



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الشهيد حمه لخضر - الوادي

كلية العلوم الدقيقة

قسم الكيمياء

مذكرة تخرج لنيل شهادة ماستر أكاديمي في الكيمياء

تخصص : كيمياء عضوية

من إعداد الطالبات:

سبوعي خديجة

مأمون لبنى

مسلم أم الهناء

تحت عنوان:

دراسة نظرية للخصائص الفيزيائية - الكيمائية لمشتقات حمض الكافئيك

نوقشت يوم: 2022/09/21 أمام لجنة المناقشة:

اسم ولقب الأستاذ	رتبة الأستاذ	جامعة الأستاذ
زييدي عمار	أستاذ محاضر قسم "أ"	جامعة الوادي
بلقاسم سويبي	أستاذ محاضر قسم "ب"	جامعة الوادي
كراسع عائشة	أستاذ محاضر قسم "أ"	جامعة الوادي

رئيسا

ممتحنا

مؤطرا

السنة الجامعية: 2022/2021



إهداء



الحمد لله عز وجل على مَنه وعونه لإتمام هذا العمل

اهدي ثمرة جهدي هذا

إلى ملاكي في الحياة إلى الينبوع الذي لا ميل العطاء إلى من حاكت سعادتي بخيوط منسوجة من قلبها
إلى أغلى إنسانة "أمي الحبيبة"

إلى من علمني العطاء بدون انتظار إلى من سعى وشقي لأنعم بالراحة والهناء الذي لم ييخل بشيء من
أجل دفعي إلى طريق النجاح القلب الكبير "أبي الغالي" أطال الله في عمره .

إلى سندي و قوتي وملاذي بعد الله إلى من آثروني على أنفسهم إخوتي وأخواتي

إلى من تحلو بالإخاء وتميزوا بالوفاء والعطاء إلى ينابيع الصدق الصافي إلى من معهم سعدت إلى من كانوا
معي على طريق النجاح والخير صديقاتي

إلى من وقف على المنابر وأعطى من حصيلة فكره لينير دربي أساتذتي الكرام

إلى زملائي وزميلاتي طالبة دفعة ماستر 2022.

إلى الذين كانوا عونني في بحثي هذا و نور يضئ الظلمة التي تقف أحيانا بطريقي.



سبوعي، مأمون، مسلم





شكر وتقدير

الحمد لله حمدا يليق بسلطانه العظيم وبوجهه الكريم حمدا كثيرا طيبا مباركا فيه

اللهم لك الحمد حتى ترضى و لك الحمد إذا رضيت و لك الحمد بعد الرضى

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

و عملا بقول سيد الخلق : " من لم يشكر الناس لا يشكر الله "

نتوجه بجزيل الشكر والامتنان إلى كل من ساعدنا من قريب أو من بعيد على إنجاز هذا العمل وفي

تيسير ما واجهناه من صعوبات، ونخص بالذكر الأستاذة كراسع عائشة التي لم تبخل علينا

بتوجيهاتها ونصائحها القيمة التي كانت عوننا لنا في إتمام هذا البحث كما نتقدم بجزيل الشكر لكل

من الأستاذ و الأستاذ لقبولهم عضوية لجنة المناقشة وأختتم شكري الخالص لجميع أفراد عائلتي

الدفعة.

والزملاء والزميلات في هذه



الملخص:

تم في هذه الدراسة ، دراسة الخصائص البنوية و الإلكترونية و الطاقوية للنواه الأساسية لحمض الكافيينك بواسطة عدة طرق نظرية مثل DFT , Ab-initio, PM3
ثم كخطوة ثانية تم تطوير نموذجين QSAR لـ 16 مشتقا لحمض الكافيينك لديهم نشاط بيولوجي ضد نوعين من البكتيريا باستخدام طريقة الإنحدار الخطي (MLR). تم حساب الواصفات المستخدمة بواسطة طريقة $DFT/B3LYP/6-31G^*$ لبرنامج Gaussian09، وكذلك برنامج Hyperchem، swissADME..... وتم تقييم قدرة التنبؤ لنماذج QSAR بواسطة طريقة (LOO) وقد لوحظ وجود إرتباط بين قيم النشاط التجريبي والمتوقع ، مما يدل على الجودة العالية لنماذج QSAR المتحصل عليها. وأخيرا تم التنبؤ بالحركية الدوائية للمركبات أي تأثير الكائن الحي على الدواء خلال حركته داخل الجسم عبر أربع مراحل تعرف بـ ADME، و تم ذلك عن طريق دراسة خاصية التشبه بالأدوية druglikeness و كذلك التنبؤ بإحتمالية الإمتصاص المعوي HIA و النفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغي (BBB).

. الكلمات المفتاحية: QSAR ، DFT ، خاصية التشبه بالأدوية، ADME، حمض الكافيينك .

Abstract

In this study, the structural, electronic and energetic properties of the basic nucleus of caffeic acid were studied by several theoretical methods such as DFT , abinitio, PM3

In the next step, two QSAR models were developed using the MLR method for 16 caffeic acid with activity antibacterial. The descriptors used were calculated by DFT/ B3LYP/6-31G' method in Gaussian09 program, Hyperchem, swissADME

The prediction ability of these QSAR models were evaluated by (LOO) method. A correlation was observed between the experimental and predicted activity values, which indicates the high quality of QSAR models obtained.

Finally, the pharmacokinetics of the compounds were predicted, i.e. the effect of the organism on the drug during its movement inside the body through 4 stages known as ADME, and this was done by studying the drug-likeness property, as well as predicting the probability of intestinal absorption (HIA) and Permeability across the blood-brain barrier (BBB).

Keywords : QSAR ,DFT, drug-likeness property , ADME, caffeic acid.

الفهرس

الصفحة	العنوان
I	الإهداء
II	الشكر والعرفان
III	الملخص
IV	الفهرس
VII	قائمة الأشكال
VIII	قائمة الجداول
IX	قائمة المختصرات
1	مقدمة عامة
	الجزء النظري

الفصل الأول: عموميات حول حمض الكافنيك ومشتقاته

4	1.I. تمهيد
4	2.I. تعريف حمض الكافنيك
5	3.I. آليات تحضير حمض الكافنيك
5	1.3.I. آلية تحضير حمض الكافنيك انطلاقا من 1.L-tyrosine
5	2.3.I. آلية تحضير حمض الكافنيك انطلاقا من 1.Shikimic
6	4.I. الخصائص الفيزيوكيميائية لحمض الكافنيك
6	5.I. مصادره الطبيعية
7	6.I. الأنشطة البيولوجية لحمض الكافنيك ومشتقاته
7	1.6.I. الفعالية المضادة للأكسدة .
7	2.6.I. الفعالية المضادة للسرطان
8	3.6.I. الفعالية المضادة للميكروبات

الفصل الثاني : النمذجة الجزيئية و QSQR

13	1.II. تمهيد
13	2.II. تعريف النمذجة الجزيئية
14	3.II. أساسيات ميكانيك الكم
14	1.3.II. معادلة شرودنجر Schrödinger

15	Born-Oppenheimer تقريبون - أو بنهايمر 2.3.II
16	4.II طرق ميكانيك الكم
16	1.4.II طريقة الحل الشامل (Ab-initio)
17	2.4.II نظرية الكثافة الوظيفية (DFT)
17	5.II الطرق نصف التجريبية
18	6.II الطرق التجريبية
18	1.6.II طرق الميكانيكا الجزيئية
19	2.6.II أنواع طرق الميكانيكا الجزيئية
20	7.II تطبيقات الكيمياء الحاسوبية
20	1.7.II البنية الجزيئية Molecule Structure
20	2.7.II الفعالية الكيميائية Chemical Reactivity
20	3.7.II المطيافيات
20	8.II QSAR
20	1.8.II تعريف QSAR
21	2.8.II تطبيقات QSAR
21	3.8.II مبدأ QSAR
22	4.8.II الواصفات الجزيئية
22	1. 4.8.II واصفات أحادية الأبعاد (D1)
23	2. 4.8.II واصفات ثنائية الأبعاد (D2)
23	3. 4.8.II واصفات ثلاثية الأبعاد (D3)
23	4. 4.8.II واصفات رباعية الأبعاد (D4)
24	9.II عموميات حول القياسات الكيميائية
24	1.9.II طريقة الانحدار الخطي المتعدد (RML)
25	2.9.II اختبارات مهمة
25	1.2.9.II معامل الارتباط الخطي (r)
25	2.2.9.II معامل التحديد (R^2)
26	3.2.9.II معامل التحديد المعدل (R^2 adj)

26	4.2.9.II. الانحراف المعياري (SD)
26	5.2.9.II. معامل الارتباط عبر التحقق
26	6.2.9.II. اختبار Fisher (F)
27	7.2.9.II. معامل التنبؤ (Q2)
27	3.9.II. التحقق من النموذج

الفصل الثالث : الخصائص البنيوية و الالكترونية لحمض الكافئيك

31	1.III. الأجهزة والبرامج المستعملة
31	1.1.III. الأجهزة المستعملة
31	2.1.III. البرامج المستعملة
31	2.III. طريقة العمل
32	3.III. طاقة النواة الأساسية لحمض الكافئيك
32	4.III. الدراسة البنيوية و الشحنية للنواة الأساسية
37	5.III. سطح الكمون الإلكتروستاتيكي الجزئي (MESP)

الفصل الرابع : دراسة العلاقة الكمية بنية - فعالية QSAR و خصائص ADME

40	1.IV. تمهيد
40	2.IV. المعطيات التجريبية و الحسابية
45	3.IV. دراسة العلاقة بنية -فعالية SAR
46	4.IV. دراسة العلاقة الكمية بنية - فعالية QSAR
48	5.IV. التحقق من النموذج QSAR
53	6.IV. دراسة الحركية الدوائية (ADME)
53	7.IV. دراسة خاصية التشبه بالأدوية (DrugLikeness)
54	1.7.IV. قاعدة Lipinski
54	2.7.IV. قاعدة Ghose
54	3.7.IV. قاعدة Veber
54	4.7.IV. قاعدة Egan
54	5.7.IV. قاعدة Muegge
56	8.IV. التنبؤ باحتمالية الامتصاص المعوي HIA و الدماغى BBB
62	خلاصة عامة

64	ملاحق
----	-------

قائمة الأشكال

قائمة الأشكال

4	الصيغة العامة لحمض الكافنيك	الشكل (1-I)
5	آلية تحضير حمض الكافنيك انطلاقاً من 1.L-tyrosine	الشكل (2-I)
5	آلية تحضير حمض الكافنيك انطلاقاً من 1.Shikimic acid	الشكل (3-I)
6	مخطط يمثل أماكن تواجد حمض الكافنيك	الشكل (4-I)
7	الصيغة العامة لحمض الفيروليك	الشكل (5-I)
7	أشكال تواجد حمض الفيروليك	الشكل (6-I)
22	نموذج دراسة العلاقة بين البنية و الفعالية	الشكل (1-II)
32	منحنى يمثل مراحل تحسين البنية المجاورة بدلالة الطاقة الكلية	الشكل (1-III)
33	يمثل النواة الأساسية لحمض الكافنيك بواسطة ChemDraw	الشكل (2-III)
38	يمثل سطح الكمون الالكتروستاتيكي الجزيئي	الشكل (3-III)
38	تمثيلات بيانية تصف القيم المتبقية والمتوقعة للنشاط البيولوجي (Staphylococcus aureus) بدلالة القيم التجريبية.	الشكل (1-IV)
54	تمثيلات بيانية تصف القيم المتبقية والمتوقعة للنشاط البيولوجي (Escherichia coli) بدلالة القيم التجريبية.	الشكل (2-IV)
54	العمليات الرئيسية في الحركية الدوائية	الشكل (3-IV)
60	مخطط BOILED-Egg لتقييم الامتصاص المعدي المعوي غير النشط (HIA) والنفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغي (BBB) ونشاط البروتين السكري	الشكل (04-IV)

قائمة الجداول

قائمة الجداول

19	يمثل عبارات طاقات التفاعل	الجدول (1-II)
33	يمثل نتائج حساب أطوال الروابط للنواة الأساسية لحمض الكافتيك	الجدول (1-III)
34	يمثل قيم الزوايا الثلاثية للنواة الأساسية لحمض الكافتيك	الجدول (2-III)
35	يمثل قيم زوايا الفتل للنواة الأساسية لحمض الكافتيك	الجدول (3-III)
36	يمثل قيم الشحنات المحسوبة بطريقة ميليكان للنواة الأساسية لحمض الكافتيك	الجدول (4-III)
41	البنية الكيميائية والفعالية البيولوجية التجريبية لمشتقات لحمض الكافتيك	الجدول (1-IV)
44	يمثل الواصفات الـ 14 المستخدمة لبناء نماذج QSAR	الجدول (2-IV)
50	مصفوفة الارتباط للنموذج 1	الجدول (3-IV)
50	مصفوفة الارتباط للنموذج 2	الجدول (4-IV)
51	معاملات التحقق من النماذج	الجدول (5-IV)
52	قيم الانشطة البيولوجية التجريبية و المتوقعة و المتبقية لمشتقات حمض الكافتيك	الجدول (6-IV)
56	عدد المخالفات لقواعد التشبه بالادوية	الجدول (7-IV)
59	تقييم الحرائك الدوائية Pharmacokinetics لمشتقات حمض الكافتيك	الجدول (8-IV)

قائمة المختصرات

Ab-initio : en anglais first principales.

PM3 : Parametric Method 3

B3LYP :Becke 3 Lee-Yang-Parr.

Et: L'énergie totale.

HF : Hartree-Fock

QSAR: Quantitative structure-activity relationships

MM: Molecular Mechanics

RLM : Multilinear Regression

MESP:Molecular Electrostatic surface Potential

SAR: Structure-activity relationships

Log P: Partition Coefficient

NHD : The Number Of Hydrogen Donors

NHA : The Number Of Hydrogen Acceptor

TPSA : Topological Polar Surface Area

ADME : Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion

LOO : Leave-One-Out

BBB : blood-brain barrier

HIA : human intestinal absorption

مقدمة عامة

الكيمياء الحاسوبية هي فرع من الكيمياء التي تستخدم محاكاة الحاسوب للمساعدة في حل المسائل الكيميائية ، و يطلق عليها أيضا مصطلح الكيمياء النظرية . [1]

تزامن ظهور الكيمياء النظرية أو الكيمياء الحاسوبية مع تطور ميكانيك الكم في أوائل القرن العشرين وزاد انتشارها و مكانتها مع التحسينات التي أجريت على تقنيات الحاسوب ، فهي أيضا عبارة عن مزيج بين علوم الحاسوب و علوم الكيمياء لمنح حلول عاجلة لحل المسائل التي يتعرض لها الكيميائي للحصول على أفضل النتائج بأكثر دقة [2] .

النمذجة الجزيئية هي علم يهتم بتطبيق الأسس النظرية و الرياضية في حل المسائل وهي إحدى تطبيقات ميكانيك الكم التي نستطيع من خلالها التنبؤ و إيجاد عدة خصائص مثل شكل و هندسة الجزيئات و طاقتها و بعض الخصائص الفيزيوكيميائية [3] .

المركبات الفينولية هي مركبات تتميز بنيتها الأساسية بوجود حلقة عطرية أو أكثر مرتبطة بعدة مجاميع هيدروكسيل فقد تتواجد المركبات الفينولية على شكل حر أو مرتبطة مع السكريات أو أسترات . و بإمكانها الارتباط مع مكونات الجدار الخلوي كعديدات السكريات و البروتينات .

من ضمن المركبات الفينولية هناك الأحماض الفينولية التي تحمل مجموعة كربوكسيل مثل حمض الكافئيك و الذي لديه عدة أنشطة بيولوجية في عدة مجالات ضرورية في الحياة .

يهدف عملنا إلي دراسة الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمشتقات حمض الكافئيك إلى ما توصل إليه من دراسات حول النمذجة الجزيئية للمركبات الكيميائية ،فما هو حمض الكافئيك ومشتقاته،وكيف تتم النمذجة الجزيئية و ما هي علاقة بنية_ كمية_فعالية (QSAR) .

ولأجل هذا قسمت دراستنا إلى جزئين:

الجزء النظري:

● الفصل الأول بعنوان عموميات حول حمض الكافئيك و مشتقاته وكان عبارة عن دراسة ببليوغرافية للمركب ومشتقاته حيث تطرقنا لطرق تحضيره وخواصه الفيزيوكيميائية وأيضا تم التطرق لفعالته الكيميائية والبيولوجية.

● الفصل الثاني اخذ عنوان النمذجة الجزيئية و QSAR كان أيضا عبارة عن دراسة ببليوغرافية للنمذجة الجزيئية ومختلف طرقها والبرامج المستعملة فيها.

الجزء التطبيقي

- الفصل الثالث كان بعنوان الخصائص البنيوية و الالكترونية لحمض الكافنيك وذكرنا فيه الأجهزة و البرامج المستعملة وطريقة العمل وحساب الطاقة و الدراسة البنيوية و الشحنة للنواة الأساسية لحمض الكافنيك .
- وأخيرا الفصل الرابع خصص لدراسة بناء نماذج QSAR بطريقة RML تربط بين الفعالية البيولوجية و الخصائص الفيزيوكيميائية للمركبات المدروسة وكذلك تقييم هذه النماذج من اجل الأنشطة البيولوجية بالإضافة إلى دراسة التشبه بالأدوية Drug-likeness والحراكية الدوائية ل16 مشتقا من حمض الكافنيك.

قائمة المراجع

- [1]. AtilaZabo, Nil Ise Ostelonde " كيمياء الكم الحديثة :مقدمة في نظرية الهيكل الالكتروني المتقدمة " منشورات دوفر المتقدمة (1996).
- [2] Klein, J. E. M. N.; Taylor, R. J. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6821-6841.
- [3] Dalal HARKATI.; Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique, thèse de doctorat, université de Mohamed Khider Biskra,2013,pp1,28-29,35,37;40-41-42-43.

الجزء النظري

الفصل الأول:

عموميات حول حمض

I-1- تمهيد

المركبات الفينولية هي عبارة عن مستقبلات ثانوية نباتية ، تتميز بنيتها الأساسية بوجود حلقة عطرية أو أكثر مرتبطة بعدة مجاميع هيدروكسيل . فقد تتواجد المركبات الفينولية على شكل حر أو مرتبطة مع سكريات أو أسترات أو مبلمرة ، و بامكانها الإرتباط مع مكونات الجدار الخلوي كعديدات السكريات و البروتينات . [1]

تنقسم المركبات الفينولية حسب بنيتها الأساسية إلى عدة أقسام : الفينولات البسيطة ، الأحماض الفينولية و الفلافونيدات و xanthone ومن بين هذه الأقسام تعتبر الأحماض الفينولية و الفلافونيدات الأكثر انتشارا . [2]

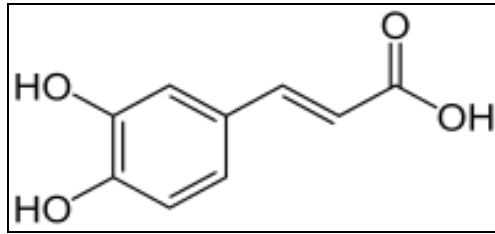
الأحماض الفينولية هي عبارة عن مركبات فينولية تنقسم إلى قسمين رئيسين : أحماض فينولية مشتقة من حمض cinnamic ذات هيكل كربوني (C1-C6) و أحماض فينولية مشتقة من حمض benzoic ذات هيكل كربوني (C3-C6) ، و تتواجد في الخضر و الفواكه خاصة في البذور و القشور . كما تظهر الأحماض الفينولية على شكل مرتبط مع سكريات أو أسترات و يمكن أن تتحول إلى شكل حر بإماهتها بواسطة الأحماض أو القواعد أو الإنزيمات [3].

من بين الأحماض الفينولية نختص بالذكر الآن حمض الكافيك .

I-2- تعريف حمض الكافيك :

حمض الكافيك هو حمض فينولي يحمل مجموعتي هيدروكسيل في الموقع الثالث و الرابع في الحلقة العطرية [4] تصنعه جميع أنواع النباتات وهو موجود في الأطعمة مثل القهوة و النبيذ و الشاي و الأدوية الشعبية مثل البروبوليس [5] لديه هو ومشتقاته نشاط مضاد للأكسدة و مضاد للميكروبات و مضاد للسرطان [6].

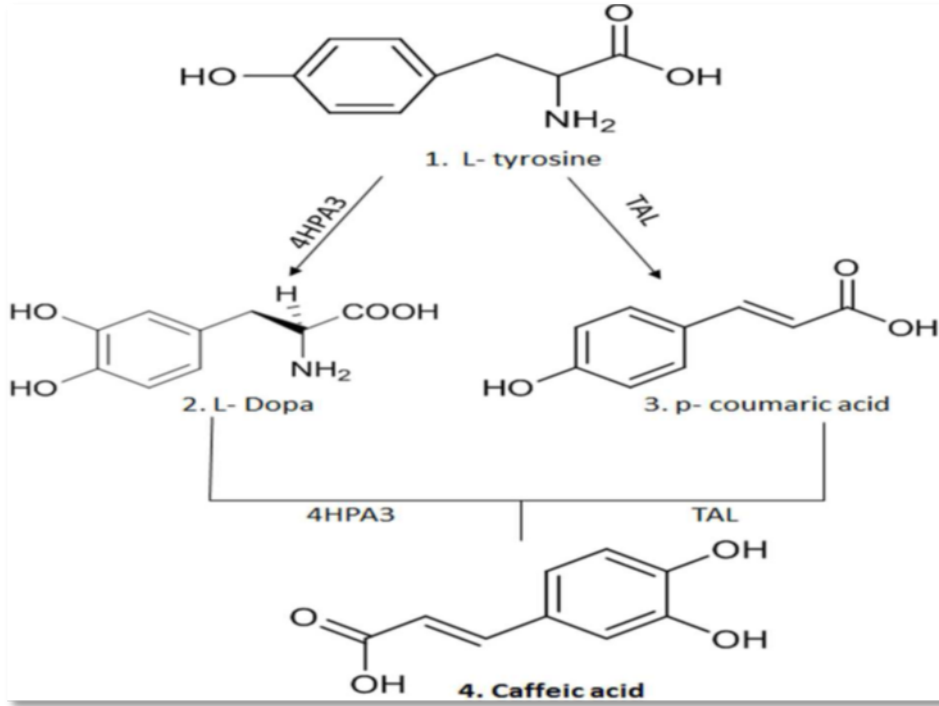
صيغته الكيميائية العامة هي كما يلي :



الشكل (1) : الصيغة العامة لحمض الكافيك [7]

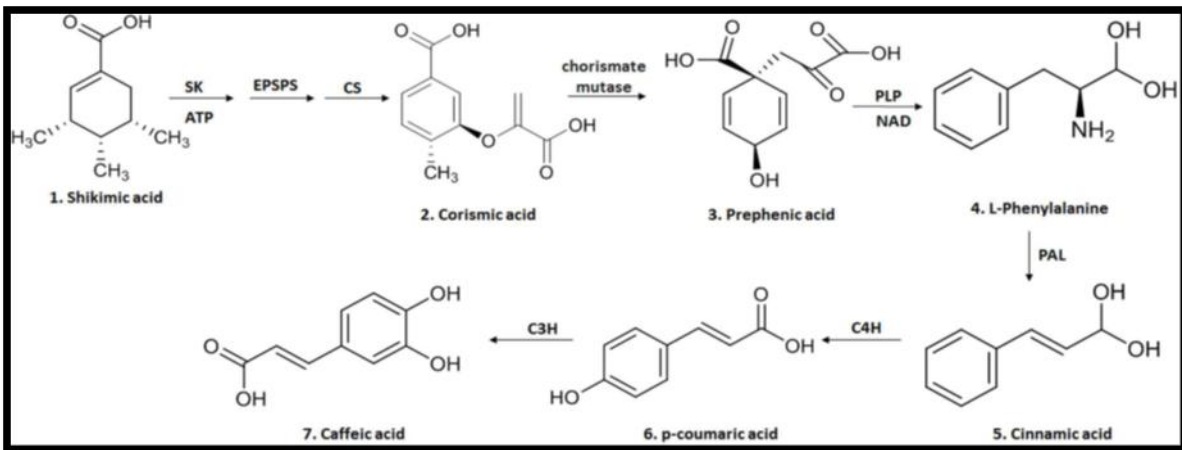
3-I- آلية تحضير حمض الكافيك :

3-I-1- آلية تحضير حمض الكافيك انطلاقا من L-tyrosine [8]



الشكل (2): آلية تحضير حمض الكافيك انطلاقا من L-tyrosine

3-I-2- آلية تحضير حمض الكافيك انطلاقا من 1.Shikimic acid [9]



الشكل (3): آلية تحضير حمض الكافيك انطلاقا من Shikimic acid

I-4- الخصائص الفيزيوكيميائية لحمض الكافئيك :

تم وصف التأثير الدفاعي لحمض الكافئيك على جسم الإنسان بسبب وظائفه المضادة للأكسدة ،التي اعتمدت على التركيب الكيميائي [10]. و ذلك لأن وظائفه المضادة للأكسدة ترتبط بوجود مجموعتي هيدروكسيل في الحلقة العطرية [11].

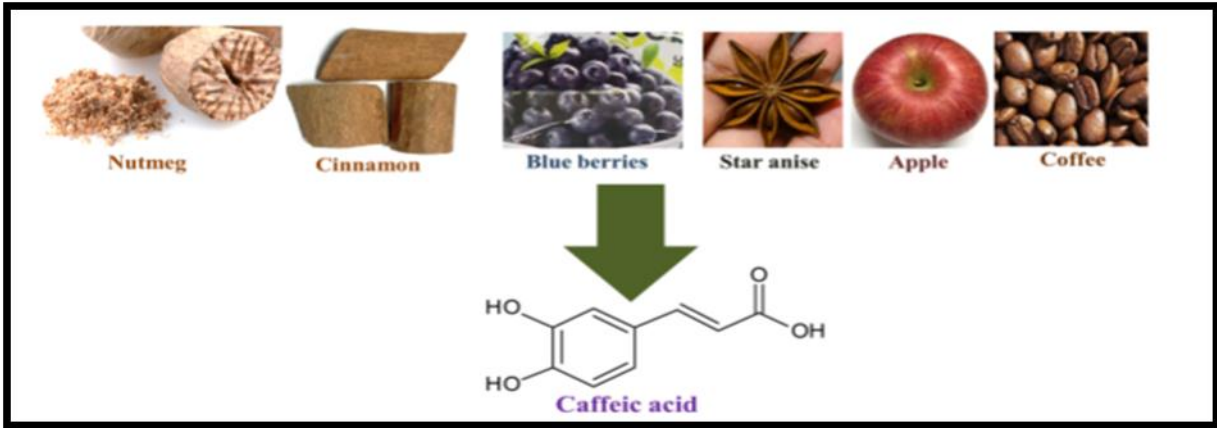
خصائص حمض الكافئيك تجعله عامل فعال في تقليل المعادن لأنه عرضة للأكسدة الذاتية و الأكسدة بواسطة العوامل البيولوجية [12].

كيميائيا ، هو سيناميك حامض يتكون هيكله الكيميائي من حلقة فينيل مع مجموعات الهيدروكسيل في المركزين الثالث و الرابع حيث بنيته تضيف خصائص مضادة للسرطان [13].

حمض الكافئيك غير قابل للذوبان في ماء بارد و قابل للذوبان بدرجة عالية في الماء الساخن و الكحول البارد [14].

I-5- مصادره الطبيعية :

حمض الكافئيك (4,3-dihydroxy acidciamic) هو مركب فينولي ناتج عن التمثيل الغذائي الثانوي للنبات ، موجود في العديد من المحاصيل النباتية مثل الفواكه و النبيذ و القهوة و الزيتون و البقوليات [15].
حمض الكافئيك موجود في البلورات الصفراء التي تتحول إلى محلول قلوي من الأصفر إلى البرتقالي [16].



الشكل (4): مخطط يمثل مصادر حمض الكافئيك

يتواجد حمض الكافئيك على أشكال مختلفة مثل monomeric , dimeric , trimeric ، و مشتقات قليلة التسييمات لأسترات السكر ، و الأسترات العضوية و الجليكوسيدات و الأميدات أيضا . [17]

I-6- الأنشطة البيولوجية لحمض الكافيك و مشتقاته :

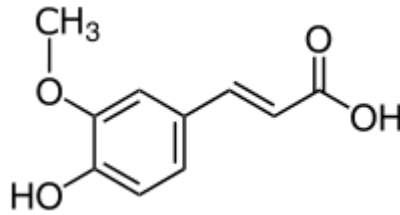
حمض الكافيك هو مركب متعدد الاستخدامات وله أنشطة بيولوجية متعددة تؤثر على صحة الإنسان حيث يعمل كمضادات للأكسدة ،مضاد للسرطان ومضاد للالتهابات كذلك مضاد للجراثيم والبكتيريا

I-6-1- الفعالية المضادة للأكسدة :

يعتبر الاستقرار و فترة الصلاحية من القضايا الرئيسية في المنتجات الغذائية ، يمكن التغلب على هذه المشكلات عن طريق إضافة عنصر طبيعي مضاد للأكسدة مثل الأحماض الفينولية .

مضادات الأكسدة الفينولية الطبيعية بما في ذلك الكافيك و الفيروليك اكتسبت اهتماما ملحوظا كعامل وقائي تم استخدامه أيضا في منتجات العناية بالبشرة بسبب نشاطها المضاد للأكسدة .

اكتشف Dragoum,M و Kyselka,J وآخرون [18] أن حمض الفيروليك (أحد مشتقات حمض الكافيك) هو له نشاط كبير مضاد للأكسدة .



الشكل (5) : الصيغة العامة لحمض الفيروليك

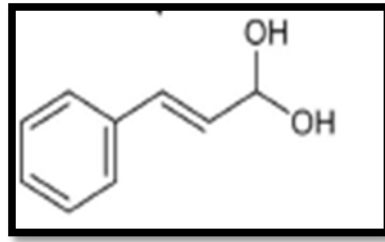
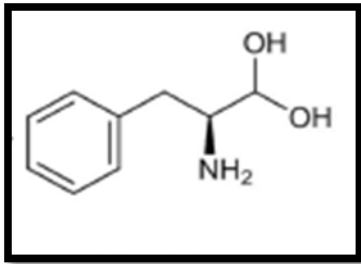


الشكل 6 : أشكال تواجد حمض الفيروليك

I-6-2- الفعالية المضادة لمرض السرطان :

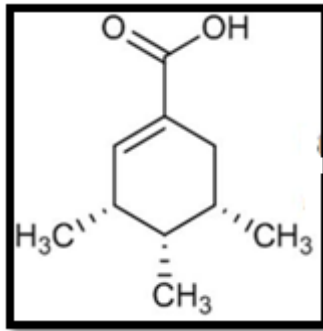
حمض الكافيك له تأثيره المضاد للسرطان في العديد من السرطانات البشرية مما أدى تحليلها إلى نتائج جيدة من أجل فعالية حمض الكافيك وقواها العلاجية تشرحه العديد من الدراسات التأثير المثبط في حمض الكافيك على هجرة الخلايا وغزوها ،مع نشاط محتمل في تقليل النقائل في الخلايا السرطانية كسرطان الثدي وسرطان الكبد ،

مما يبدو أن هذه الأخيرة تفضل عملها في سرطان الكبد حيث أثبتت الدراسات في المختبر وفي الجسم الحي بالفعل أداءها من خلال العديد من آليات العمل في مكافحة هذا المرض مثل موت الخلايا المبرمج عن طريق تحريض مسار TRAIH وتفعيل إنزيم CASPAS، فقدان التكامل وإزالة الاستقطاب من المبتوكندريا.....، هذا ما توصل إليه العالم Dilcharo وآخرون. كما توصل أيضا العالم Lee وآخرون إلى منع عمل (ROS)، تكوين الأوعية prooxidant، قمع MMP-2 و MMP-9 نشاطا جيدا، فان هذه الآليات والمعايير تباينت بشكل جيد في الدراسات المخبرية والحيوية ويظهر هذا في المركبات الثلاثة التالية : (1)phenylalanin، (2)Cinamicacid و (3)Shikimicacid [19].



(2)Cinamicacid

(1)phenylalanin,



(3)Shikimicacid

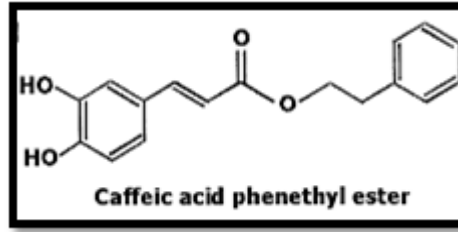
I- 6 - 3- الفعالية المضادة للميكروبات :

يتم اختيار حمض الكافثيك كدعامة لابتكار الأدوية المضادة للميكروبات الجديدة باستخدام هيكل نشاط مضاد لهذه الميكروبات حسب دراسات العلاقات (SAR) .

تم فحص الأدوية المضادة للميكروبات المحتملة باستخدام التركيب الكيميائي لمضادات الميكروبات الجينية. تظهر مشتقات حمض الكافثيك المصنعة حاليا على شكل مضادات جرثومية محتملة النشاط تجاه أنواع مختلفة من مسببات الأمراض .

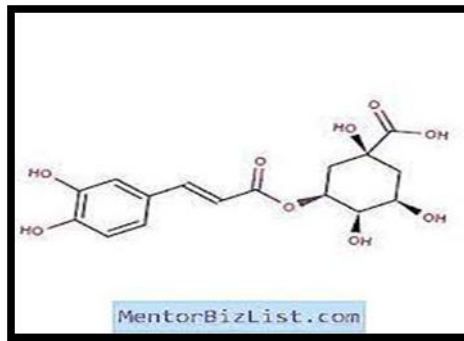
ذكرت عدة دراسات في الآونة الأخيرة أن التأثير المحتمل المضاد للفيروسات لحمض الكافثيك و مشتقاته تجاه COVID-19 ، على الرغم من عدم وجود الدليل المتاح .

(Caffeic Acid Phenethyl Ester) CAPE هو أحد مشتقات حمض الكافئيك يعمل كمضاد لالتهاب فيروس الكبد هيث يمنع تكاثر فيروس التهاب الكبد الوبائي (HCV) [20].



مشتقات المؤسرة مع أشكال أخرى حمض الكافئيك أظهرت إمكانات مضادات الميكروبات تجاه الفطريات و البكتيريا و الفيروسات مسببات الأمراض .

التواجد الواسع لحمض الكلوروجينيك في المواد المتنوعة (مثل حبوب البن و أوراق الشاي و التفاح و العنب وما الى ذلك) [21] وتم استغلالها لعدة أنشطة بيولوجية مثل مضادات الأكسدة ، و مضادات الالتهابات ، و مضادات الجراثيم . مضاد للفيروسات ، مضاد للفطريات و وقائي كيميائي .



الشكل (7): شكل تواجد حمض الكلوروجينيك

- [1] Atmani ,D , Benboubetra , M , Harrison , R. (2004) Goat's milk xanthine oxidoreductase is grossly deficient in molybdenum . *Jornal of Dairy Research* 71,7-13 .
- [2] Agbor, G A . ,Kuate , D., Oben , J.E(2007).Medicinal plants can be good source of antioxidants :case study in Camerroun Pakistan *Jornal of Biological Sciences* 10,537-544
- [3] Anzad Hossain , M,Shal . M.D.(2011) A . Study on the total phenols content and antioxidant activity of essential oil and different solvent extracts of endemic plant *Merremiaborneensis* .*Arabian Jornal of Chemistry* 08,66-71 .
- [4] Yang D, Huang Z, jinW,Xia,Jia Q, Yang Z , et al . DNA Methylation : A New Regulation of Phenolic Acids Biosynthesis in *Salvia Miltiorrhiza* . *Ind Groups Prod* (2018)124:402-11.doi:10,1016/j.indcrop . 2018.07.046.
- [5] AyegulO.Global epidemiology of hapato –cellular carcinoma :an emphasis on demographic and regional varianility . *Clin Liver Dis* . (2017)19:223-38 doi 10.1016/j.cld.2015.01.001
- [6] Magnani C ,Issac VLB, Correa MA, Salgado HRN Caffeic acid : a review of its potential use in medication and cosmetics *Anal Methods* .(2014)6:3203-10.doi: 10.1039/C3AY41807C .
- [7] Siddharth J ,Sharma MP .Modeling and analysis of oxidation and thermal stability of biodiesel . *Int J Energy Sci* 2011;1:93-8 .
- [8] Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species . *Biochem J*(2008)417:1-13.doi:10.1042/bj20081286.
- [9] AbdelwahabTs, Abbdelhamed RE ,Ali EN , Mansour NA, Abdalla MS .Evaluation of Silver Nanoparticles Caffeic Acid Complex Compound as New potential Therapeutic Agent Against Cancer Incidence in Mice . *Asian Pac J Cancer Prev* (2021) 22(10):3189-201. doi: 10.31557/APJCP. 2021.22.10.3189
- [10] Zhang P, Tang Y,LiN-G,Zhu Y , Duan J-A.

- Bioactivity and Chemical Synthesis of Caffeic Acid Phenethyl Ester and Its Derivation . *Molecules* (2014)19(10):16458–76.doi:10.3390/molecules 191016458
- [11] Yakoyama T, Kosaka Y, Mizuguchi M .Inhibitory Activities of Propolis and Its Promising Component , Caffeic Acid Phenethyl Ester , Against Amyloidogenesis of Human Transthyretin . *J Med Chem* (2014) 57(21):8928–35.doi:10.1021/jm500997m
- [12] Genaro-Mattos TC, Mauricio AQ, Rettori D , Alonso A, Hermes-Lima M. Antioxidant Activity of Caffeic Acid Against Iron-Induced Free Radical Generation–A Chemical Approach . *PloS One* (2015) 10(6):e129963. doi:10.1371/journal.pone.0129963 .
- [13] Kim J , Soh SY, Bae H, Nam S–Y.Antioxidant and Phenolic Contents in Potatoes (*Solanum Tuberosum* L) and Micropropagated Potatoes . *ApplBiolChem* (2019)62 (1):1–9. doi: 10.1186/s13765-019-0422-8
- [14] Mulat, M.;Khan, F.;Muluneh , G.; Pandita, A.Phytochemical Profil and Antimicrobial Effects of Different Medicinal Plant:Current Knowledge and Future Perspectives .*Curr .Tradit .Med.*2020,6(1),24–42
- [15] Stojkovic,D.;petrovic , J.;Sokovic,M.;Galmoclija,J.;Kukic–Markovic, J.; Petrovic, S. In situ antioxidant and antimicrobial activities of naturally occurring caffeic acid ,p-coumaric acid and rutin, using food systems . *J. Sci. Food Agric* .2013, 93(13),3205–3208
- [16] Katuwavila, N. P.; Perera ,A. D. L. C.; Karunaratne , V.; Amaratunga G. A. J.; Karunaratne,D.N. Improved Delivery of Caffeic Acid through Liposomal Encapsulation . *J. Nanomater* .2016,2016,89
- [17] Espindola, K. M. M.; Ferreira , R. G.; Narvaez , H. E. M.; Silva Rosario , A.C.R.;da Silva, A.H.M.; Silva, A. G. B.; Vieira, A.P.O.; Monteiro ,M. C. Chemical and Pharmacological Aspects of Caffeic Acid and Its Activity in Hepatocarcinoma . *Front. Oncol.*2019,9,541.

-
- [18] Soares DG, Andrezza AC, Salvador M. Avaliação De Compotose Com AtividadeAntioxidanteEmCélulas Da Levedura Saccharomyces Cerevisiae. Rev Bras Cienc Farm (2005)40:95-100.doi10.1590/S1516-93322005000100011
- [19] Chemical and PharmacologicalAspects of Caffeic Acid and ItsActivityinHepatocarcinom,KaioMurilo Monteiro Espíndola¹, RoseaneGuimarães Ferreira², Luis Eduardo Mosquera Narvaez ³, Amanda Caroline Rocha Silva Rosario³, Agnes Hanna Machado da Silva³, Ana Gabrielle Bispo Silva³, Ana Paula Oliveira Vieira³ and Marta Chagas Monteiro^{3*},P(9-10),edited by HuiziJin, Shanghai Jiao Tong University, China, 21 June 2019
- [20] Shen, H.; Yamashita, A.,Nakakoshi,M.;Yokoe, H.; Sudo, M.;Kasai, H.; Tanaka, T.;Fujimoto, Y.; Ikeda, M.; Kato, N.; Sakamoto,N.;Shindo,H.; Maekawa, S.; Enomoto, N.; Tsubuki, M.; Morrishi, K. Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester derivative on replication of hepatitis C virus. PLoS One 2013,8(12), No. e82299
- [21] Volez, J. J.; Alvear, M.; Salazar, L. A. Antimicrobial and Antibiofilm Activity against Streptococcus mutans of Individual and Mixtures of the Main Polyphenolic Compounds Found in Chilean Propolis. BioMed Res. Int. 2019, 2019, 7602343.

الفصل الثاني:

النمذجة الجزيئية و

II-1-تمهيد:

الكيمياء الحاسوبية هي فرع من الكيمياء التي تستخدم محاكاة الحاسوب للمساعدة في حل المسائل الكيميائية . كما هو معروف في كيمياء الكم ، لا نستطيع أبدا حل معادلة شرودنجر بشكل دقيق وصحيح للأنظمة الكيميائية (مثل الذرات و الجزيئات) التي تحوي على أكثر من الكترون واحد . وبالتالي تهدف الطرق المستخدمة في الكيمياء الحاسوبية ، وهي امتداد مهم للكيمياء النظرية إلى استخدام تقريبات رياضية فعالة لحل مسائل الكيمياء المختلفة من أجل حساب خصائص عديدة ومهمة للجزيئات مثل الطاقة الكلية ، العزم ثنائي القطب ، الترددات الاهتزازية ، التفاعلية الكيميائية ، وغيرها من الخصائص الكيميائية والفيزيائية .

حيث سمح تطوير تقنيات النمذجة الجديدة تنفيذ العديد من طرق QSAR (العلاقات الكمية بين البنية والفعالية)، يعتمد معظمها على إيجاد علاقة بين مجموعة من الأرقام الحقيقية تسمى الواصفات الجزيئية، والخصائص أو النشاط الذي نريد توقعه، حيث تتيح هذه الأساليب إمكانية تبرير البيانات التجريبية المتاحة والتنبؤ بأنشطة المركبات أو المركبات الجديدة التي لا تتوفر بيانات تجريبية عنها .

II-2-تعريف النمذجة الجزيئية:

النمذجة الجزيئية هي تطبيق للطرق النظرية والحسابية لحل المشكلات التي تترتب عن التركيب الجزيئي والتفاعل الكيميائي [1]. قد تكون هذه الأساليب بسيطة نسبياً وتستخدم بوقت قصير وأسرع ، أو معقدة وتحتاج مئات الساعات من وقت الكمبيوتر. علاوة على ذلك ، غالباً ما تستخدم هذه الأساليب وسائل إنفوجرافيك (مخططات معلوماتية بيانية) معقدة للغاية والتي تسهل بشكل كبير تحويل كميات رائعة من الأرقام إلى عدد قليل من التمثيلات الرسومية التي يمكن تفسيرها بسهولة [2].

تنقسم طرق النمذجة الجزيئية إلى ثلاثة أنواع رئيسية وهي:

- حسابات ميكانيك الكم التي تعتمد على الترتيب الإلكتروني (Ab-initio)
- الحسابات المعتمدة على الطرائق نصف تجريبية
- الحسابات التجريبية " الميكانيك الجزيئية.

II -3- أساسيات ميكانيكا الكم:

تهدف طرق النمذجة القائمة على ميكانيكا الكم [3] إلى وصف النظام من خلال دالة موجية يمكن تحديدها نظريًا عن طريق حل معادلة شرودنغر [4]. هذه الأخيرة مرتبطة بالحالات الثابتة للنظام الجزيئي والطاقات المرتبطة بها إلى عامل هاميلتوني ووظيفتها الموجية.

II -3-1- معادلة شرودنغر Schrödinger:

تعتبر معادلة شرودنغر Schrödinger بداية انطلاق لأي نظام في ميكانيكا الكم، والنموذج الكامل للمعادلة المتعلقة بالزمن والمعادلة التي لا تعتمد على الزمن هي المعادلتين (01) و(03) على التوالي [5] [6] [7]:

$$\frac{\partial \Psi}{\partial t} = -\frac{i}{\hbar} \hat{H} \Psi(01)$$

في هذه المعادلة تعني Ψ دالة موجية تصف النظام الكومومي (نظام صغري مثل حجم الذرة).

\hbar : ثابت بلانك المخفض.

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

و المعادلة (02) هي معادلة شرودنجر المعتمدة على الزمن في حالة جسيم يتحرك حركة توافقية تحت تأثير مجال [8]:

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

حيث أن:

m : كتلة الجسيم V : تأثير حقل خارجي.

\hbar : ثابت بلانك مقسوم على 2π t : الزمن

$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$ $r = xi+yj+zk$. حيث المتجه r

هذه المعادلة متكونة من جزئين : الجزء الأول $\frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2$ وهو يمثل مؤثر طاقة الحركة للجسيم، والجزء الثاني $V(\mathbf{r},t)$ وهو يمثل مؤثر الطاقة الكامنة للجسيم في المجال التوافقي . وهذا الأخير يعبر عنه بالدالة $V(\mathbf{r},t)$ التي تعتمد على الزمن t ، والمكان \mathbf{r} .

تتعامل معادلة شرودنجر مع أي جسيم متحرك في مجال نواة مشحونة على هيئة دالة موجية $\Psi(\mathbf{r},t)$ التي بدورها تعتمد على الزمن والموقع، حيث يعطي حل المعادلة صفات الجسيم وما يمكن له أن يمتلك من طاقة .

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

يؤثر معامل هاميلتون على الدالة الموجية Ψ فتكون النتيجة متناسبة طردياً مع نفس الدالة الموجية، وفي هذه الحالة تكون Ψ حالة مستقرة، حيث E ثابت التناسب طاقة الحالة Ψ . ولحل هذه المعادلة يجب إيجاد قيمة كل من E و Ψ .

في الحالة العامة للأنظمة ذات الأهمية الكيميائية ، والتي غالباً ما تكون متعددة الذرات ومتعددة إلكترونية ، لا يمكن حل هذه المعادلة تحليلياً. لذلك تم اقتراح تقديرات تقريبية.

II-3-2- تقريب بورن -أوبنهايمر (Born-Oppenheimer):

يثبت تقريب بورن-أوبنهايمر [9] أن الاختلاف الكبير في الكتلة وبالتالي السرعة الموجودة بين النوى والإلكترونات يعني أنه يمكن دراسة حركتهما بشكل منفصل. يمكننا بعد ذلك النظر في سلوك الإلكترونات في الجزيء بافتراض أن النوى تشغل مواقع ثابتة في الفضاء. هذا يؤدي إلى "معادلة شرودنجر الإلكترونية".

$$\hat{H}^{elec}\Psi^{elec} = E^{eff}\Psi^{elec} \quad (04)$$

يمكن استخدام تقريب بورن-أوبنهايمر لإيجاد المؤثر هاميلتون الالكترونات، والذي يهمل الطاقة الحركية للنواة، وذلك وفق المعادلة التالية:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 + \sum_I \sum_{J<I} \frac{Z_I Z_J e^2}{r_{IJ}} - \sum_I \sum_i \frac{Z_I e^2}{r_{iI}} + \sum_j \sum_{i>j} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (05)$$

وحل هذه المعادلة ينتج عنه حل للدالة E^{eff} (دالة الكمون النووي) التي تعتمد على التنسيق النووي ووصف أسطح الطاقة الكامنة للنظام.

II -4- طرق ميكانيكا الكم:

II -1-4- طريقة الحل الشامل (Ab-initio):

تأخذ حسابات ab-initio في الاعتبار تفاعلات الجسيمات فقط ؛ ونظرًا لأن النوى أثقل من الإلكترونات ، فإننا نتعامل مع حركاتها بشكل منفصل ، بمعنى آخر عندما نفكر في حركة الإلكترون فإننا نعتبر أن النواة في حالة ثابتة أو أنها لا تتحرك (وفقًا لتقريب بورن - أوبنهايمر) يفترض أن النوى ثابتة بالنسبة للإلكترونات ذات السرعات العالية جدًا ، لذلك نتعامل مع هذا النظام الإلكتروني.

يتم تحديد حركة النوى من خلال القوى المتولدة أثناء تحقيق التوازن بين نظام الإلكترونات وتوزيع معين للنواة ، وهذا يمثل العنصر الرئيسي الذي يسمح بدراسة ab-initio [10].

لتحسين وتدقيق طرق الحساب و الوصول إلى نتائج أكثر دقة في إيجاد قيمة الطاقة أو الشكل الفراغي الأنسب للجزيء تم تطوير عدد من النظريات والطرق التي تقوم على طريقة هارترى- فوك ومن بين هذه الطرق نذكر [11][12]:

- GVB: The generalized Valence Bond Method.

طريقة رابطة التكافؤ المعممة (GVB) هي طريقة مصغرة من MCSCF حيث تعتمد على زوج من المدارات لكل رابطة جزيئية.

- CI: Configuration Interaction.

من الممكن أن تنشأ دالة موجات CI وتبدأ بحسابات MCSCF بدلا من وظيفة الموجات الديكامترية تكون هذه الطريقة مكلفة للغاية من حيث الموارد الحاسوبية.

- MCSCF: Multi-Configuration Self-Consistent Field.

في هذه الطريقة تتم عملية تحسين المدارات للاستخدام مع الدالة موجية متعددة، تكون أكثر دقة مقارنة بحسابات CI، كما تستخدم للتنبؤ بطاقة الترابط.

بالإضافة

إلى بعض الطرق الأخرى التي يعبر عنها بأساليب الحسابات المترابطة التي تسبب تحسين الطاقات

الحسابية و الهندسة الجزيئية بالنسبة للجزيئات العضوية كنظرية الكتلة المتقاربة CC:

Coupled Cluster (MPn: Müller–Plesset Perturbation Theory) وطريقة (Theory)

حيث تمثل n ترتيب التصحيح.

II -4-2- نظرية الكثافة الوظيفية (DFT):

تم تطوير قواعد نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) في عام 1927 من قبل توماس وفيرمي اللذين قاما بحساب طاقة الذرة من خلال تمثيل طاقتها الحركية كدالة لكثافة الإلكترون [13].

يتم وصف الحالة الأساسية لهذا النظام من خلال الدالة الموجية $\Psi_0(r_1, r_2, r_3 \dots r_n)$ وهذه الأخيرة تتوافق مع كثافة إلكترون واحدة (r) . يتم تحديد هذه الدالة الموجية والطاقة $0E$ المرتبطة بها عن طريق التقليل من الطاقة الإجمالية للنظام. يتم بعد ذلك تحديد الجهد الخارجي $V_{ext}(r)$ الذي تم إنشاؤه بواسطة النوى N للنظام وبالتالي إصلاح الهاملتوني. إذن فإن عدد الإلكترونات n و الجهد $V_{ext}(r)$ يحددان جميع خصائص الحالة الأساسية [14].

الطريقة DFT لها القدرة على تحديد الخصائص الجزيئية الهندسية بدقة عالية ، وطاقات الروابط ، وأنواع الطيف المختلفة للجزيئات المعقدة مثل مركبات التنسيق [15].

II -5- الطرق نصف التجريبية:

الطريقة نصف التجريبية هي بشكل عام ، تكون جميع الطرق المذكورة سابقا دقيقة جدًا لعائلات معينة من المنتجات القريبة من تلك المستخدمة في تحديد معاملات الطرق نصف التجريبية التي تأخذ في الاعتبار إلكترونات طبقة التكافؤ فقط. يتم تضمين الإلكترونات من الطبقات الداخلية في النواة. من بين الطرق نصف التجريبية نذكر:

- MNDO: Modified Neglect of Diatomic Overlap.[16]
- ZINDO: Zener's Intermediate Neglect of Differential Overlap[17]

- INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap.[18]
- SAM1:Semi-Ab-Initio Model 1[19]
- AM1:Austin Model 1.[20]

الطرق التجريبية II-6-3 PM3 (Parametric Method 3) :

الطرق التجريبية هي طرق الميكانيكا الجزيئية التي تعتمد على مفاهيم من الميكانيكا الكلاسيكية حيث يتم دمج الذرات وإلكتروناتها في مجموعة من نقاط المواد. تعمل هذه الأخيرة على بعضها البعض عبر جهد تجريبي ، يُعرف أيضاً باسم مجال القوة ، والذي يعتمد فقط على الموقع النسبي للذرات في الفضاء. وبالتالي فإن تمثيل الجزيء داخل الكمبيوتر يتكون من مجموعة من الإحداثيات الذرية ، وقائمة بالروابط الكيميائية ومجموعة من الوظائف والمعلومات التي تشكل جهد التفاعل. تتكون الإمكانيات التجريبية التي تحدد الطاقة التوافقية للجزيء من نوعين من المصطلحات التي تمثل على التوالي التفاعلات بين الذرات المترابطة (طول الرابطة ، وزاوية التكافؤ ، والزاوية ثنائية السطح) والذرات غير المقيدة (فان دير فال ، الكهروستاتيكي) [21].

II-6-1- طرق الميكانيكا الجزيئية:

أخذت الميكانيكا الجزيئية (MM) في الحسبان التركيب الإلكتروني بشكل ضمني فقط ، حيث يتم تمثيل الذرات بواسطة كرات ذات كتل وأنصاف أقطار مختلفة تمتلك شحنة ، وتوصف الروابط بأنها نوابض ذات ثوابت قوة مختلفة. يمكن الحصول على هذه الأحمال وثوابت القوة بوسائل مختلفة (البيانات البلورية أو التحليل الطيفي الاهتزازي (Calcul ab-initio) ويتم احتواؤها في مجال القوة. يمثل الأخير جميع المعلومات المستخدمة لحساب الطاقة الكامنة للنظام.

تسمح الميكانيكا الجزيئية بحساب طاقة التفاعل للنظام بناءً على مواضع النوى وحدها ، وبالتالي تجاهل حركة الإلكترونات حيث يتم استخدام تقريب Born-Oppenheimer ، ومع ذلك لم يعد يتم وصف حركة النوى من قبل هاملتون الكم كما هو الحال في ميكانيكا الكم ، ولكن من خلال أوصاف الميكانيكا الكلاسيكية [22]

لتحديد مساهمة كل منها في التفاعلات يمكن نمذجة دالة الكمون التي تعطي الطاقة للتفاعل مثل دالة المسافة، الزاوية أو الشحنة .



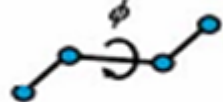
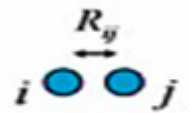
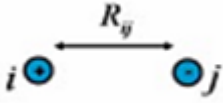
يعبر عن الطاقة الفراغية الكلية بمجموع طاقات التفاعل كما توضحه المعادلة التالية:

$$E_{(\text{steric energy})} = E_{\text{str}} + E_{\text{bend}} + E_{\text{tor}} + E_{\text{VDW}} + E_{(\text{qq})}$$

بحيث: E_{str} طاقة استطالة الرابطة، E_{bend} طاقة الانحناء، E_{tor} طاقة الالتواء، E_{VDW} طاقة فاندر فالس، $E_{(\text{qq})}$ الطاقة الكهربائية الساكنة.

و عبارة كل طاقة كمايلي:

الجدول (II-1) عبارات طاقات التفاعل

$E_{\text{str}} = \sum_{\text{bonds}} k_r (r - r_{\text{eq}})^2$	
$E_{\text{bend}} = \sum_{\text{bonds}} k_\theta (\theta - \theta_{\text{eq}})^2$	
$E_{\text{tor}} = \sum_{\text{bonds}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\Phi - \gamma)]$	
$E_{\text{VDW}} = \sum_{i < j} \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6}$	
$E_{\text{qq}} = \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}}$	

II-6-2- أنواع طرق الميكانيكا الجزيئية:

تختلف طرائق الميكانيكا الجزيئية باختلاف حقول القوة، فحقول القوة هو عبارة عن مجموعة من المعاملات و المعادلات التي تصف الذرات و العلاقة فيما بينها (تصف أنواع التأثير المتبادل بين الذرات)، و بالتالي تم تطوير الكثير من هذه الطرائق و منها التالي [23]:

- AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement.
- CHARMM: Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics.
- OPLS: optimized potential for liquid simulations.

- MMFF: Merck Molecular Force Field .
- UFF: Universal Force Field.
- Dreiding: The Dreiding force field.

II - 7- تطبيقات الكيمياء الحاسوبية:

تعتمد النمذجة الجزيئية على المعرفة الدقيقة للكيمياء الفراغية للروابط الذرية داخل الجزيئات: طول الروابط التساهمية وزوايا التكافؤ وزوايا ثنائية الأضلاع وأنصاف أقطار الذرات. كما أنه يقوم بحسابات القوة على الذرات ، ويضع نماذج لتوزيع الإلكترونات والشحنات الجزيئية ، والقوى الكهروستاتيكية.

إن حساب القوى التي تمارس على ذرات الجزيء أو بين ذرات عدة جزيئات يجعل من الممكن تحديد المركبات المستقرة المقابلة للحد الأدنى من الطاقة ، وهذا هو مجال الميكانيكا الجزيئية. وهذا يجعل من الممكن أيضاً التنبؤ بالتفاعلات الإيجابية بين الجزيئات وتنفيذ التصميم العقلاني للأدوية. تهتم النمذجة الجزيئية أخيراً بالعرض المرئي للجزيئات والمحاكاة ثلاثية الأبعاد ، وهذا هو مجال الرسومات الجزيئية [24].

II - 7-1- البنية الجزيئية Molecule structure :

من خلال معرفة الحالة الانتقالية وطاقة المواد الداخلة والخارجة يمكن إيجاد البنية الجزيئية الفراغية عند نقاط الاتزان مما أدى ذلك إلى توقع سرعة التفاعلات الحاصلة.

II - 7-2- الفعالية الكيميائية Chemical Reactivity :

ساعدت اكتشاف الكيمياء الحاسوبية مدى فعالية التفاعل من خلال معرفة مواقع الإلكترونات في الجزيء بالإضافة إلى إمكانية معرفة أماكن مواقع المحبة للنوى و مواقع المحبة للإلكترونات مع إمكانية حساب شحنات الذرات المنفردة، حساب العزم القطبي (أو العزم متعدد الأقطاب) بالإضافة إلى الخصائص الطاقة الحرارية مثل طاقة جيبسوالانتالبية.

II - 7-3- المطيافيات:

يمكن توقع حساب مطيافيات مختلفة للمركبات المجهولة والجديدة وخاصة UV, RMN, IR, RAMAN [25,26].

QSAR -8 - II

1-8-II - تعريف QSAR :

تعتمد طرق QSAR على افتراض أن نشاط أو خاصية المركب الكيميائي مرتبطة بهيكله ، وبشكل أكثر تحديداً يؤكد هذا النهج أن نشاط وتركيب المركب الكيميائي مرتبطان بخوارزمية رياضية معينة [25]، إذن فإن QSAR نموذج رياضي يربط بين النشاط البيولوجي ومجموعة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية تسمى بالواصفات لأنها تصف التركيب الجزيئي للمركبات التي تم فحصها [27] ، ويمكن التعبير عن المصطلح العام QSAR على النحو التالي:

$$(الواصفات) = f \text{ النشاط البيولوجي}$$

2-8-II - تطبيقات QSAR :

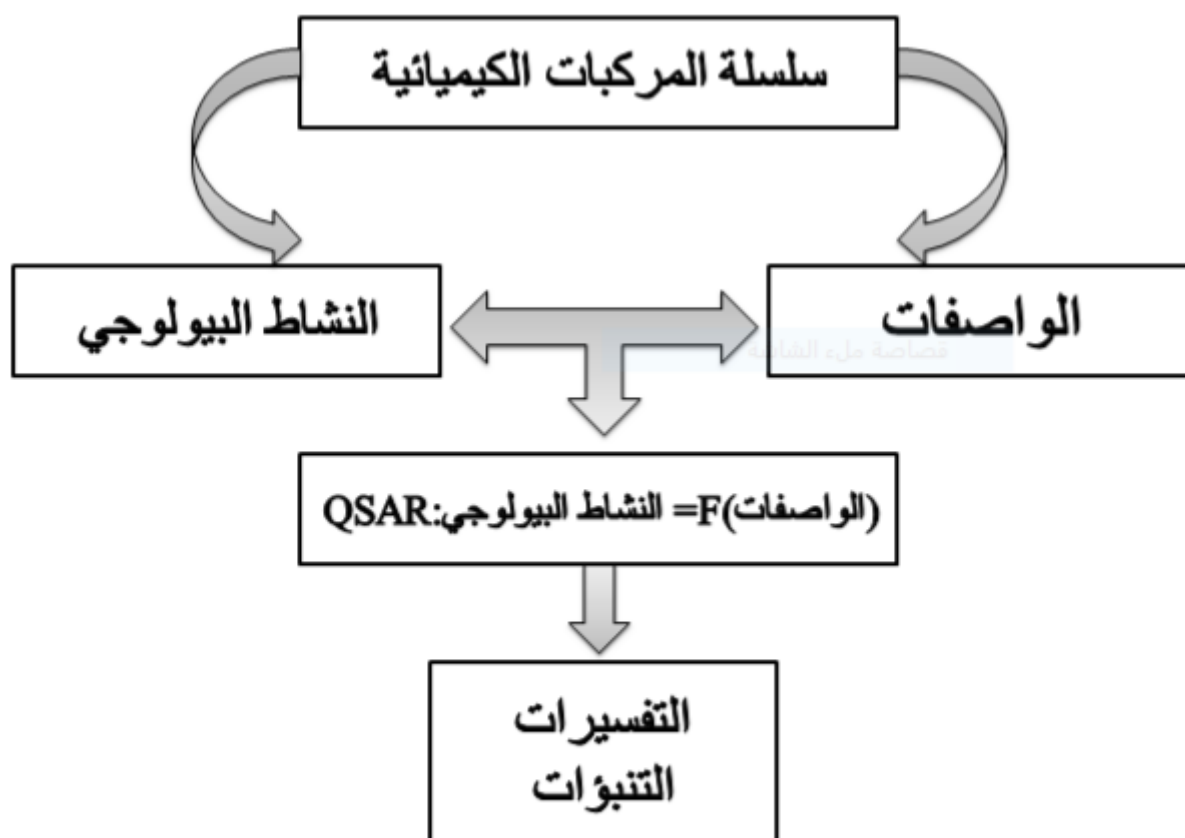
يبدو أن بعض دراسات QSAR ليست أكثر من دراسات جامعية ، وهناك عدد كبير من التطبيقات لهذه الدراسات مثل [28]:

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

3-8-II - مبدأ QSAR :

يتمثل مبدأ دراسة QSAR في إيجاد علاقة رياضية تربط بين نشاطاً بيولوجياً كمياً بمجموعة من الواصفات الجزيئية التي تقاس لسلسلة من المركبات المتماثلة في نفس الظروف التجريبية. والهدف من هذه الدراسات هو تحليل البيانات الهيكلية من أجل الكشف عن العوامل المحددة للنشاط أو الخاصية المدروسة. للقيام بذلك، يمكن

استخدام أنواع مختلفة من الأساليب الإحصائية، ويمكن بعد ذلك استخدام التعبير الرياضي الذي تم الحصول عليه كوسيلة تنبؤية للنشاط المدروس للجزيئات أو الجزيئات الجديدة التي لا تتوفر لها بيانات تجريبية.



الشكل (II-1): نموذج دراسة العلاقة بين البنية و الفعالية

II - 8 - 4 - الواصفات الجزيئية :

الواصف الجزيئي : هو نتيجة النهائية للإجراء المنطقي والرياضي الذي يحول المعلومات الكيميائية المشفرة ضمن

تمثيل رمزي للجزيء إلى رقم مفيد ، كما يمكننا القول انه عبارة عن قيمة عددية خاصة بتكبيبة كيميائية معينة

حيث يتم الحصول عليها تجريبيا أو حسابيا انطلاقا من بنية الجزيء [29].

تلعب الواصفات الجزيئية دورا أساسيا في دراسة علاقة متغير أو خاصية التركيب الكمي ، حيث يمكن تطوير نماذج

QSAR باستخدام هذه الواصفات المتعددة ، و منه فان الواصفات الجزيئية الأكثر استخداما هي [29]:

II - 8 - 4 - 1 - واصفات أحادية الأبعاد (D1):

تستخدم هذه الواصفات بشكل شائع بسبب بساطتها الشديدة ، كما تعتبر تفسير جيد لآليات التفاعل لأنها لا تسمح بأخذ التأثيرات الفراغية في الاعتبار، حيث تصف الخصائص العامة للمركب مثل عدد الذرات والكتلة الجزيئية ... إلخ. يمكن الوصول إلى هذه الواصفات انطلاقاً من الصيغة الأولية للجزيء .

II-8-4-2- واصفات ثنائية الأبعاد (D2):

تسمح لنا الواصفات ثنائية الأبعاد هذه بالتنبؤ بالخصائص الفيزيائية ولكنها غير كافية لتوضيح بعض الخصائص والأنشطة البيولوجية مثل السمية ، يمكن حسابها من الصيغة المطورة للجزيء ، و تصنف الى :

- **المؤشرات البنيوية ثنائية الأبعاد:** التي تميز المكونات المختلفة للجزيء (عدد الروابط الفردية أو المتعددة ، وعدد الحلقات ... إلخ).
- **المؤشرات الطوبولوجية ثنائية الأبعاد:** يمكن الحصول عليها من التركيب ثنائي الأبعاد للجزيء، وإعطاء معلومات عن حجمه وشكله العام وفروعه (مؤشر Wiener ، مؤشر Randić و مؤشر Balaban [29] ... إلخ).

II-8-4-3- واصفات ثلاثية الأبعاد (D3) :

يمكن أن يكون لدينا واصفات يصعب فهم خصائصها، يتم التعبير عن الواصف كنسبة فيما يتعلق بمواقع الذرات في الفضاء، حيث يتطلب حساباتهم معرفة الهندسة ثلاثية الأبعاد للجزيء [29].

- **الواصفات الهندسية ثلاثية الأبعاد:** أهمها الحجم الجزيئي و السطح 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-8-4-4- واصفات رباعية الأبعاد (D4):

تتوافق واصفات رباعية الأبعاد مع قياسات خصائص ثلاثية الأبعاد (الجهد الكهروستاتيكي ، الكراهية للماء ، الرابطة الهيدروجينية... إلخ) للجزيء في أي نقطة في الفضاء ، حيث يمكننا التمييز بين واصفات 4D والتي تتطلب محاذاة الجزيء مستعينة بدراسة مجمعات ligand-target قبل الحساب، ويتم الحصول على هذه الأخيرة من خلال حساب مجالات التفاعلات الجزيئية (CoMSIA ، CoMFA) بين جزيء ومسبار يمثل جزيء آخر (ماء-أميد..... إلخ) [29].

II -9- عموميات حول القياسات الكيميائية:

القياسات الكيميائية هي أداة تستخدم لاستخراج المعلومات ذات الصلة والمفيدة من البيانات الفيزيائية والكيميائية الخام التي تم قياسها أو المعروفة وهي تعتمد على البناء ثم استغلال نموذج السلوك المعتمد على أداة إحصائية. يمكن أن يتعامل مع الأنظمة المعقدة وبالتالي متعدد المتغيرات عمومًا، حيث يغطي اليوم جميع تطبيقات الكيمياء والفيزياء وعلوم الحياة والاقتصاد وعلم الاجتماع والأساليب الإحصائية وعلوم الكمبيوتر أيضًا غالبًا ما يفضل أن المصطلح الأقل تقييدًا (بالنسبة للكيمياء) لـ "التحليل متعدد المتغيرات" في الأجهزة يتمثل في نمذجة متغيرات عدد معين من المتغيرات، والتي سنسميها متغيرات Y (التي تتطلب تحليلًا كيميائيًا على سبيل المثال) كدالة لمتغيرات أخرى تسمى متغيرات X والتي يمكن قياسها "بسهولة" حتى تتمكن من القيام بذلك دون الحصول على المتغيرات الأولى [29].

II -9- 1 طريقة الانحدار الخطي المتعدد (RML):

الانحدار هو أداة إحصائية تقوم ببناء نموذج إحصائي وذلك لتقدير العلاقة بين متغير تابع (Y) الذي يمثل الخاصية الفيزيوكيميائية ومجموعة من المتغيرات المستقلة $X_1, X_2, X_3, \dots, X_K$ التي تمثل الواصفات الجزيئية، حيث تنتج معادلة إحصائية توضح العلاقة بين المتغيرات ويفيدنا هذا في [29]:
تحديد شكل العلاقة بين المتغيرات رياضيا وبيانيا.

◆ توضيح اتجاه العلاقة بين المتغيرات.

◆ التنبؤ بقيمة المتغير التابع بدلالة المتغيرات الأخرى.

يمكن استخدام الانحدار الخطي المتعدد في حالة توفر الشروط التالية:

- 1- أن تكون العلاقة خطية بين المتغيرات المستقلة و المتغير التابع.
- 2- أن تكون البيانات موزعة توزيعا طبيعيا للمتغيرات المستقلة و المتغير التابع.
- 3- يجب أن تكون قيم المتغير التابع من المستوى الترتيبي على الأقل [29].

II -9- 2- اختبارات مهمة:

بعد الحصول على نتائج معادلة الانحدار يجب علينا أن نبين هل أن هذه المعاملات مقبولة من الناحية الإحصائية أي معنوية إحصائياً مع التنويه بأن المعنوية تكون لكل معامل على حدى، توجد العديد من الأساليب والطرق التي يتم من خلالها إختيار أفضل نموذج للتعبير عن العلاقة بين المتغيرات المستقلة والمتغير التابع نذكر منها: معامل الارتباط الخطي (r)، معامل التحديد (R^2)، الاختبار الإحصائي (F)... إلخ.

II-9-2-1-معامل الارتباط الخطي (r):

يعرف معامل الارتباط الخطي الذي يرمز له بـ (r) بأنه عبارة عن مقياس رقمي يقيس قوة الارتباط بين متغيرين [29]، حيث تأخذ العلاقة بين المتغيرين ثلاث صور مختلفة حسب إشارة معامل الارتباط كما يلي:

● $r = -1$ ارتباط عكسي تام (كل المشاهدات تقع على خط مستقيم ذي ميل سالب)، أي المتغيران لا يتغيران في نفس الاتجاه.

● $r = +1$ ارتباط طردي موجب تام (كل المشاهدات تقع على خط مستقيم ذي ميل موجب)، أي المتغيران يتغيران في نفس الاتجاه.

● $r = 0$ عدم وجود أي ارتباط بين المتغيرين [29].

● عندما يكون ($-1 \leq R \leq +1$) فإن القيمة تدل على وجود ارتباط إحصائي بين المتغيرين، وتكون قوته أو ضعفه حسب قرب أو بعد r من ± 1 ومنه يكون التمييز بين الارتباط الطردي أو العكسي [29].

II-9-2-2-معامل التحديد (R^2):

يعرف معامل التحديد بأنه مربع معامل الارتباط ويرمز له بالرمز R^2 حيث $R^2 = r$ وهو معامل يستخدم لمعرفة مدى جودة التوفيق لخط الانحدار المقدر للمتغير التابع على المتغير المستقل، قيمته تكون موجبة محصورة بين الصفر والواحد أي: $0 < R^2 < 1$ ، يحسب بالعلاقة التالية [40]:

$$R^2 = \frac{SSR}{SST} = 1 - \frac{SSE}{SST}$$

- يكون التقدير جيدا كلما اقتربت قيمة R^2 من الواحد.
- إذا كان $R^2 = 1$ يعني أنه يوجد علاقة تامة بين المتغيرين التابع والمستقل أي أن المتغير المستقل يساهم بنسبة 100% في التغير الحاصل في المتغير التابع.

II -9-2-3- معامل التحديد المعدل (R^2_{adj}):

هذا المعامل يستخدم في الانحدار المتعدد لأنه يأخذ في الاعتبار درجة الحرية ويحسب بالعلاقة التالية:

$$R^2_{adj} = \sqrt{\frac{r^2(n-1) - p}{n-p-1}}$$

n هو عدد المشاهدات (الجزيئات) .

p هو عدد المتغيرات المستقلة (الواصفات) .

r^2 هو معامل تحديد النموذج [29] .

II -9-2-4- الانحراف المعياري (SD):

يمكن أيضًا تقييم موثوقية التنبؤ بالمتغير التابع بقيمة الخطأ المعياري لتقدير "S" أو الانحراف المعياري (SD) [29].

$$SD = MSE = \frac{\sum_i^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2}{n-p-1} = \frac{SSE}{n-p-1}$$

II -9-2-5- معامل الارتباط عبر التحقق (R^2_{cv}):

يمكن استخدام الإحصائي عبر التحقق للتقييم التنبؤي لنماذج QSAR ، ويتم إعطاء المعامل الذي يصف التحقق من خلال المعادلة أدناه [29]:

$$R^2_{cv} = 1 - \frac{\sum_i (Y_i^{pred} - Y_i^{obs})^2}{\sum_i (Y_i^{obs} - Y_i^{mean})^2}$$

II -9-2-6- اختبار Fisher (F):

$$F = \frac{ESS}{P} \frac{n-p-1}{RSS} \quad \text{يمكن حساب } F \text{ علما لنحو التالي:}$$

حيث P يمثل عدد واصفات النموذج النهائي و n يمثل عدد المركبات. و يمكن حساب ESS و RSS بالعلاقات التالية:

$$ESS = \sum (Y_{cal} - \bar{Y})^2$$

$$RSS = \sum (Y_{obs} - Y_{cal})^2$$

يسمح لنا اختبار Fischer باختبار الفرضية الصفرية وهي علامة على وجود علاقة واضحة بين المتغير الموضح والمتغيرات التوضيحية. تكون المنطقة الحرجة لهذا الاختبار على شكل $(F < F_{tab})$. إذا تجاوزت الكمية الملحوظة F الحد الأدنى $F_{(tab)}$ ، فإننا نرفض الفرضية H_0 و إذا كان العكس فإننا نحفظ H_0 [29].

II -9-2-7-معامل التنبؤ (Q2) :

إذا كانت R^2 مقياساً لصحة الارتباط ، فإن Q^2 هي مقياس لصحة التنبؤ يقيس القدرة التنبؤية للنموذج ويعطى بواسطة العلاقة [29]:

$$Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SSY}$$

II -9-3-التحقق من النموذج:

مهما كان الهدف النهائي لنموذج QSAR يجب التحقق من صحته قبل تفسيره أو استخدامه لأغراض تنبؤية. هناك حلول مختلفة لضمان صحة النموذج، و منها التحقق المتقاطع و هو عملية تسمح لك باختبار الدقة التنبؤية للنموذج ، وهذه الطريقة تعتمد على حساب بعض المعايير الإحصائية مثل: مجموع المربعات المتبقية RSS ، مجموع المربعات المتنبأة $PRESS$ ، مجموع المربعات الإجمالية TSS ، حسن التوافق R_{adj}^2 معامل ارتباط التحقق المتبادل R_{CV}^2 ، التحقق القياسي من أخطاء التنبؤ ($SPRESS$) وخطأ التنبؤ (PE) يتم حساب هذه المعلومات الإحصائية من العلاقات التالية [29]:

$$PRESS = \sum (Y_{obs} - Y_{cal})^2$$

$$TSS = \sum (Y_{obs} - \bar{Y})^2$$

$$R_{adj}^2 = (1 - r^2) \left(\frac{n - 1}{n - p - 1} \right)$$

$$R_{CV}^2 = 1 - \frac{PRESS}{TSS}$$

$$S_{PRESS} = \sqrt{\frac{PRESS}{n}}$$

$$PE = 0.6745(1 - r^2)/\sqrt{n}$$

بعد هذه الدراسة وجدنا أن برنامج QSAR أضاف عدة مقاييس و بيانات الجديدة نسبيا للحكم على جودة وقوة تنبؤ وتحقق لهذه النماذج إلى جانب مقاييس التحقق الأخرى نعتقد أيضا أن هذا سيشجع على استخدامه بالجودة عالية و المصادقة عليها لأن عملية تنبؤ مقبولة على نطاق واسع لإيجاد ارتباطات بين الهياكل الكيميائية و النشاط البيولوجي.

المراجع:

- [1] D.Liotta .Advances in Molecular Modeling ,1,Ed . J AIPress , .1988
- [2]Dabord Introduction à la modelisation moléculaire ,41-37,.2004
- [3] A. R. Leach ,Quantum Mechanical Models , in Molecular modelling : Principles and applications . Addison Welsey Longman Ltd .:Harlaw . 1996,25-130.
- [4] E . Shrodinger ,Ann . phys.Leipzig ,76 , 361 (1926) .
- [6] N . Levine , Quantum Chemistry , 5th Edition . USA , New Jersey , Prentic – Hall , Inc (2000).
- [7] AE . Frisch , and M . J . Frisch , Gaussian 98 User's Reference , , 2nd Edition . U . S . A . :Gaussian ,Inc (1999).
- [8] E . schrodinger . the physical review . An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules . Vol . 28, No . 6.
- [9] M.Born , J.R. Oppenheimer , Ann . physic , 84 , 1927 , 457 .
- [10] A . Nassour . , Thèse de doctorat , Université Paul Varlaine – Metz , 2008 – 24 – 25 .
- [11] Jensen , F . Introduction to computational chemistry . John wiley& sons . 2017 .
- [12] W .Koch and M . Holthausen . A .Chemist's Guide to Density Functional Theory , 2nd . , Weinheim : Wiley V CH VerlageGmb H . 2001 .
- [13] P . A . M . Dirac , Proc . Roy . Soc . London A117(1928) 610-624P. A . M .Dirac , Proc . Roy . Soc .London A118 . 1928 , 351-361 .
- [14] POPLE , Jhon A . , SANTRY , D . PO , et SEGAL , Gerald A Approximate self-consistent molecular orbital . I . Invariant procedures . The Journal of Chemical Physics , vol. 43,no 10 , 1965 , p . S129-S135 .
- [15] CHERMETE , H . Density functional theory : a powerfur tool for Theoretical studies incoordination chemistry . Coordination chemistry reviews , vol . 178 , 1998 , P . 699-721
- [16] M . J . S . Dewar , G . L . Glady , J . J . P . Stewart , J .Am . Chem . Soc. 106 , 6771 . (1998) .
- [17] Young , D . Computational chemistry : apractical guide for applying techniques to real world problems Jhonwiley& sons . 2224 .

- [18] W . P . Anderson , T . Cundari , R . Dargo , M . C . Zerner , Inorg . Chem . 12 , 1 (1990) .
- [19] M . J . S . Dewar , C . Jie and J . Yu , Tétrahedro . 49 , 5003 , (1993) .
- [20] M . J . S . Dewar , E . G . Zoebisch , E . F . Healy and J . J . P . Stewart , J . Am . Chem . Soc . 107 , 3902 , (1985) .
- [21] Yasser KARZAZI . Structure électronique et champ de forces moleculaire des cycloimmonuim ylures . Thèse de doctorat d'état , université des sciences et technologies de tille . 1996 .
- [22] BOUCHAREB , Lebbad Fatima . Etude par modélisation moléculaire des mécanismes de complexation . Thèse de doctorat . 09/01/2016 .
- [23] مذكرة التخرج لنيلشهادة ماستر اكاديمي في الكيمياء تخصص كيمياءعضوية،النمذجة الجزيئية لبعض المركبات الحلقية غير المتجانسة ذات الفعالية البيولوجية، عائشة بيات - مريم عماري، سنة 2021، [ص15، ص16]
- [24] Lee , Jumin , et al. "CHARMM_GUI input generator for NAMD, GROMACS, AMBER, OpenMM, and CHARMM/OpenMM simulations using the CHARMM36 additive force field." Journal of chemical theory and putacomtion 12.1 (2016) :405_413.
- [25] Lewars , E.G. Computational chemistry : introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Springer.2016.
- [26] Kollmun, P.A. Advances and continuing challenges in chieving realistic and predictive simulations of the properties of organic and biological molecules . Accounts of Chemical Resarch . 29 (10) , 1996,461_469.
- [27] Jerzy leszczynski, Challenges and advances in computational chemistry and physics, department of chemistry, jackson state university, U.S.A, 2010.
- [28] Kunal Roy. Advances in QSAR Modeling: Applications in Pharmaceutical, Chemical, Food, Agricultural and Environmental sciences. Pages: 57-58.
- [29] دومي عطية - شعباني رمضان - اليمان أحمد مذكرة التخرج لنيل شهادة ماستر أكاديمي في الكيمياء تخصص كيمياءعضوية، نمذجة جزيئية لمشتقات Benzimidazole باستخدام QSAR، 2022، ص[24-29].

الجزء التطبيقي

الفصل الثالث:

الخصائص البنيوية و الالكترونية لحمض

الكافئيك

III-1- الأجهزة والبرامج المستعملة:

III-1-1- الأجهزة المستعملة :

تم استخدام جهاز كمبيوتر من نوع msi، الموجود بكلية العلوم الدقيقة قسم الكيمياء المخبر 01، ذو الخصائص التالية:

1- المعالج Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2620 v3@ 2.40 GHz

2- سعة القرص الصلب HDD 500GB

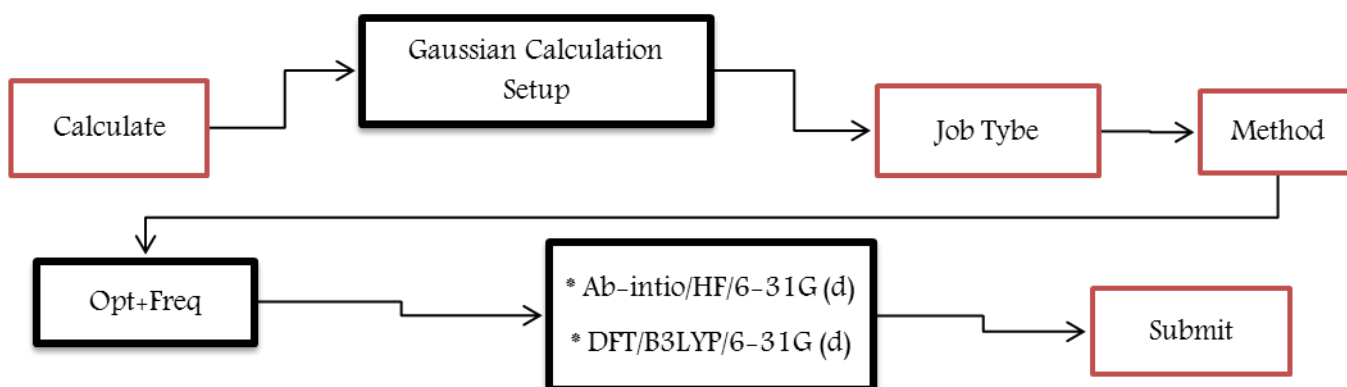
3- الذاكرة (RAM):64Go Memory installée بنظام تشغيل Windows10.

III-1-2- البرامج المستعملة :

برنامج Gaussian 09W 9.5 [1] ، برنامج Gauss View 6.0.16 [2]، برنامج 8.0.10 Hybercham [3] ، ChemDraw 21.0.0 [4] ، ChemSketch [5] ، قاعدة البيانات SwissADME [6]، برنامج SPSS 26.

III-2- طريقة العمل:

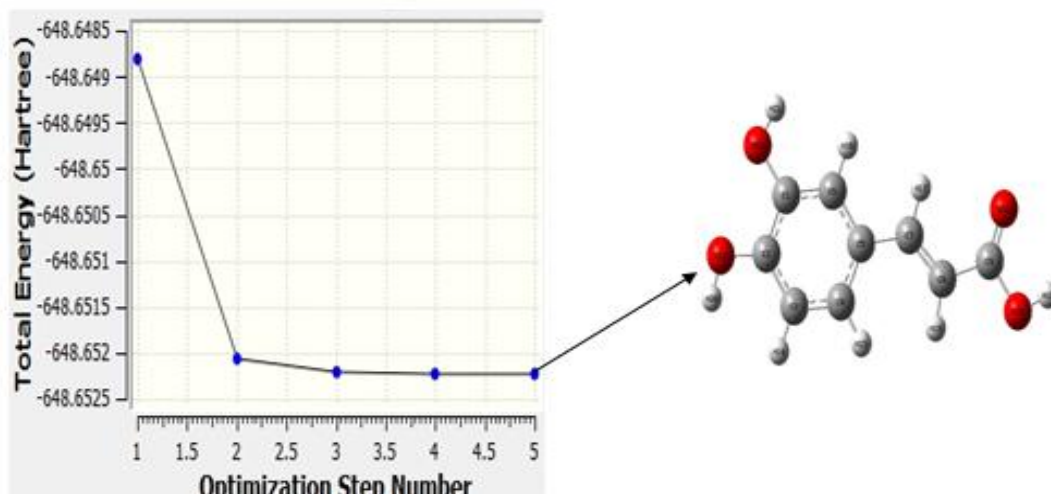
نقوم برسم النواة الأساسية لحمض الكافيك acrylic ((E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)) ومشتقاتها في مساحة عمل برنامج ChemDraw ، أو إذا توفر لدينا الإسم نقوم بتحويله مباشرة إلى البنية المرافقة له بواسطة نفس البرنامج. ثم نقوم بحفظه بالإمتداد (.mol) وذلك لتسهيل فتحه بواسطة البرامج الأخرى ثم إتباع الخطوات التالية في برنامج Gaussian 09.



III-3- طاقة النواة الأساسية لحمض الكافيك:

بواسطة برنامج Gaussian 09 نقوم برسم النواة الأساسية ولتتحصل على بنية محسنة وأكثر إستقراراً نختار طريقة DFT بالقاعدة B3LYP/6-31G* التي تعتبر من أحسن طرق النمذجة الجزيئية . إن الحد الأدنى للطاقة معيار يحدد البنية التي يتبناها المركب أي البنية الأكثر إستقراراً كما في الشكل (III-1). كما نلاحظ من خلال المنحنى في الشكل (III-1) الذي يربط بين مراحل تحسين البنية و الطاقة الكلية لكل مرحلة، بأن المركب مر على 5 مراحل حتى الوصول إلى الحد الأدنى للطاقة والتي وجدت قيمتها (-648.6525a.u).

ولقد تم التأكد من أن البنية أدناه هي الصغرى (minima) من خلال قيم التواتر لطيف الأشعة تحت الحمراء (الملحق 1) حيث لاحظنا عدم وجود تواتر تخييلي (سالبي).

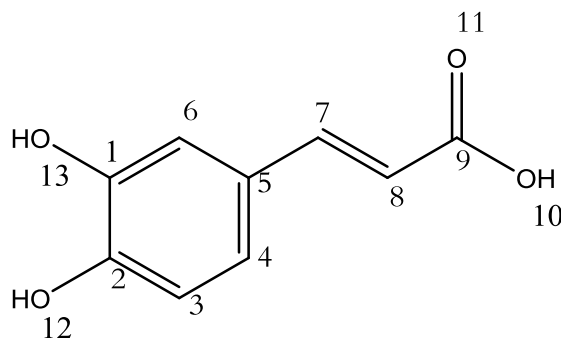


الشكل (III-1): المنحنى يمثل مراحل تحسين البنية بدلالة الطاقة الكلية

III-4- الدراسة البنيوية والشحنية للنواة الأساسية :

بواسطة برنامج Gaussian 09 نقوم بحساب أطوال الروابط للنواة الأساسية لحمض الكافيك كما في الشكل (III-2) وكذلك حساب قيم الزوايا الثلاثية والرابعة بالإضافة إلى قيم الشحنات للذرات المركب لتتحصل على النتائج في الجداول الموضحة (III-1، III-2، III-3، III-4) وقد تمت النمذجة بالطرق التالية :

- PM₃
- Ab-initio/HF/6-31G*
- DFT/B3LYP/6-31G*



الشكل (III-2): يمثل بنية النواة الأساسية لحمض الكافيك بواسطة «ChemDraw»

من النتائج التي تم الحصول عليها يمكننا ملاحظة وجود تقارب بين القيم المحسوبة لأطوال الروابط وقياس الزوايا الثلاثية والرابعة بالطرق الثلاثة. وبما أن طريقة DFT تعتبر من أحسن الطرق سنقوم بتحليل الجداول بالإعتماد على القيم الخاصة بها .

الجدول (III-1): يمثل نتائج حساب أطوال الروابط للنواة الأساسية لحمض الكافيك

Ab initio/HF 6-31G*	DFT/B3LYP 6-31G*	PM3	الرابعة a-b
1.397	1.4101	1.4172	C ₁ -C ₂
1.3768	1.3894	1.3946	C ₁ -C ₆
1.35	1.3646	1.3681	C ₁ -O ₁₃
1.3818	1.3972	1.3989	C ₂ -C ₃
1.3463	1.361	1.3652	C ₂ -O ₁₂
1.3853	1.3911	1.3899	C ₃ -C ₄
1.3862	1.4042	1.3899	C ₄ -C ₅
1.3986	1.4102	1.4003	C ₅ -C ₆
1.4702	1.458	1.4586	C ₅ -C ₇
1.3279	1.3478	1.3411	C ₇ -C ₈
1.475	1.4708	1.4703	C ₈ -C ₉
1.3317	1.3626	1.4703	C ₉ -O ₁₀
1.1923	1.2177	1.2205	C ₉ -O ₁₁

✓ نلاحظ من الجدول أن الروابط (C-C) تتراوح أطوالها ما بين (1.3478 Å) و

(1.4708Å) وهي تعتبر أطول من الروابط (C-O)

الجدول III-2: يمثل قيم الزوايا الثلاثية للنواة الأساسية لحمض الكافيك

Ab initio/HF 6-31G*	DFT/B3LYP 6-31G*	PM3	الزاوية a-b-c
119.2787	119.2541	119.6365	C2-C1-C6
117.379	116.9807	117.4365	C2-C1-O13
123.3422	123.7652	122.927	C6-C1-O13
119.1971	119.1909	119.5841	C1-C2-C3
117.5423	117.2188	117.4951	C1-C2-O12
123.2606	123.5903	122.9208	C3-C2-O12
121.1704	121.1563	120.1721	C2-C3-C4
120.3045	120.4682	120.5294	C3-C4-C5
118.1086	117.9279	119.7681	C4-C5-C6
123.613	123.545	119.4025	C4-C5-C7
118.2784	118.5271	120.8294	C5-C6-C7
121.9406	122.0025	120.3098	C1-C6-C5
127.7821	128.056	122.6206	C5-C7-C8
119.7104	119.9468	121.8364	C7-C8-C9
111.8047	111.4566	114.6183	C8-C9-O10
126.1603	126.6092	129.7611	C8-C9-O11
122.035	121.9342	115.6206	O10-C9-O11

✓ كما نلاحظ من خلال الجدول أن قيم الزوايا الثلاثية لحلقة البنزن اقل من الزوايا الثلاثية للسلسلة

الكربونية . كما نلاحظ تأثير الكهروسالبية على قياسات الزوايا من خلال التجاذب بين

الشحنات المتعاكسة و التنافر بين الشحنات المتماثلة

أما بخصوص الشحنات في هذا الجدول، فنلاحظ أن ذرات الكربون C1 و C2 حملتا الشحنة الموجبة

وذلك لاتصالهم المباشر بوظيفة الهيدروكسيل OH (تملك فعل تحريضي ساحب)

✓ أما ذرة الكربون C9 فقد كان لها القيمة الموجبة الأكبر (0.573789) مما يؤكد الفعل

التحريضي والميزوميري الساحب القوي لوظيفة الكربونيل.

الجدول III-3: يمثل قيم زوايا الفتل للنواة الأساسية لحمض الكافيك

Ab initio/HF 6-31G*	DFT/B3LYP 6-31G*	PM3	الزاوية a-b-c-d
0.0	0.0	0.0	C6-C1-C2-C3
180.0	180.0	180.0	C6-C1-C2-O12
180.0	180.0	180.0	O13-C1-C2-C3
0.0	0.0	0.0	O13-C1-C2-O12
0.0	0.0	0.0	C2-C1-C6-C5
180.0	180.0	180.0	O13-C1-C6-C5
0.0	0.0	0.0	C1-C2-C3-C4
180.0	180.0	180.0	O12-C2-C3-C4
0.0	0.0	0.0	C2-C3-C4-C5
0.0	0.0	0.0	C3-C4-C5-C6
180.0	180.0	180.0	C3-C4-C5-C7
0.0	0.0	0.0	C4-C5-C6-C1
180.0	180.0	180.0	C7-C5-C6-C1
0.0	0.0	0.0	C4-C5-C7-C8
180.0	180.0	180.0	C6-C5-C7-C8
180.0	180.0	180.0	C5-C7-C8-C9
180.0	180.0	180.0	C7-C8-C9-O10
0.0	0.0	0.0	C7-C8-C9-O11

✓ نلاحظ من الجدول أن قيس الزوايا الرباعية تكون إما 0° أو 180° مما يدل على استوائية المركب و هذا راجع للفعل الميزومييري على كامل المركب.

الجدول III-4: يمثل قيم الشحنات محسوبة بطريقة ميلكان للنواة الأساسية لحمض الكافيك

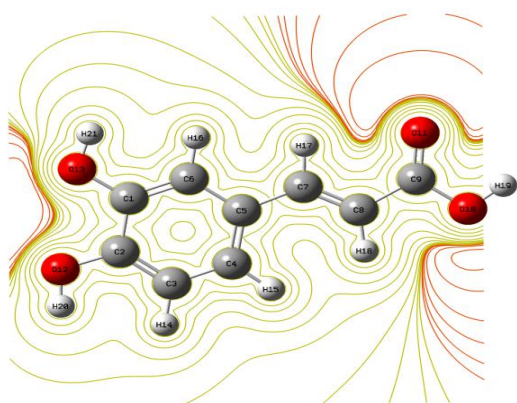
Ab initio/HF 6-31G*	DFT/B3LYP 6-31G*	الذرات
0.372191	0.332709	C1
0.379195	0.333600	C2
-0.27022	-0.194167	C3
-0.202254	-0.181144	C4
0.010438	0.166358	C5
-0.285474	-0.262170	C6
-0.119836	-0.148194	C7
-0.347322	-0.191321	C8
0.793416	0.573789	C9
-0.730158	-0.604082	O10
-0.604920	-0.502275	O11
-0.738318	-0.632853	O12
-0.745712	-0.642746	O13

✓ نلاحظ أن أقصر رابطة هي (C9-O11) بقيمة 1.2177° وهذا نظرا للكهروسالبية العالية بين ذرات الكربون (0.573789) و الأكسجين (-0.502275)

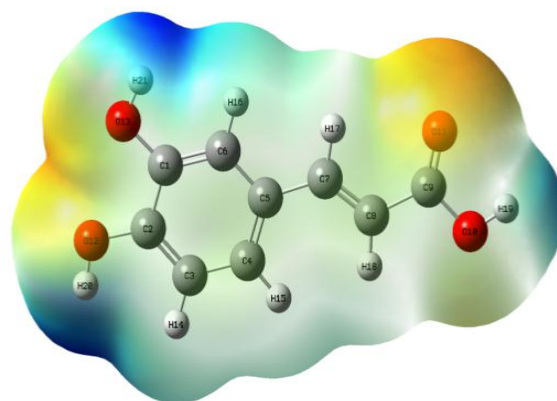
III-5- سطح الكمون الإلكتروستاتيكي الجزيئي (MESP):

النشاط الكيميائي بصورة عامة يمكن النظر إليه على أنه قدرة المركبات الكيميائية على التفاعل فيما بينها لتكوين مركبات كيميائية جديدة. سنستدل هنا على نشاط الجزيء كيميائيا وأي الأماكن على سطحه ستكون أكثر نشاطا وإستعدادا للتفاعل مع الجزيئات الأخرى سنتعرف على النشاط الكيميائي هنا بخريطة الكثافة الإلكتروستاتيكية. [7]

توضح الخرائط الإلكتروستاتيكية، والمعروفة أيضًا بخرائط الطاقة الإلكتروستاتيكية، أو السطوح الإلكتروستاتيكية، توزيعات الشحنة للجزيئات ثلاثية الأبعاد، حيث تمكننا من تصور توزيعات الشحنة للجزيئات وخصائص الشحنة المرتبطة بالجزيئات، كما تسمح لنا بتصوير حجم وشكل الجزيئات في الكيمياء العضوية، لهذه الخرائط فائدة كبيرة في التنبؤ بسلوك الجزيئات خاصة المعقدة. [7]



2D



3D

الشكل (III-3): يمثل سطح الكمون الإلكتروستاتيكي الجزيئي

في الخريطة الإلكتروستاتيكية 3D أعلاه (الشكل III-3) حيث تعتبر أكثر وضوحا من 2D، يتم تمثيل القيم

المختلفة للجهد على السطح بألوان مختلفة، نستطيع أن نميز وجود ثلاث مناطق تختلف باختلاف ألوانها وهي:

• المناطق ذات الكمون السالب هي منطقة غنية بالإلكترونات (ذات كثافة إلكترونية كبيرة) يتدرج فيها

اللون من الأحمر إلى البرتقالي ويليه اللون الأصفر ويظهر هذا التدرج في أربع ذرات O10, O12

O11, O13، حيث تكون الذرة O11 لديها ميل كبير للهجوم النيكلوفيلي مقارنة بالذرات

المذكورة سابقا.

- المناطق ذات الكمون الموجب وهي مناطق فقيرة من الإلكترونات يتدرج فيها اللون الأزرق من الداكن إلى البارد وعليه تكون هذه المواقع (كل ذرات الهيروجين المركب خاصة منها المرتبطة مع O التي تظهر جليا باللون الأزرق الداكن وذلك راجع للاختلاف في الكهروسالبية بينهما) أكثر عرضة للهجوم النيكليوفيلي.
- المناطق الملونة بالأبيض أو الأخضر لا تحمل شحنات فهي مناطق حيادية ذات كمون معدوم و في الأخير يمكننا القول بأن سطح الكمون الإلكتروستاتيكي للمركب على توافق مع توزع شحنات ميليكان وذلك في دقة تحديد مناطق الهجوم النيكليوفيلي و الإلكتروفيلي.

المراجع:

- [1] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Fox, D. J. (2009). Gaussian 09, Revision ABCD. 0123.
- [2] Tomberg, A. (2013). Gaussian 09w tutorial. An introduction to computational chemistry using G09W and Avogadro software, 1-36.
- [3]HyperChem (Molecular Modeling System) Hypercube, mc, 1115 MV 4th Street, Gainesville, FL 32601; USA, (2007), "<http://www.hyperchem.com/>".
- [4]ChemOffice,PerkinElmer Informatics, 2010.
- [5] Young, D. (2004). Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems. John Wiley & Sons.
- [6] <http://www.swissadme.com>.

[7] عائشة بيات، مريم عماري، مذكرة تخرج لنيل شهادة الماستر الاكاديمي في الكيمياء العضوية، "النمذجة الجزيئية لبعض المركبات الحلقية غير المتجانسة ذات الفعالية البيولوجية" جامعة الوادي، 2021، ص48.

الفصل الرابع:

دراسة العلاقة الكمية بنية – فعالية

ADME وخصائص QSAR

IV-1- تمهيد :

في علوم الهندسة الكيميائية و البيولوجية ، تعتبر نماذج العلاقة بين التركيب والنشاط الكمي (نماذج QSAR) نماذج الخطار أو تصنيف. نماذج الخطار QSAR، مثل نماذج الخطار الأخرى، تربط مجموعة من المتغيرات "التنبؤية" (X) بفاعلية متغير الاستجابة (Y)، بينما تربط نماذج التصنيف QSAR متغيرات التوقع بقيمة فئة متغير الاستجابة.

المتنبات في نموذج QSAR هي الواصفات الفيزيائية و الكيميائية أو الواصفات الجزيئية النظرية للمواد الكيميائية [1] [2]، يمكن أن يكون متغير استجابة QSAR نشاطاً بيولوجياً كيميائياً . في مجموعة بيانات للمركبات الكيميائية ، تحدد نماذج QSAR أولاً ارتباطاً مفترضا بين المركبات الكيميائية والنشاط البيولوجي ، ثانياً يمكن لنماذج QSAR التنبؤ بقيمة الفعالية البيولوجية للمركبات الجديدة. [3] [4].

IV-2- المعطيات التجريبية و الحسابية

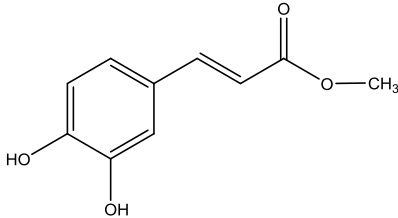
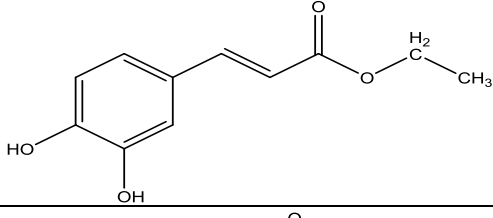
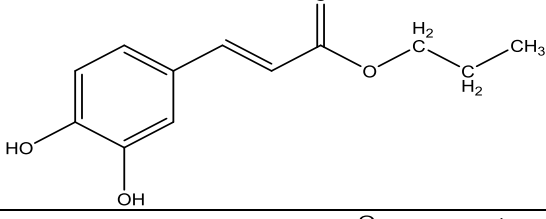
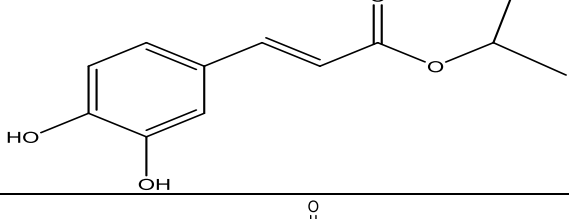
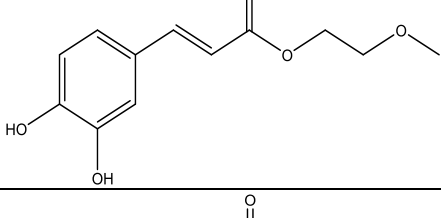
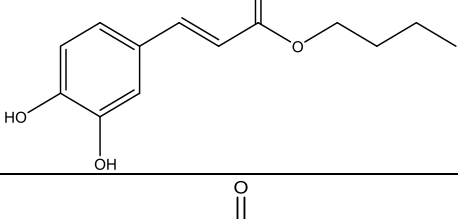
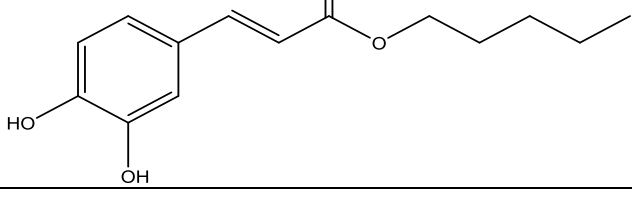
اخترنا 16 مشتقا لحمض الكافئيك لدراسة الفعالية البيولوجية للذين لديهم أنشطة مثبطة لبكتيريا Staphylococcus aureus و Escherichia coli [5] لدراسة 2D-QSAR. قيم التركيز المثبط النصفى (MIC) للفعاليات:

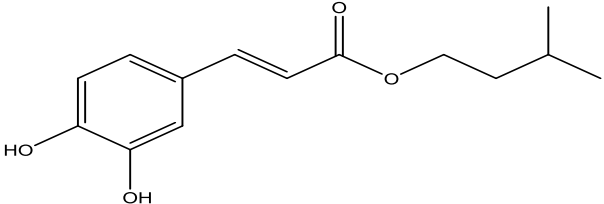
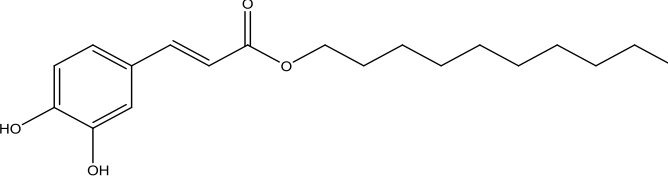
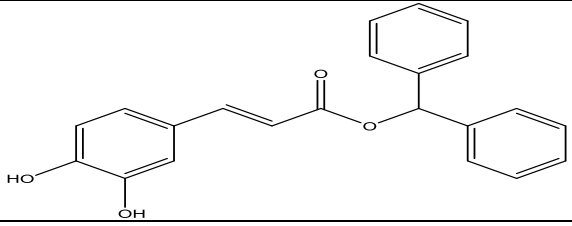
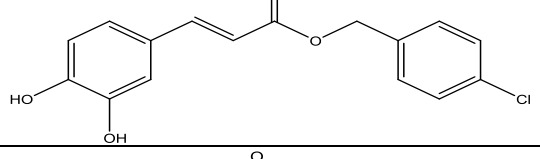
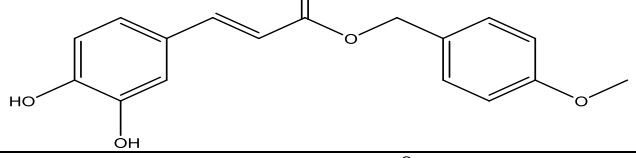
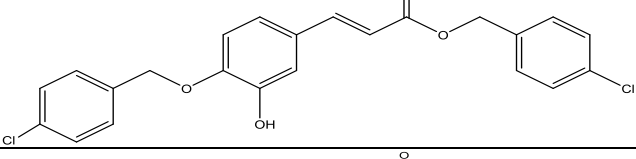
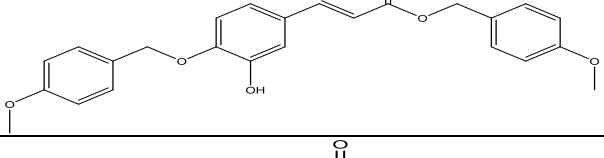
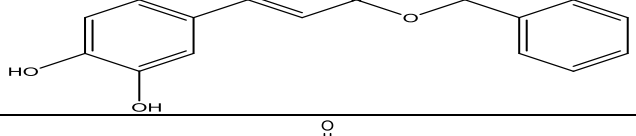
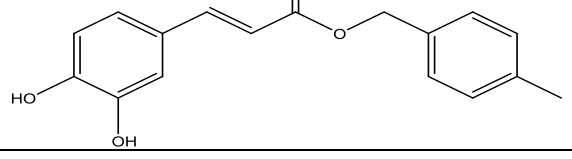
✓ pMIC1: الفعالية البيولوجية التجريبية لتثييط للبكتيريا Staphylococcus aureus (ATCC-25619).

✓ pMIC2: الفعالية البيولوجية التجريبية لتثييط للبكتيريا Escherichia coli (ATCC-2536).

تم تحويلهم إلى pMIC بأخذ اللوغاريتم السلي $pMIC = -\log MIC$ ثم تستخدم كمتغير تابع لتطوير نموذج QSAR.

الجدول (1-IV) البنية الكيميائية والفعالية البيولوجية التجريبية لمشتقات لحمض الكافيك

رقم	المركب	pMIC2 Log(1/MIC2)	pMIC1 Log(1/MIC1)
1		6.284	6.284
2		6.319	6.319
3		6.658	6.347
4		6.347	6.347
5		6.076	6.076
6		6.678	6.678
7		6.699	6.398

8		6.398	6.097
9		6.208	6.208
10		6.538	6.237
11		5.883	5.883
12		6.481	6.174
13		6.638	6.032
14		6.319	6.022
15		6.432	6.131
16		6.155	5.851

- من خلال برنامج (HyperChem 8.0.10) تم حساب الواصفات التالية:
الانكسار المولي (MR)، الإستقطابية (Pol)، الكتلة الجزيئية (MW)، السطح الجزيئي (SAG)، الحجم الجزيئي (V)، طاقة التشكل (HF) معامل التجزئة (LogP)،
ومن القاعدة البيانية SwissADME تم الحصول على الواصفات التالية :
مساحة السطح القطبية الجزيئية (TPSA) ، عدد الروابط الدوارة (Nrotb) ، روابط الهيدروجين الممنوحة (NHD) ، روابط الهيدروجين المكتسبة (NHA) بإستعمال صيغة SMILE.

يوضح الجدول (IV-2) الواصفات الأربعة عشرة المستخدمة لبناء نماذج QSAR

المركبات	HF (Kcal/mol)	MR (A ^{o3})	PoI (A ^{o3})	MW (uma)	SAG (A ^{o2})	V (A ^{o3})	E _{HOMO} (eV)	E _{LUMO} (eV)	E _t (u.a)	NHA	NHD	TPSA	N _{rotb}	LogP	μ (D)	HE Kcal/mol
1	-132.328	55.179	19.579	194.187	263.212	396.144	-5.724	-1.561	-687.959	4	2	66.76	3	-6.43	1.439	-14.836
2	-137.145	59.927	21.414	208.214	281.548	426.914	-5.706	-1.534	-687.959	4	2	66.76	4	-5.75	1.389	-14.124
3	-142.399	64.451	23.249	222.241	297.111	456.877	-5.701	-1.528	-766.592	4	2	66.76	5	-5.4	1.382	-13.668
4	-142.47	64.345	23.249	222.241	293.355	453.066	-5.701	-1.527	-766.597	4	2	66.76	4	-6.04	1.309	-13.727
5	-170.828	66.222	23.886	238.24	309.762	477.677	-5.810	-1.552	-841.795	5	2	75.99	6	-6.3	4.093	-16.186
6	-147.84	69.052	25.084	236.268	313.147	486.62	-5.698	-1.523	-805.905	4	2	66.76	6	-5.23	1.322	-13.168
7	-153.284	73.653	26.919	250.294	329.183	516.363	-5.696	-1.520	-845.219	4	2	66.76	7	-4.94	1.347	-12.8
8	-153.288	73.6	26.919	250.294	320.117	500.945	-5.707	-1.539	-845.218	4	2	66.76	6	-5.01	1.251	-12.907
9	-180.491	96.658	36.094	320.429	409.363	665.077	-5.705	-1.536	-1041.788	4	2	66.76	12	-3.44	1.207	-10.99
10	-61.139	112.351	38.899	346.382	395.456	999.544	-5.690	-1.579	-1150.053	4	2	66.76	6	-5.1	1.933	-17.369
11	-108.844	88.646	31.167	304.73	326.452	529.477	-5.841	-1.729	-1378.607	4	2	66.76	5	-5.6	3.290	-15.776
12	-139.567	90.304	31.711	300.311	344.666	556.31	-5.753	-1.495	-1033.542	5	2	75.99	6	-6.04	4.067	-17.82
13	-80.083	126.883	44.59	429.299	410.635	696.951	-5.801	-1.694	-2108.563	4	1	55.76	8	-4.62	2.991	-10.472
14	-143.373	130.199	45.678	420.462	450.763	755.487	-5.544	-1.437	-1418.417	6	1	74.22	10	-5.49	3.001	-14.489
15	-101.465	83.93	29.239	270.285	320.121	513.768	-5.769	-1.631	-919.011	4	2	66.76	5	-5.78	1.755	-16.198
16	-110.974	88.212	31.074	284.312	334.465	540.968	-5.752	-1.609	-958.329	4	2	66.76	5	-5.67	1.595	-14.999

يتم إستغلال نتائج QSAR لهذه المشتقات الستة عشر لحمض الكافيينك بواسطة أسلوب الإنحدار الخطي المتعدد (RML) بإستخدام برنامج SPSS 26 لنظام التشغيل Windows لإنشاء نماذج QSAR.

IV-3- دراسة العلاقة بنية- فعالية SAR :

✓ تم دراسة 14 خاصة فيزيوكيميائية لسلسلة من 16 مشتقا محسنا لحمض الكافيينك الجدول، فمن خلال الجدول نلاحظ إن الإستقطابية والانكسارية المولية تزداد نسبيا مع الحجم والكتلة الجزيئية للمشتقات حمض الكافيينك حيث نلاحظ إن المركب 14 لديه أكبر قيمة للاستقطابية pol والمساحة SAG وكذلك لديه أكبر قيمة لانكسار المولي MR حيث تكون قيمهم على التوالي كالتالي $45.678, 450.763 A^{\circ 2}$ ، $130.199 A^{\circ 3}$ ، حيث نجد ان اقل قيمة للاستقطابية والمساحة و لانكسار المولي على التوالي $55.179, 19.579, 263.212$ تكون للمركب 1 كذلك يكون اقل قيمتي الحجم والكتلة لديه على التوالي $194.187, 396.144$ بالمقابل يكون أكبر قيمة للحجم لدى المركب 10 كالتالي 999.544 حيث تكون الكتلة كبيرة عند المركب 13 وقيمتها كالتالي 429.299

✓ من أجل التوافر البيولوجي الفموي الجيد، يجب أن يكون $(\log P > 0)$. عندما يكون معامل التجزئة لبعض المركبات منخفضا بما فيه الكفاية ، فإنه يوفر قابلية جيدة للدوبان ولكن ضعف في الإمتصاص والنفاذية في أغشية الخلايا ، بسبب النفاذية المنخفضة للإنتشار السلبي (ميل كبير للتخلص منها في الكلى) لكن يمكن أن يكون لهذه الجزيئات نفاذية إذا كان وزنها الجزيئي صغيراً [6][7].

كما موضح في الجدول (IV-3) ، المركب 9 يمتلك أقل معامل تجزئة $\log P$ (-3.44) أي أنه من أكثر المركبات المحبة للماء بالمقارنة مع المركب 1 (6.43) الذي يمتلك أعلى قيمة

ل $\log P$ أي تزيد فيه ألفة الدهون (امتصاص معدي جيد) بشكل متناسب مع كره الماء للمستبدلات.

✓ طاقة التمييه ذات القيم الكبيرة تعود إلى المركبات 5.15.12.10 بقيم مطلقة على التوالي $(17.369, 17.82, 16.198, 16.186)$ Kcal/mo والقيم الصغيرة كانت للمركبين 9, 13 بقيم مطلقة على التوالي $(10.472, 10.99)$ Kcal/mol و $(10.99, 10.472)$ Kcal/mol ، تسبب المجموعات الكارهة للماء في هياكل المشتقات المدروسة انخفاضا في طاقة التمييه والعكس صحيح بالنسبة للمجموعات المحبة للماء. ارتفاع عدد الروابط الساحبة والمأنحة للمركب تؤدي إلى ارتفاع طاقة التمييه للمركبين 5 و 12 بالمقارنة بالمركب 13

✓ من خلال الجدول، نستطيع القول أن قيم طاقة HOMO و LUMO متقاربة، المركب 11 لديه أكبر قيمة لطاقة HOMO (-5.841eV) وهذا يعني أنه نيكليوفيل قوي. في المقابل فإن أقل قيمة لطاقة LUMO كانت للمركب 14 (-1.437eV) و بالتالي فهو إلكتروفيل قوي.

✓ نلاحظ من الجدول كذلك ان طاقة التشكل HF تتناسب عموما مع العزم القطبي μ حيث يكون اعلى قيمة للطاقة التشكل له كالأتي (-180.491eV) مع اقل قيمة للعزم القطبي حوالي (1.207D) للمركب 9، وإن أقل فرق في الطاقة الحدودية (ΔE) يعبر عن المركب الأكثر نشاطا كيميائيا، وعندما يكون الفرق في الطاقة كبير فإن تدفق الإلكترونات يكون صعبا ومنه فالمركب يكون أقل نشاطا أي تفاعلا

IV-4- دراسة العلاقة الكمية بنية – فعالية QSAR

في الخطوة الأولى من دراستنا، سنقوم بدراسة تأثير الخصائص الفيزيائية والكيميائية على النشاط البيولوجي باستخدام تقنية QSAR.

يتطلب تطوير نموذج QSAR مجموعة من الواصفات الخاصة بكل مركب بالإضافة إلى القيمة التجريبية للنشاط البيولوجي. إختيار الواصفات المناسبة من بين عدد كبير من الواصفات المستخدمة، يتطلب طريقة قادرة على التمييز بين المعاملات. تم إجراء هذا التحليل على الواصفات الفيزيائية والكيميائية الجدول (IV-3) باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS 26.

تسمح لنا النتائج التي تم التوصل إليها بطريقة RML للحصول على نموذج إحصائي لكل نشاط بيولوجي:

■ النموذج 1: نشاط ميثب للـ *Staphylococcus aureus* (ATCC-25619).

النموذج اولي

$$\log\left(\frac{1}{MIC0}\right) = 1.566 + 1.930 HF - 3.305MR + 1.307ELUMO - 1.149ET + 1.723Nrotb$$

$$n=16; r= 0.900; r^2= 0.811; ES= 0.110623; F= 8.563$$

النموذج 1

$$\log\left(\frac{1}{MIC1}\right) = 1.735 - 1.591MR + 1.601ELUMO - 2.605TPSA - 1.590HE + 1.281Nrotb + 0.643DM$$

$$n=15; r= 0.939; r^2= 0.881; ES= 0.076594; F= 9.893$$

■ النموذج 2: نشاط ميثب لبكتيريا *Escherichia coli* (ATCC-2536).

النموذج اولي

$$\log\left(\frac{1}{MIC1}\right) = 2.156 + 2.276HF - 3.525POL + 1.537ELUMO - 1.616ET + 2.062Nrotb$$

$$n=16; r= 0.846; r^2= 0.716; ES= 0.151757; F= 5.034$$

النموذج 2

$$\log\left(\frac{1}{MIC2}\right) = 2.042 + 2.736HF + 2.010ELUMO - 1.226ET + 3.546Nrotb - 4.548SAG$$

$$n=15; r= 0.941; r^2= 0.886; ES= 0.101178; F= 13.941$$

حيث:

n عدد المركبات ، **r** معامل الارتباط الخطي، **ES** الخطأ المعياري المقدر ، **R²**معامل التحديد ، **F** اختبار فيشر.

- بالنسبة للفعالية البيولوجية الأولى " نشاط مثبط للبكتيريا (ATCC-) Staphylococcus aureus " بعد عدة عمليات إحصائية تحصلنا على النموذج الأولي ، و للحصول على نموذج أفضل بمعاملات إحصائية جيدة استخدامنا طريقة الاستبعاد (outlier)، و تم الاستغناء على المركب 6 حيث لاحظنا أنه يتميز بأكبر فرق بين قيمة الفعالية التحريمية و المحسوبة ، ثم كررنا عملية الإحصاء ب 15 مركب و تحصلنا على النموذج 1.

- كذلك بالنسبة للفعالية البيولوجية الثانية " نشاط مثبط لبكتيريا Escherichia coli (ATCC-2536) " ، بعد عدة عمليات إحصائية تحصلنا على النموذج الأولي واستخدمنا طريقة الاستبعاد (outlier) (الاستغناء على المركب 2) ، ثم كررنا عملية الإحصاء ب 15 مركب و تحصلنا على النموذج 2.

- تنحصر قيم معامل التحديد r^2 بين 0 و 1، و لكي يكون نموذج QSAR صالحا يجب أن تكون قيمة $r^2 > 0.6$ [8].

- قيم ($r^2=0.881$)، ($r=0.939$) للنموذج 1 و ($r^2=0.886$)، ($r=0.941$) للنموذج 2 أظهرت قوة الارتباط بين الواصفات المستخدمة المختلفة والأنشطة البيولوجية على التوالي ($pMIC1$) و ($pMIC2$)

- تعتبر قيمة F ذات دلالة إحصائية بارزة عند المستوى 95% إذا كانت قيمة F المحسوبة أكبر من قيم العتبة [9][10]. قيم $F(9.893)$, (13.941) للنموذجين 1, 2 على التوالي أكبر من القيم المقروءة من جدول فيشر.

- يوضح المعامل الموجب لـ $\log P$ للنموذج 2 أن زيادة ألفة الدهون لمشتقات حمض الكافئكتؤدي إلى زيادة النشاط البيولوجي.

- كما يشير المعامل الموجب للعزم القطبي في النموذج 1 أن زيادة للعزم القطبي تؤدي إلى إنخفاض في النشاط البيولوجي.

- يدل المعامل السالب لعدد الروابط الدوارة $Rotb$ في النموذجين على أن زيادة عدد الروابط الدوارة تؤدي إلى زيادة في النشاط البيولوجي.

- كما يشير المعامل الموجب لطاقة التشكيل HF في النموذج 2 إلى أن الزيادة في طاقة التشكيل تؤدي إلى إنخفاض في النشاط البيولوجي.

- يشير المعامل السالب للفرق في الطاقة ΔE في النموذجين إلى إن زيادة الفرق في الطاقة تؤدي إلى زيادة في النشاط البيولوجي.

- مصفوفة الارتباط بين الواصفات التي تم الحصول عليها من خلال تحليل RML و الأنشطة البيولوجية ممثلة في الجدولين (3-IV، 4-IV). الواصفات المتحصل عليها مرتبطة ببعضها البعض ومع النشاط البيولوجي. فالجدول (4-IV) يوضح أن MR لها معامل ارتباط مهم و يرتبط بالنشاط البيولوجي المثبط لبكتيريا *Staphylococcus aureus* بارتباط عكسي نسبته (48.2%). و الجدول (3-IV) يوضح أن SAG لديه أكبر نسبة ارتباط (83.7%) بالنشاط البيولوجي المثبط لبكتيريا *Escherichia coli* هو ارتباط عكسي.

IV-5- التحقق من نموذج QSAR:

استخدمنا تقنية التحقق المتقاطع بطريقة LOO . النماذج المتحصل عليها تحققنا من صحتها من خلال حسابنا للمعاملات الإحصائية التالية: PE , R^2_{CV} , R^2_{adj} , $Spres$, TSS , $PRESS$ / TSS الجدول (3-IV).

الجدول (3-IV): مصفوفة الارتباط للنموذج 1

	Log(1/MIC₁)	MR	ELUMO	TPSA	HE	Nrotb	μ
Log(1/MIC₁)	1	-0.482	0.502	-0.024	0.142	-0.166	-0.487
MR	-0.482	1	-0.140	-0.155	-0.103	0.670	0.366
ELUMO	0.502	-0.140	1	0.613	-0.045	0.226	-0.134
TPSA	-0.024	-0.155	0.613	1	-0.637	0.036	0.460
HE	0.142	0.103	-0.045	-0.637	1	0.461	-0.432
Nrotb	-0.166	0.670	0.226	0.036	0.461	1	0.132
μ	-0.487	0.366	-0.134	0.460	-0.438	0.132	1

الجدول (4-IV): مصفوفة الارتباط للنموذج 2

	Log(1/MIC₂)	HF	ELUMO	ET	Nrotb	SAG
Log(1/MIC₂)	1	0.141	0.311	0.004	0.037	0.057
HF	0.141	1	-0.616	-0.517	-0.286	0.214
ELUMO	0.311	-0.616	1	0.475	0.256	0.076
ET	-0.004	-0.517	0.475	1	-0.446	-0.720
Nrotb	0.037	-0.286	0.256	-0.446	1	0.837
SAG	-0.057	0.214	0.076	-0.720	0.837	1

الجدول (IV-5) معاملات التحقق من النماذج.

النموذج	PRESS	TSS	PRESS/ TSS	Sp _{press}	R ² _{CV}	R ² _{adj}	6PE
1-pMIC1	0.047	0.395	0.118	0.1130	0.2483	0.881	0.2873
2-pMIC2	0.092	0.806	0.114	0.5589	0.6245	0.822	0.1191

يمكننا القول ان نموذج QSAR صالح و مقبول اذا كان:

__ نسبة PRESS / TSS أقل من 0.4 ، و هذا ما تحصلنا عليه من خلال دراستنا فكانت النسب للنماذج 1 و 2 على التوالي كالآتي (0.3755، 0.4641).

__ المعيار أساسي لتحديد كفاءة نموذج QSAR هي القيم العالية لـ (R²_{adj} R²_{CV}) و منه فإن النتائج المتحصل عليها هي (0.5359) (0.573) و (0.3755) (0.3755) للمودجين 1 و 2 على التوالي.

__ Sp_{press} المعامل الذي يفسر فرق الخطأ في التنبؤات، ظهر نماذج QSAR المطورة قيمًا منخفضة لـ Sp_{press} (>0.200) مما يشير إلى أن كل النماذج لها قيم متبقية صغيرة بين الأنشطة البيولوجية التجريبية والمتوقعة، و منه فان النتائج المتحصل عليها كالآتي 0.1130 و 0.5589 على الترتيب

__ (PE) هو خطأ التنبؤ بمعامل الارتباط ، معامل آخر يستخدم لتحديد القوة التنبؤية للنموذج المقترح ، تم إستيفاء الشرط $r > 6PE$ في النماذج الثلاثة مما يشير إلى أن هذه الأخيرة تمتاز بقدرة تنبؤية جيدة [11]. ونتائجنا كانت محققة للشرط للنماذج 1، 2، على التوالي: (0.2873 > 0.939) ، (0.1191 > 0.941) على التوالي.

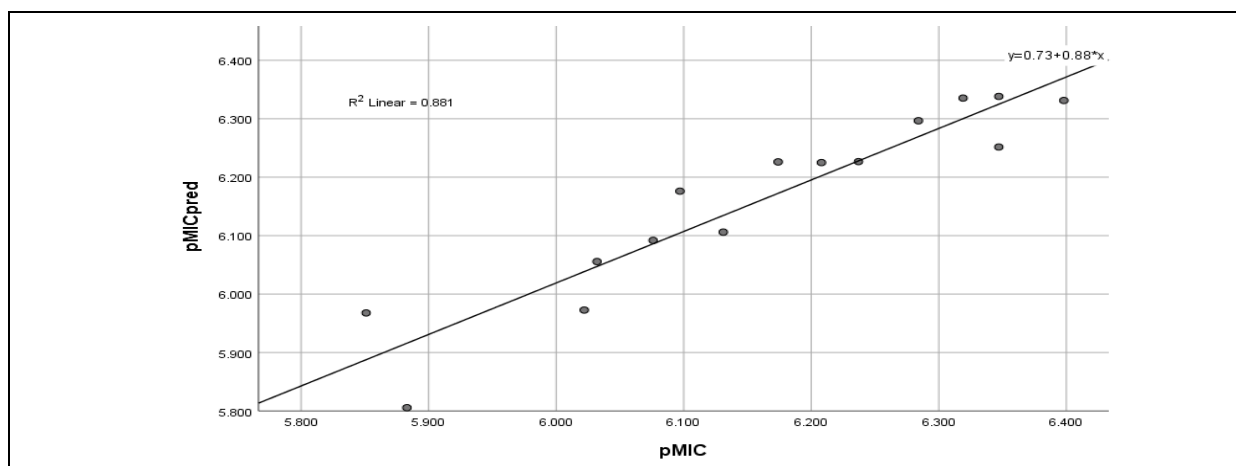
__ حساب القيم المتوقعة المسجلة مسبقا $\log \left(\frac{1}{MIC} \right)_{pred}$ والقيم المتبقية المسجلة مسبقا $\log \left(\frac{1}{MIC} \right)_{resd}$ للأنشطة البيولوجية المثبطة لبكتيريا Escherichia coli pMIC1 و للبكتيريا Staphylococcus aureus pMIC2 مشتقات ((E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)) acrylic تعتبر طريقة أخرى لتقدير القدرة التنبؤية للنماذج المطورة (الجدول IV-7).

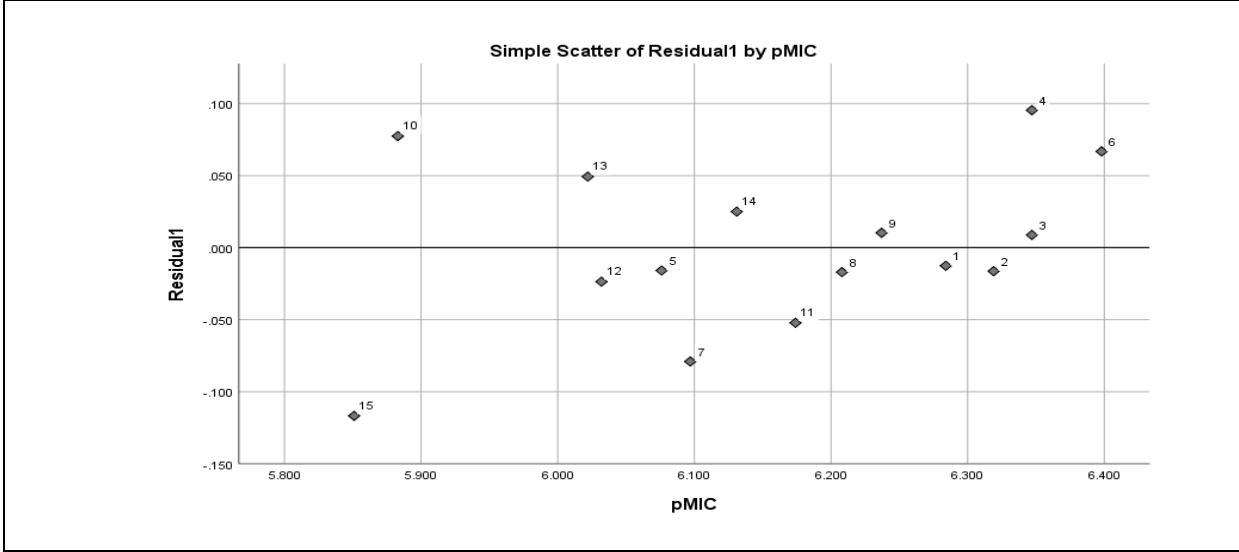
__ للتحقق من وجود خطأ منهجي في تطوير نماذج QSAR تم رسم القيم المتبقية والمتوقعة لكل من الأنشطة البيولوجية pMIC1 و pMIC2 بدلالة للقيم التجريبية ، كما هو موضح في الشكلين (IV-1) و (IV-2). (IV). يشير توزيع البواقي على جانبي المحور السيني إلى عدم وجود خطأ منهجي. [12].

الجدول (IV-6): قيم الأنشطة البيولوجية التجريبية والمتوقعة والمتبقية لمشتقات حمض الكافئيك

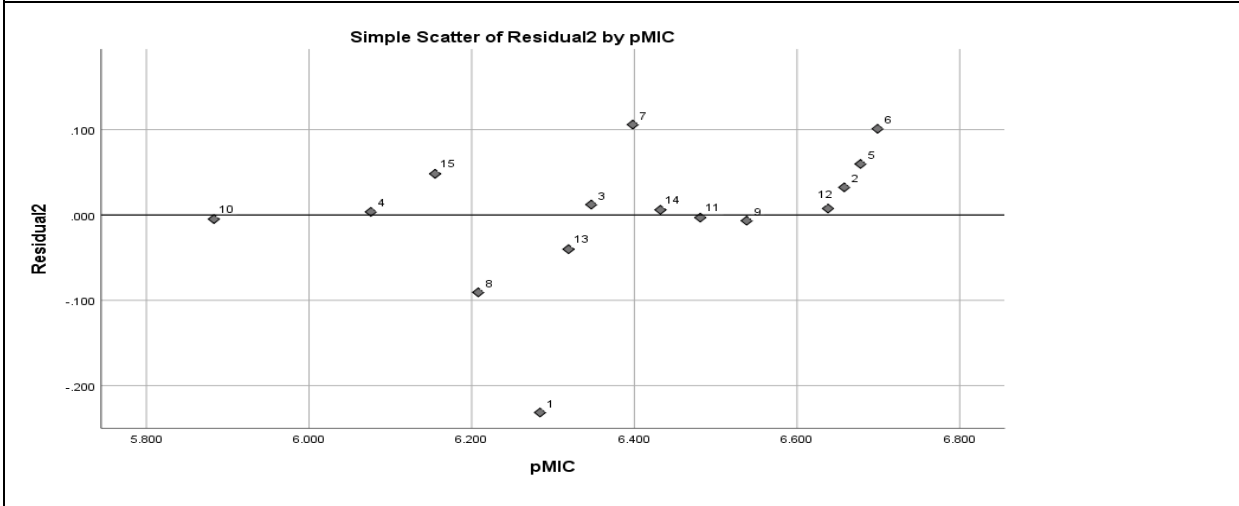
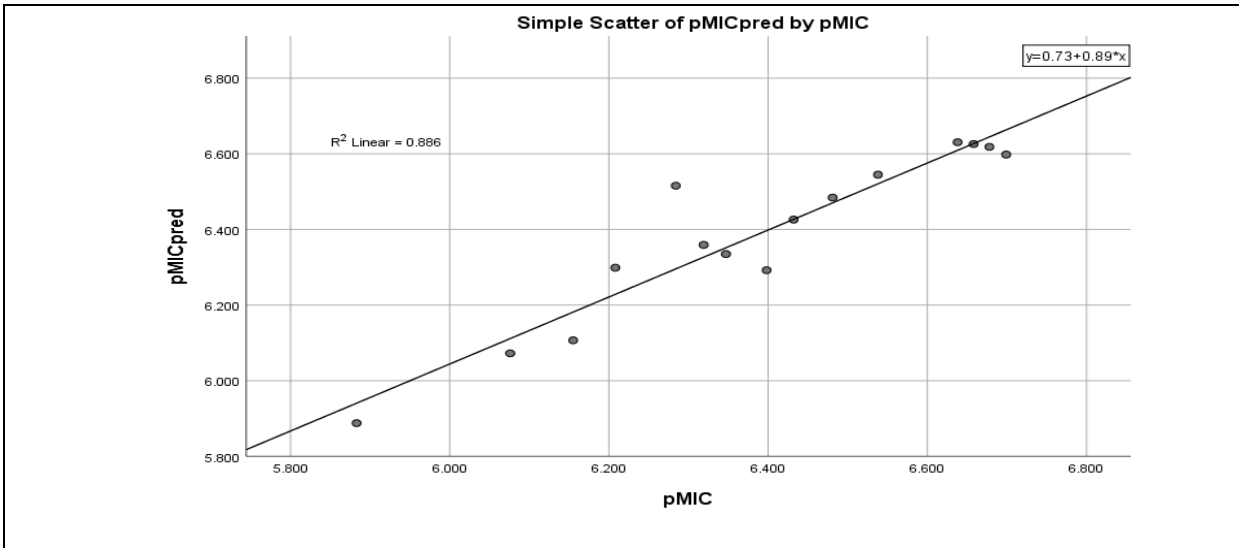
الفصل الرابع: دراسة العلاقة الكمية بنية - فعالية QSAR و خصائص ADME

المركبات	Staphylococcus aureus			Escherichia coli		
	$\log \left(\frac{1}{MIC_1} \right)_{exp}$	$\log \left(\frac{1}{MIC_1} \right)_{pred}$	Resd	$\log \left(\frac{1}{MIC_2} \right)_{exp}$	$\log \left(\frac{1}{MIC_2} \right)_{pred}$	Resd
1	6.284	6.452	-0.168	6.248	6.515	-0.231
2	6.319	6.524	-0.205	//	//	//
3	6.658	6.566	0.091	6.658	6.625	0.032
4	6.347	6.360	-0.013	6.347	6.334	0.012
5	6.078	6.197	-0.121	6.076	6.072	0.003
6	//	//	//	6.678	6.618	0.059
7	6.699	6.545	0.153	6.699	6.597	0.101
8	6.398	6.242	0.155	6.398	6.292	0.105
9	6.208	6.315	-0.107	6.208	6.298	-0.090
10	6.538	6.656	-0.118	6.538	6.544	-0.006
11	5.883	5.955	-0.072	5.883	5.887	-0.004
12	6.481	6.382	0.098	6.481	6.484	-0.003
13	6.638	6.597	0.040	6.638	6.630	0.007
14	6.319	6.391	-0.072	6.319	6.359	-0.040
15	6.432	6.283	0.148	6.432	6.425	0.006
16	6.155	6.081	0.073	6.155	6.106	0.048





الشكل (1-IV): تمثيلات بيانية تصف القيم المتبقية والمتوقعة للنشاط البيولوجي (Staphylococcus aureus) بدلالة القيم التجريبية.

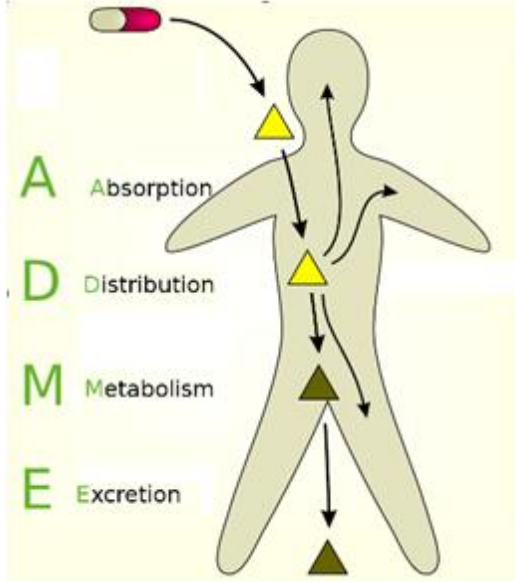


الشكل (2-IV): تمثيلات بيانية تصف القيم المتبقية والمتوقعة للنشاط البيولوجي (Escherichia coli)

بدلالة القيم التحريبية.

IV-6 – دراسة الحركة الدوائية (ADME):

ADME هو اختصار في الحركة الدوائية وعلم العقاقير من أجل "الامتصاص والتوزيع و الأيض و الاطرح"



، ويصف التخلص من المركب الصيدلاني داخل الكائن الحي.

تؤثر المعايير الأربعة جميعها على مستويات الدواء وحركية تعرض

الأنسجة للأدوية، وبالتالي تؤثر على الأداء والنشاط الدوائي

للمركب كدواء.

نلاحظ أن العديد من المركبات ذات الفعالية العلاجية المحتملة

لا تصل إلى التجار بالسريية بسبب عوامل الامتصاص والتوزيع

و الأيض و الاطرح (ADME) غير ملائمة.

تم إجراء الدراسة المقارنة لADME بين الدواء القياسي

ومشتقات حمض الكافنيك باستخدام قاعدة البيانات

SwissADME

الشكل (IV-3): العمليات الرئيسية في الحركة الدوائية

web [https://www.swissadme.ch] / (تم الوصول إليه في 28 مارس 2022). [13]

IV-7 – دراسة خاصية التشبه بالأدوية (DrugLikeness)

خاصية التشبه بالأدوية هو توازن معقد للخصائص الجزيئية (كره الماء ، والتوزيع الإلكتروني ، وخصائص الروابط

الهيدروجينية ، وحجم الجزيء والمرونة) والسماة الهيكلية التي تحدد ما إذا كان الجزيء غير المعروف يشبه الأدوية

المعروفة.

يتم تمثيل خصائص التشابه الدوائي لجميع المركبات بما في ذلك الأدوية القياسية عن طريق حساب عدد المخالفات

الخاصة بقواعد Lipinski و Ghose و Egan و Veber و Muegee التي طورتها المنظمات

الصيدلانية وأخصائي العلاج الطبيعي الذين استخدمهم swissADME لتقييم تشابه الأدوية مع الجزيئات

الصغيرة وهي كالتالي [13]:

IV-7-1 – قاعدة Lipinski:

تم وضع قاعدة تحت اسم "قاعدة الخمسة" صرح بها Lipinski، وذلك بتحقق الشروط التالية [14]:

- الكتلة الجزيئية أقل من أو تساوي 500uma.
- لها 5 أو أقل مجموعات مانحة للهيدروجين (مجموعات OH, NH).
- لها 10 أو أقل مجموعات ساحبة للهيدروجين (مجموعات O, N).
- قيمة logP أقل من أو تساوي 5.

IV-7-2- قاعدة Ghose [14]

تحدد هذه القاعدة شروط التشبه بالأدوية على النحو التالي:

- $0,4 \leq \log P \leq 5,6$
- $160 \leq W \leq 480$
- $20 \leq \text{nombre d'atomes} \leq 70$
- $40 \leq MR \leq 130$

IV-7-3- قاعدة Veber [14]

من أجل التوافر البيولوجي الفموي المثالي، هناك نوعان من المواصفات التي حددها Veber وآخرون:

- عدد الروابط الدوارة (N_{rotb}) > 10 .
- مساحة السطح القطبية (TPSA) $> 140 \text{ \AA}^2$.

IV-7-4- قاعدة Egan [14]

تحدد هذه القاعدة بشرطين وذلك من اجل التوافر البيولوجي جيد كالتالي:

- $\log P \leq 5,88$.
- مساحة السطح القطبية (TPSA) ≥ 131.6 .
- مساحة السطح القطبية (TPSA)

IV-7-5- قاعدة Muegge [14]

تحدد هذه القاعدة شروط التشبه بالأدوية على النحو التالي:

- $200 \leq MW \leq 600$
- $-20 \leq \text{LOGP} \leq 5$

- $TPSA \leq 150$.
- عدد الحلقات اقل أو يساوي 7.
- عدد الكربونات اكبر من 4.
- عدد الذرات المخالفة (hétéroatomes) أكثر من 1.
- عدد الروابط الدوارة (N_{rotb}) اقل أو يساوي 15.
- عدد الروابط الهيدروجينية المفقودة $10 \geq NHA$
- عدد الروابط الهيدروجينية المكتسبة $5 \geq NHD$

الجدول (IV-7): عدد المخالفات لقواعد التشبه بالأدوية

المركبات	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge
1	0	0	0	0	$1_{(MW < 200)}$
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0
9	0	0	$1_{(N_{rotb} > 10)}$	0	$1_{(XLOGP3 > 5)}$
10	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
13	$1_{(MLOGP > 4.15)}$	$1_{(WLOGP > 5.6)}$	0	0	$1_{(XLOGP3 > 5)}$
14	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0

نلاحظ من خلال الجدول (IV-7) أن عدد المخالفات يتراوح بين 0 و 1 مخالفة، مما يؤكد لنا أن من الناحية

النظرية لن تواجه معظم المركبات مشاكل في التوافر البيولوجي عن طريق الفم، باستثناء:

● في قاعدة Lipinski إن المركبات تفي بالشروط ما عدا المركب (13) الذي اختل فيه شرط من شروط قواعد الخمسة حيث كانت قيمة $\log P$ أكبر من 4.15، مما يدل إن احتمال قابلية المركبات للذوبان وعبرها أغشية الخلايا بسهولة يتحقق ذلك بالتوافق مع القاعدتين 2 و 3 لجميع المركبات أما المركبات قليلة القطبية والسهلة الامتصاص تتوافق مع القاعدة 4 و تكون قابلة للذوبان في المحلول المائي وقادرة على الوصول إلى سطح الأغشية ولها تحمل معدي، لذلك عادة ما تكون أكثر الأدوية فاعلية نتيجة لمرونتها : فهي ليست محبة للدهون للغاية ولا محبة للماء.

المركبات (1,9,13) عدد مخالفاتهم 1 ، إذن هذه المركبات لا تخضع لقواعد Muegge في المركب 1 الشرط الذي اختل هو إن الكتلة الجزيئية لديه أقل من 200، أما المركبين 13 و 9 إذن فالشرط المختل فيهما هو ان قيمة $\text{LOGP} > 5$. لأن المركبات التي لا يتحقق فيها شرطين على الأقل من الشروط الخاصة بالقاعدة يكون لديها إمكانية كبيرة لوجود مشاكل في الامتصاص و النفاذية [15].

● أما بالنسبة لقاعدة Veber ، فنلاحظ أن جميع المركبات حققت شروط ما عدا المركب (9) لأن لديه عدد الروابط الدوارة أكبر من 10، مما يؤدي إلى تقليل من نسبة التوافر الحيوي عن طريق الفم والانتقال عبر الأغشية.

● كذلك بالنسبة قاعدة Ghose، جل المركبات تفي بشروط القاعدة، ما عدا بعض المركب (13) لأن لديه قيمة $\log P$ أكبر من 5.6 مما يدل على إنها أدوية تشبه الدواء لاحتوائها على مجموعات الوظيفية كمجموعة كربونيل وكذلك على حلقة البنزن يعني التوافر الحيوي جيد عن طريق الفم.

● أما بالنسبة قاعدة Egan، فإن جميع مشتقات حمض الكافيينك تفي بشروط القاعدة.

IV-8- التنبؤ باحتمالية الامتصاص المعوي HIA و الدماغي BBB:

تتيح قاعدة البيانات SwissADME أيضاً تقدير ما إذا مركب كيميائي يمكن أن يكون ركيزة من البروتين السكري (P-gp) أو مثبط لأنزيمات السيتوكروم p450 .

■ Cytochrome P450 سيتوكروم بي 450 أكسيداز يختصر باسم CYP وهو مجموعة كبيرة ومتنوعة من الإنزيمات التي تحفز أكسدة المواد العضوية على ركائز إنزيمات سيتوكروم بي 450 مثل الدهون و الهرمونات، وكذلك المواد البيولوجية، مثل الأدوية المسكنة وغيرها والمواد السامة الكيميائية.

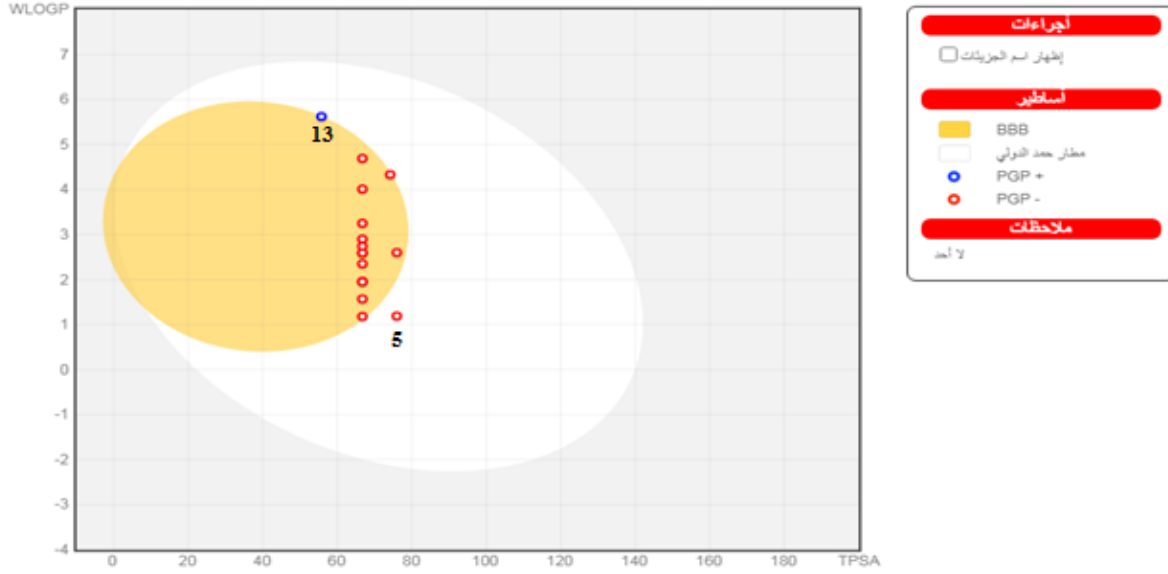
■ كما تعتبر الإنزيمات الرئيسية المشاركة في عملية الأيض والتنشيط الحيوي ، حيث يعتبر استقلاب الدواء عن طريق إنزيمات CYP محددًا مهمًا للتفاعلات الدوائية التي يمكن أن تؤدي إلى تسمم الأدوية وتقليل التأثير الدوائي ..

■ البروتين السكري P-بالإنجليزية P-Glycoprotein: هو عبارة عن بروتين موجود في غشاء الخلايا يعمل كناقل موضعي للدواء ، أو مضخة تدفق خارجية عبر الغشاء الخلوي ، حيث أنه يقوم بإخراج جزيئات الأدوية خارج الخلية عن طريق عملية النقل النشط. يمتلك البروتين السكري P- تأثيراً كبيراً على عمليات توزيع ، و استقلاب ، و الإطراح لعديد من الأدوية في الجسم ، كما أن الأدوية التي تعمل على تثبيط أو تحفيز نشاط البروتين السكري P- يمكن أن تسبب حدوث تداخلات دوائية مع العديد من الأدوية الأخرى [13].

الجدول (IV-8): تقييم الحرائك الدوائية Pharmacokinetics للمشتقات حمض

الكافيينك

المركبات	GI absorption	BBB permeant	Pgsubstrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
1	High	Yes	No	No	No	No	No	No
2	High	Yes	No	No	No	No	No	No
3	High	Yes	No	No	No	No	No	No
4	High	Yes	No	No	No	No	No	No
5	High	Yes	No	No	No	No	No	No
6	High	Yes	No	No	No	No	No	No
7	High	Yes	No	Yes	No	No	No	No
8	High	Yes	No	Yes	No	No	No	No
9	High	Yes	No	Yes	No	Yes	No	No
10	High	Yes	No	No	No	Yes	No	No
11	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No
12	High	Yes	No	Yes	No	Yes	No	No
13	High	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
14	High	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No
15	High	Yes	No	No	No	No	No	No
16	High	Yes	No	Yes	No	Yes	No	No



الشكل (IV-04): مخطط BOILED-Egg لتقييم الامتصاص المعدي المعوي غير النشط (HIA) والنفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغي (BBB) ونشاط البروتين السكري .

نلاحظ من خلال الجدول (IV-08) أن :

❖ جميع المركبات لها إمتصاص معدي معوي غير النشط (HIA) عالي ، لذلك كان مكان تواجدها داخل البيضة المسلوقة (BOILED-Egg) كما هو موضح في الشكل (IV-08).

❖ الموقع الاصفر (صفار البيض) يشير الى احتمالية عالية النفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغي BBB و منه فانا نلاحظ من خلال هذه النتائج ان جميع المركبات تقع داخل هذه المنطقة ، ماعدا المركب 5 لأنه يملك أكبر قيمة عزم قطبي (4.093 D) مقارنة ببقية المركبات.

❖ بالنسبة للبروتينات السكرية-P ، فكل المركبات لا يتوقع أن تكون ركيزة له ، باستثناء المركب 13.

❖ أيضا بالنسبة لعائلة الإنزيم سيتوكروم بي 450 ، فالإجابة "Yes" تدل على التنبأ بالقدرة التثبيطية للمركبات و الإجابة "No" تدل على التنبأ بعدم استطاعة المركبات على تثبيط إنزيمات سيتوكروم بي 450 ، فالمركبات المثبطة من قبل الإنزيمات إما يتم تعطيلها أو تنشيطها ، و لتحديد ذلك لابد من إجراء تجارب بيولوجية.

❖ من خلال دراسة الحركة الدوائية ، وجدنا أن معظم المركبات ليس لها مشاكل في التوافر البيولوجي الفموي و كذلك في الإمتصاص المعوي و النفاذية عبر الغشاء الدماغي، لذا فمن المتوقع أن تكون أدوية فعالة ضد العديد من الأمراض .

- [1] Todeschini, D. R., & Consonni, V. Navigation Bar.
- [2] Mauri, A., Consonni, V., & Todeschini, R. (2017). Molecular descriptors. In Handbook of computational chemistry (pp. 2065–2093). Springer, Cham.
- [3] Roy, K., Kar, S., & Das, R. N. (2015). Statistical methods in QSAR/QSPR. In A primer on QSAR/QSPR modeling (pp. 37–59). Springer, Cham.
- [4] Ghasemi, F., Mehridehnavi, A., Perez-Garrido, A., & Perez-Sanchez, H. (2018). Neural network and deep-learning algorithms used in QSAR studies: merits and drawbacks. Drug discovery today, 23(10), 1784–1790. [12]
- [5] Article, Synthesis, Antibacterial Evaluation, and QSAR of Caffeic Acid Derivatives, Marianna O. Ara ´ujo, Hilzeth L. Freire Pessoa, Andressa B. Lira , Yunierkis P. Castillo P. de Sousa and Dami , Received 28 November 2018; Revised 10 January 2019; Accepted 27 January 2019; Published 12 February 2019 , Academic Editor: Sevgi Kolaylı.
- [6] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Fox, D. J. (2009). Gaussian 09, Revision ABCD. 0123.
- [7] Tomberg, A. (2013). Gaussian 09w tutorial. An introduction to computational chemistry using G09W and Avogadro software, 1–36.
- [8] Dearden, J. C. (2003). In silico prediction of drug toxicity. Journal of computer-aided molecular design, 17(2), 119–127.
- [9] Wold S, Eriksson L (1995). "Statistical validation of QSAR results". In Waterbeemd, Han van de (ed.). Chemometric methods in molecular design. Weinheim: VCH. pp. 309–318. ISBN 978-3-527-30044-0.
- [10] Sanja O. Podunavac-Kuzmanović , Dragoljub D. Cvetković and Dijana J. Barna, QSAR Analysis of 2-Amino or 2-Methyl-1-Substituted Benzimidazoles Against Pseudomonas aeruginosa, International Journal of Molecular Sciences, 2009 vol 10, pp.1670–1682.

[11]A. K.Srivastava,and N. Shukla. "Quantitative structure activity relationship (QSAR) studies on a series of imidazole derivatives as novel ORL1 receptor antagonists."Journal of Saudi Chemical Society,2013 ,vol.17 , pp.321–328.

[12] M. Jalali-Heravi and A. Kyani, J. Chem. Inf. Comput(2004). Sci., 44, 1328.

[13]دومى عطية، شعبانى رمضان، اليمان احمد، مذكرة التخرج لنيل شهادة ماستر اكاڊمى فى الكيمياء، نموذج جزيئية لمشتقات Benzimidazole باستعمال QSAR والإلتحام الجزيئى، 2022.

[14] <http://www.swissadme.com>.

[15] محمود الشاعر، تصميم الأدوية وبنائها، الأردن، 2013، الصفحة 07.

خلاصة عامة

خلاصة عامة:

تتميز مشتقات حمض الكافيينك محض دراستنا هذه من خلال طريقة QSAR بنشاطها المضاد للعديد من الامراض ، و من خلال بحثنا هذا تطرقنا لفعاليتها ضد البكتيريا حيث قمنا بدراسة النمذجة الجزيئية والخواص الفيزيوكيميائية لحمض الكافيينك و البعض من مشتقاته .

في البداية قمنا بدراسة تفصيلية للهيكلة (البنية) للنواة الأساسية، بواسطة برنامج Gaussian 09 تم من خلاله حساب أطوال الروابط و الزوايا الثلاثية والرابعة بين الذرات بالإضافة إلى شحناتها ، وذلك باستخدام ميكانيكا الكم بالطرق الثلاثة التالية: Ab initio،PM3 و DFT (B3LYP /6-31G*)، والغرض منها تحديد المعلومات الهيكلية والإلكترونية والحيوية المرتبطة بالمركب المدروس.

ومن خلال النتائج تم الحصول على البنية الأكثر إستقرارا بالحصول على أدنى حد للطاقة، و أيضا تم حساب كثافة ميليكان و سطح الكمون الإلكترونياتكي بهدف التعرف على المواقع التي يمكن أن تحدث بها التفاعلات الكيميائية، ويظهر ذلك جليا في صور الكمون الإلكترونياتكي مثلا: اللون الأحمر دل على الكثافة الالكترونية للجهات المستقطبة للمستبدلات النكليوفيلية بينما اللون الأزرق على الجهات التي تكون عرضة لهجوم الكتروفيلي.

واستعملنا أيضا برنامج HyperChem حيث يعد برنامجاً تكميلياً لحساب باقي الخصائص الفيزيوكيميائية (QSAR) لمشتقات حمض الكافيينك كالمساحة السطحية، الحجم المولي، طاقة التمي، الانكسارية المولية، الاستقطاب ومعامل التجزئة logP التيتقيس القدرة الدوائية والفعالية البيولوجية للمركبات. وقد تم تطوير النماذج الرياضية لتوقع النشاط المضاد للبكتيريا .

من خلال دراسة QSAR و خواص المشتقات ال16 الفيزيوكيميائية لهذا الحمض تمكننا من تحديد النشاط البيولوجي ضد كل من بكتيريا Staphylococcus aureus (ATCC-25619) وبكتيريا Escherichia coli (ATCC-2536)، بعد جمع الواصفات باستخدام برنامج Hyperchem،swissADME..... قمنا بإستخدام طريقة RML لإيجاد العلاقة بين الخصائص الجزيئية ونشاط مشتقات هذا الحمض .

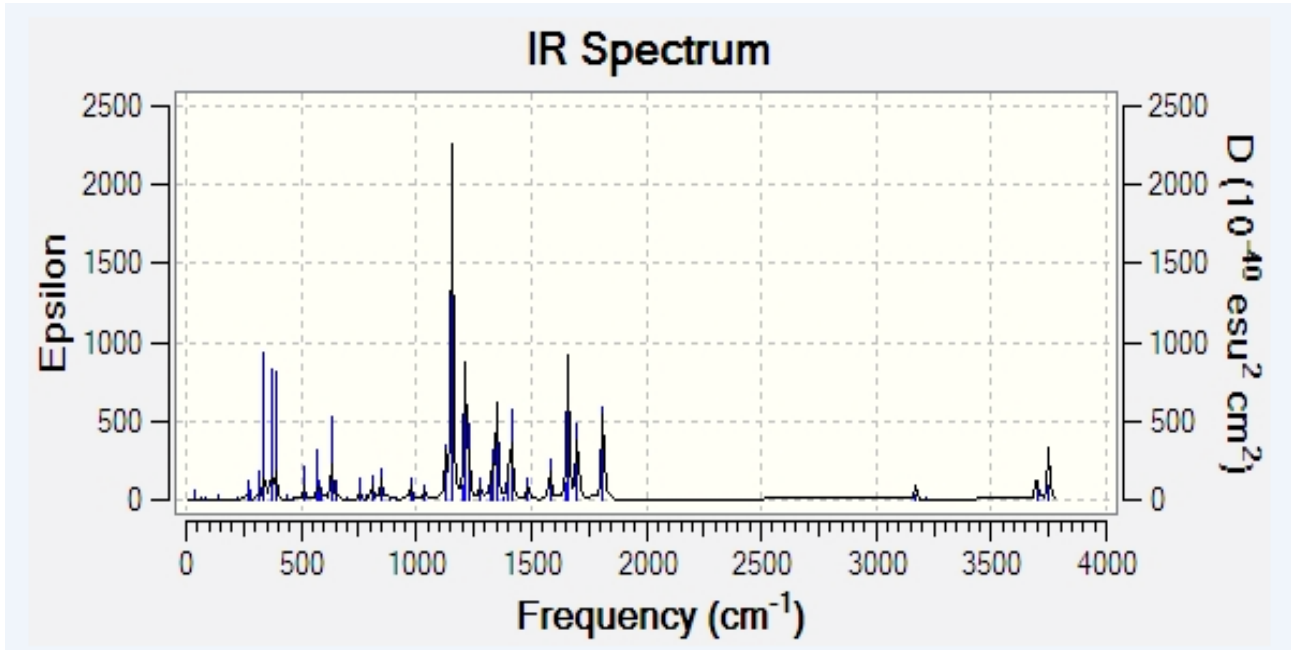
حددنا صلاحية النماذج التي تحصلنا عليها من خلال دراسة المعاملات الإحصائية المناسبة و باستخدام النموذج المطبق للتنبؤ بالنشاط البيولوجي المدروس تحصلنا على قيم متوقعة قريبة من القيم التجريبية للأنشطة البيولوجية الشيطية للبكتيريا

القيم المتبقية المنخفضة للنشاط البيولوجي والقيم العالية لمعامل التحقق المتقاطع (R^2cv) التي تحصلنا عليها تشير إلى القدرة التنبؤية الجيدة لتطوير نماذج QSAR، وبالتالي فهذا يدل على أن الأنشطة البيولوجية بالنسبة للسلسلة المدروسة لمشتقات حمض الكافيين يمكن نمذجتها باستخدام واصفات جزيئية مختلفة.

بناءً على النتائج التي تم الحصول عليها، تم تطوير نموذج رياضي دقيق للتنبؤ بالنشاط المثبط للبكتيريا. أما بالنسبة لقواعد التشبه بالأدوية (Ghose, Veber, Lipinski.....)، فلاحظنا نظريا من خلال النتائج ان معظم المركبات لن تواجه مشاكل في التوافر البيولوجي عن طريق الفم، بإستثناء بعض المركبات نظرا لكبر حجمها (الكتلة، TPSA، إستقطابية...) الذي يصعب نفاذيتها عبر الغشاء السيتوبلازمي. في النهاية، نجحنا في التحديد النوعي والكمي للمعاملات اللازمة للتنبؤ بأقصى نشاط مضاد للبكتيريا، وبالتالي التنبؤ بنشاط الجزيئات التي لم يتم تصنيعها بعد. كما تجدر الإشارة إلى أنه يمكن تحسين قدرة المركبات على اختراق الغشاء الدماغي من خلال زيادة محتتها للدهون وذلك بتقليل عدد الذرات ذات الكهروسالبية العالية أو زيادة عدد السلاسل الهيدروكربونية، حيث تظهر هذه المعلومات المهمة جدا بأهمية الطرق النظرية و برامج النمذجة الجزيئية فهي توفر الجهد والوقت وتحافظ على البيئة وتعطي نتائج دقيقة وسريعة.

الملاحق

الملحق الاول



منحنى قيم التواتر لطيف الأشعة تحت الحمراء للنواة الأساسية لحمض الكافنيك

الملحق 02: جدول اختبار فيشر

n1 : degrés de liberté du numérateur		n2 : degrés de liberté du dénominateur																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
1	161.45	199.50	215.71	224.58	230.16	233.99	236.77	238.88	240.54	241.88	242.98	243.90	244.69	245.36	245.95	246.47	246.92	
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40	19.40	19.41	19.42	19.42	19.43	19.43	19.44	
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.76	8.74	8.73	8.71	8.70	8.69	8.68	
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.94	5.91	5.89	5.87	5.86	5.84	5.83	
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.70	4.68	4.66	4.64	4.62	4.60	4.59	
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.03	4.00	3.98	3.96	3.94	3.92	3.91	
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.60	3.57	3.55	3.53	3.51	3.49	3.48	
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.31	3.28	3.26	3.24	3.22	3.20	3.19	
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.10	3.07	3.05	3.03	3.01	2.99	2.97	
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.94	2.91	2.89	2.86	2.85	2.83	2.81	
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.82	2.79	2.76	2.74	2.72	2.70	2.69	
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.72	2.69	2.66	2.64	2.62	2.60	2.58	
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.63	2.60	2.58	2.55	2.53	2.51	2.50	
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.57	2.53	2.51	2.48	2.46	2.44	2.43	
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.51	2.48	2.45	2.42	2.40	2.38	2.37	
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.46	2.42	2.40	2.37	2.35	2.33	2.32	
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.41	2.38	2.35	2.33	2.31	2.29	2.27	
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.37	2.34	2.31	2.29	2.27	2.25	2.23	
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.34	2.31	2.28	2.26	2.23	2.21	2.20	
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.31	2.28	2.25	2.22	2.20	2.18	2.17	
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37	2.32	2.28	2.25	2.22	2.20	2.18	2.16	2.14	
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34	2.30	2.26	2.23	2.20	2.17	2.15	2.13	2.11	