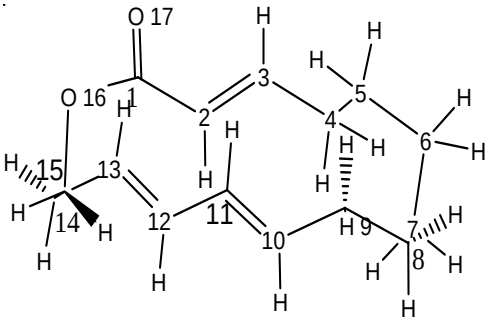
T3; ΔE=0.00Kcal/mol; μ=2.64D



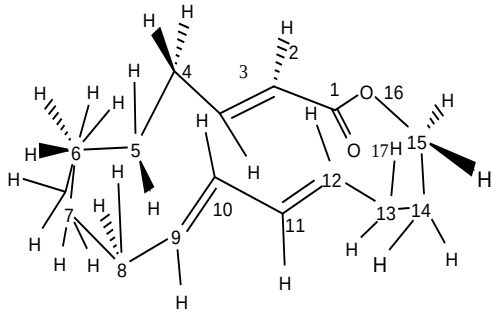
T4; ΔE=0.51Kcal/mol; μ=2.55D



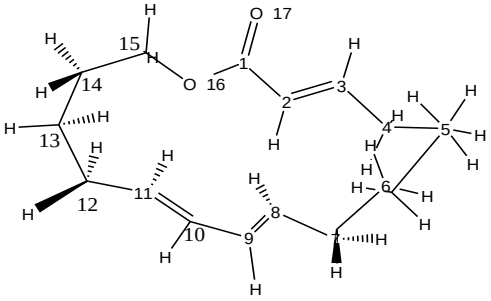
T7; ΔE=1.69Kcal/; μ=2.63D mol



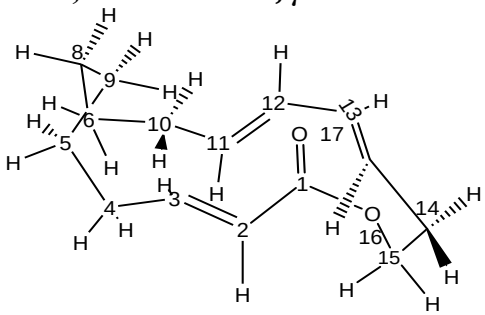
T6;ΔE= 2.20Kcal/mol; μ=2.66D



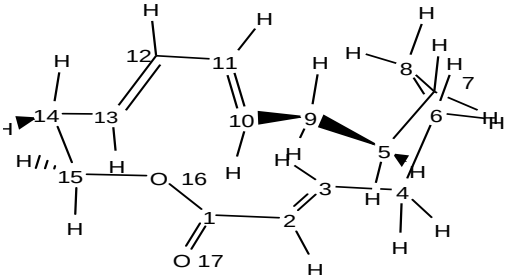
T5; ΔE=2.67Kcal/; μ=2.57 D mol



T1; ΔE= 4.38Kcal/mol; μ=2.72D



T2; ΔE= 5.05Kcal/μ=2.79D;mol



T8; ΔE=5.42Kcal/; μ=2.83Dmol

الشكل (III-6): يمثل مختلف الامتثالات الحلقات الكبيرة غير المتناظرة 16d.

III- 2- 3- الطاقة النسبية ونسبة التواجد حسب توزيع بولتزمان

الدراسة الكمية حسب توزيع بولتزمان تعطي الامتثال المفضل الأول من النوع T5 بنسبة 22.62%يليه النوع T1 بنسبة 22.34% بالنسبة للماكروليدات المتناظرة16s أما بالنسبة للماكروليدات غير متناظرة16d فتتميز بالامتثال المفضل الأول من النوع T3 بنسبة28.62% ويليه النوع T4 بنسبة23.24%،إذن نسبة تواجد الامتثال المفضل بالنسبة للماكروليدات غير المتناظرة16d تكون عالية مقارنة بالماكروليدات المتناظرة 16s.

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

بقية الأنواع مرتبة من الاكثر إلى الأقل استقرار في الجدول التالي:

الجدول (III-1): الفرق في الطاقة ونسبة بولتزمان

الماكروليدات	16 متناظرة ($n_1=n_2=4$)			16غير متناظرة ($n_1=6$،$n_2=2$)		
	النمط	ΔE	%	النمط	ΔE	%
فرق طاقوي 1كيلو حريرة/ المول	T5 T1 T7	0.00 0.03 0.38	22.26 22.34 19.37	T3 T4	0.00 0.519	28.62 23.42
2كيلو حريرة/ المول	T2	1.44	12.66	T7	1.691	14.54
أكبر من 2كيلو حريرة/ المول	T6 T3 T4 T8	2.25 2.983 4.014 4.666	8.13 6.84 4.52 3.48	T6 T5 T1 T2 T8	2.201 2.676 4.382 5.055 5.423	11.58 9.78 4.93 3.77 3.25

ΔE= الفرق في الطاقة (كيلو حريرة/ المول) Kcal /mol % : نسبة بولتزمان

نلاحظ أنّه من أجل فرق طاقوي(2كيلو حريرة/ المول) نجد أربعة أنماط بالنسبة للماكروليدات المتناظرة16s(T2،T7،T1،T5) بينما نجد ثلاثة أنماط فقط بالنسبة للماكروليدات غير المتناظرة غير المتناظرة 16d(T7،T4،T3) ومن هنا نستطيع أن نقول أنّ الماكروليدات غير المتناظرة 16dلها حركة امتثالية اضعف من الماكروليدات المتناظرة 16s وهذا يتوافق مع نتائج (S.Belaidi et al)**[8]**.

الدراسة الهندسية للامتثالين المفضلين أعطت الزاوية الزوجية(angle de diédre)لنظام الاسترβ-α غير المشبع بامتثال مفروق(S -trans) 2.766^0 =Φ_1(O17-C2-C3-C4)بالنسبة للماكروليدات غير المتناظرة**16d** و 2.512^0 =Φ_1(O17-C2-C3-C4)بالنسبة للماكروليدات المتناظرة16s.والزاوية الزوجية

لنظـــام الـــدييان بامتثـــال مفـــروق(S-trans)^{0}179.034= (C9-C10-C11-C12)Φ_2 بالنســـبة للماكروليداتd16و^{0}179.36=(C8-C9-C10-C11)Φ_2 بالنسبة للماكروليدات 16s.

قيم الزوايا الزوجية بالنسبة للناظمين الاستر α-β غير المشبع ونظام الدييان لبقية الأنواع الامتثالية لـــ d16وs16 مسجلة في الجدول التالي :

الجدول (III- 2): قيم الزوايا الزوجية بالدرجة لنظامي الاستر والدييان

ماكر وليدات 16 متناظرة ($n_1=n_2=4$)			ماكر وليدات 16غير متناظرة($n_1=6$،$n_2=2$)		
النمط	Φ_1: نظام الاستر	نظام الدييان	النمط	نظام الاستر	نظام الدييان
T5	2.512	179.36	T3	2.766	179.03
T1	2.064	35.731	T4	177.13	170.44
T7	170.80	17.219	T7	172.45	28.165
T2	3.634	16.597	T6	9.519	179.90
T6	4.476	156.17	T5	12.25	179.90
T3	176.73	149.11	T1	1.541	23.160
T4	174.60	178.75	T2	169.2	7.722
T8	171.68	16.16	T8	163.81	27.38

III. 3. مجموع الطاقات المساهمة في الطاقة الكلية

الطاقة الفراغية الدنيا المحسوبة بواسطة الميكانيكا الجزيئية(**Hyper Chem /MM$^+$**)هي مجموع إسـهامات للطاقـات التاليـة طاقـة الاسـتطالة، طاقـة المرونة،طاقـة الفتـل طاقة،فانـدرفالس، والطاقـة الالكتروستاتيكية.

$E(St$

وقيم الطاقات المساهمة في الطاقة الفراغية الكلية للأنماط الثمانية بالنسبة للماكر وليداتd16 وs16 معطاة في الجدولين التاليين :

الجدول(III-3): قيم الطاقة المساهمة (بالكيلو حريرة / المول) في الطاقة الكلية بالنسبة للماكروليدات 16d

النوع / الطاقة	T3	T4	T7	T6	T5	T1	T2	T8
الطاقة الكلية	12.90076	13.42056	14.591	15.10	15.577	17.28299	17.955927	18.32496
طاقة الاستطالة	0.73041	0.718619	0.7275	0.834	0.8217	0.898853	0.895161	0.825139
طاقة المرونة	0.43122	0.994408	1.1661	0.460	0.9431	1.07725	1.26679	2.81368
طاقة الفتل	3.34623	2.53472	4.0388	4.614	3.1839	4.84285	4.94122	5.26771
طاقة فاندرفالس VdW	9.1227	9.03599	8.5121	8.989	10.480	10.2911	10.6546	9.24373
استطالة- مرونة	0.13254	0.13682	0.1472	0.204	0.1480	0.172991	0.198156	0.174697
الطاقة الالكتروستاتيكية	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

الجدول (III -4): قيم الطاقة المساهمة (بالكيلو حريرة / المول) في الطاقة الكلية بالنسبة للماكروليداتs16

النوع / الطـاقة	T5	T1	T7	T2	T6	T3	T4	T8
الطاقة الكـلية	16.03270	16.0672	16.4207	17.480	18.584	19.0157	20.0471	20.69872
طاقة الاستطالة	0.818031	0.725107	0.80016	0.74577	0.7920	0.78066	0.77995	0.850672
طاقة المـرونة	0.024461	2.65772	2.34823	3.08992	5.9451	6.60583	5.32981	5.24676
طاقة الفتــل	4.65729	3.93587	2.95779	5.12035	1.9115	2.06525	5.32857	4.03589
طاقة فاندرفالس VdW	10.4068	8.61016	10.171	8.37525	9.8381	9.45433	8.44155	10.4091
استطالة- مرونة	0.175018	0.138407	0.14357	0.14913	0.0980	0.10971	0.16726	0.156256
الطاقة الالكتروستاتيكية	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

نلاحظ من خلا ل النتائج المسجلة في الجدولين**(III-3,III -4)** أنّ الإسهام الأكبر في الطاقة الفراغية الكلية هو إسهام طاقة (VdW) فاندرفالس وذلك بالنسبة لكل الأنماط الامتثالية وهذا راجع إلى التأثيرات المتبادلة الإضافية الجانبية (interaction transannulaire)عبر الحلقات بين ذرات الهيدروجين. حيث إنّ كـل مجموعـات الميثــيلين (CH2-) لهـا امتثـال (Anti) (لأنّ السلسلتـــان الكربونيتـــان الجانبيتـــان للحلقـــات الكبيـــرة ذات 16 ذرة تكونـــان متوازيتـــان) وقد سجلت أعلى قيمة للحلقات**16d** للنمط T2 (10.656 كيلو حريرة / المول) وأدنى قيمة كانت للنمطT7(8.512 كيلو حريرة / المول).

أمّا بالنسبة للحلقات **16s** فقد سجلت أعلى قيمه للنمطT8 (10.409 كيلو حريرة / المول) وأدنى قيمة كانت للنمط T2 (8.375 كيلو حريرة / المول).

أمّا للإسهام الثاني فهو إسهام طاقة المرونة (flexion) وهو أقل من إسهام طاقة (VdW)، فقيم طاقة المرونة هي كبيرة نسبيا وهذا راجع الى حيود قيم زوايا التكافؤ **(C-C-C)** عن القيم العادية **(109^0)**، مما يودي الى توسيع الفجوة وتقليل تنافر ذرات الهيدروجين بين الحلقات الى داخل الحلقة**[7،10،11].**

بالنسبة لطاقة الفتل فتكون اقل من طاقه المرونة وهذا بسبب زوايا الفتل الموافقة،لأن معظم مجموعات الميثيل كلها لها امتثال (Anti).

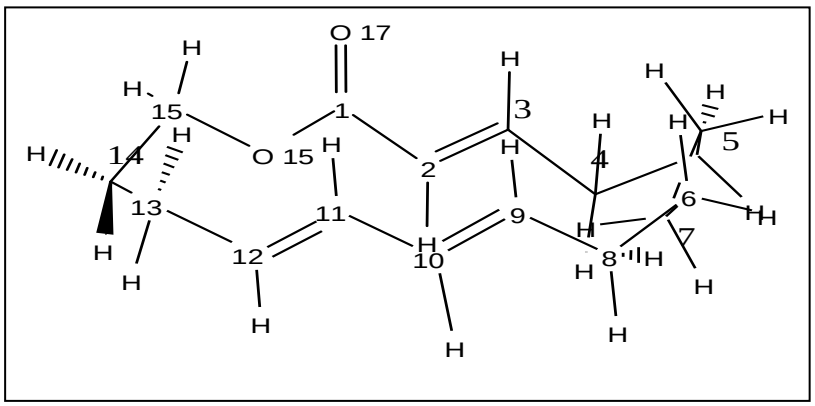
أمّا الاستطالة فتكون ضعيفة بالنسبة لكل الأنماط هذا يعني أطوال الروابط تبقى قريبة من القيم المرجعية**[7،8]**وعليه يمكن أن نستنتج أن طاقة فاندرفالس لها الإسهام الأكبر في الطاقة الفراغية الكلية،ثم تليها طاقة المرونة.

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

في كل حلقة تتم تسوية يقوم بها البرنامج بين الطاقات: طاقة الفتل،طاقة المرونة، طاقة فاندرفالس،من أجل أن يتبنى كل امتثال الطاقة الفراغية الدنيا**[7]**.

III- 4-مقارنة بنيوية لمثال عن الماكروليدات غير المتناظرة 16d

في هذا الجزء تم دراسة البارامترات البنيوية بالتفصيل للامتثال الأكثر استقرار للماكروليدات غير المتناظرة 16dباستعمال الطرق الكمية النصف تجريبية PM3،CNDO وقد استغرق الحساب بطريقة CNDO مدة 1دقيقة و33ثانية،أمّا بالطريقةPM3استغرق الحساب مدة دقيقتين و23ثانية،وهذا باستعمال كومبيوتر فردي Pentium4.



(III-7): يمثل بنية الامتثال الاكثر استقرار للماكروليدات غير المتناظرة 16d.

الهدف من التحليل الامتثالي للحلقات الكبيرة هو معرفة الامتثال الاكثر حظا في التواجد انطلاقا من اعتبارات طاقوية وإحصائية.

إنّ الدراسة الكمية انطلاقا من توزيع بولتزمان أعطت الامتثال المفضل بالنسبة للماكروليداتd16 من النمط T3بنسبة 28.62% من النسبة الكلية للامتثالات يليه النمط T4 بنسبة 23.24% بفرق طاقوي ($\Delta E= 0.519Kcal/ mol$).

الدراسة الهندسية تبين بوضوح أنّ نظام الاسترβ-α غير المشبع له امتثال (S-trans)بزاوية زوجية 2.766^0=(O17-C1-C2-C3)Φ_1 باستعمال الميكانيكا الجزيئية والقيمة 5.434^0باستعمال طريقة PM3و 6.725^0باستعمال CNDO.

ونظام الدييان له امتثال (S-trans)بزاوية فتل 178.71^0=(C9-C10-C11-C12)Φ_2باستعمال الميكانيكا الجزيئية والقيمة 168.46^0باستعمال PM3و175.41^0باستعمال CNDO الجدول (III-7).

الجدول (III-5):قيم المسافات بين الذرات بالآنغستروم

CNDO	PM3	MM	المسافة / الذرات
1.3021	1.216	1.2111	O_1-C_2
1.387	1.478	1.3580	C_2- C_3
1.456	1. 336	1.3431	C_3-C_4
1.487	1.487	1.5092	C_4-C_5-
1.476	1.522	1.5369	C_5-C_6
1.475	1.210	1.5388	C_6-C_7
1.477	1.520	1.581	C_7-C_8
1.456	1.523	1.538	C_8-C_9
1.661	1.510	1.530	C_9-C_{10}
1.171	1.5213	1.031	C_{10}-C_{11}
4.341	1.5024	1. 334	C_{11}-C_{12}
4.821	1.454	1.344	C_{12}-C_{13}
4.851	1.337	3.343	C_{13}-C_{14}
1.489	1.4871	1.508	C_{14}-C_{15}

1.480	1.523	1.537	C_{15}-C_{16}
1.489	1.528	1.5361	C_{16}-O_1
1.415	1.426	1.407	C_2-C_{16}
1.425	1.365	1.347	O_{17}-O_2

الجدول (III- 6):قيم زوايا المرونة بالدرجة

CNDO	PM3	MM	الزاوية بالدرجات / الذرات
153.657	123.149	123.688	O_1-C_2- C_3
109.11	120.234.	122.509	C_2- C_3-C_4
117.82	122.096	113.312	C_3-C_4-C_5
117.85	122.02	115.421	C_4-C_5C_6
117.37	112.02	114.361	C_5-C_6-C_7
118.83	113.01	112.219	C_6-C_7-C8
118.49	112.008	112.29	C_7-C_8-C_9
116.71	113.565	110.584	C_8-C_9-C_{10}
134.89	113.285	124.75	C_9-C_{10}-C_{11}
125.07	122.667	122.074	C_{10}-C_{11}-C_{12}
123.30	121.887	123.608	C_{11}-C_{12}-C_{13}
126.065	123.014	123.301	C_{12}-C_{13}-C_{14}
100.70	112.076	112.595	C_{13}-C_{14}-C_{15}
105.008	113.742	113.312	C_{14}-C_{15}-C_{16}
104.92	107.715	108.037	C_{15}-C_{16}-O_1
79.112	118.19	119.238	C_{16}-O_1-C_2
112.88	1195.55	120.233	C_2-C_{16}-O_1
126.513	126.566	120.805	O_{17}-O_2-C_3

الجدول (III-7) قيم زوايا الفتل بالدرجة

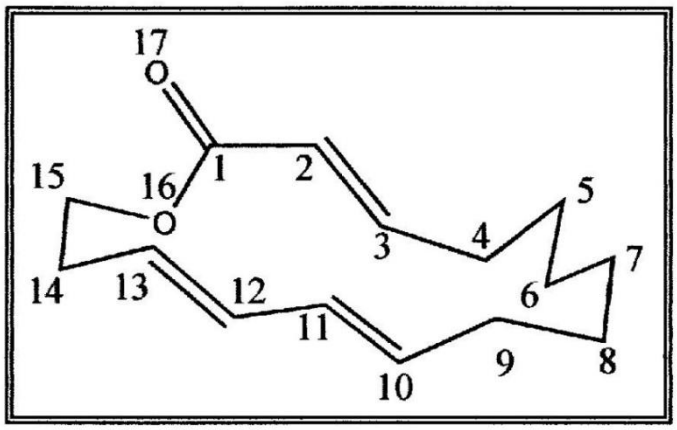
CNDO	PM3	MM	الزاوية الفتل بالدرجات / الذرات
163.017	176.256	179.67	O_1-C_2- C_3-C_4
96.687	124.74	125.939	C_2- C_3-C_4-C_5
84.5476	98.121	52.555	C_3-C_4-C_5C_6
43.9312	55.578	52.429	C_4-C_5C_6-C_7
65.9841	138.42	52.555	C_5-C_6-C_7-C_8
168.223	173.736	170.088	C_6-C_7-C8-C_9
45.2545	59.424	157.86	C_7-C_8-C_9-C_{10}
67.1209	109.40	77.591	C_8-C_9-C_{10}-C_{11}
178.497	176.63	112.77	C_9-C_{10}-C_{11}-C_{12}
62.3391	164.84	178.71	C_{10}-C_{11}-C_{12}-C_{13}
155.461	179.152	179.034	C_{11}-C_{12}-C_{13}-C_{14}
150.836	132.47	179.191	C_{12}-C_{13}-C_{14}-C_{15}
36.9161	82.3556	116.699	C_{13}-C_{14}-C_{15}-C_{16}
22.9814	87.202	63.240	C_{14}-C_{15}-C_{16}-O_1
138.665	177.979	72.162	C_{15}-C_{16}-O_1-C_2
99.482	0.3776	0. 4922	C_{16}-O_1-C_2-C_3
143.572	178.998	179.474	C_2-C_{16}-O_1-O_{17}
175.41	168.46	178.716	O_{17}-O_2-C_3-C_4

قيم المسافات بين الذرات المسجلة بالطريقتين CNDOوPM3 هي قريبة من تلك المسجلة بطريقة الميكانيكا الجزيئية(MM) وهي بالتالي قريبة من القيم المرجعية.وقد وجدنا ان PM3كانت اقرب الى الميكانيكا الجزيئية (MM) من (CNDO)وهذا في اغلب الحالات.

من خلال هذه النتائج نلاحظ ان هناك تماثل او تشابه في الحساب بالطريقة التجريبية الميكانيكا الجزيئية (MM)والطرق النصف تجريبية CNDO وPM3.

IV – 1– دراسة أثر مستبدل على الهيكل الأساسي

لأجل دراسة الدور الذي يلعبه مستبدل جديد على الاستقرار الترموديناميكي والامتثالي قمنا بإدخال الجذور التالية :ميثيوكسيلMéthoxyl(-OCH3) الميثيل($-CH_3$)والايثيل($-C_2H_5$) في مواضع مختلفة للماكروليد ذو 16 ذرة غير متناظرة والتي تمثل الهيكل الأساسي لأغلب المضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16ذرة .



الشكل (III-8): الهيكل الأساسي للماكروليدات غير المتناظرة ذات 16ذرة

من الدراسة الكمية وبمقارنة نسب التواجد حسب توزيع بولتزمان تبين ان النمط T3 يمثل في مجمل الحالات الامتثال الأول في امتثال (endoأوexo).

أولا: بالنسبة للمستبدل ميثيوكسيلMéthoxyl(-OCH3)

الجدول (IV-1): الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من C2 الى C8

موضع المستبدل	C3 endo	C2 exo	C8 endo	C5 endo	C6 endo	C7 endo	C4 endo
الطاقة كيلو حريرة /مول	15.90	15.35	16.92	17.04	20.35	20.57	20.78

الجدول (IV-2): الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من C9 الى C15

موضع المستبدل	C13 exo	C10 endo	C15 exo	C9 exo	C14 endo	C11 exo	C12 endo
الطاقة كيلو حريرة /مول	14.81	15.68	16.58	16.75	16.81	17.56	20.02

من خلا ل نتائج الجدولين ومن مقارنة الطاقات الاكثر استقرار لمختلف متماكبات الموضع نلاحظ أن المركبات المستبدلة في المواضع (C13،C10،C2،C3) هي الأكثر استقرار ترموديناميكيا ثم تليها المستبدلة في المواضع (C14،C15،C9،C8) (وهي مرتبة من الاكثر الى الأقل استقرار). أما المركبات الأكثر لا استقرار فهي المستبدلة في المواضع (C5،C11) وتليها تلك المستبدلة في المواضع (C6،C7،C12،C4)،(وهي مرتبة من الأكثر الى الأقل لا استقرار).

ثانيا: بالنسبة للمستبدل الميثيل($-CH_3$)

الجدول (IV -3): الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من C2 الى C8

موضع المستبدل	C2 endo	C4 endo	C5 endo	C6 endo	C8 endo	C3 endo	C7 endo
الطاقة كيلو حريرة /مول	13.97	14.47	14.93	15.56	16.17	16.51	16.29

الجدول IV(-4): الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من C9 الى C15

موضع المستبدل	C14 exo	C15 exo	C12 exo	C13 endo	C10 exo	C9 endo	C11 exo
الطاقة كيلو حريرة /مول	14.31	14.57	15.73	16.39	*16.40*	*16.52*	*17.27*

من خلا ل نتائج الجدولين ومن مقارنة الطاقات الأكثر استقرار لمختلف متماكبات الموضع نلاحظ أنّ المركبات المستبدلة في المواضع (C14،C15،C4،C2،C5) هي الأكثر استقرار ترموديناميكيا ثم تليها المستبدلة في المواضع (C12،C6) (وهي مرتبة من الأكثر إلى الأقل استقرار). أما المركبات الأكثر لا استقرار فهي المستبدلة في المواضع (C5،C11) وتليها تلك المستبدلة في المواضع (C3،C9،C8،C10،C7،C13)،(وهي مرتبة من الأكثر الى الأقل لا استقرار).

ثالثا:بالنسبة للمستبدل الإيثيل($-C_2H_5$)

الجدول (IV-5): الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من C2 الى C8

موضع المستبدل	C2 endo	C4 endo	C5 exo	C6 endo	C3 endo	C7 endo	C8 endo
الطاقة كيلو حريرة /مول	15.13	16.56	17.21	17.54	15.38	17.67	18.71

الجدول (IV-6): الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من C9 الى C15

موضع المستبدل	C14 endo	C11 exo	C15 exo	C12 endo	C13 exo	C9 endo	C10 endo
الطاقة كيلو حريرة /مول	15.20	16.25	16.27	16 .48	17.29	17.97	18.50

من خلا ل نتائج الجدولين ومن مقارنة الطاقات الأكثر استقرار لمختلف متماكبات الموضع نلاحظ أنّ المركبات المستبدلة في المواضع (C14،C2) هي الأكثر استقرار ترموديناميكيا ثم تليها المستبدلة في المواضع (C12،C4،C15،C11) (وهي مرتبة من الأكثر إلى الأقل استقرار). أمّا المركبات الأكثر لا استقرار فهي المستبدلة في المواضع (C5،C7،C6،C9،C13) وتليها تلك المستبدلة في المواضع (C8،C10)،(وهي مرتبة من الأكثر الى الأقل لا استقرار).

خلاصــة:

من خلال دراستنا لأثر المستبدل على بنية الهيكل الأساسي للماكروليدات وذلك من خلال دراسة 3 مستبدلات مختلفة تبين أنّ المواضع**(C14،C2)**هي الاكثر استقرارا ترموديناميكيا.

خـلاصـــــة

لقد بـيّن التحليـل الامتثـالي لأنويـه الماكروليـدات ذات16 ذرة المتنـاظرة وغيـر المتنـاظرة أنّ الحلقـات المتناظرة تتميز بحركة امتثالية عالية مقارنة بالحلقات غير متناظرة وهذا يتوافق مع نتائج (**S.Belaidi et al)** [**8**].

تبين النتائج أنّ الحلقات الكبيرة المتناظرة16s لها امتثال مفضل من النمط **T5** بنسبة 22.62% يليه النمط **T1**بنسبة 22.34% ، أما الحلقات الكبيرة غير المتناظرة 16dفلها امتثال مفضل من النمط **T3** بنسبة 28.62% ويليه النمط **T4** 23.24 %.

أمّـا بالنسبة للامتثـال المفضـل **(T3)**للحلقـات الكبيـرة غيـر المتنـاظرة 16d الوظيفـة الأستـرية والـدبيان يكون لها امتثال **S-trans**،ويكون في النظامين الأول والثاني متوازيان، أمـا الامتثـال المفضـل **(T5)** للحلقات الكبيرة المتناظرة16s الوظيفة الاسترية S-cis أما وظيفة الدبيان فهي **S-trans** حيث يكونان في النظامين الأول والثاني شبه ضد متوازيان.

كما بيّنت النتائج أنّ الإسهام الأكبر في الطاقة الفراغية الكليـة هو إسـهام طاقـة فانـدرفالس وهذا يتوافق مع نتائج **(S.Belaidi et al) [7]** ، ويليه إسـهام طاقـة المرونـة وهذا يتفق مـع نتـائج **(S.Belaidi et al) [6].**

وقد لوحظ من المقارنة البنيوية لنمط من الماكروليدات ذات 16 ذرة**(T3)** أن هنـاك تشـابه أو تماثل بين الحساب بالطريقة التجريبية **(MM)** والطرق النصف تجريبية **(PM3 وCNDO)**.

قائمة مراجع

1. G. Grant W. Richards, ‘’Computational Chemistry’’, *Oxford Chemistry Primers*, Oxford, 1995.

2. HyperChem (Molecular Modelling System) *Hypercube, Inc*. , 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 ; USA, 2000.

3. N.L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc*. 1977, 99, 8127.

4. N.L. Allinger, X. Zhou and J. Bergsma, *J. Mol. Structr. (Theochem)*, 1994, 312, 69.

5. J.Koca, *J. Mol. Structr*. , 1993, 291, 255.

6. S. Belaidi, A. Dibi and M. Omari, *Turk. J.Chem*., 2002, 26, 491.

7. S. Belaidi et M. Omari, *J. Soc. Alger. Chim*. , 2000,10 (1), 31.

8. S. Belaidi, M. Omari and A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chem* 2000.10(2).221.

9. S. Belaidi,*Thèse de doctorat*,Univ. Batna.2002.

10. N.L.Allinger , M.P.Cava, D.C.Dejongh, C.R.Johnson , N.A.Lebel and C.L.Stevens; ‘’Organic Chemistry’’, Vol,1, 36 *McGraw-Hill. New York.* 1976.

11. H. Meislish, H. Nechamkin et J. Smarefkin; ‘’Chimie Organique’’ p142, *Mc Graw-Hill. Québec*, 1979.

خلاصة عامة

خلاصة

هذا العمل يدخل ضمن بحث أساسي وأصلي حول المضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16 ذرة.

ومن أجل هذا قمنا بدراسة التحليل الامتثالي لأنويه الماكر وليدات ذات 16 ذرة متناظرة16s (4 =$n_1=n_2$) وغير متناظرة16d (n_2 =2 ، n_1=6)،هذه الأخيرة تمثل الهيكل الأساسي للماكروليدات ذات 16 ذرة.

قد قمنا بدراسة أثر المستبدل على الحلقة الأساسية لتحديد المواضع التي يكون لها انتقاء فراغي عال وعليه فقد تم إدخال جذور مختلفة في كل مرة مثل (-OCH3) ، (-CH3)،(-C2H5) في مواضع مختلفة للحلقات الكبيرة غير المتناظرة16d.

إنّ التحليل الامتثالي للماكروليدات والمعتمد على خصائصها البنيوية،يسمح بتجميعها وتقسيمها إلى ثمان عائلات والتي تعرض في أغلب الحالات في مجال طاقوي 5كيلو حريرة/مول تحت التقليل الكلي [1،2،3،4] وهي مرتبة من 1إلى 8.

لقد بينت نتائج التحليل الامتثالي لأنويه الماكروليدات ذات 16 ذرة المتناظرة وغير المتناظرة أنّ الحلقات المتناظرة تتميز بحركة امتثالية عالية مقارنة بالحلقات غير المتناظرة وهذا يتوافق مع نتائج **(S.Belaidi et al)[2].**

وأظهرت الحسابات أنّ الحلقات الكبيرة المتناظرة 16sلها امتثال مفضل من النوع T5بنسبة22.62% أمّا الحلقات الكبيرة غير المتناظرة 16d فلها امتثال مفضل من النمط T3بنسبة 28.62%.

بالنسبة للامتثال المفضل **(T3)**للحلقات الكبيرة غير المتناظرة 16d الوظيفة الأسترية والدييان يكون لها امتثال **S-trans**ويكون في النظامين الأول والثاني متوازيان.

أمّا الامتثال المفضل **(T5)** للحلقات الكبيرة المتناظرة16s الوظيفة الاسترية S-cis أما وظيفة الدييان فهي **S-trans**حيث يكونان في النظامين الأول والثاني شبه ضد متوازيان.

كما بيّنت النتائج أنّ الإسهام الأكبر في الطاقة الفراغية الكلية هو إسهال طاقة فاندرفالس،ويليه إسهام طاقة المرونة وهذا يتفق مع نتائج **(S.Belaidi et al)[1،3].**

وقد لوحظ من المقارنة البنيوية لنمط من الماكروليدات ذات 16 ذرة**(T3)** أنّ هناك تشابه أو تماثل بين الحساب بالطريقة التجريبية **(MM)** والطرق النصف تجريبية **(PM3 وCNDO).**

وتبين بعد دراسة الدور الذي يلعبه مستبدل جديد على الهيكل الأساسي،أنّ المواضع المستبدلة (C2،C14) هي الاكثر استقرار ترموديناميكي في جميع المواضع.

مراجع

1. S. Belaidi, A. Dibi and M. Omari, *Turk. J.Chem.*, 2002, 26, 491.

2. S. Belaidi, M. Omari and A. Dibi, *j. Soc. Alger. Chem.*,2000,10(2),221.

3. S. Belaidi, M . Laabassi, R. Gee et A. Botrel, *scientific study and research*.,2003, 4, 27.

الفـــهـرس

ملخص

مقدمه عامة 1

قائمة المراجع 4

الجزء النظري: حوصلة بيليوغرافية

الفصل الأول: عموميات حول المضادات الحيوية الماكروليدية

I.1. لمحة عن المضادات الحيوية 7

I.1.1. مقدمة 7

I.1.2. مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية 7

I.1.3.بعض الحلول الملموسة لمشكل المقاومة المتعددة 8

I.2. المضادات الحيوية الماكروليدية.....9

I.2. 1. مقدمة 9

I .2.2.تعريف الماكروليدات.....9

I.2. 3. البنية الكيميائية للماكروليدات 9

I .2.4. الخصائص الفيزيوكيمائية للماكروليدات 10

I.2. 5. تصنيف الماكروليدات 10

I .2.5. (أ) مجموعة ذات حلقة لاكتونية كبيرة ب 14و 15 ذرة 10

I.2.5. (ب) مجموعة ذات حلقة لاكتونية كبيرة ب 16 ذرة 11

I.2. 6 . طيف النشاط (Spectre d'activité) 14

I.2. 7. آلية العمل 14

I.2. 8. الحركة الصيدلانية 14

I.2. 9. دواعي استعمال الماكروليدات.....15

I.2. 10. آثار غير مرغوبة 15

I.3. دراسة بعض الماكروليدات ذات 16 ذرة 15

I.3. 1. السبيراميسين(Spiramycine) 15
I.3. 1. 1.طيف النشاط 16
I.3. 1. 2. الحركة الصيدلانية 16
I.3. 1. 3. دواعي استعمال الماكروليدات.....17
I.3. 1. 4.الآثار غير مرغوبة 17
I.3. 2.الجوزاميسين(Josamycine) 17
I.3. 2. 1. طيف النشاط 17
I.3. 2. 2. الحركة الصيدلانية 18
I.3. 2. 3. دواعي استعمال الماكروليدات 18
I.3. 2. 4.الآثار غير مرغوبة 19
مراجع 21

الفصل الثاني : طرق الحساب

II.1. وصف المنهجية 24
II.1.1. مقدمة 24
II.1. 2 مقارنة مختصرة للطرق تحديد البنية الكيميائية للجزيئات 24
II.2. شرح طرق الحساب 25
II.2. 1. الميكانيكا الجزيئية 25
II.2. 1 .1. مقدمة 25
II. 2. 1 .2.طاقة الاستطالة (Energie d'élongation).....26
II. 2. 1 .3. طاقة المرونة (Energie de flexion) 27
II. 2. 1 .4. طاقة الفتل (Energie de torsion) 27
II. 2. 1 .5. طاقة فاندرفالس(van der waals) 28
II. 2. 1 .6.الطاقة الكهربائية الساكنة (Energie électrostatique).....29
II. 2. 1 .7. إضافة الحدود المتداخلة (Adjonction des termes croisés) 30

II. 2. 2 . الديناميكا الجزيئية(dynamique moléculaire) 31
II. 2. 2 .1. مقدمة 31
II. 2. 2 .2. مبادئ الديناميكا الجزيئية 31
II. 2. 2 .3. استعمال الديناميكا الجزيئية 32
II.2. 3 . محاكاة مونتي كارلو 33
II. 2. 3 .1. المبادئ الأساسية لمحاكاة مونتي - كارلو 33
II. 2. 3 .2. التحليل الامتثالي بواسطة مونتي كارلو 34
II.2. 4 . الطرق الكوانتية..... 34
II.3. طرق البحث التقليلية..... 36
II.3. 1 .مقدمة 36
II.3. 2 .خوارزميات التقليل 36
II.3. 2 .1.طريقة " Steepestdescent"..... 36
II. 3. 2 .2.طريقةالتدرج المرفق " Gradient- conjugué"..... 37
II.3. 2 .3. طريقة نيوتن – رافسون 37
II.3. 2 .4. طريقة لمحاكاة المعادة " Recuit Simulé"..... 37
II.4. مجال تطبيق النمذجة الجزيئية 37
II.4. 1. دراسة البنية 38
II.4. 2. تفسير قابلية الفعالية 38
II.4. 3.التحليل الامتثالي..... 39
II.5. محدودية النمذجة الجزيئية 40
مراجع 41

الجزء التطبيقي: الحسابات والنتائج

الفصل الثالث : دراسة كمية وكيفية للحلقات الكبيرة ذات 16 ذرة

III.1. مقدمة 45

III.2. نتائج البحث الامتثالي.....45

III.2.1. الثوابت البنيوية (Paramétres Structuraux) 46

III.2.2 . 1. امتثالات الاستر α-β غير المشبع 46

III.2.2 . 2. امتثال الديبان.....46

III.2.2.3. امتثال السلسلتان الكربونيتان.....47

III.2.2 . العائلات الامتثالية 47

III.2. 3 . الطاقة النسبية ونسب التواجد بالنسبة لتوزيع بولتزمان.....50

III.3. مجموع الطاقات المساهمة في الطاقة الكلية 51

III.4. مقارنة بنيوية والكترونية لمثال عن الماكروليدات غير المتناظرة 16d.....54

VI.1. دراسة اثر مستبدل على الهيكل الأساسي 58

الكلمات المختصرة والمصطلحات

خلاصة 61

مراجع 62

خلاصة عامة.....64

قائمة المراجع.....65

الكلمات المختصرة والمصطلحات

الكلمات المختصرة والمصطلحات	
باللغة العربية	باللغة الفرنسية
RMN:الرنين النووي المغناطيسي	**RMN:** Résonance Magnétique Nucléaire
RX:الاشعة السينية	**RX:** diffraction des rayons X
3D:ثلاثي الأبعاد	**3D:** trois dimensions
E.H.T:طريقة هيكل الموسعة	**E.H.T:** Extended Huckel theory
CNDO: إهمال تام للتداخل التفاضلي	**CNDO:** Complete Neglecting of Differentia Overlapping
PM3:طريقة حساب نصف تجريبية	**PM3:**Paramétreriez Méthode number 3
MNDO:إهمال تعديل التداخل ثنائي الذرة	**MNDO:** Modified Neglect of Diatomic Overlap
Ab-initio: طريقة حساب كمية صرفة	**Ab-initio:** méthode de calcul quantique pure
2D:ثنائي البعد	**2D:** deux dimensions
VdW:فاندرفالس	**VdW:** van der vaals
MC: مونت- كارلو	**MC:** Monte-Carlo
MM: الميكانيكا الجزيئية	**MM:** mécanique moléculaire
DM:الديناميكا الجزيئية	**DM:** dynamique moléculaire
HyperChem: برنامج حسابي كيميائي	**HyperChem:** programme de calcul chimique
MM^+: حقل قوة لـ Allinger	**MM^+ :**champ de force d'Allinger
AM1:طريقة حساب نصف تجريبية	**AM1:**Austen Méthode1

تشكرات

اشكر الله عز وجل واحمده ان بعونه اتممت هذا العمل

وأتوجه بالشكر الجزيل والامتنان الكبير لأستاذتي الكريمة زواري احمد رشيدة استاذة مساعدة مكلفة بالدروس

جامعة الوادي فجزاها الله كل خير

كما اتوجه بتحية احترام وعرفان لأستاذي الفاضل أحمادي رضا أستاذ محاضر بجامعة الوادي لقبوله ترأس لجنة

المناقشة ومشاركته في إثراء هذا البحث

وأتقدم بشكري الخالص للأستاذ سويعي بلقاسم والأستاذة منصر سهيلة لقبولهما مناقشة وإثراء هذه المذكرة

وشكري الخاص والخالص لقرة عيني أمي لدعمها لي وصبرها معي حفظها الله ورعاها وأدامها ذخرا لي .

قائمة الأشكال

الرقم	العنوان	الصفحة
الشكل (I- 1)	البنية العامة لنوى الماكروليدات	10
الشكل (I -2)	بنية الاريتروميسين ماكروليد ب14ذرة	11
الشكل (I-3)	بنية الازيتروميسين ماكروليد ب15ذرة	11
الشكل (I -4)	بنية الجوزاميسين ماكروليد ب16ذرة	12
الشكل (I -5)	مخطط تصنيف أهم المضادات الحيوية الماكروليدية حسب (GHARBI-Benarous et al) [3]	13
الشكل (I -6)	بنية السبيراميسين (Spiramycine)	16
الشكل (II- 1)	تمدد وتقلص الروابط بين الجزيئات	26
الشكل (II -2)	زاوية المرونة	27
الشكل (II -3)	زاوية الفتل	28
الشكل (II - 4)	منحنى طاقة (vdw)	29
الشكل (II- 5)	يمثل عزم ثنائي القطب بين الذرات	30
الشكل (II- 6)	يمثل تداخل حركتين في الجزيء	30
الشكل (III-1)	البنية العامة لنوى الماكروليدات	45
الشكل (III- 2)	أ) نظام الديين في امتثال S-trans ب) النظام الديين في امتثالS-cis	46
الشكل (III- 3)	أ) نظام الاستر في امتثالS-trans ب) نظام الاستر في امتثال S-cis	46
الشكل (III-4)	أ) السلسلتان الكربونيتان متعاكستان ب) السلسلتان متوازيان ومتطابقتان	47
الشكل (III- 5)	العائلات الامتثالية الأساسية	48
الشكل (III-6)	مختلف امتثالات الحلقات الكبيرة غير المتناظرة 16d	49
الشكل (III- 7)	بنية الامتثال الاكثر الاستقرار للماكروليدات غير المتناظرة 16d	54
الشكل (III–8)	يمثل الهيكل الأساسي للماكروليدات غير المتناظرة ذات 16 ذرة	58

قائمة الجداول

رقم الجدول	العنوان	الصفحة
الجدول (I-1)	التسمية والجرعة المستعملة لبعض الماكروليدات ذات **16** ذرة	20
الجدول (III-1)	الفرق في الطاقة ونسبة بولتزمان	50
الجدول (III-2)	قيم الزوايا الزوجية بالدرجة لنظامي الاستر الدييان	51
الجدول (III-3)	قيم الطاقات المساهمة (بالكيلو حريرة/ المول) في الطاقة الكلية بالنسبة للماكروليدات **16d**	52
الجدول (III-4)	قيم الطاقات المساهمة (بالكيلو حريرة/ المول) في الطاقة الكلية بالنسبة للماكروليدات**16s**	53
الجدول (III-5)	قيم المسافات بين الذرات بالانغستروم **(A°)**	55
الجدول (III-6)	قيم زوايا المرونة بالدرجة	56
الجدول (III-7)	قيم زوايا الفتل بالدرجة	57
الجدول (IV-1)	الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من **C2** إلى **C8** بالنسبة للمستبدل (-OCH3)	58
الجدول (IV-2)	الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من**C9**الى**C15**بالنسبة للمستبدل **(**-OCH3**)**	59
الجدول (IV-3)	الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من **C2** إلى **C8** بالنسبة للمستبدل (-CH3)	59
الجدول (IV-4)	الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من**C9**إلى**C15**بالنسبة للمستبدل **(**-CH3**)**	59
الجدول (IV-5)	الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من **C2** إلى **C8** بالنسبة للمستبدل (-C2H5)	60
الجدول (IV-6)	الطاقات الفراغية لمختلف الامتثالات المستبدلة من**C9**إلى**C15**بالنسبة للمستبدل **(**-C2H5**)**	60

ABSTRACT

The present work is a fundamental research on the study of the conformational analysis in the macrolycleswith16atoms of new antibiotic microclines. It is based on the molecular modeling (mechanical and molecular dynamics), the results showed a high conformational mobilityof macro cycles16s compared with monocycles 16d,the structural comparison of an example marks indicates that there is a good agreement both methode molecular mechanics semi- empiric CNDO and PM3.

We defined the structural motives intervening in new antibiotic microclines properties. The compounds substituted in positions (C2,C14) are the most stables and the less stable is substituted in C4.

Key words: macrolide, molecular dynamics, mechanical and molecular, the effect of substituent، quantum mechanics.

.

ملخص

العمل الحالي يدخل في إطار بحث أساسي في دراسة التحليل الامتثالي للحلقات الكبيرة ذات 16 ذرة للمضادات الحيوية الماكروليدية،وهو يعتمد أساس على النمذجة الجزيئية (الميكانيكا الجزيئية والديناميكا الجزيئية).

حيث أظهرت النتائج أن الحركة الامتثالية للحلقات الكبيرة 16s عالية مقارنة بالحلقات الكبيرة 16d، وبيّنت المقارنة البنيوية لمثال عن الحلقات الكبيرة 16d أن هناك تماثل بين الحساب بالطريقة التجريبية الميكانيكا الجزيئية(MM) والطرق النصف تجريبية CNDO وPM3.

لقد عرفنا العوامل البنيوية التي تدخل في الخصائص الحيوية لهذه الماكروليدات الجديدة.المركبات المستبدلة في المواضع(C2،C14) هي الاكثر استقرار والأقل استقرار هي المستبدلة في الموضع(C4).

الكلمات الدالة:ماكروليد،الديناميكا الجزيئية،الميكانيكا الجزيئية.

RÉSUMÉ

Le présent travail est une recherche fondamentale sur l'étude de l'anaglyse dynamique moléculaire). L'analyse conformationnelle des macrocycles symétrique 16s et dissymétriques 16d a16atomes. montre que les macrocycles 16s ont les mobilités conformationnelle les plus élevées par rapport aux macrocycles 16d.La comparions structurale d'un exemple type indique qu'il y a un similitude entre les calculs par la méthode de la mécanique moléculaire et les méthodes semi-empiriques CNDO et PM3.

Nous avons défini les motifs structuraux intervenant dans les propriétés antibiotiques des nouveaux macrolides les composés substitués en positions (C2,C14)sont les plus stables et le moins stable est substitué en C4.

Mots clés: Macrolide, mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, l'effet de substituant, la mécanique quantique.

ملخص:

العمل الحالي يدخل في إطار بحث أساسي في دراسة التحليل الامتثالي للحلقات الكبيرة ذات 16 ذرة للمضادات الحيوية الماكروليدية،وهو يعتمد أساس على النمذجة الجزيئية(الميكانيكا الجزيئية والديناميكا الجزيئية).
حيث أظهرت النتائج أن الحركة الامتثالية للحلقات الكبيرة 16sعالية مقارنة بالحلقات الكبيرة 16d، وبيّنت المقارنة البنيوية لمثال عن الحلقات الكبيرة 16dأن هناك تماثل بين الحساب بالطريقة التجريبية الميكانيكا الجزيئية(MM) والطرق النصف تجريبية CNDOوPM3.
لقد عرفنا العوامل البنيوية التي تدخل في الخصائص الحيوية لهذه الماكروليدات الجديدة.المركبات المستبدلة في المواضع (C2،C14) هي الاكثر استقرار والأقل استقرار هي المستبدلة في الموضع(C4).
الكلمات الدالة: ماكروليد،الديناميكا الجزيئية،الميكانيكا الجزيئية،أثر مستبدل،الميكانيكا الكوانتية.

ABSTRACT:

The present work is a fundamental research on the study of the conformational analysis in the macrolycleswith16atoms of new antibiotic microclines. It is based on the molecular modeling (mechanical and molecular dynamics), the results showed a high conformational mobilityof macro cycles16s compared with monocycles 16d,the structural comparison of an example marks indicates that there is a good agreement between the calculations by the method molecular mechanics methods semi- empiric CNDO and PM3.
We defined the structural motives intervening in new antibioticmicroclinesproperties. The compounds substituted in positions(C2,C14) are the most stables and the less stable is substituted inC4.

Key words: macrolide, molecular dynamics, mechanical and molecular،the effect of substituent،quantum mechanics.

RÉSUMÉ:

le présent travail est une recherche fondamentale surl'étude de l'analyse conformationnelle des macrolides antibiotiques a16atomes. IL est basé sur la modélisation moléculaire (mécanique moléculaire, et dynamique moléculaire). L'analyse conformationnelle des macrocycles symétrique 16s et dissymétriques 16d a16atomes. montre que les macrocycles 16s ont les mobilités conformationnelle les plus élevées par rapport aux macrocycles 16d.La comparions structurale d'un exemple type indique qu'il y a unsimilitude entre les calculs par la méthode de la mécanique moléculaire et les méthodes semi-empiriques CNDO et PM3.
Nous avons défini les motifs structuraux intervenant dans lespropriétés antibiotiques des nouveaux macrolides les composés substitués en positions (C2,C14)sont les plus stables et le moins stable est substitué en C4.
Mots clés: Macrolide, mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, l'effet de substituant, la mécanique quantique.