



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

رقم الترتيب:.....

رقم التسلسل:.....

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:

بيات عائشة

عماري مريم

تحت عنوان:

النمذجة الجزيئية لبعض المركبات الحلقية غير

المتجانسة ذات الفعالية البيولوجية

نوقشت يوم: 2021/06/27

أمام لجنة المناقشة:

اسم ولقب الأستاذ	رتبة الأستاذ	جامعة الأستاذ
مازري راضية	أستاذ محاضر قسم "ب"	جامعة الوادي
سويحي بلقاسم	أستاذ محاضر قسم "ب"	جامعة الوادي
كراسع عائشة	أستاذ محاضر قسم "أ"	جامعة الوادي

رئيسا

ممتحنا

مؤطرا

السنة الجامعية: 2021/2020

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



الأمم

أهدي ثمرة جهدي إلى التي سألتها ذات صباح :
ما الذي يحتاجه المرء عندما تنهال عليه ضغوط الحياة من كل
جانب ؟

فأجابني باختصار: " يحتاج إلى الدعم " ... أمي الحبيبة .

أهديه إلى الذي دمعت عيناه ذات مساء فرحا

بنجاحي وقال لي حينها:

" أنا فخور بك " ... أبي العزيز .

أهديه إلى:

عائتي

أصدقائي

وإلى كل من يعرفني من قريب أو بعيد.



مريم



المصباح



الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

اهدي ثمرة جهدي هذا

إلى التي علمتني العطاء دون إنتظار.. إلى من بسمتها غايتي ..وتحت اقدمها جنتي

" أمي الحبيبة "

إلى من سعى وشقي لأنعم بالراحة والهناء القلب الكبير

"أبي الغالي"

أطال لله في عمره .

إلى سندي و قوتي وملاذي بعد الله إلى من آثروني على أنفسهم إخوتي: وليد، توفيق

إلى المحبة التي لا تنضب أختي الغالية: هاجرة وزوجها بلقاسم

إلى الأرواح الطاهرة رحمها الله

إلى الأستاذة المشرفة كراسع عائشة

إلى زميلتي في البحث مريم

وإلى من جمعني الله واياهم في حبه صديقاتي العزيزات



عائشة

شكر وتقدير

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

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

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

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 عوناً لنا في إتمام هذا البحث كما نتقدم بجزيل الشكر

لكل من الأستاذة مازري راضية و الأستاذ سويعي بلقاسم لقبولهم عضوية لجنة المناقشة وأختم

شكري الخالص لجميع أفراد عائلتنا وزملاء والزميلات في هذه الدفعة.



عائشة، مريم

الملخص:

الهدف من هذا العمل هو دراسة الخصائص الفيزيائية و الكيميائية لمركب Thiazolo[4,5-c]pyridazines و مشتقاته بواسطة طرق النمذجة الجزيئية. في البداية قمنا بنمذجة النواة الأساسية للمركب بالطرق الكمية التالية: PM3، Gaussian 09 و DFT/B3LYP/6-31G*، بواسطة برنامج Abinitio/6-31G*.

أجريت دراسات QSAR على 21 مشتق من Thiazolopyridazines لديهم نشاط بيولوجي ضد-سرطانات (الثدي ، الرئة و القولون) . تم إستخدام طريقة RML لإيجاد العلاقة بين الخصائص الجزيئية ونشاط مشتقات Thiazolopyridazine.

نماذج QSAR المتحصل عليه تربط بين الخصائص الفيزيو-كيميائية والتركيز التثبيطي النصفى (IC₅₀) المضاد لخلايا السرطان التالية (MCF-7,HCT-116,A549).

تم تقييم قدرة التنبؤ لهذا النموذج QSAR بواسطة طريقة (LOO) وقد لوحظ وجود إرتباط بين قيم النشاط التجريبي والمتوقع ، مما يدل على الجودة العالية لنماذج QSAR المتحصل عليها.

الكلمات المفتاحية: النمذجة الجزيئية ، anti-cancer ، QSAR ، RML ، DFT

Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier les propriétés physiques et chimiques de Thiazolo [4,5 c] pyridazines et ses dérivés par la modélisation moléculaire.

Au début, nous avons minimisé le noyau de base par les méthodes suivantes : PM3, Ab initio / 6-31G* et DFT /B3LYP / 6-31G*, par le logiciel Gaussian 09.

les études QSAR ont été effectuées sur vingt-un dérivé de Thiazolopyridazine ont des activités biologiques anticancéreuse de sein, de colon et de Poumon. Une procédure de la régression multilinéaire (RML) a été utilisée pour élaborer les relations entre les descripteurs moléculaires et l'activité biologique des dérivés de Thiazolopyridazine.

Le pouvoir prédictif des modèles obtenus a été confirmé par la méthode de Validation - Croisée (LOO). Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites pour les activités biologiques anti les cellules cancéreuse (MCF-7,HCT-116,A549)

Mots clés: Modélisation Moléculaire, QSAR, anti-cancer (MCF-7,HCT-116,A549),RML, DFT

I	الإهداء
III	الشكر والتقدير
IV	الملخص
V	الفهرس
VIII	قائمة الأشكال
IX	قائمة الجداول
X	قائمة المختصرات
2	مقدمة عامة

الجزء النظري

الفصل الأول: النمذجة الجزيئية

7	1.I مقدمة
7	2.I تعريف النمذجة الجزيئية
8	3.I أساسيات ميكانيك الكم
8	1.3.I معادلة شرودينغر Schrödinger
9	2.3.I تقريب بورن-أوبنهايمر Born-Oppenheimer
9	3.3.I معادلات هارتري-فوك Equations de Hartree-Fock
10	4.I طرق ميكانيك الكم
10	1.4.I طريقة الحل الشامل (Ab-initio)
11	2.4.I نظرية الكثافة الوظيفية (DFT)
12	5.I الطرق نصف التجريبية
13	6.I الطرق التجريبية
13	1.6.I الميكانيكا الجزيئية
14	2.6.I أنواع الميكانيكا الجزيئية
15	7.I تطبيقات الكيمياء الحاسوبية
16	1.7.I البنية الجزيئية Moleculaire Structure
16	2.7.I الفعالية الكيميائية Chemical Reactivity
16	3.7.I المطيافيات

16.....	4.7.I. المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO
17.....	المراجع
الفصل الثاني: العلاقة الكمية بنية-فعالية QSAR	
21.....	1.II. مقدمة
21.....	2.II. نبذة تاريخية
22.....	3.II. تعريف QSAR
22.....	4.II. مبدأ QSAR
23.....	5.II. الواصفات الجزيئية
24.....	1.5.II. واصفات أحادية الأبعاد 1D
24.....	2.5.II. واصفات ثنائية الأبعاد 2D
24.....	3.5.II. واصفات ثلاثية الأبعاد 3D
24.....	4.5.II. واصفات رباعية الأبعاد 4D
25.....	6.II. خصائص QSAR
28.....	7.II. عموميات حول القياسات الكيميائية
28.....	1.7.II. طريقة الإنحدار الخطي المتعدد (RML)
29.....	2.7.II. إختبارات مهمة
29.....	1.2.7.II. معامل الارتباط الخطي (r)
30.....	2.2.7.II. معامل التحديد (R^2)
30.....	3.2.7.II. معامل التحديد المعدل (R^2_{adj})
31.....	4.2.7.II. الإنحراف المعياري (SD)
31.....	5.2.7.II. معامل الارتباط عبر التحقق (R^2_{cv})
31.....	6.2.7.II. إختبار Fischer (F)
31.....	7.2.7.II. معامل التنبؤ (Q^2)
32.....	8.II. التحقق من صحة النموذج
33.....	المراجع

الجزء التطبيقي

الفصل الثالث: نمذجة جزيئية للنواة الأساسية

Thiazolo[4,5- c]pyridazine

40.....	1.III . الأجهزة والبرامج المستعملة.....
40.....	1.1.III . الأجهزة.....
41.....	2.1.III . البرامج.....
41	2.III . طريقة العمل.....
42.....	3.III . طاقة المركب Thiazolo[4,5- c]pyridazine
43.....	4.III . الدراسة البنوية والشحنية لـ Thiazolo[4,5- c]pyridazine
48	5.III . سطح الكمون الإلكترونيستاتيكي الجزيئي (MESP).....
49.....	6.III . تأثير المستبدلات على البنية الإلكترونية للنواة الأساسية
53.....	المراجع.....

الفصل الرابع: دراسة العلاقة الكمية بنية - فعالية لمشتقات

Thiazolo[4,5- c]pyridazine

55.....	1.IV . مقدمة.....
55.....	2.IV . المعطيات التجريبية.....
58.....	3.IV . إستخراج الواصفات الجزيئية.....
61.....	4.IV . دراسة العلاقة بنية - فعالية SAR.....
62.....	5.IV . دراسة العلاقة الكمية بنية - فعالية QSAR.....
66.....	6.IV . التحقق من صحة النموذج.....
71.....	7.IV . دراسة خاصية التشبه بالأدوية (DrugLikeness).....
71.....	1.7.IV . قاعدة Lipinski.....
73.....	2.7.IV . قاعدة Veber.....
74.....	3.7.IV . قاعدة Ghose.....
77.....	المراجع.....
80.....	خاتمة عامة.....
83.....	الملاحق.....

قائمة الأشكال

الشكل (1-II)	نموذج دراسة العلاقة بين البنية والفعالية
الشكل (2-II)	تمثيل درجات قوة العلاقة بين المتغيرين
الشكل (1-III)	المنحنى يمثل مراحل تحسين البنية المجاورة بدلالة الطاقة الكلية
الشكل (2-III)	تمثيل بنية Thiazolo[4,5-c]pyridazine بواسطة «ChemDraw»
الشكل (3-III)	يمثل سطح الكمون الإلكترونيستاتيكي الجزيئي
الشكل (4-III)	المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب B1
الشكل (5-III)	المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب B4
الشكل (1-IV)	البنية الأساسية العامة لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine «ChemDraw»
الشكل (2-IV)	تمثيلات بيانية تصف القيم المتبقية والمتوقعة للنشاط البيولوجي (MCF-7) بدلالة القيم التجريبية
الشكل (3-IV)	تمثيلات بيانية تصف القيم المتبقية والمتوقعة للنشاط البيولوجي (HCT-116) بدلالة القيم التجريبية
الشكل (4-IV)	تمثيلات بيانية تصف القيم المتبقية والمتوقعة للنشاط البيولوجي (A549) بدلالة القيم التجريبية

قائمة الجداول

يمثل عبارات طاقات التفاعل المختلفة	الجدول (1-I)
Thiazolo[4,5-c]pyridazine لـ يمثل نتائج حساب أطوال الروابط	الجدول (1-III)
Thiazolo[4,5-c]pyridazine لـ يمثل نتائج قياس الزوايا الثلاثية	الجدول (2-III)
Thiazolo[4,5-c]pyridazine لـ يمثل نتائج قياس الزوايا الرباعية	الجدول (3-III)
Thiazolo[4,5-c]pyridazine لـ يمثل نتائج حساب شحنة ميليكان	الجدول (4-III)
يمثل نتائج حساب قيم طاقة المدارات الحدودية والفرق بينهما بطريقة* DFT/B3LYP/6-31G	الجدول (5-III)
البنية الكيميائية والفعالية البيولوجية التجريبية لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine .	الجدول (1-IV)
الواصفات الجزيئية المستخدمة في دراسة QSAR	الجدول (2-IV)
مصنوفة الإرتباط للنموذج 1	الجدول (3-IV)
مصنوفة الإرتباط للنموذج 2	الجدول (4-IV)
مصنوفة الإرتباط للنموذج 3	الجدول (5-IV)
معاملات التحقق من النماذج	الجدول (6-IV)
قيم الأنشطة البيولوجية التجريبية والمتوقعة والمتبقية لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine	الجدول (7-IV)
معاملات Lipinski لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine	الجدول (8-IV)
معاملات Veber لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine	الجدول (9-IV)
معاملات Ghose لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine	الجدول (10-IV)

قائمة المختصرات

DFT: Density Functional Theory.

PM3: Parameterized Method 3.

HF :Hartree-Fock.

HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital.

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

QSAR: Quantitative structure-activity relationships.

B3LYP: Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr

MM: Mécanique Moléculaire

MESP: Molecular Electrostatic surface Potential

Log P: Coefficient de Partage

NHD : The Number Of Hydrogen Donors

NHA : The Number Of Hydrogen Acceptor

TPSA : Topological Polar Surface Area

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion

RLM : La Régression Multilinéaire

LOO : Leave-One-Out

مقدمة عامة

الكيمياء الحاسوبية هي شعبة جديدة تزامن ظهورها مع تطور ميكانيكا الكم في أوائل القرن العشرين وزادت شعبيتها مع التحسينات في تقنيات الحاسوب، كما تعد نقطة تداخل بين علوم الحاسوب وعلوم الكيمياء لإعطاء حلول سريعة وعاجلة لبعض المسائل التي يتعرض لها الكيميائي [1]. في الوقت الحالي أصبحت الدراسات الحاسوبية لأي مركب أو تفاعل من أهم الطرق البحثية لدراسة جميع الجوانب الخاصة به ومعرفة إمكانية تطبيقه والحصول على أفضل النتائج وأكثر دقة [2].

تعرف برامج النمذجة الجزيئية على أنها علم يهتم بتطبيق الأسس النظرية والرياضية في حل المسائل، كما أنها إحدى تطبيقات هذا العلم حيث يمكن من خلالها التنبؤ وإيجاد عدة خصائص [2]، كتقديم معلومات حول هندسة وشكل الجزيئي، وبعض الخصائص الفيزيوكيميائية (الشحنة و الإستقطابية، الحجم و السطح الجزيئي ...)، بالإضافة إلى طاقة الجزيئات [3] كما تهتم النمذجة الجزيئية في ميدان الكيمياء العضوية بالفاعلية و البنية الجزيئية، حيث يستعملها الصيادلة المهتمين بالعلاقة (بنية/فاعلية) [4].

العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (QSAR) هي واحدة من أكثر العلاقات الكمية ممارسة في الكيمياء الفيزيائية الحاسوبية. الفكرة الأساسية ل QSAR هو إمكانية وجود علاقة بين مجموعة من الواصفات و النشاط البيولوجي لمركبات جديدة حيث تسمح هذه العلاقة بالتنبؤ بمدى فعالية هذه المركبات و امكانية استخدامها كمضادات للميكروبات والفيروسات والسرطان [5].

يعتمد التنبؤ بالنشاط البيولوجي على الحسابات الرياضية والإحصاء ، ولهذا نختار طريقة إحصائية تسمى الانحدار متعدد الخطوط (RML) [5].

تشتمل المركبات الحلقية غير المتجانسة على العديد من المواد الكيميائية الحيوية الضرورية للحياة، و أكثر الحلقات الغير المتجانسة شيوعاً هي تلك التي تحتوي على حلقات من خمسة أو ستة أعضاء وتحتوي على ذرات غير متجانسة من النيتروجين (N) أو الأكسجين (O) أو الكبريت (S) [6].

و نظراً لتعدد الأنشطة البيولوجية للمركبات الحلقية غير المتجانسة التي تساهم في تصميم وتشيد العديد من المركبات الكيميائية الداخلة في تركيب الأدوية [7]. وبناءً على ما تقدم، واستكمالاً لجهودنا في البحث عن مركبات جديدة لها تأثير دوائي فعال و مجال واسع كمضادات لنمو الخلايا السرطانية و الميكروبات و الفيروسات ، فقد تم التخطيط في هذا المشروع البحثي لدراسة مجموعات متنوعة من المركبات العضوية تحتوي كلها بصفة أساسية على حلقات عطرية غير متجانسة من بينهم Thiazolo[4,5-c] pyridazine وقد تم إثبات التركيب الكيميائي للمركبات المحضرة عن طريق دراسة النواة الأساسية ل Thiazolo[4,5-c]pyridazine

و مشتقاتها قصد التعرف على الخصائص الفيزيوكيميائية لهذه المركبات من خلال طرق مختلفة للنمذجة.

هدف هذا البحث إلى دراسة العلاقة الكمية بين البنية والنشاط على مشتقات 4,5-[pyridazine]Thiazolo[c] وتطوير نموذج QSAR لهذه المركبات فيما يتعلق بنشاطها البيولوجي ضد السرطانات. ولأجل تسهيل الدراسة قسمنا العمل في هذه المذكرة إلى جزئين جزء نظري وجزء تطبيقي إحتوى كل جزء منهما على فصلين كالتالي:

الجزء النظري:

➤ في الفصل الأول سوف نقدم دراسة ببيوغرافية للنمذجة الجزيئية ومختلف طرقها والبرامج المستعملة فيها.

➤ في الفصل الثاني ، سوف نقدم عموميات نظرية حول العلاقة الكمية بنية/نشاط QSAR ، تطبيقاتها ،أنواع الواصفات، تاريخها..... .

الجزء التطبيقي:

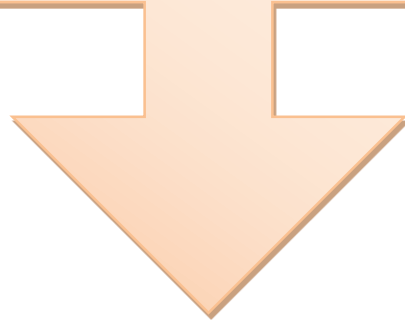
➤ الفصل الثالث كان بعنوان نمذجة جزيئية للنواة الأساسية Thiazolo[4,5- c]pyridazine حيث تم فيه عرض و تحليل نتائج الدراسة الهندسية و الإلكترونية (شحنات ميليكان و خريطة الكمون الكهروستاتيكي) للنواة و كذلك قمنا بدراسة تأثير المستبدلات المانحة و الساحبة على المدارات الحدودية الجزيئية للنواة الأساسية .

➤ في الفصل الأخير، سوف نقدم منهجية دراسة QSAR ووصف الطريقة الإحصائية المستخدمة (RML) ، وكذلك تطوير نماذج إحصائية للأنشطة البيولوجية الثلاثة . بالإضافة إلى دراسة قواعد التشبه بالأدوية للعلماء Lipinski ، Veber و Ghose .

- [1] E.N.C.H.CHEM, HyperChem Computational Chemistry, in Practical Guide Theory and Methods, I. Hypercube, Editor 1996: CANADA. P. .366
- [2] B. Liu, Ab initio potential energy surface for linear H₃. The Journal of Chemical Physics, 1973. 58(5): p. .1937-1925
- [3] J. E. M. N .Klein, R.Taylor, J. K. Eur. J. Org. Chem. 2011, .6841-6821
- [4] D. 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,pp29,35,37-1,28;-41-40 .43-42
- [5]N. Goudarzi, M. Goodarzi, QSAR prediction of HIV inhibition activity of styrylquinoline derivatives by genetic algorithm coupled with multiple linear regressions, medicinal chemistry research vol 21, pp. 443-437, .2012
- [6]R. O. Bora, B. Dar, V. Pradhan and M. Farooqui, Mini. Rev. Med. Chem. 13, 7(2013)
- [7] J. L.Whatmore, E. Swann, P. Barraja, J. J. Newsome, M.Bunderson, H. D. Beall, J. E.Tooke, C. J. Moody, Angiogenesis 2002, 5, 51-45.

الجزء النظري

الفصل الأول:
النمذجة الجزيئية



I-1-مقدمة:

تعتبر النمذجة الجزيئية على أنها مجموعة من التقنيات الحسابية القائمة على طرق الكيمياء النظرية والبيانات التجريبية التي يمكن استخدامها إما لتحليل الجزيئات والأنظمة الجزيئية أو للتنبؤ بالخصائص الجزيئية والكيميائية و الكيمياء الحيوية [1]. وهي بمثابة جسر بين البيانات النظرية و التجريبية من أجل:

- استخراج النتائج لنموذج معين.
- مقارنة التنبؤات النظرية بالنتائج التجريبية للنموذج.
- المساعدة في فهم وتفسير الملاحظات التجريبية.
- الربط بين التفاصيل المجهرية على المستوى الذري والجزيئي والخصائص الفيزيائية والكيميائية للنموذج.
- تقديم معلومات غير متوفرة من تجارب حقيقية.

بفضل تطور الكمبيوتر في السنوات الأخيرة وظهور الحوسبة المتوازية المكثفة على وجه الخصوص ، أصبحت النمذجة الجزيئية تحديًا حقيقيًا. في الواقع تميل الأنظمة الجزيئية التي يتم إجراؤها للدراسة إلى أن تصبح أكثر وأكثر تعقيدًا و يرتبط هذا التعقيد بالطبع بحجم الجزيئات المدروسة (عدة مئات الآلاف من الذرات للجزيئات البيولوجية على سبيل المثال) وكذلك بالبنية الجوهرية للذرات نفسها ، ولكن أيضًا بدرجة الدقة المطلوبة للحساب لكميات فيزيائية معينة [2].

I-2-تعريف النمذجة الجزيئية:

النمذجة الجزيئية هي تطبيق للطرق النظرية والحسابية لحل المشكلات التي تنطوي على التركيب الجزيئي والتفاعل الكيميائي [3]. يمكن أن تكون هذه الأساليب بسيطة نسبيًا وقابلة للاستخدام بسرعة ، أو يمكن أن تكون معقدة للغاية وتتطلب مئات الساعات من وقت الكمبيوتر. بالإضافة إلى ذلك ، غالبًا 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 [4].

تنقسم طرق النمذجة الجزيئية إلى ثلاثة أنواع رئيسية وهي:

- طرق ميكانيك الكم
- الطرق نصف تجريبية
- الطرق التجريبية

I-3-أساسيات ميكانيكا الكم:

تهدف طرق النمذجة القائمة على ميكانيكا الكم [5] إلى وصف النظام بواسطة دالة موجية يمكن تحديدها نظريًا عن طريق حل معادلة شرودنغر [6]. ترتبط هذه المعادلة بالحالات الثابتة للنظام الجزيئي والطاقات المرتبطة بها إلى عامل هاميلتوني ووظيفتها الموجية.

I-3-1- معادلة شرودنغر Schrödinger:

إن معادلة شرودنغر Schrödinger هي نقطة الانطلاق لأية مناقشة في ميكانيكا الكم، والنموذج الكامل للمعادلة المتعلقة بالزمن (01) والمعادلة التي لا تعتمد على الزمن (03) على التوالي [7] [8] [9]:

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

في هذه المعادلة تعني Ψ دالة موجية تصف النظام الكمومي (نظام صغري مثل حجم الذرة).
 \hbar : ثابت بلانك المخفض.

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

معادلة شرودنغر (02) المعتمدة على الزمن في حالة جسيم يتحرك حركة توافقية تحت تأثير مجال [10] :

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

حيث أن:

m : كتلة الجسيم V : تأثير حقل خارجي.

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

\mathbf{r} : حيث المتجه $\mathbf{r} = x\mathbf{i} + y\mathbf{j} + z\mathbf{k}$. $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$

تتكون المعادلة 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 (مثل مجال نواة الذرة). المجال التوافقي موصوف بالدالة $V(\mathbf{r}, t)$ التي تعتمد على الزمن t ، والمكان \mathbf{r} .

الفصل الأول : النمذجة الجزيئية

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

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

عندما يؤثر معامل هاميلتون على الدالة الموجية Ψ فرمما تكون النتيجة متناسبة طردياً مع نفس الدالة الموجية، فإذا كانت كذلك فتكون Ψ حالة مستقرة، ويعطي ثابت التناسب E 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.

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

يثبت تقريب بورن-أوبنهايمر [11] 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 شرودنغر الإلكترونية".

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

يمكن استخدام تقريب بورن-أوبنهايمر لإيجاد المؤثر هاميلتون الإلكترونات، 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.

I-3-3- معادلات هارترى-فوك (Équations de Hartree-Fock) :

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

الفصل الأول : النمذجة الجزيئية

يمكن الحصول على معادلات هارترى-فوك (HF) من خلال إدخال هذا الشرط في العبارة الجبرية للطاقة. يأخذ محدد فوك f_i الشكل التالي [7]:

$$f_i(1) = H^{core}(1) + \sum_{j=1}^N \{J_i(1) - K_j(1)\} \quad (06)$$

يأخذ محدد فوك f_i لنظام الطبقة المطبقة الشكل التالي:

$$f_i(1) = H^{core}(1) + \sum_{j=1}^{\frac{N}{2}} \{2J_i(1) - K_j(1)\} \quad (07)$$

تأخذ معادلات هارترى-فوك بشكل القيمة ذاتية الأساسية:

$$f_i x_i = \delta_i x_i \quad (08)$$

I-4-4- طرق ميكانيكا الكم:

I-4-1- طريقة الحل الشامل (Ab-initio):

تأخذ حسابات ab-initio في الاعتبار تفاعلات الجسيمات فقط ؛ ونظرًا لأن النوى أثقل من الإلكترونات ، فإننا نتعامل مع حركتها 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 [12].

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 [13][14]:

- GVB: The generalized Valence Bond Method.

الفصل الأول : النمذجة الجزيئية

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

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

حيث تمثل n ترتيب التصحيح.

I-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 [15]. في عام 1928، قدم ديراك مصطلح التبادل الذي تنبأ به Hartree ولكن لا يوجد حتى الآن أي اعتبار للارتباط الإلكتروني الذي أضافه Wigner.

يتم وصف الحالة الأساسية لهذا النظام من خلال الدالة الموجية $\Psi_0(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3 \dots \mathbf{r}_n)$ والتي تتوافق مع كثافة إلكترون واحدة (I). يتم تحديد هذه الدالة الموجية والطاقة OE المرتبطة بها عن طريق تقليل الطاقة الإجمالية للنظام. يتم بعد ذلك تحديد الجهد الخارجي $V_{ext}(\mathbf{r})$ الذي تم إنشاؤه بواسطة النوى N للنظام وبالتالي إصلاح الهاملتوني. إذن فإن عدد الإلكترونات n والجهد $V_{ext}(\mathbf{r})$ يحددان جميع خصائص الحالة الأساسية [16].

الفصل الأول : النمذجة الجزيئية

إن طريقة DFT قادرة على تحديد الخصائص الجزيئية الهندسية بدقة ، وطاقات الروابط ، وأنواع الطيف المختلفة للجزيئات المعقدة مثل مركبات التنسيق [17]. بالإضافة إلى ذلك ، فإن أسطح الطاقة الكامنة للتفاعلات الكيميائية التي تنبأ بها الوظائف المصححة للتدرج أو الوظائف المهجنة هي كما يلي دقيقة مثل تلك التي تنبأت بها مستويات النظريات الأكثر تطوراً [18]

I-5- الطرق نصف التجريبية:

الطريقة نصف التجريبية هي طريقة يتم فيها استبدال الحسابات اللازمة لحسابات Hartree-Fock بمعلمات تم تعديلها وفقاً للقيم التجريبية (يتم دائماً تحديد معلمات الهاملتوني عن طريق المقارنة مع المراجع). بشكل عام ، تكون جميع هذه الطرق دقيقة جداً 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.

الذي يأخذ في الاعتبار التنافر بين أزواج الإلكترونات وبين الإلكترونين فيما بينهما [19].

- ZINDO: Zener's Intermediate Neglect of Differential Overlap.

تسمى هذه الطريقة بطريقة المنظار الطيفي، حيث تعتمد هذه الطريقة على Huckel للإلكترونات π ، يتم استخدامها لنمذجة الأنظمة المعدنية الانتقالية، أما في حالة استخدامها لتحسين الهندسة الجزيئية فإنها لا تعطي نتائج إيجابية [20].

- INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap.

الذي يتضمن تكاملات التنافر الإلكترونية أحادية بين المدار الذري من نفس الذرة [21].

- SAM1:Semi-Ab-Initio Model 1

وتحسب تكاملات بين إلكترونين باستخدام مجموعة أساس G-STO3 القياسية [22].

- AM1:Austin Model 1:

تهدف إلى القضاء على المشاكل التي تصادف من طريقة MNDO ويمكن أن يحدد بعض الخصائص التي لا يمكن تأسيسها تجريبياً [23]، وهي طريق سريعة جدا شائعة لنمذجة المركبات العضوية حيث تعطي نتائج أكثر دقة.

الفصل الأول : النمذجة الجزيئية

• PM3 : (Parametric Method 3):

الطريقة البارامترية وهي الطريقة التي اقترحها ستوارت في عام 1989 ، لديها العديد من النقاط المشتركة مع طريقة AM1 . علاوة على ذلك ، لا يزال هناك نقاش حول المزايا النسبية لتحديد المعايير لكل منها [24].

تكمّن ميزة الحسابات نصف التجريبية في أنها أسرع من طرق الكم الأخرى. يكمن عيبهم في حقيقة أنهم يخضعون للعديد من التقديرات التقريبية. في الواقع ، يمكن التنبؤ بخصائص قليلة بشكل موثوق لجزيئات الهياكل البعيدة جدًا عن تلك المستخدمة في تحديد معاملات الطرق. بشكل عام ، يتم تنفيذ ذلك من أجل إعادة إنتاج خصائص مختلفة: الهندسة ، طاقات التكوين أو طاقات التفاعل ، عزم ثنائي القطب ، إمكانات التآين أو حتى خصائص معينة مثل أطيايف الإلكترون أو التحولات الكيميائية بالرنين المغناطيسي النووي [25]. الحساب نصف التجريبي هو التقنية الأكثر استخدامًا ، لا سيما لدراسة الجزيئات ذات الحجم المتوسط [26].

I-6- الطرق التجريبية:

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 أيضًا 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 الإمكانات التجريبية التي تحدد الطاقة التوافقية للجزيء من نوعين من المصطلحات التي تمثل على التوالي التفاعلات بين الذرات المترابطة (طول الرابطة ، وزاوية التكافؤ ، والزاوية ثنائية السطوح) والذرات غير المقيدة (فان دير فال ، الكهروستاتيكي) [27].

I-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.

الفصل الأول : النمذجة الجزيئية

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 [28]

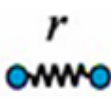

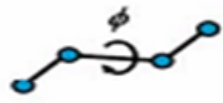

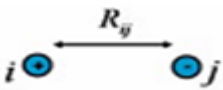
لتحديد مساهمة كل منها في التفاعلات يمكن نمذجة دالة الكمون التي تعطي الطاقة للتفاعل مثل دالة المسافة، الزاوية أو الشحنة [29][30].

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 استتالة الرابطة، E_{bend} طاقة الانحناء، E_{tor} طاقة الالتواء، E_{vdW} طاقة فاندر فالس ، $E_{(\text{qq})}$ الطاقة الكهربائية الساكنة. ،
وعبارة كل طاقة كالتالي:

الجدول (1-I) عبارات طاقات التفاعل

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

I-6-2- أنواع طرق الميكانيكا الجزيئية:

الفصل الأول : النمذجة 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 [30]:

- AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement.

تهدف في المقام الأول لدراسة الجزيئات الحيوية مثل البروتينات والنيوكليوتيدات [29].

- CHARMM: Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics.

تستخدم عادة في الدراسات البيولوجية والصيدلانية [29].

- OPLS: optimized potential for liquid simulations.

هو الأفضل في استنساخ الخصائص الفيزيائية للجزيئات الحيوية في محاليل سائلة [31].

- MMFF: Merck Molecular Force Field .

تستخدم في الأصل لمحاكاة ديناميات الجزيئية، كما شهدت استخداما كثيرا لتحسين بنية المركبات [32].

- UFF: Universal Force Field.

تعني القوة العالمية تستخدم في معالجة المركبات غير العضوية، تستخدم أربعة شروط للتكافؤ. باستثناء الكهراء [33].

- Dreiding: The Dreiding force field.

له شعبية كبيرة لتوقع الحركة الديناميكية للجزيئات والسوائل بكميات كبيرة، وأيضا تستخدم لنمذجة الجزيئات [34].

الفرق بينها هو شكل الدالة المحددة للطاقة و المعاملات الأساسية المستخدمة. تم تهيئة هذه الطرائق بحيث تكون ملائمة للاستخدام في مجموعة من المركبات أكثر من غيرها [30].

I-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 الجزئية ، 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

الفصل الأول : النمذجة الجزيئية

بالتفاعلات الإيجابية بين الجزيئات وتنفيذ التصميم العقلاني للأدوية. تهتم النمذجة الجزيئية أخيراً بالعرض المرئي للجزيئات والمحاكاة ثلاثية الأبعاد ، وهذا هو مجال الرسومات الجزيئية [35].

I-7-1- البنية الجزيئية Molecular Structure :

يمكن إيجاد البنية الجزيئية الفراغية عند نقاط الاتزان و يمكن من خلال معرفة الحالة الانتقالية و طاقة المواد الداخلة و الخارجة توقع سرعة التفاعلات الحاصلة.

I-7-2-الفعالية الكيميائية Chemical Reactivity :

تكشف الكيمياء الحاسوبية عن فعالية التفاعل من خلال معرفة أماكن تموضع الإلكترونات في الجزيء يمكن إيجاد المواقع المحبة للنوى و المواقع المحبة للإلكترونات، كما يمكن حساب شحنات الذرات منفردة و حساب العزم ثنائي القطب (أو العزم متعدد الأقطاب)، بالإضافة إلى الخصائص الحرارية مثل طاقة جيبس و الانتالبية.

I-7-3-المطيافيات:

وخاصة IR, NMR, UV, RAMAN يمكن توقع و حساب مطيافيات مختلفة للمركبات المجهولة و الجديدة [36] [37].

I-7-4- المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO:

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

المراجع:

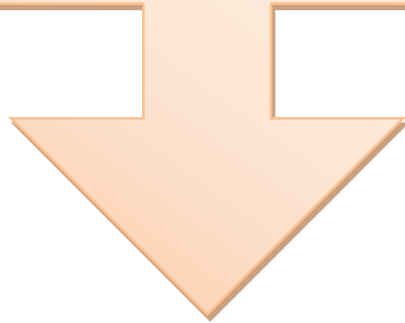
- [1] H. D. Höltje, G. Folkeis, Molecular Modeling: Basic Principles and Applications. VCH, New York, 1997.
- [2] C. Audouze, Vers une parallelisation par bandes en chimie quantique, Laboratoire deMathematique, UMR CNRS 8628, Universite Paris-Sud, 2003.
- [3] D. Liotta, Advances in Molecular Modeling, 1, Ed. JAI Press, .1988.
- [4] J. Debord, Introductionà la modélisationmoléculaire, 41-37, .2004
- [5]A.R. Leach, Quantum Mechanical Models, in Molecular modelling: Principlesand applications. Addison Wesley Longman Ltd.: Harlow. 1996, 25-130.
- [6] E. Schrodinger, Ann. phys. Leipzig, 76, 361 (1926).
- [7] سمر باكوبن وأحلام هوده (تدريبات في مجال النمذجة الجزيئية) مركز أبحاث الشرق الأوسط للجيينات والتقنية البيولوجية، رأس نحاش، قضاء بترون، لبنان.
- [8] I. N. Levine, Quantum Chemistry, 5th Edition. USA, New Jersey, Prentice-Hall, Inc 2000.
- [9] Æ. Frisch, and M. J. Frisch, Gaussian 98 User's Reference, 2nd Edition. U. S. A.: Gaussian, Inc 1999.
- [10] E.schrodinger. the physical review. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. Vol.28, No.6 .
- [11] M. Born, J.R. Oppenheimer, Ann. Physik, 84,1927 ,457 .
- [12] A. Nassour., Thèse de doctorat, université Paul Verlaine-Metz,2008 , 24-25.
- [13] Jensen, F. Introduction to computational chemistry. John wiley& sons. 2017.
- [14] W. Koch and M. Holthausen. A Chemist's Guide to Density Functional Theory, 2 ed., Weinheim: Wiley VCHVerlag GmbH. 2001.
- [15] P. A. M. Dirac, Proc. Roy. Soc. London A117 (1928) 610-624. (b) P. A. M. Dirac, Proc.Roy. Soc.London A118.1928 , 351-361.

- [16] POPLE, John A., SANTRY, D. Po, et SEGAL, Gerald A. Approximate self-consistentmolecular orbital theory. I. Invariant procedures. The Journal of Chemical Physics,vol.43, no 10,1965 ,p. S129-S135.
- [17] CHERMETTE, H. Density functional theory: a powerful tool for theoretical studies incoordination chemistry. Coordination chemistry reviews,vol. 178,1998 , p. 699-721.
- [18] VON RAGUÉ SCHLEYER, Paul. Encyclopedia of computational chemistry.Chichester, UK : Wiley, 1998.
- [19] M. J. S. Dewar, G.L. Gladys, J. J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc. 106, 6771 1978.
- [20] Young, D.Computationalchemistry: apractical guide for applying techniques to real world problems. John Wiley& Sons.2004 .
- [21] W.P. Anderson, T. Cundari, R. Dargó, M.C. Zerner, Inorg.Chem. 29, 1 1990.
- [22] M. J. S. Dewar, C. Jie and J. Yu, Tetrahedron. 49, 5003 ,1993.
- [23] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healey and J. J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc.107, 3902 ,1985.
- [24] Leach, A.R., Empirical force field models: molecular mechanics, in Molecular modeling: principles and applications, Longman, A.W., Editor: Harlow, England. 1996.
- [25] M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, J. Am. Chem. Soc., pp. 107,1985 ,3902-3909.
- [26] N. Allinger,Adv. Phys. Org. Chem., 13, 1, 1976.
- [27] Yasser KARZAZI. Structure électronique et champ de forces moléculaire descycloimmonium ylures. Thèse de doctorat d'état, université des sciences et technologies de lille. 1996.
- [28]BOUCHAREB, Lebbad Fatima. Etude par modélisation moléculaire des mécanismes de complexation. Thèse de doctorat. 09/01/2016.

- [29] URL - <http://www.lobos.nih.gov/Charmm>
- [30] Lewars, E. G. Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Springer. 2016.
- [31] HyperChem 5.0 user manuals, Hypercube, Inc., FL 1996.
- [32] S. L. Mayo, B. D. Olafson and W. A. Goddard III, J. Chem. Phys. 94, 8897, 1990.
- [33] T. A. Halgren, J. Computational Chem. 17, 490, 1990.
- [34] <Http://www.igc.ethz.ch/GROMOS/index>.
- [35] Lee, Jumin, et al. "CHARMM-GUI input generator for NAMD, GROMACS, AMBER, OpenMM, and CHARMM/OpenMM simulations using the CHARMM36 additive force field." Journal of chemical theory and computation 12.1 (2016): 405-413.
- [36] Lewars, E. G. Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Springer. 2016.
- [37] Kollman, P. A. Advances and continuing challenges in achieving realistic and predictive simulations of the properties of organic and biological molecules. Accounts of Chemical Research, 29(10), 1996, 461-469.

الفصل الثاني:

العلاقة الكمية: بنية-فعالية



II-1- مقدمة:

لقد أتاح 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 . يبدو أن بعض دراسات QSAR ليست أكثر من دراسات جامعية ، وهناك عدد كبير من التطبيقات لهذه الدراسات مثل [1]:

✓ تحسين النشاط الدوائي .

✓ التصميم العقلاي للعديد من المنتجات الأخرى مثل المواد الخافضة للتوتر السطحي والطور 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 للحريثات.

✓ التنبؤ بمصير الجزيئات التي يتم إطلاقها في البيئة.

وفي هذا الفصل تم تقديم دراسة بيليوغرافية حول منهجيات QSAR المختلفة ، ومراحل مختلفة من تطويره، والتحقق من صحة وتطبيق هذه الأساليب [2].

II-2- نبذة تاريخية:

لقد مضى ما يقارب من 40 عامًا منذ أن تم استخدام نمذجة QSAR أولاً في ممارسة الكيمياء الزراعية وتصميم الأدوية وعلم السموم والكيمياء الصناعية والبيئية. قد تُعزى قوتها المتزايدة في السنوات التالية أيضًا إلى التطور السريع والشامل في المنهجيات والتقنيات الحاسوبية التي سمحت بتحديد وصقل العديد من المتغيرات المستخدمة في نهج النمذجة. نشأت نمذجة QSAR في مجال علم السموم، و كانت محاولات تحديد العلاقات بين التركيب الكيميائي وفعالية السمية الحادة جزءًا من الأدبيات السمية لأكثر من 100 عام [3].

في عام 1863 دافع كروس عن أطروحته بعنوان " Action de l'alcohol amylique sur " ORGANIS " في كلية الطب ، جامعة ستراسبورغ ، حيث أشار إلى وجود علاقة بين سمية الكحوليات

الفصل الثاني: العلاقة الكمية بنية- فعالية

الأليفاتية الأولية و ذوبانها في الماء. أظهرت هذه العلاقة البديهية المركزية للهيكل - نموذج سمية - أي خضوع سمية المواد لخصائصها، والتي بدورها تتحدد من خلال تركيبها الكيميائي. لذلك هناك علاقات متبادلة بين البنية والخصائص والسمية [3].

وفي نفس العام لاحظ كروس [4] أن درجة الغليان ونقطة انصهار الألكانات تزداد مع زيادة عدد ذرات الكربون والكتلة الجزيئية. كما لاحظ انخفاضاً في قابلية الذوبان في الماء للكحول مع زيادة عدد ذرات الكربون والكتلة الجزيئية ، وتعتبر هذه أول صيغة عامة في QSAR.

بعد ذلك بخمس سنوات، في عام 1868 افترض كرام، براون و فرازر [5] أن "النشاط البيولوجي للجزيء هو دالة لبنيته الكيميائية." بعد بضعة عقود ، في عام 1893 ، أظهر ريتشي [6] أن السمية الخلوية لبعض المركبات العضوية تتناسب عكسًا مع قابليتها للذوبان في الماء. وفي نهاية القرن التاسع عشر ، لاحظ ماير في عام 1899 وأوفرتون في عام 1901 [7-8] علاقة خطية بين نشاط المخدرات ومعامل الفصل بين الزيت و الماء.

في عام 1962 أظهر هانسن [9] وجود علاقة ارتباط بين سمية أحماض البنزويك المستبدلة والثوابت الإلكترونية σ للبدائل ، ويعتبر عام 1964 بداية طرق QSAR الحديثة. حيث أنشأ هان و فيجيتا الارتباطات الأولى بين الخصائص الفيزيائية والكيميائية (MR , SAG ,logP) والنشاط البيولوجي.

3-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 [10]، إذن فإن QSAR نموذج رياضي يربط بين النشاط البيولوجي ومجموعة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية تسمى بالواصفات لأنها تصف التركيب الجزيئي للمركبات التي تم فحصها [11] ، ويمكن التعبير عن المصطلح العام QSAR على النحو التالي:

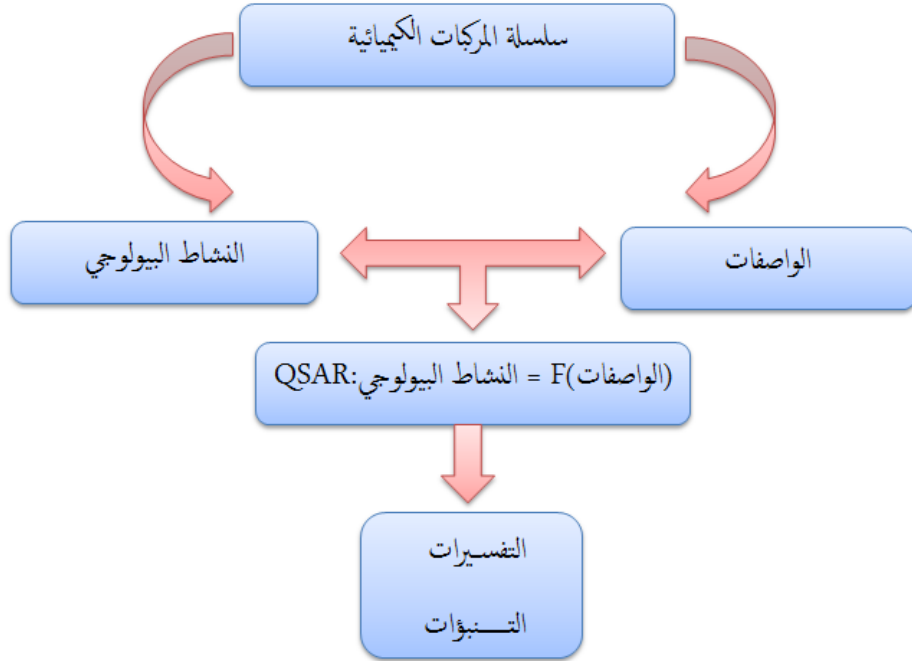
$$(الواصفات) = f(\text{النشاط البيولوجي})$$

4-II - مبدأ QSAR :

يتمثل مبدأ دراسة QSAR (الشكل 1-II) في إيجاد علاقة رياضية تربط نشاطاً بيولوجياً كمياً بمجموعة من الواصفات الجزيئية التي تقاس لسلسلة من المركبات المتماثلة في نفس الظروف التجريبية. والهدف من هذه

الفصل الثاني: العلاقة الكمية بنية- فعالية

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-5-الواصفات الجزيئية:

الواصف الجزيئي هو قيمة عددية خاصة بتركيبية كيميائية معينة. يمكن الحصول على هذه القيم تجريبياً أو حساباً من بنية الجزيء. تسمح الواصفات المحسوبة بعمل تنبؤات دون الحاجة إلى تخليق الجزيئات، وهذا أحد أهداف النمذجة الجزيئية، وتلعب الواصفات الجزيئية دوراً أساسياً في دراسات علاقة نشاط أو خاصية التركيب الكمي. يتم استخدامها كمتغيرات مستقلة للتنبؤ بمتغير تابع (نشاط)، واستخدام الواصفات الجزيئية في تطوير نماذج QSAR ليس بالمهمة السهلة. بادئ ذي بدء، تم إدخال عدد كبير جداً من الواصفات الجزيئية ذات التعقيدات المختلفة والتصميمات المختلفة وفي السنوات الأخيرة لم يتم وضع قاعدة صارمة لاختيار الواصفات المناسبة من العدد الكبير من الواصفات المتاحة وكان هذا الاختيار يعتمد غالباً على الحدس الكيميائي للباحثين أو بالإنحاء للتقاليد [12]. إن أهمية عدد الواصفات (أكثر من 6000 واصف مدرج [13]) التي يمكن أن تصف الجزيء تجعل أي تصنيف أو عرض لهذه الواصفات ليست شاملة، في ما يلي سوف نقدم فقط تصنيف الواصفات الجزيئية الأكثر استخداماً.

II-5-1- واصفات أحادية الأبعاد 1D:

يمكن الوصول إليها من الصيغة الأولية للجزيء وتصف الخصائص العامة للمركب مثل عدد الذرات والكتلة الجزيئية ... إلخ. تستخدم هذه الواصفات بشكل شائع بسبب بساطتها الشديدة. تفسير جيد لآليات التفاعل لأنها لا تسمح بأخذ التأثيرات الفراغية في الاعتبار [14].

II-5-2- واصفات ثنائية الأبعاد 2D :

يتم حسابها من الصيغة المطورة للجزيء.

- المؤشرات البنيوية ثنائية الأبعاد: التي تميز المكونات المختلفة للجزيء ، وهي على سبيل المثال عدد الروابط الفردية أو المتعددة ، وعدد الحلقات ، وما إلى ذلك.
- المؤشرات الطوبولوجية ثنائية الأبعاد: يمكن الحصول عليها من التركيب ثنائي الأبعاد للجزيء، وإعطاء معلومات عن حجمه وشكله العام وفروعه.

أمثلة: مؤشر Wiener [15] ، مؤشر Randić [16] و مؤشر Balaban [17]... إلخ. تسمح لنا الواصفات ثنائية الأبعاد هذه بالتنبؤ بالخصائص الفيزيائية ولكنها غير كافية لتوضيح بعض الخصائص والأنشطة البيولوجية مثل السمية.

II-5-3- واصفات ثلاثية الأبعاد 3D:

يتم تقييمها من المواقع النسبية للذرات في الفضاء ، ووصف خصائصها أكثر تعقيداً ، وبالتالي تتطلب حساباتهم معرفة الهندسة ثلاثية الأبعاد للجزيء [14].

- 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 ضعيفة ، وغالبًا ما تتضمن كيمياء الكم.

II-5-4- واصفات رباعية الأبعاد 4D:

حيث تتوافق مع قياس الخصائص ثلاثية الأبعاد (الجهد الكهروستاتيكي ، الكراهية للماء ، الرابطة الهيدروجينية... إلخ) للجزيء في أي نقطة في الفضاء. وبالتالي سنكون قادرين على التمييز بين واصفات 4D التي تتطلب محاذة الجزيء التي تسترشد بدراسة مجمعات ligand-target قبل الحساب. يتم الحصول على هذه الواصفات من

الفصل الثاني: العلاقة الكمية بنية- فعالية

خلال حساب مجالات التفاعلات الجزيئية (CoMSIA، CoMFA) بين جزيء ومسبار يمثل جزيء آخر (ماء، أميد ... إلخ) [18-21].

II-6- خصائص QSAR:

تتواجد في نمذجة QSAR مجموعة متنوعة من الخصائص حيث تشمل هذه الأخيرة خصائص فيزيائية و كيميائية ومن بين هذه الخصائص نذكر مايلي:

○ السطح الجزيئي (SAG):

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

○ الحجم الجزيئي (V):

هو حجم يشغله الجسم في درجة الحرارة والضغط العاديين. حسابه مشابه جدًا لحساب السطح، يتم تعريف الحجم بالعلاقة التالية [25]: $V=w/d$ حيث: w : الكتلة الجزيئية و d : الكثافة

○ معامل التجزئة ($\log P$):

هي خاصية لها تأثير مهم على قابلية الذوبان والامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي وإفراز الأدوية. و هو عبارة عن بيانات تجريبية تصف المادة، وتقرب الوسط إلى جسم الكائن الحي ونشاطه البيولوجي فقد تكون المواد منخفضة الدهون للغاية أقل قدرة على تمرير الأغشية الدهنية والمواد التي تتراكم بدرجة عالية في الأنسجة الدهنية وبالتالي قد لا تحرر الاستجابة البيولوجية. وقدر هانش و ليو Léo et Hunch أن الجزيئات ذات درجة الدسم العالية سيتم الاحتفاظ بها داخل الدهون الغشائية.

إن أفضل طريقة لتقدير قدرة المركب على الذوبان في الوسط المائي والوسائط العضوية هو قياس قابلية الذوبان ويقدر ذلك بحساب توزيع الدواء بين وسط مائي وعضوي مكون من مذيب الاكتانول [26].

$$\log P = \frac{[C]_{Octanol}}{[C]_{Eau}}$$

$[C]_{Octanol}$: هو تركيز المادة المذابة في الطور العضوي (أوكتانول)

الفصل الثاني: العلاقة الكمية بنية- فعالية

$[C]_{Eau}$: هو تركيز المادة المذابة في الطور المائي

○ الانكسارية المولية (MR):

الانكسارية هي حالة خاصة من الحجم الجزيئي، وهي انكسارية مختزلة إلى كمية من المادة، وكذلك الانكسارية هي نوعية انكسار الجسم، وتستخدم في الكهرباء الإشعاعية، وفي علم الأحياء [27]. في الكيمياء، تعتبر الانكسارية الجزيئية معيارًا مهمًا لقياس العامل الفراغي، وهي مهمة في الحالة التي يكون فيها البديل يحتوي على π إلكترونات أو أزواج حرة [28].

تعرف الانكسارية الجزيئية بالعلاقة التالية:

$$MR = V \frac{n^2 - 1}{n^2 + 1} = \frac{4}{3} \pi NA Pol$$

V: الحجم الجزيئي

n: معامل الانكسار

N_A : عدد أفوقادرو

Pol: الاستقطابية

○ الاستقطاب (Pol):

الاستقطاب في الجزيء هو السهولة التي تشوه بها السحابة الإلكترونية من خلال حقل كهربائي خارجي. يمكن أن تؤدي قابلية الاستقطاب لجزيء ما إلى تحسين قابليتها للذوبان في الماء. تلعب هذه الخاصية دورًا مهمًا جدًا في نمذجة العديد من الخصائص الجزيئية يتم تعريف الاستقطاب الجزيئي بالعلاقة التالية [29]:

$$\alpha E_0 P(e) = \epsilon$$

$P(e)$: معامل الأستقطاب

ϵ_0 : ثابت العزل الكهربائي

α : لحظة الثنائي الكهربائي المستحث

○ الكتلة الجزيئية (W):

هي النسبة بين كتلة الجزيء ووحدة كتلة الذرات "uma" (ما يعادل 1/12 من كتلة ذرة الكربون 12) وبالتالي فهي بلا وحدة. يتم الحصول عليها عن طريق إضافة الكتلة الذرية لكل ذرة من الجزيء مضروبة في مؤشرها العددي في الصيغة الخام أو تقاس تجريبياً بمطياف الكتلة [28].

○ طاقة التمييه (HE):

التمييه هو تكوين المحلول الذي يتضمن تفاعل المذاب مع جزيئات المذيبات، ويمكن استخدام السوائل المختلفة كمذيبات، لكن الماء هو المذيب الأكثر استخدامًا. عندما يتم استخدام الماء كمذيب، فإن عملية الذوبان تسمى التمييه [30].

في الوسائط لا تحيط الجزيئات القطبية نفسها بجزيئات الماء، مما يتسبب في ظهور روابط هيدروجينية بينها، حيث تتفاعل المواقع المانحة للبروتون مع ذرة الأكسجين في الماء ومواقع مستقبل البروتون مع ذرة الهيدروجين [31]. تعتبر طاقة الإماهة عاملاً يحدد ثبات التوافقات الجزيئية المختلفة في المحاليل المائية [32]. ويعتمد حساب طاقة الماء على المنطقة المكشوفة التي تعتمد على نوع ذرة المجموعات الجزيئية التي يمكن أن تكون مانحة لروابط هيدروجينية مثل: OH، NH، PH... أو غيرها من المجموعات المستقبلية التي تحمل أزواجًا حرة مثل: O، N، S، P...

○ الطاقة الكلية (ET):

بالنسبة للجزيء المعزول في الحالة الأدنى (الأكثر إستقرارًا)، يمكن استخدام الطاقة الإجمالية المحسوبة والملاحظة والمقاسة بوحدة eV كواصف جزيئي كمي. تم حساب هذه الطاقة التقريبية من أجل التشكل الأمثل للهندسة الأكثر استقرارًا مع الحد الأدنى من بنية الطاقة [33].

○ طاقات المدارات الحدودية:

تلعب المدارات الحدودية دورًا رئيسيًا في العديد من التفاعلات الكيميائية وآليات التفاعل. و تعد طاقات هذه المدارات معيارًا شائعًا جدًا في كيمياء الكم وفي دراسات QSAR [34-35]:

1- طاقة HOMO (E_{HOMO}): وهو أعلى مستوى طاقة في الجزيء يحتوي على إلكترونات و يقاس بوحدة eV الكهربائية.

2- طاقة LUMO (E_{LUMO}): وهو أقل مستوى طاقة في الجزيء لا يحتوي على إلكترونات و يقاس بوحدة eV.

○ عدد المانحات للرابطة الهيدروجينية (NHD):

الفصل الثاني: العلاقة الكمية بنية- فعالية

يعرف (NHD) بأنه عدد المناحجرات لرابطة الهيدروجين في الجزيء. و هو عدد الذرات التي تحتوي على خلية كمومية فارغة وتحتوي على هيدروجين حمضي، أي ذرة هيدروجين مرتبطة بذرة غير متجانسة (كما في الأمينات ، والكحوليات ، والثيول) [36].

○ عدد المستقبلات للرابطة الهيدروجينية (NHA):

يعرف (NHA) بأنه عدد مستقبلات رابطة الهيدروجين في الجزيء. و هو عدد الذرات التي تحتوي على أزواج غير مرتبطة (نيتروجين أو أكسجين أو فلور) وقادرة على الترابط بواسطة روابط الهيدروجين مع جزيئات أخرى [36].

○ عدد الروابط الدوارة (N_{rotb}):

عددها الكبير يعبر على مدى مرونة المركب ، و تعتبر واصف جيد لتعبير عن التوافر البيولوجي الفموي للأدوية. و يعرف على أنه عدد الروابط البسيطة و غير الحلقية و ليست الجانبية المرتبطة بالهيدروجين. و لا تعد الرابطة C-N دوارة لأنها تملك حاجز طاقة دوراني عالي [37].

○ مساحة سطح القطبية الجزيئية (TPSA):

و تعتبر خاصية جيدة للتنبؤ بخصائص ADME مثل إمتصاص الأمعاء البشرية و نفاذية الغشاء دم-مخ...إلخ. و تعرف على أنها مجموع الذرات قطبية (أكسجين و أزوت مرتبط بالهيدروجين) [37].

II -7- 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 [38].

II-7-1- 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 [39]:

◆ 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 متوزعة توزيعا طبيعيا للمتغيرات المستقلة و المتغير التابع.

3- يجب أن تكون قيم المتغير التابع من المستوى الترتيبي على الأقل [39].

II-7-2- إختبارات مهمة :

بعد الحصول على نتائج معادلة الانحدار يجب علينا أن نبين هل أن هذه المعاملات مقبولة من الناحية الاحصائية أي معنوية احصائيا 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 الاحصائي (F)... إلخ.

II-7-2-1- معامل الارتباط الخطي (r):

يعرف معامل الارتباط الخطي الذي يرمز له بـ r بأنه عبارة عن مقياس رقمي يقيس قوة الارتباط بين متغيرين [40]، حيث تأخذ العلاقة بين المتغيرين ثلاث صور مختلفة حسب إشارة معامل الارتباط كما يلي:

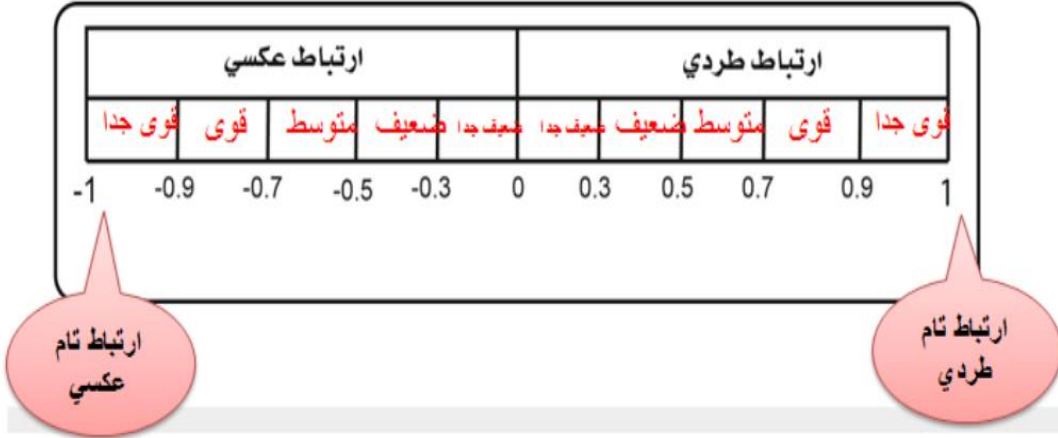
● $r = -1$ ارتباط عكسي تام (كل المشاهدات تقع على خط مستقيم ذي ميل سالب)، أي المتغيران لا يتغيران في نفس الاتجاه.

● $r = +1$ 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 [41].

الفصل الثاني: العلاقة الكمية بنية- فعالية

- 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، ويمكن تمثيل درجات قوة العلاقة (الشكل 2) كالتالي [42]:



الشكل II-2- تمثيل درجات قوة العلاقة بين المتغيرين

II-7-2-2- 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 [43]:

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

- 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-7-2-3- 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 (الجزئيات)

p هو عدد المتغيرات المستقلة (الواصفات)

r^2 هو معامل تحديد النموذج [44]

II-7-2-4- الانحراف المعياري (SD):

يمكن أيضاً تقييم موثوقية التنبؤ بالمتغير التابع بقيمة الخطأ المعياري لتقدير "S" أو الانحراف المعياري (SD) [45].

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

II-7-2-5- معامل الارتباط عبر التحقق (R^2_{cv}):

يمكن استخدام الإجراء الإحصائي عبر التحقق للتقييم التنبؤي لنماذج QSAR ، ويتم إعطاء المعامل الذي يصف التحقق من خلال المعادلة أدناه [46]:

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

II-7-2-6- اختبار Fisher (F) :

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

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 ($F_{tab} < F$ العتبة). إذا تجاوزت الكمية الملحوظة F الحد الأدنى (F_{tab}) ، فإننا نرفض الفرضية H_0 و اذا كان العكس فإننا نحتفظ ب H_0 [44].

II-8-4-7- معامل التنبؤ (Q^2):

إذا كانت R^2 مقياساً لصحة الارتباط ، فإن Q^2 هي مقياس لصحة التنبؤ يقيس القدرة التنبؤية للنموذج ويعطى بواسطة العلاقة [46]:

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

II-8-4-8- 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، ومنها 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^2_{adj} ، معامل ارتباط التحقق المتبادل R^2_{CV} ، التحقق القياسي من أخطاء التنبؤ (S_{PRESS}) وخطأ التنبؤ (PE) يتم حساب هذه المعلمات الإحصائية من العلاقات التالية [44]:

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

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

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

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

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

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

المراجع:

- [1] Jerzy leszczynski, Challenges and advances in computational chemistry and physics, department of chemistry, jackson state university, U.S.A, 2010.
- [2] S. Chtita, M. Ghamali, M. Larif, A. Adad, R. Hmammouchi, M. Bouachrine and Tahar Lakhlifi, Prediction of biological activity of imidazo[1,2-a] pyrazine derivatives by combining DFT and QSAR results, International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology, 2013, 2(12):7962-7951.
- [3] Paola Gramatica, A Short History of QSAR Evolution, DBSF, Insubria University, Varese, Italy, 2014.
- [4].A.F.A Cros, Action de l'alcool amylique sur l'organismell, thèse de doctorat, faculté de médecine, université Strasbourg, Strasbourg, 1863.
- [5] A.C. Crum-Brown and T.R. Fraser, On the Connection Between Chemical Constitution and Physiological Action, Part I: On the Physiological Action of the Salts of the Ammonium Bases, Derived from Strychnia, Brucia, Thebia, Codeia, Morphia, Nicotia", "Earth and Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh, 25, 1868, 151-203; "On the Connection between Chemical Constitution and Physiological Action. Part II: On the Physiological Action of the Ammonium Bases derived from Atropia and Conia", Earth and Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh, 25, 1869, 693-739.
- [6] M.C. Richet, "Noté sur le rapport entre la toxicité et les propriétés physiques des corps", "Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales", Paris, 45, 1893, 775-6

- [7] H. Meyer, Zur Theorie der Alkoholnarkose. Erste Mittheilung. Welche Eigenschaft der Anästhetica bedingt ihre narkotische Wirkung, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 42, 1899, 109–118.
- [8] E. Overton, —Studien über die Narkose zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie, Ed. G. Fischer, Jena, 1901.
- [9] A -R.L. Lipnick, "Charles Ernest Overton: narcosis studies and a contribution to general pharmacology", Trends in Pharmacological Sciences, 7, 1986, 161–164. b-R.L. Lipnick, "Hans Horst Meyer and the lipid theory of narcosis", Trends in Pharmacological Sciences, 10(7), 1989, 265–269.
- [10] C. Hansch and E.J. Lien, —Structure–activity relationships in antifungal agents. A survey, Journal of Medicinal Chemistry, 14(8), 1971, 653–670.
- [11] Kunal Roy. Advances in QSAR Modeling: Applications in Pharmaceutical, Chemical, Food, Agricultural and Environmental sciences. Pages: 57–58.
- [12] M. Karelson, —Molecular descriptors in QSAR/QSPR, Wiley, New York, 2000.
- [13] R. Todeschini, V. Consonni, and R. Mannhold —Molecular Descriptors for Chemoinformatics, Drug Discovery & Development, 41(2), 2009.
- [14] bellifa khadidja, doctorat en chimie physique: études des relations quantitatives structure–toxicité des composés chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires. « modélisation QSAR », université abou bekr belkaïd de tlemcen, 2015.
- [15] H. Wiener, Structural determination of paraffin boiling points. J. Am. Chem. Soc. 1947, 69, 17–20.
- [16] M. Randic, Characterization of molecular branching. J. Am. Chem. Soc. 97, 6609–6615, J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 6609–6615.

- [17] A.T. Balaban, Highly Discriminating Distance-Based Topological Index, Chem.Phys. Lett. 1982, 89, 399-404.
- [18] R.D. Cramer, D.E. Patterson, and J.D. Bunce, "Comparative molecular field analysis(CoMFA): Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins", Journal of the American Chemical Society, 110(18), 1988,5959-5967.
- [19] A. Goulon-Sigwalt-Abram, "Une nouvelle méthode d'apprentissage de données structurées : applications à l'aide à la découverte de médicaments", Thèse de Doctorat, Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), France, 2008.
- [20] C. Navajas, A. Poso, K. Tuppurainen, and J. Gynther, "Comparative Molecular Field Analysis(CoMFA) of MX Compounds using different Semi-Empirical Methods: LUMO Field and its Correlation with Mutagenic Activity", Molecular Informatics, 15(3), 1996 ,189-193.
- [21] F. Bonachera, "Les triplets pharmacophoriques flous : développement et applications", Thèse de Doctorat, Université Lille 1 Sciences et Technologies, France, 2011.
- [22] Abhilash Thakur. Mamta Thakur, Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding Affinity, 3rd International conference on Medical, Biological and Pharmaceutical Sciences, 2013.
- [23] E.N.C.H.CHEM, HyperChem Computational Chemistry, in Practical Guide Theory and Methods, I. Hypercube, Editor 1996: CANADA. P. .366
- [24] Ovidiu Ivanciuc, 3D QSAR MODELS, Department of Organic-chemistry, Faculty of Chemical Technology University "Politehnica" of Bucharest, Romania.
- [25] Y.Cohen, Pharmacologie moléculaire, Masson, 1978.
- [26] Abhilash Thakur. Mamta Thakur, Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding Affinity, 3rd International conference on Medical, Biological and Pharmaceutical Sciences, (2013).
- [27] site internet: formules-physique.com.

- [28] N. Melkemi and S. Belaidi, Structure-Property Relationships and QSAR Modeling of Detoxication Properties of some 1,2-Dithiole-3-thione Derivatives, International journal of chemical research vol 4,pp,2012, 134-139.
- [29] N. Melkemi and S. Belaidi, Structure-Property Relationships and QSAR Modeling of Detoxication Properties of some 1,2-Dithiole-3- thione Derivatives, International journal of chemical research vol 4, pp, (2012). 134- 139.
- [30].Site internet: aterloo.ca/science.
- [31].S. Belaidi, A. Dibi, and M. Omari, A conformational exploration of dissymmetric macrolides antibiotics,Turkish Journal of Chemistry, vol. 26,pp. 2002, 491-500.
- [32] N. Melkemi and S. Belaidi, Structure-Property Relationships and QSAR Modeling of Detoxication Properties of some 1,2-Dithiole-3-thione Derivatives, International journal of chemical research vol 4, pp. 2012, 134-139.
- [33] P.W. Atkins and J. de Paula, —Atkins' Physical Chemistry‖, 7th ed, Oxford University Press, Oxford, 2002.
- [34] K. Fukui, Theory of Orientation and Stereoselection‖, Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry, 2, 1975, 34-39.
- [35] R. Franke, Theoretical Drug Design Methods‖, Elsevier Amsterdam, 1984, 115-123.
- [36] S.Chtita ,Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments, thèse doctorant, Université Moulay Ismail,Maroc, 2017.
- [37] Iyyappan, C., C. Praveen, and K. Hemalatha. "Design, Preliminary QSAR Study and Drug-Likeness Score Of Isobenzofuran Analogues C. Iyyappan 1, C. Praveen 2, K. Hemalatha 1 and K. Girija."
- [38] O.Afoufou, étude quantitative des relations structure –activité dans les 4-aniloquinozalines, agents anticancéreux, mémoire master , université Biskra , 2013.

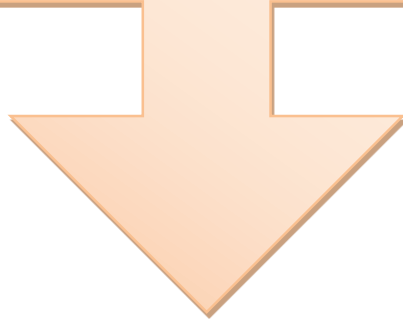
- [39] الانحدار الخطي المتعدد، أ.د. ثائر داود سلمان، فرع العلوم النظرية كلية التربية الرياضية ، جامعة بغداد.
- [40] Samar Bakoben & Ahlam Houda, MEGBI Training Course MolecularModelling, Institute for Genetic Engineering, Ecology and Health (IGEEH) Karlsruhe, Germany. 16/07/2011,p120.
- [41] Martin G., LaffortP., Odeurs et désodorisations dans l'environnement, Lavoisier, Tec&Doc, Paris. 1991.
- [42]M. Berthelot and E. Jungfleisch, Ann. Chim.Phys., (4) 26 (1872) 396-407.
- [43] Prof. Dr. Stefan Bienz, Unknown, Short Manual to the Chemical DrawingProgram ChemDraw®, university of zurich IfC Department of Chemistry, 2015,p22.
- [44]N.Melkemi ,Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organiques, thèse doctorant, université Biskra, 2013.
- [45]A.Guendouzi, Élaboration des modèles QSPR prédictifs des propriétés physico-chimiques à l'aides des descripteurs moléculaires , thèse doctorant, Université Abou bekerbelkaid de Tlemcen , 2015.
- [46]Y.Yousfi ,étude QSAR de l'activité anti -oxydante d' une série de composes phénoliques, mémoire master université Tlemcen,2017.

الجزء التطبيقي

الفصل الثالث:

نمذجة جزيئية للنواة الأساسية

Thiazolo[4,5-c]pyridazine



III-1-1- الأجهزة والبرامج المستعملة:

III-1-1- الأجهزة :

تم إستخدام 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 Memory installée (RAM):64Go بنظام تشغيل وينداوز Windows10.

III-1-2- البرامج:

برنامج Gaussian 09W: هو برنامج كيمياء حسابي قوي يمكنه إجراء العديد من العمليات الحسابية على جزئ معين [1]، ويعتبر من البرامج الشهيرة المستخدمة في الكيمياء الحسابية ، يوجد أكثر من خمسين برنامج و منها (Spartan, ORCA, GAMESS) يمكنه العمل على اي جهاز كومبيوتر في نظام التشغيل ويندوز و لينوكس و يوجد منه نسخ لمعمارية 32 bit [2] ومعمارية 64 bit [1].

برنامج Gauss View 5.0.8 : التابع لبرنامج Gaussian (إنتاج نفس الشركة) من خلال هذا البرنامج نستطيع إدخال بيانات الحسابات من معلومات عن الشكل الفراغي والشحنة وطريقة العمل المتبعة ونوع العمل المراد تنفيذه، ثم اختيار اي طريقة من طرق الحساب لتحسين الجزيئات وحساب مواصفاتها. بالإضافة إلى ذلك مهمة هذه البرامج إظهار النتائج و الرسوم البيانية و الفراغية و حتى الحركية (في حالة الإهتزازات و آليات التفاعلات) و غيرها من النتائج. وقد تم العمل بالإصدار السادس ونظام التشغيل 64-bit [3].

برنامج Hybercham: هو أحد البرامج المتقدمة في مجال النمذجة الجزيئية ذو قدرات حسابية عالية تتعلق بالأنظمة الجزيئية البسيطة والمعقدة، وهو قادر على رسم الجزيء ببعدين وثلاثة أبعاد وإحداثيات خطية وصولاً إلى أفضل شكل مستقر للجزيء [4] [5].

ChemDraw : ChemDraw هي أداة لتمكين العلماء المحترفين وطلاب العلوم والمؤلفين العلميين من التوصل للهياكل الكيميائية. يستخدم هذا البرنامج لرسم المركبات الكيميائية في صورها ثنائية وثلاثية

الفصل الثالث: نمذجة جزيئية للنواة الأساسية Thiazolo[4,5-c]pyridazine

الأبعاد والصور الفراغية المختلفة، كما يشتمل على خصائص أخرى مثل قياس أطوال الروابط الكيميائية والزوايا بين الروابط والكثافة الإلكترونية [6][7].

ChemSketch: يعتبر هذا البرنامج الأسهل والأسرع والأكثر دقة في رسم البنية الكيميائية والتفاعلات والرسوم التخطيطية وتصميم التقارير والعروض التقديمية الأخرى المتعلقة بالكيمياء [8]، ويمتاز بإحتوائه على الأمر SMILES الذي يقوم بوصف بنية الجزيئات الكيميائية باستخدام ترميز نصي مبسط مبني على الأبجدية اللاتينية. [9]

قاعدة البيانات SwissADME: يتيح هذا الموقع الوصول المجاني إلى حساب المواصفات الفيزيائية والكيميائية وكذلك التنبؤ بمعاملات ADME وخصائص الحرائك الدوائية والطبيعية الشبيهة بالأدوية، وملاءمة الكيمياء الطبية لجزيء صغير واحد أو عدة جزيئات صغيرة لدعم إكتشاف الأدوية [10].

قاعدة البيانات Molinspiration: يتم استخدامه من قبل مئات من خبراء المعلوماتية في الصناعة والأوساط الأكاديمية لإنتاج نتائج علمية عالية الجودة. تدعم شركة Molinspiration مجتمع الكيمياء عبر الإنترنت من خلال تقديم خدمات مجانية عبر الإنترنت لحساب الخصائص الجزيئية المهمة. بالإضافة إلى التنبؤ بدرجات النشاط الحيوي لأهم الأهداف الدوائية. [11]

برنامج SPSS: وهو عبارة عن مجموعة من القوائم والأدوات التي يمكن عن طريقها إدخال البيانات التي يحصل عليها الباحث عن طريق الإختبارات أو الإستبيانات أو المقابلات أو الملاحظات، ومن ثم القيام بتحليلها (التحليل الإحصائي)، ويعتمد البرنامج الإحصائي SPSS على المعلومات الرقمية والحرفية، ويتميز البرنامج بقدرته الكبيرة على معالجة البيانات، ويمكن إستخدامه في جميع مناهج البحث العلمي [12].

III -2- طريقة العمل:

1- نقوم برسم النواة الأساسية Thiazolo[4,5-c]pyridazine 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) و ذلك لتسهيل فتحه بواسطة البرامج الأخرى.

2- نفتح ملف (.mol) الخاص بـ Thiazolo[4,5-c]pyridazine بواسطة برنامج gaussview5.0.8 فتظهر لنا بنية المركب على مساحة العمل للبرنامج نقوم بإتباع خطوات محددة، بداية نختار Gaussian Calculation Setup من خلال Calculate لتظهر أيقونة من خلالها نضغط على Job Tybe (الأمر : Opt+Freq) ثم Method (من هنا نقوم بتغيير طرق النمذجة المراد إستخدامها في

الفصل الثالث: نمذجة جزيئية للنواة الأساسية Thiazolo[4,5-c]pyridazine

دراستنا: $Abinitio/HF/6-31G^*$ ، $DFT/ B3LYP/6-31G (d),PM_3$) ثم يبدأ برنامج Gaussian09 تلقائياً بالحساب عند الضغط على Submit (الملحق 1).

3- بواسطة برنامج HyperChem8.03 نقوم بإستظهار بنية الجزيئات المحفوظة مسبقاً بصيغة (.mol) من خلال شريط الادوات نضغط على أيقونة open ثم File لتظهر لنا بنية المركب على مساحة العمل .

يتم تحسين بنية هذه الجزيئات بنفس البرنامج وذلك بالضغط على Setup المتواجدة على شريط القوائم وإختيار الأمر MM^+ ومن ثم الضغط على File من نفس الشريط وإختيار Start Log لتتمكن من التحصل على النتائج بعد إنتهاء العملية .

ثم نختار الأمر Geometry Optimization من خلال أيقونة compute لتبدأ عملية التحسين . ثم إعادة تحسينها مرة أخرى بواسطة PM_3 المتواجدة داخل Semi-empirical Method من خلال أيقونة Setup. عند الإنتهاء نضغط على Stop Log .

تم إجراء حساب خصائص QSAR بالذهاب إلى أيقونة compute ثم إختيار الأمر propriétés QSAR .

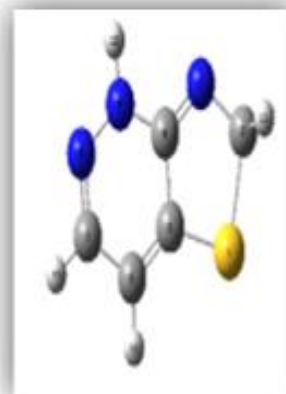
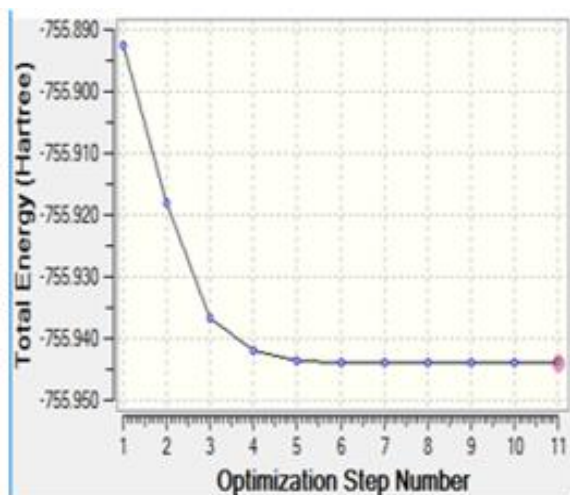
و للحصول على المزيد من الخصائص نقوم بإستخراجها من القواعد البيانية SwissADME و molinspiration بإستعمال صيغة SMILE.

III-3- طاقة المركب Thiazolo[4,5-c]pyridazine :

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 11 مرحلة حتى الوصول إلى الحد الأدنى للطاقة والتي وجدت قيمتها (-775.943849a.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 تخيلي (سالب).

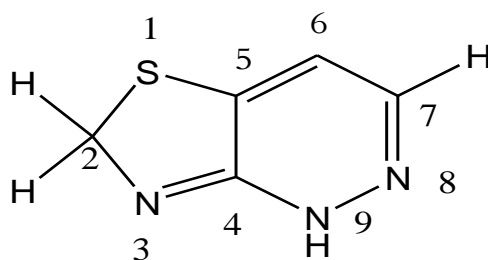


الشكل (1-III): المنحنى يمثل مراحل تحسين البنية المجاورة بدلالة الطاقة الكلية

III-4- الدراسة البنيوية والشحنية للنواة:

بواسطة برنامج Gaussian 09 نقوم بحساب أطوال الروابط للنواة الأساسية Thiazolo[4,5-c]pyridazine الشكل (2-III) وكذلك حساب قيم الزوايا الثلاثية والرابعة بالإضافة إلى قيم الشحنات لذرات المركب لتتحصل على النتائج في الجداول الموضحة (1-III، 2-III، 3-III، 4-III) وقد تمت النمذجة بالطرق التالية :

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



الشكل (2-III): تمثيل بنية Thiazolo[4,5-c]pyridazine بواسطة «ChemDraw» .

الفصل الثالث: نمذجة جزيئية للنواة الأساسية Thiazolo[4,5-c]pyridazine

الجدول (III-1): يمثل نتائج حساب أطوال الروابط لـ Thiazolo[4,5-c]pyridazine

Ab initio/HF 6-31G*	DFT/B3LYP 6-31G*	PM3	الرابطة a-b
1.8652	1.9143	1.8672	S ₁ -C ₂
1.7455	1.7449	1.7442	S ₁ -C ₅
1.4334	1.4302	1.4651	C ₂ -N ₃
1.0814	1.0959	1.1027	C2-H10
1.0814	1.096	1.1027	C2-H11
1.2634	1.2892	1.3152	N3-C4
1.4661	1.4636	1.4741	C4-C5
1.3564	1.3754	1.4168	C4-N9
1.3323	1.3613	1.3521	C5-C6
1.4527	1.4374	1.4464	C6-C7
1.0735	1.0848	1.0949	C6-H14
1.2679	1.3029	1.3141	C7-N8
1.0737	1.0859	1.0959	C7-H13
1.3478	1.3586	1.3666	N8-N9
0.9942	1.0112	0.9937	N9-H12

الجدول (III-2): يمثل قيم الزوايا الثلاثية لـ Thiazolo[4,5-c]pyridazine

Ab initio/HF 6-31G ⁺	DFT/B3LYP 6-31G ⁺	PM3	الزاوية a-b-c
90.0809	89.4205	91.0035	C2-S1-C5
109.0447	109.0185	108.7985	S1-C2-N3
108.3265	107.3363	110.4767	S1-C2-H10

الفصل الثالث: نمذجة جزيئية للنواة الأساسية Thiazolo[4,5-c]pyridazine

108.3331	107.3343	110.3363	S1-C2-H11
111.2047	112.1014	109.4351	N3-C2-H10
111.1887	112.1007	109.3527	N3-C2-H11
108.6569	108.7293	108.4246	H10-C2-H11
112.818	112.0754	112.5371	C2-N3-C4
120.1544	120.8041	118.3421	N3-C4-C5
124.5643	123.9909	122.9703	N3-C4-N9
115.2814	115.2051	118.5749	C5-C4-N9
107.902	108.6815	109.3108	S1-C5-C4
132.4939	131.8479	131.6085	S1-C5-C6
119.6041	119.4706	119.0733	C4-C5-C6
117.6345	117.8396	118.0934	C5-C6-C7
122.856	122.4756	122.8697	C5-C6-H14
119.5096	119.6849	119.0295	C7-C6-H14
123.9958	124.7863	122.8522	C6-C7-N8
120.0135	120.2339	121.1075	C6-C7-H13
115.9908	114.9798	116.0284	N8-C7-H13
117.5862	116.0418	121.3257	C7-N8-N9
125.8982	126.6567	118.9783	C4-N9-N8
119.07	118.5068	120.1787	C4-N9-H12
115.0318	114.8365	113.3818	N8-N9-H12

الجدول (III-3): يمثل قيم زوايا الفتل لـ Thiazolo[4,5-c]pyridazine

Ab initio/HF	DFT/B3LYP	PM3	الزاوية
6-31G*	6-31G*		a-b-c-d
0.034	0.014	0.2853	C5-S1-C2-N3

الفصل الثالث: نمذجة جزيئية للنواة الأساسية Thiazolo[4,5-c]pyridazine

121.1941	121.6491	119.8675	C5-S1-C2-H10
121.1107	121.6119	120.2514	C5-S1-C2-H11
0.0354	0.0159	0.2169	C2-S1-C5-C4
180.0106	180.0004	178.7554	C2-S1-C5-C6
0.0217	0.0074	0.7782	S1-C2-N3-C4
119.4098	118.7029	120.0174	H10-C2-N3-C4
119.3648	118.6852	121.3525	H11-C2-N3-C4
0.0068	0.0056	1.0311	C2-N3-C4-C5
180.0023	179.9791	175.0489	C2-N3-C4-N9
0.0335	0.0169	0.7847	N3-C4-C5-S1
180.0125	180.0036	178.3362	N3-C4-C5-C6
180.0294	179.9925	175.4708	N9-C4-C5-S1
0.0084	0.0207	5.4083	N9-C4-C5-C6
180.0152	180.0021	172.0228	N3-C4-N9-N8
0.021	0.0221	24.1541	N3-C4-N9-H12
0.0109	0.0232	11.9057	C5-C4-N9-N8
179.9746	180.0031	159.7745	C5-C4-N9-H12
179.9745	180.0066	177.6929	S1-C5-C6-C7
0.022	0.0065	1.3031	S1-C5-C6-H14
0.0017	0.0102	1.1975	C4-C5-C6-C7
180.0052	179.9897	179.8065	C4-C5-C6-H14
0.0117	0.0005	1.5542	C5-C6-C7-N8
179.9926	180.0002	177.1387	C5-C6-C7-H13
180.0151	180.0004	179.4102	H14-C6-C7-N8
0.004	0.0002	1.8969	H14-C6-C7-H13
0.01	0.0001	5.2059	C6-C7-N8-N9

الفصل الثالث: نمذجة جزيئية للنواة الأساسية Thiazolo[4,5-c]pyridazine

179.9916	179.9996	176.0396	H13-C7-N8-N9
0.0019	0.0132	11.9399	C7-N8-N9-C4
180.0331	179.9938	161.8799	C7-N8-N9-H12

الجدول (4-III): يمثل قيم الشحنات محسوبة بطريقة ميليكان لـ Thiazolo[4,5-c]pyridazine

Ab initio/HF	DFT/B3LYP	الذرات
6-31G*	6-31G*	
0.213569	0.130235	S1
-0.298593	-0.284453	C2
-0.567812	-0.487584	N3
0.550110	0.557853	C4
-0.168278	-0.073536	C5
-0.271531	-0.186491	C6
0.064072	0.035327	C7
-0.317504	-0.229707	N8
-0.524270	-0.504308	N9
0.218969	0.184822	H10
0.219962	0.184817	H11
0.409799	0.356438	H12
0.236774	0.159999	H13
0.234733	0.156589	H14

تفسير النتائج:

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

نلاحظ من الجدول (1-III) أن الرابطة S_1-C_2 تحمل أكبر قيمة (1.9143 \AA) وبالتالي أطول رابطة .

كما نلاحظ أن قيم الروابط C-C (الكربونية) أقل طولاً من سابقتها و طويلة مقارنة بأطوال الروابط التي تحمل ذرات مخالفة مثل النتروجين، حيث أن أقصر رابطة هي N_9H_{12} ذات القيمة ($1.0112A^\circ$) وذلك ناتج عن الفرق في الكهروسالبية بين الذرتين الجدول (III-4).

من الجدول (III-2) نلاحظ أن قيم الزوايا الثلاثية لحلقة البيريدين أكبر منها في حلقة الـ Thiazolo وذلك لوجود ذرتين من النتروجين ذات الكهروسالبية العالية مقارنة بذرتي الـ S و N لذلك كان قياس الزوايا للحلقة الأقل في حدود 89 و 123 و هما الأقل مقارنة بباقي الزوايا.

من الجدول (III-3) نلاحظ أن قيم الزوايا الرباعية تكون إما قريبة لـ 0° أو 180° مما يؤكد لنا أن بنية المركب مستوية (هذا راجع للفعل الميزوميري).

تؤثر الشحنات الذرية على عزم ثنائي القطب، والاستقطاب الجزيئي، والبنية الإلكترونية، والسلوك الحمضي والقاعدي، والكثير من خصائص النظام الجزيئي و سطح الكمون الإلكترونياتيكي. [13]

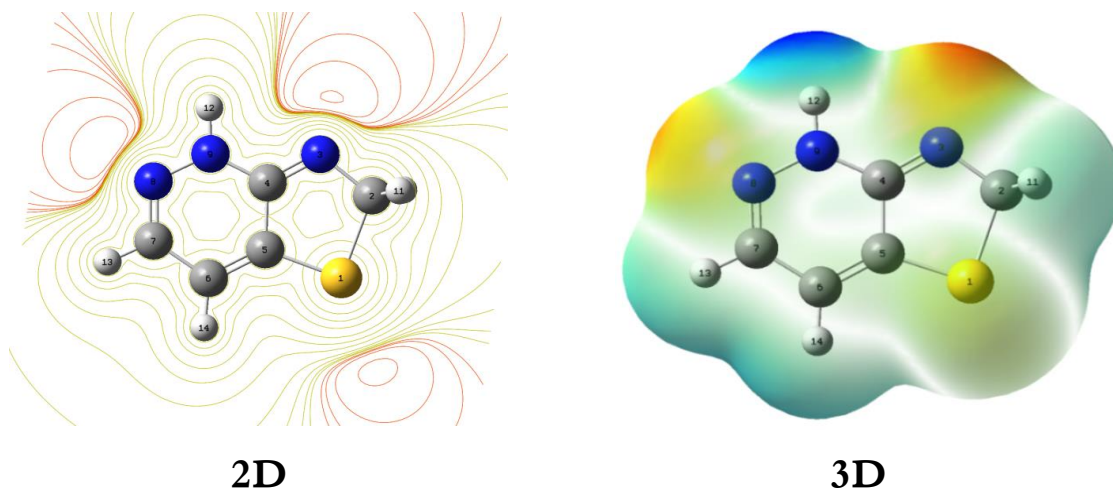
من خلال الجدول (III-4) نلاحظ التقارب بين قيم الشحنات الذرية المحسوبة بطريقتي Ab initio و DFT. تتراوح شحنة الذرات بين -0.073536 و 0.557853 ، ومجموع قيم الشحن للذرات معدومة، مما يدل على أن المركب غير مشحون (مستقر).

تعتبر الذرات ذات الشحنة الموجبة ($S1, C4, C7$) وكذلك ذرات H أكثر عرضة للهجوم النيكليوفيلي بينما الذرات الأخرى تحمل شحنات سالبة .

III-5- سطح الكمون الإلكترونياتيكي 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 الجزئ كيميائياً وأي الأماكن على سطحه ستكون أكثر نشاطاً وإستعداداً للتفاعل مع الجزئيات الأخرى سنتعرف على النشاط الكيميائي هنا بخريطة الكثافة الإلكترونياتيكية. [14]

توضح الخرائط الإلكترونياتيكية، والمعروفة أيضاً بخرائط الطاقة الإلكترونياتيكية، أو السطوح الإلكترونياتيكية، توزيعات الشحنة للجزئيات ثلاثية الأبعاد، حيث تمكننا من تصور توزيعات الشحنة للجزئيات وخصائص الشحنة المرتبطة بالجزئيات، كما تسمح لنا بتصوير حجم وشكل الجزئيات في الكيمياء العضوية، لهذه الخرائط فائدة كبيرة في التنبؤ بسلوك الجزئيات خاصة المعقدة [15].



2D

3D

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

في الخريطة الإلكترونية ثنائية الأبعاد (الشكل III-3) حيث تعتبر أكثر وضوحاً من 2D، يتم تمثيل القيم المختلفة للجهد على السطح بألوان مختلفة، نستطيع أن نميز وجود ثلاث مناطق تختلف باختلاف ألوانها وهي: 1- 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 ثلاث ذرات N3, N8, S1 حيث تكون الذرة N3 لديها ميول كبير للهجوم النيكليوفيلي مقارنة بالذرتين المذكورتين سابقاً.

2- المناطق ذات الكمون الموجب وهي مناطق فقيرة من الإلكترونات يتدرج فيها اللون الأزرق من الداكن إلى البارد وعليه تكون هذه المواقع (كل هيدروجينات المركب خاصة منها المرتبطة مع N التي تظهر جلياً باللون الأزرق الداكن وذلك راجع للاختلاف في الكهروسالبية بينهما) أكثر عرضة للهجوم النيكليوفيلي.

3- المناطق الملونة بالأبيض أو الأخضر لا تحمل شحنات فهي مناطق حيادية ذات كمون معدوم

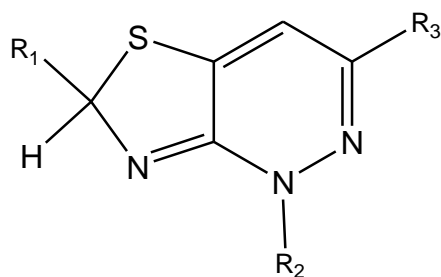
III-6- تأثير المستبدلات على البنية الإلكترونية للنواة الأساسية:

سنتعرف هنا على تأثير المستبدلات على المعاملات الإلكترونية والطاقة وتأثيرها على الإستقرار والتفاعل الكيميائي للجزيء المدروس، يكون الجزيء ذو الفجوة المدارية الصغيرة أكثر قابلية للإستقطاب ويرتبط عمومًا بتفاعل كيميائي عالي وإستقرار حركي منخفض ويطلق عليه جزيء ناعم (مرن) يخضع هذا لمبدأ

HSAB (حمض وقاعدة لينة صلبة). تمت الدراسة على سلسلتين من المستبدلات:

1- تتضمن السلسلة الأولى جزيئات مكونة من مستبدلات مانحة للإلكترون (CH_3)

2- تتضمن السلسلة الثانية جزيئات مكونة من مستبدلات ساحبة للإلكترون (Cl)



الجدول (III-5): يمثل نتائج حساب قيم طاقة المدارات الحدودية والفرق بينهما بطريقة

DFT/B3LYP/6-31G*

المركبات	R ₁	R ₂	R ₃	E _{HOMO}	E _{LUMO}	ΔE
A	H	H	H	-0.2009	-0.0528	0.1481
A1	CH ₃	H	H	-0.2001	-0.0515	0.1486
A2	H	CH ₃	H	-0.1959	-0.0485	0.1474
A3	H	H	CH ₃	-0.1975	-0.0476	0.1499
A4	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-0.1923	-0.0426	0.1497
B1	Cl	H	H	-0.2259	-0.0742	0.1517
B2	H	Cl	H	-0.2092	-0.0628	0.1464
B3	H	H	Cl	-0.2116	-0.0644	0.1472
B4	Cl	Cl	Cl	-0.2096	-0.1527	0.0569

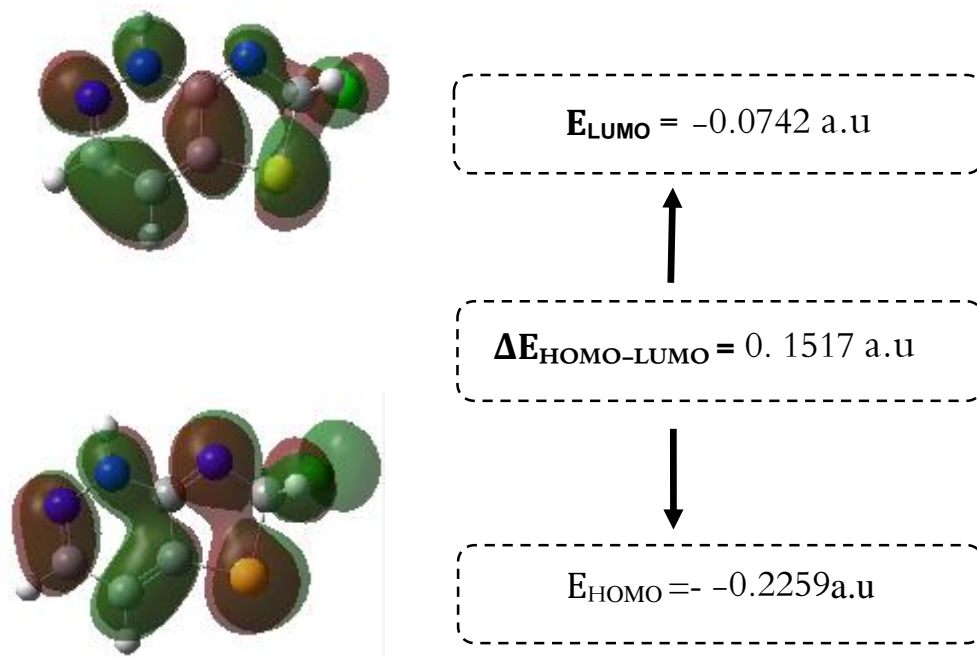
✓ من خلال الجدول (III-5) و بالمقارنة مع النواة الأساسية فإن قيم طاقات HOMO و LUMO كانت في تزايد، حيث نلاحظ أن أكبر قيمة لطاقة HOMO هي (-0.1923a.u) الخاصة بالمركب A4 وبالتالي فإن المركب A4 يعتبر نيكليوفيل قوي مقارنة بالمركبات المستبدلة الأخرى.

✓ أما بالنسبة للمركبات ذات المستبدلات الساحبة فقد كانت قيم طاقات HOMO و LUMO في تناقص، حيث يأخذ المركب B1 أصغر قيمة لطاقة LUMO (-0.0742a.u) وبالتالي يعتبر المركب B1 إلكتروفيل قوي مقارنة بالمركبات الأخرى.

✓ كذلك من خلال الجدول نلاحظ أن أكبر فرق للطاقة ΔE كان للمركب B1 (0.1517a.u) مما

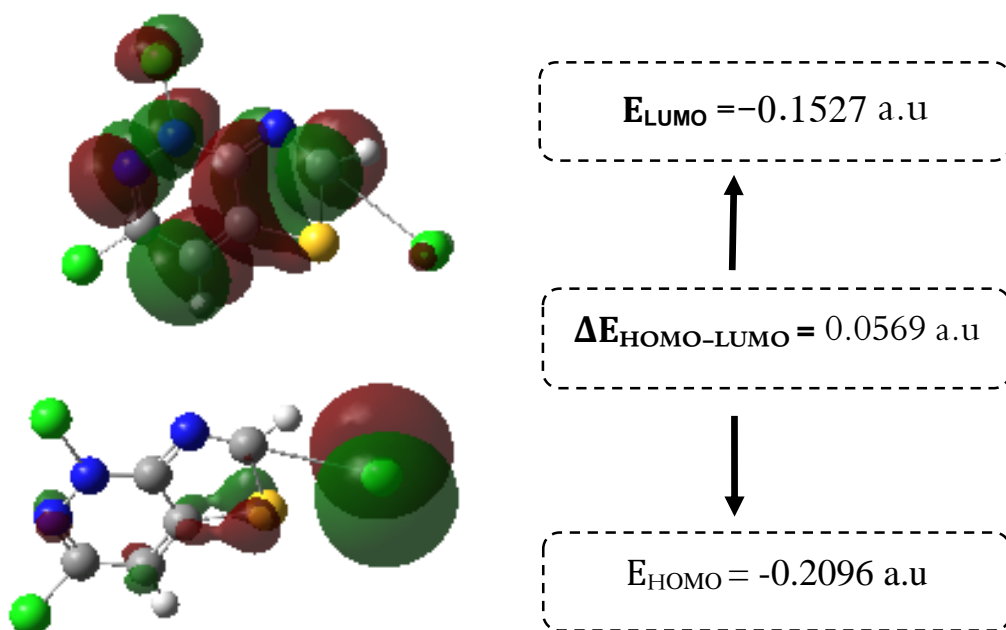
الفصل الثالث: نمذجة جزيئية للنواة الأساسية Thiazolo[4,5-c]pyridazine

يدل على أنه مركب ذو فعالية كيميائية ضعيفة نظرا لصعوبة إنتقال الإلكترونات بين المدارين HOMO و LUMO ، و من خلال الشكل (III-4) نلاحظ أن توزيع المدارين هو نفسه (أي على نفس الذرات) مما يعني عدم وجود انتقال للإلكترونات.



الشكل (III-4): المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب B1 .

✓ أما أقل فرق طاقي فكان للمركب B4 (0.0569 a.u) وهذا يعني أن لديه فاعلية كبيرة في التفاعل. و من خلال الشكل (III-5) فنلاحظ فرق في التوزيع الإلكتروني للمدارين، ففي مدار LUMO التوزيع شمل تقريبا كل ذرات المركب باستثناء أحد ذرات الكلور ، بينما في HOMO فقد شمل ذرة كلور واحدة و ذرة كبريت و كربون في حلقة Thiazole فقط . مما يدل على وجود حركة و انتقال للإلكترونات داخل المركب.



الشكل (III-5): المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب B4

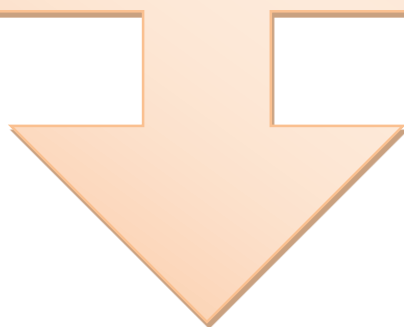
المراجع:

- [1] M. J. Frisch, et al, (2009). Gaussian 09, Revision B.01 Gaussian, Inc.
- [2] Anna Tomberg; Gaussian 09W Tutorial.
- [3] آمنة مأمون، خيرة خشاشة. " دراسة نظرية للخصائص الفيزيائية - الكيميائية لمشتقات الإندولينون " مذكرة الماجستير في الكيمياء العضوية ، جامعة الوادي ، 2020 .ص40.
- [4] HyperChem (Molecular Modeling System) Hypercube, mc, 1115 MV 4th Street, Gainesville, FL 32601; USA, (2007), <http://www.hyperchem.com/>.
- [5] زواري أحمد رشيدة، رسالة ماجستير، دراسة البرمترات المحبة للماء والكارهة على السطح المشترك (محب للماء/كاره للماء للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16 ذرة، جامعة ورقلة، 2005.
- [6] ChemOffice, PerkinElmer Informatics, 2010
- [7] D. Young, Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems, (2004).
- [8] MarvinSketch 5.11.4, Chem Axon, 2012
- [9] "معلومات عن مواصفات الإدخال النصي المبسط للجزيئات على موقع dx.doi.org". dx.doi.org. مؤرشف من الأصل في 14 ديسمبر 2019.
- [10] <http://www.swissadme.com>.
- [11] <https://www.molinspiration.com>.
- [12] م. اوسم خالد ذنون، محاضرات في برنامج (SPSS) لطلبة الصف الرابع في قسم العلوم التربوية والنفسية الخاصة ببحوث التخرج، قسم العلوم التربوية والنفسية، كلية التربية للعلوم الإنسانية، جامعة الموصل، 2019، ص1.
- [13] D.A. Smith, , B.C. Jones, and D.K. Walker, Design of drugs involving the concepts and theories of drug metabolism and pharmacokinetics. Medicinal research reviews, 1996. 16(3): p. 243-266.
- [14] محمد صبري أحمد عبد المطلب، روعة حسابات كيمياء الكم وتطبيقاتها مقدمة عملية مختصرة، مؤسسة هنداوي، المملكة المتحدة، 2020، الطبعة الرابعة، ص23.
- [15] P.-O. Lowdin, Advances in quantum chemistry. Academic Press 1979. Vol.11.

الفصل الرابع:

دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية لمشتقات

Thiazolo[4,5-c]pyridazine



IV-1- مقدمة:

يتم استخدام العديد من تقنيات insilico في عملية إكتشاف وتصميم الأدوية. التقنية الرئيسية هي طريقة QSAR، التي تدرس العلاقة الكمية والنوعية بين البنية والفعالية (QSAR) [1-2]. تنقسم هذه الأخيرة إلى مرحلتين، الأولى تأخذ جانبًا كيميائيًا أكثر لأنها تتركز على جمع ونمذجة ووصف الجزيئات المدروسة. والمرحلة الثانية يتم فيها البحث عن العلاقة القادرة على ربط المواصفات بفعالية الجزيء. وهو ما تطرقنا إليه في هذا الفصل.

IV-2- المعطيات التجريبية

في هذه الدراسة إختارنا 21 مشتقا لـ Thiazolo[4,5-c]pyridazine لديهم أنشطة مضادة للسرطان (سرطان الرئة و الثدي و القولون) [3] لدراسة 2D-QSAR.

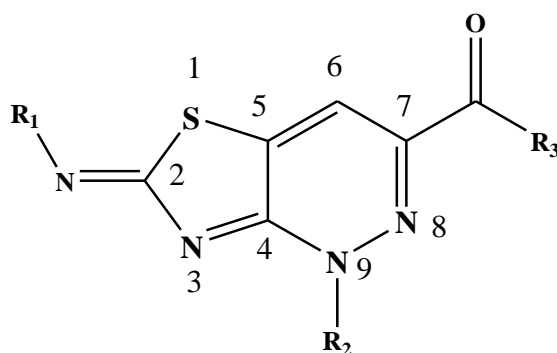
القيم التركيز المثبط النصفى (IC_{50}) للفعاليات:

✓ MCF-7: الفعالية البيولوجية التجريبية المضادة لسرطان الثدي .

✓ HCT-116: الفعالية البيولوجية التجريبية المضادة لسرطان القولون .

✓ A549: الفعالية البيولوجية التجريبية المضادة لسرطان الرئة .

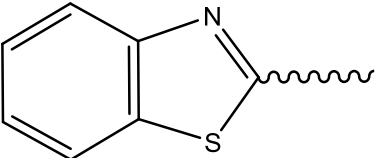
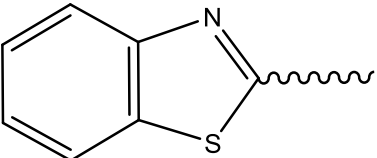
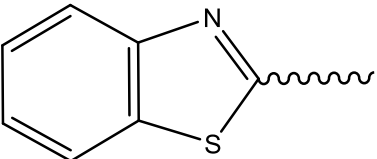
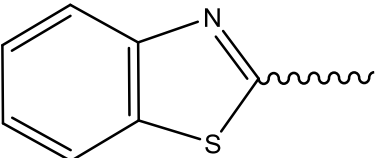
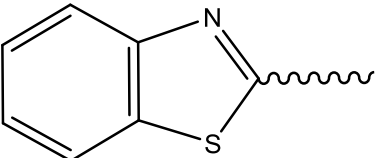
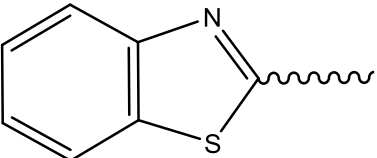
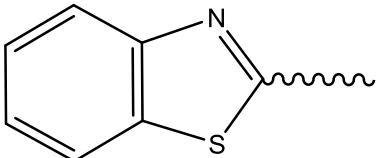
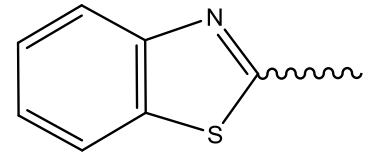
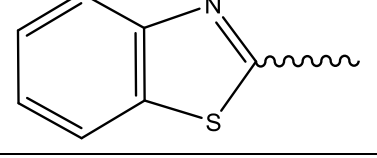
تم تحويلهم الى pIC_{50} بأخذ اللوغاريتم السليبي $pIC_{50} = -\log IC_{50}$ ثم تستخدم كمتغير تابع لتطوير نموذج 2D-QSAR. الشكل (IV-1) يعرض البنية الأساسية العامة لـ Thiazolo[4,5-c]pyridazine ومشتقاته و كذا قيم pIC_{50} التجريبية لمختلف الفعاليات البيولوجية الخاصة بكل مركب



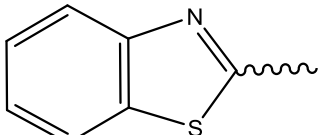
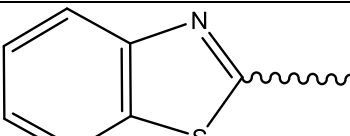
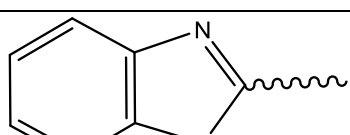
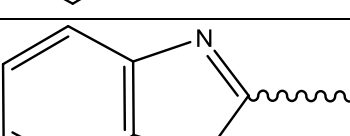
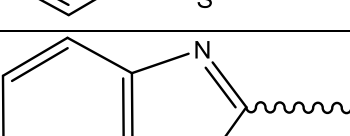
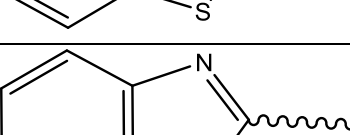
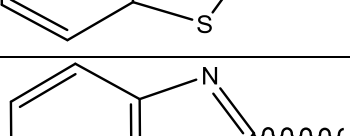
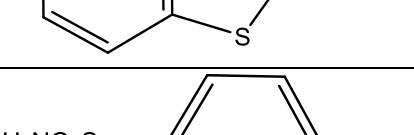
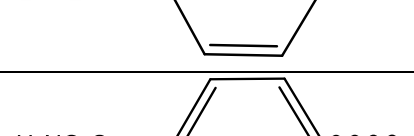
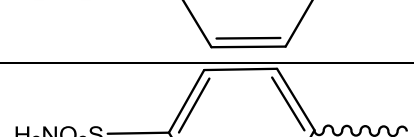
الشكل (IV-1): البنية الأساسية العامة لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine

. «ChemDraw»

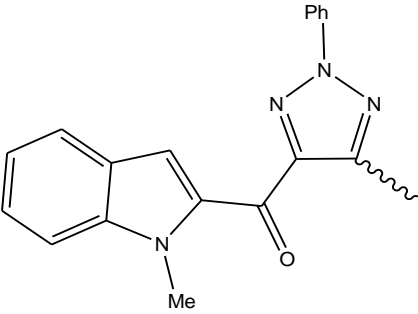
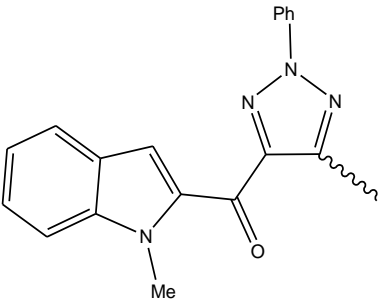
الجدول (IV-1) : البنية الكيميائية والفعالية البيولوجية التجريبية لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine

الترتيب	البنية			pIC ₅₀		
	R1	R2	R3	MCF-7	HCT-116	A549
7a	C ₆ H ₄	C ₆ H ₅		4.519	4.408	4.343
7b	C ₆ H ₄	4-Cl- C ₆ H ₄		4.660	4.442	4.391
7c	C ₆ H ₅	4-NO ₂ - C ₆ H ₄		4.843	4.478	4.441
7d	C ₆ H ₅	4-MeO-C ₆ H ₄		4.442	4.361	4.289
7e	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄		4.691	4.444	4.446
7f	4-Cl-C ₆ H ₄	2-Cl-5-NO ₂ - Ph		4.594	4.354	4.590
7g	4-Br-C ₆ H ₄	2-Cl-5-NO ₂ - Ph		4.602	4.377	4.617
7h	4-Br-C ₆ H ₄	2,4diF-C ₆ H ₃		4.983	4.452	4.639
7i	4-F-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄		4.475	4.380	4.313

الفصل الرابع: دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine

7j	C ₁₀ H ₇	4-Cl-C ₆ H ₄		4.630	4.410	4.402
7k	C ₁₀ H ₇	4-NO ₂ -C ₆ H ₄		4.812	4.472	4.437
7l	C ₁₀ H ₇	4-NO ₂ -C ₆ H ₄		4.702	4.498	4.483
7m	C ₄ H ₃ S	C ₆ H ₅		4.537	4.426	4.417
7n	C ₄ H ₃ S	4-Cl-C ₆ H ₄		4.645	4.509	4.503
7o	C ₄ H ₃ O	2-Cl-5-NO ₂ -Ph		4.578	4.491	4.532
7p	N-Me-Ind	4-NO ₂ -C ₆ H ₄		4.866	4.508	4.514
7q	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		4.375	4.872	4.385
7r	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄		4.405	4.923	4.355
7s	C ₆ H ₅	4-NO ₂ -C ₆ H ₄		4.437	5.161	4.462

الفصل الرابع: دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine

7t	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		4.378	4.648	4.398
7u	C ₆ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄		4.393	4.81	4.473

IV-3- إستخراج الواصفات الجزيئية:

يتم إختيار الأمر "propriétés QSAR" من خلال برنامج HyperChem (8.0.3) لحساب الواصفات التالية:

الإنكسار المولي (MR)، الإستقطابية (Pol)، الكتلة الجزيئية (W)، السطح الجزيئي (SAG)، الحجم الجزيئي (V)، طاقة التمييه (HE)، الطاقة الكلية (Et)، معامل التجزئة (LogP)، طاقة المدارات الحدودية (E_{LUMO}, E_{HOMO}).

ومن القواعد البيانية SwissADME و moinspiration تم الحصول على الواصفات التالية :
مساحة السطح القطبية الجزيئية (TPSA)، عدد الروابط الدوارة (Nrotb)، روابط الهيدروجين الممنوحة (NHD)، روابط الهيدروجين المكتسبة (NHA). يتم إستغلال نتائج QSAR لهذه المشتقات الواحدة والعشرين لـ Thiazolo[4,5-c]pyridazine بواسطة أسلوب الإنحدار الخطي المتعدد (RML) بإستخدام برنامج SPSS 19 لنظام التشغيل Windows لإنشاء نماذج QSAR.
يوضح الجدول (IV-2) الواصفات الأربعة عشرة المستخدمة لبناء نماذج QSAR.

الفصل الرابع: دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine

الجدول (IV-2): الواصفات الجزيئية المستخدمة في دراسة QSAR

المركبات	HE(K)	cal/m	LogP	MR	(A ³)	Pol	(A ³)	W	(uma)	SAG	(A ²)	V	(A ³)	E _{HOMO}	(eV)	E _{LUMO}	(eV)	Et	(eV)	NHA	NHD	TPSA	Nrotb
7a	-8.581	4.010	147.836	51.258	465.547	666.986	1176.963	-8.545	-1.863	-5619.021	6	0	73.05	4									
7b	-8.435	3.787	152.552	53.186	499.992	712.604	1234.259	-8.613	-1.949	-5597.247	6	0	73.05	4									
7c	-13.857	1.263	153.552	53.099	510.544	722.553	1256.058	-8.917	-2.274	-5801.801	9	0	118.87	5									
7d	-10.440	3.017	154.210	53.730	495.573	734.242	1268.588	-8.480	-1.840	-5986.844	7	0	82.28	5									
7e	-8.020	3.565	157.268	55.114	534.437	736.125	1274.354	-8.650	-1.996	-5580.176	6	0	73.05	4									
7f	-12.003	0.818	162.985	56.955	579.435	747.334	1317.966	-8.811	-2.113	-5754.196	9	0	118.87	5									
7g	-12.819	1.091	165.803	57.653	623.886	783.464	1362.930	-8.999	-2.090	-5752.431	9	0	118.87	5									
7h	-7.855	2.859	155.626	53.702	580.424	741.867	1279.928	-8.719	-2.045	-5597.957	6	0	73.05	4									
7i	-7.351	3.562	152.246	53.002	497.564	729.850	1257.065	-8.584	-1.915	-5909.176	6	0	73.05	4									
7j	-8.864	3.862	170.749	59.368	550.052	784.705	1370.623	-8.507	-1.880	-6359.788	6	0	73.05	4									
7k	-14.244	1.338	171.749	59.281	560.604	798.443	1391.514	-8.828	-2.202	-6564.582	9	0	118.87	5									
7l	-14.092	1.338	171.749	59.281	560.604	781.267	1377.394	-8.886	-2.260	-6576.044	9	0	118.87	5									

الفصل الرابع: دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine

7m	-9.548	2.621	145.132	50.780	471.569	683.619	1172.726	-8.361	-2.117	-5222.355	6	0	73.05	4
7n	-9.090	2.398	149.848	52.708	506.014	704.453	1213.267	-8.622	-1.950	-5208.039	6	0	73.05	4
7o	-14.735	-0.693	149.121	52.186	534.951	699.373	1229.861	-8.808	-2.118	-5414.039	10	0	132.01	5
7p	-14.428	-0.235	171.019	58.989	563.608	818.372	1409.040	-8.769	-2.243	-6572.242	10	0	123.80	5
7q	-14.547	2.122	147.768	48.752	487.550	766.517	1286.200	-8.902	-1.680	-5770.989	8	0	120.32	5
7r	-13.820	1.677	157.201	52.608	556.441	812.691	1373.751	-9.014	-1.734	-5737.515	8	2	120.32	5
7s	-19.128	-0.625	153.485	50.593	532.548	797.255	1344.902	-9.135	-1.993	-5959.735	11	2	166.14	6
7t	-10.199	5.101	201.090	69.849	632.699	883.866	1633.089	-8.484	-1.502	-8243.982	10	0	112.88	7
7u	-10.082	4.878	205.806	71.777	667.144	904.699	1675.406	-8.431	-1.592	-8226.797	10	0	112.88	7

IV-4- دراسة العلاقة بنية- فعالية SAR :

في الخطوة الأولى من دراستنا، تم دراسة أربعة عشرة خاصية فيزيوكيميائية لسلسلة من واحد وعشرون مشتقا محسنا لـ Thiazolo[4,5-c]pyridazine الجدول (2-IV).

✓ فمن خلال الجدول نلاحظ أن الاستقطابية والانكسارية المولية تزدادان نسبياً مع الحجم و الكتلة الجزيئية لمشتقات Thiazolo[4,5-c] pyridazine . وهنا تتوافق هذه النتائج مع صيغة Lorentz-Lorenz [4]. من الجدول كذلك نلاحظ أن المركب 7u له أكبر مساحة و حجم مولية (904.699 \AA^2 , 1675.406 \AA^3) على التوالي وكذلك له أكبر قيمة استقطابية (71.777 \AA^3) وانكسارية مولية (205.806 \AA^3) . وفي المقابل نجد أن المركب 7m الذي يعتبر من أصغر الجزيئات مساحة و حجما (683.619 \AA^2 , 1172.726 \AA^3) على التوالي كذلك نجد أن له قيمة إستقطابية صغيرة (50.780) وانكسارية مولية صغيرة (145.132 \AA^3) .

✓ من أجل التوافر البيولوجي الفموي الجيد، يجب أن يكون ($3 > \log P > 0$). عندما يكون معامل التجزئة لبعض المركبات منخفضا بما فيه الكفاية ، فإنه يوفر قابلية جيدة للدوبان ولكن ضعف في الامتصاص والنفاذية في أغشية الخلايا ، بسبب النفاذية المنخفضة للانتشار السلبي (ميل كبير للتخلص منها في الكلى) لكن يمكن أن يكون لهذه الجزيئات نفاذية إذا كان وزنها الجزيئي صغيراً [5][6].

كما هو موضح في الجدول (2-IV) ، المركب 7p يملك أقل معامل تجزئة LogP (-0.235) أي أنه من أكثر المركبات المحبة للماء بالمقارنة مع المركب 7t (5.101) الذي يمتلك أعلى قيمة لـ Log P أي تزيد فيه ألفة الدهون (امتصاص معدي جيد) بشكل متناسب مع كره الماء للمستبدلات.

✓ طاقة التمييه ذات القيم الكبيرة تعود إلى المركبين 7s و 7o بقيم مطلقة على التوالي (Kcal/mol) 19.128 و 14.735) والقيم الصغيرة كانت للمركبين 7i و 7h بقيم مطلقة على التوالي (Kcal/mol) 7.351 و 7.855). تسبب المجموعات الكارهة للماء في هياكل المشتقات المدروسة إنخفاضاً في طاقة التمييه والعكس صحيح بالنسبة للمجموعات المحبة للماء. إرتفاع عدد الروابط الساحبة والمأنحة للمركب يؤدي إلى إرتفاع طاقة التمييه 7s (13) مقارنة بالمركب 7i(6).

✓ من خلال الجدول، نستطيع القول أن قيم طاقة HOMO و LUMO متقاربة ، المركب 7m لديه أكبر قيمة لطاقة HOMO (-8.361 eV) وهذا يعني أنه نيكليوفيل قوي . في المقابل فإن أقل قيمة لطاقة LUMO كانت للمركب 7t (-2.274 eV) وبالتالي فهو إلكتروفيل قوي .

إن 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-5- دراسة العلاقة الكمية بنية - فعالية QSAR :

في الخطوة الثانية من دراستنا، بعد تقييم مشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine المختلفة (الجدول IV-1) لنشاطها المثبط ضد السرطانات المختلفة. نقوم بدراسة تأثير الخصائص الفيزيائية و الكيميائية على النشاط البيولوجي باستخدام تقنية QSAR.

يتطلب تطوير نموذج QSAR مجموعة من الواصفات الخاصة بكل مركب بالإضافة إلى نشاط بيولوجي. 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-2) باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS 19.

تسمح لنا النتائج التي تم التوصل إليها بطريقة RML بالحصول على عدة نماذج إحصائية لكل نشاط بيولوجي، وتحليل و مقارنة المعاملات الإحصائية المتحصل عليها تمكنا من تحديد أفضل نموذج QSAR لكل نشاط بيولوجي:

✓ النموذج 1: مضاد لسرطان الثدي MCF-7

✓ النموذج 2: مضاد لسرطان القولون HCT-116.

✓ النموذج 3: مضاد لسرطان الرئة A549.

النموذج 1

$$\text{Log}(1/\text{MCF-7}) = - 5.255 + 0.287\text{NHA} - 0.028\text{TPSA} - 1.219\text{E}_{\text{HOMO}} - 0.070\log\text{P}$$

$$n= 20; r= 0.851; R^2= 0.723; ES= 0.105; F= 9.808$$

النموذج 2

$$\text{Log}(1/\text{HCT-116}) = 3.719 + 0.004\text{V} - 0.074\text{Pol}$$

$$n= 21; r= 0.899; R^2= 0.809; ES= 0.099; F= 38.015$$

النموذج 3

$$\text{Log}(1/A549) = 4.592 + 0.055HE - 0.1\text{LogP} - 0.145\text{Pol} + 0.074\text{MR} - 0.002\text{SAG} - 0.064\text{NHD}$$

$$n= 21; r= 0.953; R^2= 0.909; ES= 0.036; F= 14.984$$

حيث:

n ، عدد المركبات ، r معامل الارتباط الخطي ، ES الخطأ المعياري المقدر ، R^2 معامل التحديد ، F إختبار فيشر.

■ بالنسبة للنموذج الأول فقد استخدمنا طريقة الاستبعاد (outlier) ، وذلك للحصول على نموذج أفضل بمعاملات إحصائية جيدة ، فتم الاستغناء على المركب 7g حيث لاحظنا أنه يتميز بأكبر فرق بين قيمة الفعالية التجريبية و المحسوبة ، ثم كررنا عملية الإحصاء بعشرين مركب و تحصلنا على النموذج 1.

■ تنحصر قيم معامل التحديد R^2 بين 0 و 1، و لكي يكون نموذج QSAR صالحا يجب أن تكون قيمة $R^2 > 0.6$ [7].

■ في نماذجنا القيم ($R^2=0.723$) $r=0.851$ و ($R^2=0.809$) $r=0.899$ و ($R^2=0.909$) أظهرت قوة الارتباط بين الواصفات المستخدمة المختلفة والأنشطة البيولوجية على التوالي A549, HCT-116 , MCF-7.

■ تعتبر قيمة F ذات دلالة إحصائية بارزة عند المستوى 95% إذا كانت قيمة F المحسوبة أكبر من قيم العتبة [8][9] . قيم F (14.984,38.015,9.808) للنماذج 3,2,1 على التوالي أكبر من القيم المقروءة من جدول فيشر (الملحق 3).

تفسير النتائج:

يوضح المعامل السالب لـ Log P للنموذجين 1 و3 أن زيادة ألفة الدهون لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine تؤدي إلى إنخفاض النشاط البيولوجي هذه النتيجة تتفق مع العمل الذي قام به Burgot وآخرون [10].

يشير المعامل السالب لـ NHD إلى أنه يمكن الحصول على زيادة النشاط البيولوجي عن طريق حذف ذرة غير متجانسة مع ذرة هيدروجين واحدة أو أكثر.

كما يشير المعامل الموجب للحجم في النموذج 2 أن زيادة الحجم تؤدي إلى إنخفاض في النشاط البيولوجي .

مصفوفة الارتباط بين الواصفات التي تم الحصول عليها من خلال تحليل RML و الأنشطة البيولوجية الثلاثة ممثلة في الجداول (3-IV، 4-IV، 5-IV). الواصفات المتحصل عليها مرتبطة ببعضها البعض ومع النشاط البيولوجي. الواصف الذي له أكبر معامل ارتباط (%) بالنشاط البيولوجي هو الأكثر أهمية في الارتباط من بين الواصفات المختارة لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine.

الجدول (3-IV): مصفوفة الارتباط للنموذج 1

	Log(1/MCF-7)	NHA	TPSA	E _{HOMO}	LogP
Log(1/MCF-7)	1				
NHA	-0.136	1			
TPSA	-0.161	0.935	1		
E _{HOMO}	-0.157	-0.497	-0.736	1	
LogP	-0.281	-0.523	-0.684	0.760	1

الجدول (4-IV): مصفوفة الارتباط للنموذج 2

	Log(1/HCT-116)	Pol	V
Log(1/HCT-116)	1		
Pol	0.385	1	
V	0.021	-0.914	1

الجدول (5-IV): مصفوفة الارتباط للنموذج 3

	Log(1/A549)	Et	HE	NHD	N _{rotb}	LogP	SAG	Pol	MR
Log(1/A549)	1								
Et	-0.187	1							
HE	-0.445	0.810	1						
NHD	-0.145	0.119	0.397	1					
N _{rotb}	0.123	0.012	0.352	0.987	1				
LogP	0.082	-0.280	0.129	0.804	0.882	1			
SAG	-0.143	-0.526	-0.344	-0.243	-0.131	0.232	1		
Pol	0.057	-0.466	-0.017	0.677	0.748	0.812	0.235	1	
MR	0.082	0.045	-0.380	-0.923	-0.956	-0.872	0.089	-0.803	1

- الجدول (3-IV) يوضح أن LogP يرتبط بالنشاط البيولوجي المضاد لسرطان الثدي (MCF-7) بإرتباط عكسي نسبته (28.1%).
- الجدول (4-IV) يوضح أن Pol معامل إرتباط مهم و يرتبط بالنشاط البيولوجي المضاد لسرطان القولون (HCT-116). بإرتباط عكسي نسبته (38.5%)
- الجدول (5-IV) يوضح أن HE لديه أكبر نسبة إرتباط (44.5%) بالنشاط البيولوجي المضاد لسرطان الرئة (A549)، وهو إرتباط عكسي.

IV - 6 - التحقق من نموذج QSAR

من أجل إختبار صلاحية القدرة التنبؤية لنماذج QSAR المتحصل عليها سابقا ، تم إستخدام تقنية التحقق المتقاطع بطريقة LOO . النماذج المتحصل عليها يتم التحقق من صحتها من خلال حساب المعاملات الإحصائية التالية :
PRESS, TSS, Spress, R^2_{adj} , R^2_{CV} , PE, PRESS/ TSS (الجدول IV- 6).
الجدول (IV- 6) معاملات التحقق من النماذج.

النموذج	PRESS	TSS	PRESS/ TSS	Spres	R^2_{CV}	R^2_{adj}	6PE
1-MCF	0.167	0.606	0.275	0.091	0.723	0.650	0.250
2-HCT	0.179	0.936	0.191	0.092	0.809	0.787	0.168
3-A549	0.016	0.178	0.089	0.027	0.909	0.848	0.080

✓ النموذج المقبول و الصالح لـ QSAR، يجب أن تكون نسبة PRESS / TSS أقل من 0.4 [11]. وهنا تتوافق النتائج المتحصل عليها مع الشرط اللازم (0.275، 0.191، 0.089) للنماذج 1، 2، 3 على الترتيب.

✓ القيم العالية لـ R^2_{adj} (R^2_{CV}) هي معيار أساسي لتحديد كفاءة نموذج QSAR . النتائج الخاصة بهذه المعاملات التي تم الحصول عليها: (0.650) (0.723) و (0.787) (0.809) و (0.848) (0.909) من أجل النماذج 1، 2، 3 على الترتيب.

✓ يمكن أيضاً إستخدام المعامل Spres الذي يفسر فرق الخطأ في التنبؤات. تُظهر نماذج QSAR المطورة قيماً منخفضة لـ Spres (>0.200) مما يشير إلى أن كل النماذج لها قيم متبقية صغيرة بين الأنشطة البيولوجية التجريبية والمتوقعة. ومن خلال الجدول وجد أن النتائج المتحصل عليها متطابقة مع الشرط المطلوب (0.091، 0.092، 0.027) للنماذج 1، 2، 3 على الترتيب.

✓ خطأ التنبؤ بمعامل الارتباط (PE) هو 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 [12]. ونتائجنا كانت محققة للشرط للنماذج 1، 2، 3 على التوالي: (0.909 > 0.080، (0.809 > 0.168، 0.723 > 0.250).

✓ حساب القيم المتوقعة المسجلة مسبقا ($\log(1/MCF-7)_{pred}$ ، $\log(1/HCT-116)_{pred}$ ، $\log(1/A549)_{pred}$) والقيم المتبقية المسجلة مسبقا ($\log(1/MCF-7)_{resd}$ ، $\log(1/HCT-$

Thiazolo[4,5-c]pyridazine المشتقات البيولوجية لمشتقات (log(1/A549)resd ، 116)resd ، لأنشطة البيولوجية للمشتقات (الجدول IV -7).
c]pyridazine تعتبر طريقة أخرى لتقدير القدرة التنبؤية للنماذج المطورة (الجدول IV -7).
النشاط البيولوجي المضاد للسرطانات (الثدي، القولون، الرئة) التجريبي، المتوقع، المتبقي لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine موضح في الجدول (IV -7). المتبقي يرجع من ناحية إلى الإرتياب في القياس التجريبي ومن ناحية أخرى إلى عيب (نقص) في النموذج، لذلك إذا كان النشاط المتوقع أقرب إلى النشاط التجريبي ، فإن النموذج تكون له قابلية التطبيق.
✓ للتحقق من وجود خطأ منهجي في تطوير نماذج QSAR تم رسم القيم المتبقية والمتوقعة لكل من الأنشطة البيولوجية MCF-7 و A549 و HCT-116 في دالة للقيم التجريبية ، كما هو موضح في الأشكال. يشير توزيع المخلفات على جانبي المحور السيني إلى عدم وجود خطأ منهجي [13]. يشير إلى أنه يمكن تطبيق هذه النماذج مع النجاح بالتنبؤ بالأنشطة MCF-7 و HCT-116 و A549 البيولوجية لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine المستخدمة في تطوير نماذج QSAR.

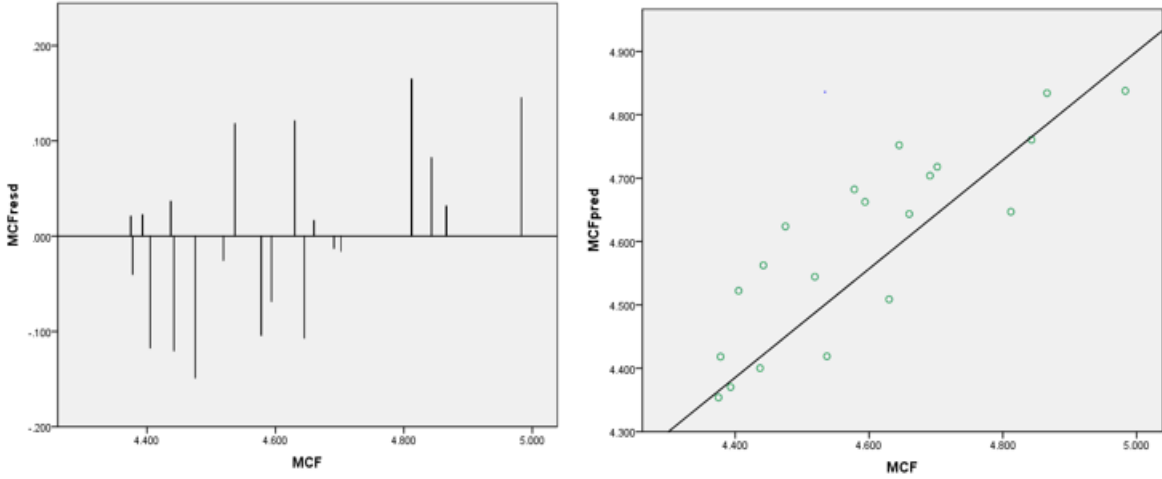
الفصل الرابع: دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine

الجدول (IV-7): قيم الأنشطة البيولوجية التجريبية والمتوقعة والمتبقية لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine

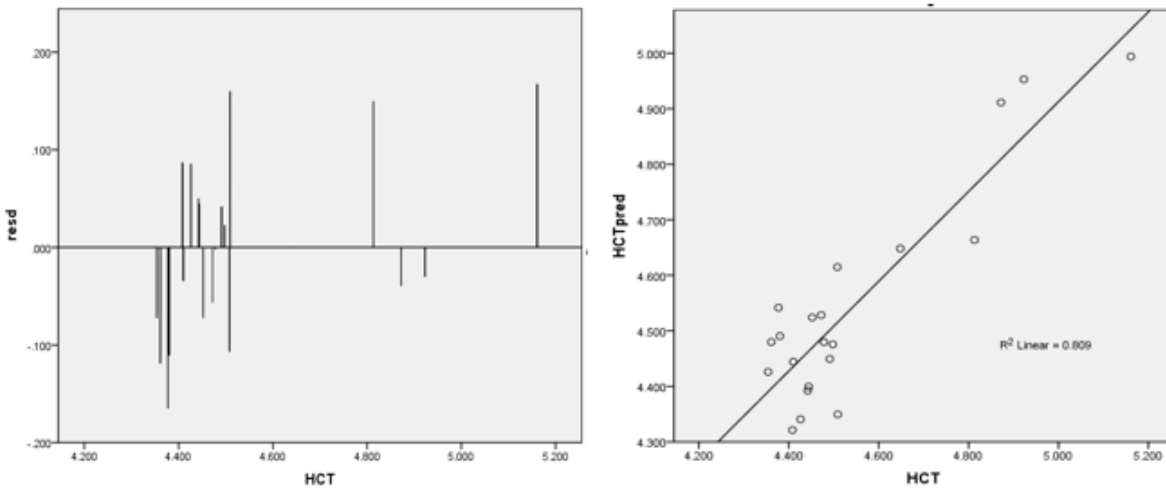
	MCF-7			HCT-116			A549		
	log (1/MCF) exp	log (1/MCF) pred	log(1/MC F) resd	log (1/HCT) exp	log (1/HCT) pred	log(1/HCT) resd	log (1/A549) exp	log (1/A549) pred	log(1/A549) resd
7a	4.519	4.544	-0.025	4.408	4.321	0.086	4.343	4.372	-0.029
7b	4.660	4.643	0.016	4.442	4.392	0.049	4.391	4.373	0.017
7c	4.843	4.760	0.082	4.478	4.479	-0.001	4.441	4.415	0.025
7d	4.442	4.562	-0.120	4.361	4.480	-0.118	4.289	4.305	-0.016
7e	4.691	4.703	-0.012	4.444	4.399	0.044	4.446	4.439	0.006
7f	4.594	4.662	-0.068	4.354	4.426	-0.072	4.590	4.657	-0.067
7g	4.602	-	-	4.377	4.541	-0.164	4.617	4.610	0.006
7h	4.983	4.837	0.145	4.452	4.523	-0.071	4.639	4.583	0.055
7i	4.475	4.623	-0.148	4.380	4.490	-0.110	4.313	4.328	-0.015
7j	4.630	4.508	0.121	4.410	4.444	-0.034	4.402	4.400	0.001
7k	4.812	4.646	0.165	4.472	4.528	-0.056	4.437	4.436	0.0006
7l	4.702	4.717	-0.015	4.498	4.475	0.022	4.483	4.480	0.002

الفصل الرابع: دراسة العلاقة الكمية بنية-فعالية لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine

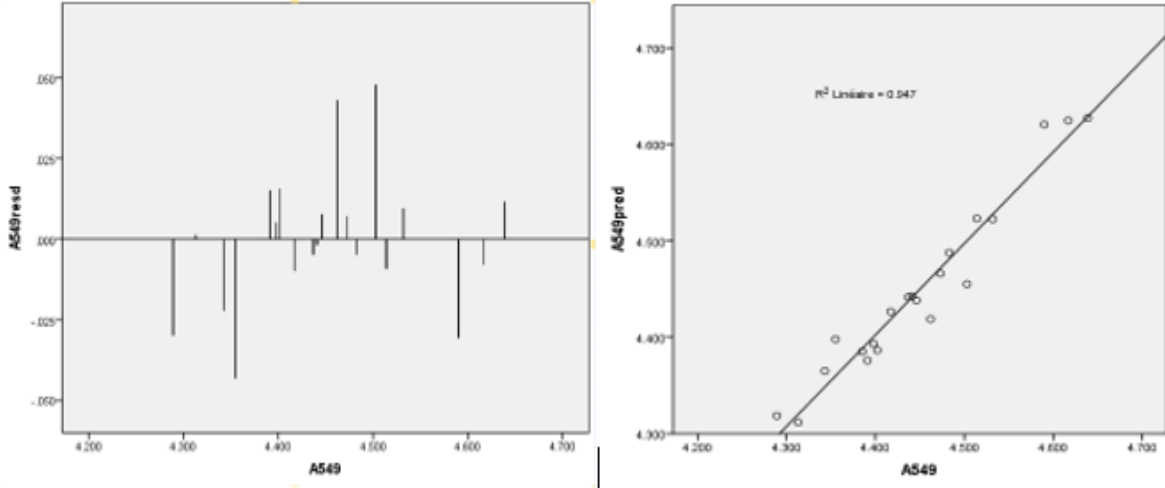
7m	4.537	4.418	0.118	4.426	4.340	0.085	4.417	4.405	0.011
7n	4.645	4.752	-0.107	4.509	4.349	0.159	4.503	4.478	0.024
7o	4.578	4.682	-0.104	4.491	4.449	0.041	4.532	4.533	-0.001
7p	4.866	4.834	0.031	4.508	4.614	-0.106	4.514	4.523	-0.009
7q	4.375	4.353	0.021	4.872	4.911	-0.039	4.385	4.405	-0.020
7r	4.405	4.522	-0.117	4.923	4.952	-0.029	4.355	4.403	-0.048
7s	4.437	4.400	0.036	5.161	4.993	0.167	4.462	4.413	0.048
7t	4.378	4.418	-0.040	4.648	4.648	-0.0002	4.398	4.402	-0.004
7u	4.393	4.370	0.022	4.813	4.663	0.149	4.473	4.457	0.015



الشكل (2-IV): تمثيلات بيانية تصف القيم المتبقية والمتوقعة للنشاط البيولوجي (MCF-7) بدلالة القيم التجريبية.



الشكل (3-IV): تمثيلات بيانية تصف القيم المتبقية والمتوقعة للنشاط البيولوجي (HCT-116) بدلالة القيم التجريبية.



الشكل (IV-4): تمثيلات بيانية تصف القيم المتبقية والمتوقعة للنشاط البيولوجي (A549) بدلالة القيم التجريبية.

IV-7- دراسة خاصة التشبه بالأدوية (DrugLikeness):

في هذه الدراسة تم استخراج بعض الخصائص من القواعد البيانية التالية: SwissADME . molinspiration

IV-7-1- قاعدة Lipinski:

تم وضع قاعدة تحت اسم "قاعدة الخمسة" صرح بها Lipinski ، هذه القاعدة هي الأكثر استخداما لتحديد المركبات "الشبيهة بالأدوية" ، وتحديد المادة ذات الامتصاص و النفاذية الجيدة، وذلك بتحقق الشروط التالية:

1. الكتلة الجزيئية أقل من أو تساوي 500 uma.

2. لها 5 أو أقل مجموعات مانحة للهيدروجين (مجموعات OH , NH).

3. لها 10 أو أقل مجموعات ساحبة للهيدروجين (مجموعات O, N).

4. قيمة logP أقل من أو تساوي 5. [14]

الجدول (IV-8): معاملات Lipinski لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine

المركب	NHD	NHA	logP	W	عدد المخالفات
7a	0	6	4.010	465.547	0
7b	0	6	3.787	499.992	0
7c	0	9	1.263	510.544	1
7d	0	7	3.017	495.573	0
7e	0	6	3.565	534.437	1
7f	0	9	0.818	579.435	1
7g	0	9	1.091	623.886	1
7h	0	6	2.859	580.424	1
7i	0	6	3.562	497.564	0
7j	0	6	3.862	550.052	1
7k	0	9	1.338	560.604	1
7l	0	9	1.338	560.604	1
7m	0	6	2.621	471.569	0
7n	0	6	2.398	506.014	1
7o	0	10	-0.693	534.951	1
7p	0	10	-0.235	563.608	1
7q	0	8	2.122	487.550	0
7r	2	8	1.677	556.441	1
7s	2	11	-0.625	532.548	2
7t	0	10	5.101	632.699	2
7u	0	10	4.878	667.144	1

تفسير النتائج :

المركبات التي لا يتحقق فيها شرطين على الأقل من الشروط الخاصة بالقاعدة يكون لديها إمكانية كبيرة لوجود مشاكل في الإمتصاص والنفاذية. إن إحتمال قابلية المركبات للدوبان وعبور أغشية الخلايا بسهولة تتحقق بالتوافق مع القاعدتين 2 و 3 لجميع المركبات. المركبات قليلة القطبية والسهلة الإمتصاص 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 [15].

وبالتالي فإن جميع المركبات ما عدا المركبين (7s,7t) تفي بشروط قاعدة Lipinski (قاعدة الخمسة) ، مما يشير إلى أن هذه المركبات من الناحية النظرية لن تواجه مشاكل في التوافر البيولوجي عن طريق الفم. ويمكن القول أن مركبات السلسلة قابلة للتطبيق .

IV-7-2- قاعدة Veber:

تشير قواعد Veber إلى أن المرونة الجزيئية (عدد الروابط الدوارة) ومساحة السطح القطبية الجزيئية (TPSA) هي شروط مهمة للتوافر الحيوي عن طريق الفم [16].

من أجل التوافر البيولوجي الفموي المثالي ، هناك نوعان من الواصفات التي حددها Veber وآخرون [16].

$$\diamond \text{ عدد الروابط الدوارة } (N_{\text{rotb}}) > 10.$$

$$\diamond \text{ مساحة السطح القطبية الجزيئية } (TPSA) > 140 \text{ \AA}^2.$$

الجدول (IV-9): معاملات Veber لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazines

المركب	TPSA	Nrotb	عدد المخالفات
7a	73.05	4	0
7b	73.05	5	0
7c	118.87	5	0
7d	82.28	5	0
7e	73.05	4	0
7f	118.87	5	0
7g	118.87	5	0
7h	73.05	4	0
7i	73.05	4	0
7j	73.05	4	0

7k	118.87	5	0
7l	118.87	5	0
7m	73.05	4	0
7n	73.05	4	0
7o	132.01	5	0
7p	123.80	5	0
7q	120.32	5	0
7r	120.32	5	0
7s	166.14	6	0
7t	112.88	7	0
7u	112.88	7	0

من نتائج الجدول (9-IV) نلاحظ أن جميع مركبات السلسلة لها عدد روابط دوارة أقل من 10 ، يشير العدد المنخفض للروابط الدوارة (انخفاض المرونة) في المركبات المدروسة إلى أن هذه الروابط عند الإرتباط بالبروتين فقط تغير شكلها بشكل طفيف. بالنسبة لنتائج TPSA ، لوحظ أن جميع المركبات في السلسلة المدروسة لها قيم أقل من 140 \AA^2 ، وبالتالي فإن جميع المركبات حققت شروط قاعدة Veber مما يدل على التنبؤ الجيد بالتوافر الحيوي عن طريق الفم والانتقال عبر الأغشية.

IV-7-3- قاعدة Ghose :

تحدد هذه القاعدة شروط التشبه بالأدوية على النحو التالي:

$$\bullet \quad -0,4 \leq \log P \leq 5,6$$

$$\bullet \quad 160 \leq W \leq 480$$

$$\bullet \quad 20 \leq \text{nombre d'atomes} \leq 70$$

$$\bullet \quad 40 \leq MR \leq 130$$

الجدول (IV-10): معاملات Ghose لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine

المركب	LogP	W	MR	عدد الذرات	عدد المخالفات
7a	4.010	465.547	147.836	43	2
7b	3.787	499.992	152.552	43	2
7c	1.263	510.544	153.552	46	2
7d	3.017	495.573	154.210	48	2
7e	3.565	534.437	157.268	44	2
7f	0.818	579.435	162.985	46	2
7g	1.091	623.886	165.803	46	2
7h	2.859	580.424	155.626	44	2
7i	3.562	497.564	152.246	47	2
7j	3.862	550.052	170.749	50	2
7k	1.338	560.604	171.749	46	2
7l	1.338	560.604	171.749	52	2
7m	2.621	471.569	145.132	41	1
7n	2.398	506.014	149.848	41	2
7o	-0.693	534.951	149.121	43	2
7p	-0.235	563.608	171.019	52	2
7q	2.122	487.550	147.768	47	2
7r	1.677	556.441	157.201	47	2
7s	-0.625	532.548	153.485	49	2
7t	5.101	632.699	201.090	58	2
7u	4.878	667.144	205.806	58	2

بالنسبة لعدد المخالفات نلاحظ أنها تتراوح بين 0 و1 و2 . يمكن تصنيف المركبات التي لها 0 أو 1 مخالفة على أنها أدوية (جزئي يشبه الدواء) ، كما تحتوي هذه المركبات على مجموعة من المجموعات الوظيفية المختلفة مثل: حلقة البيريدازين ، ذرات غير متجانسة S,N بالإضافة إلى مجموعة أو مجموعتين من الكربونيل. أما المركبات التي لها مخالفتين فهي غير متشبهة بالأدوية وغير قابلة للتطبيق.

- [1] S. Belaidi; M. Mellaoui, *Organic Chemistry International*. (2011) 7.
- [2] S. Belaidi, Z. Almi, D. Bouzidi, *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*. 11 (2014) 1.
- [3] H. M. Ibrahim, H. Behbehani, The first Q-Tube based high-pressure synthesis of anti-cancer active Thiazolo[4,5-c]pyridazines via the [4+2]cycloaddition of 3-oxo-2-arylhydrazonopropanals with 4-thiazolidinones, *Scientific Reports*, 2020.
- [4] V. Dimitrov, T. Komatsu, An interpretation of optical properties of oxides and oxide glasses in terms of the electronic ion polarizability and average single bond strength, *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy* , 2010 vol 45, pp. 219-250.
- [5] S. Fahn and J. Can. *Neural Sci.* 1987. 14, 528,.
- [6] C. Loichot et M. Grima, introduction a la pharmacocinetique passages transmembranaires, *Module de Pharmacologie Générale, Faculté de Médecine de Strasbourg*, 2006.
- [7] K. Ajeet, Int. J. Bijander, *Pharm. & Pharm. Sci.*, 4, 445.
- [8] Z. Almi , et al. "Structure Activity Relationships, QSAR Modeling and Drug-like calculations of TP inhibition of 1, 3, 4-oxadiazoline-2-thione Derivatives." *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy* , 2014, vol.18 , pp. 113-124.
- [9] K. Dermeche , et al. "Qualitative Structure-Activity Relationships and 2D-QSAR Modeling of TNF- α Inhibition by Thalidomide Derivatives." *Journal of Bionanoscience*, 2015 , vol.9.no.5 , pp.395-400.
- [10] G. Burgot, N. Bona, M. V. Christen, and J.L. Burgot, *Int. J. Pharm.*, 129, 129 (1996).
- [11] 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.

- [12] 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.
- [13] M. Jalali-Heravi and A. Kyani, *J. Chem. Inf. Comput*(2004). *Sci.*, 44, 1328.
- [14] J.Mehdi , and Anahita Kyani . "Use of computer-assisted methods for themodeling of the retention time of a variety of volatile organic compounds : a PCA-MLRANN approach." *Journal of chemical information and computer sciences*, 2004 , vol.44 , pp.1328–1335.
- [15] Y.Rouahana ,S.belaidi , quantitative QSAR studies , *Electronic structure , Drug likeness of 1 , 2-Dithiole -3-one derivatives*, 2015 , vol.12 , pp1–9.
- [16] D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, and K. D. Kopple, *J. Med. Chem*(2002). 45, 2615.

خاتمة عامة

تتميز مشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine المستخدمة في دراسة QSAR بنشاطها المضاد للسرطانات. في هذا العمل تمت دراسة الخواص الفيزيوكيميائية لمركب Thiazolo[4,5-c]pyridazine و 21 من مشتقاته بتطبيق طرق الكيمياء الحاسوبية أي باستخدام طرق النمذجة الجزيئية المختلفة. حيث تطرقنا إلى دراسة تفصيلية للهيكلية (البنى) لنواة الأساسية، بواسطة برنامج Gaussian 09 تم من خلاله حساب أطوال الروابط و الزوايا الثلاثية والرابعة بين الذرات بالإضافة إلى شحناتها ، وذلك من خلال إستخدام 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 إستقراراً بالحصول على أدنى حد للطاقة، و أيضاً تم حساب كثافة ميلليكان، و سطح الكمون الإلكترونياتيكوي بهدف التعرف على المواقع التي يمكن أن تحدث بها التفاعلات الكيميائية، ويظهر ذلك جلياً في صور الكمون الإلكترونياتيكوي مثلاً: باللون الأحمر الكثافة الإلكترونية للجهات المستقطبة للمستبدلات النكليوفيلية بينما باللون الأزرق للجهات التي تكون عرضة لهجوم الكتروليفيلي. بالإضافة إلى دراسة نتائج حساب الطاقة للمدرات الحدودية (HUMO/LUMO) والفرق بينهما للمستبدلات المانحة والساحبة، حيث لوحظ أن اقل فرق طاقتوي للمركب يدل على الفعالية الكيميائية الكبيرة لهذا المركب مقارنة بغيره. واستعمل أيضاً برنامج HyperChem حيث يعد برنامجاً تكملياً لحساب باقي الخصائص الفيزيو-كيميائية (QSAR) على مشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine كالمساحة السطحية، الحجم المولي، طاقة التمي، الانكسارية المولية، الاستقطاب ومعامل التجزئة logP التي تقيس القدرة الدوائية والفعالية البيولوجية للمركبات.

وقد تم تطوير النماذج الرياضية لتوقع النشاط المضاد للسرطان لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine. يتم تحديد صلاحية النماذج التي تم الحصول عليها من خلال تحديد المعاملات الإحصائية المناسبة. يستخدم النموذج المطبق للتنبؤ بالنشاط البيولوجي المدروس. وقد تم الحصول على قيم متوقعة قريبة من القيم التجريبية لكل من الأنشطة البيولوجية (A549، HTC-116، MCF-7).

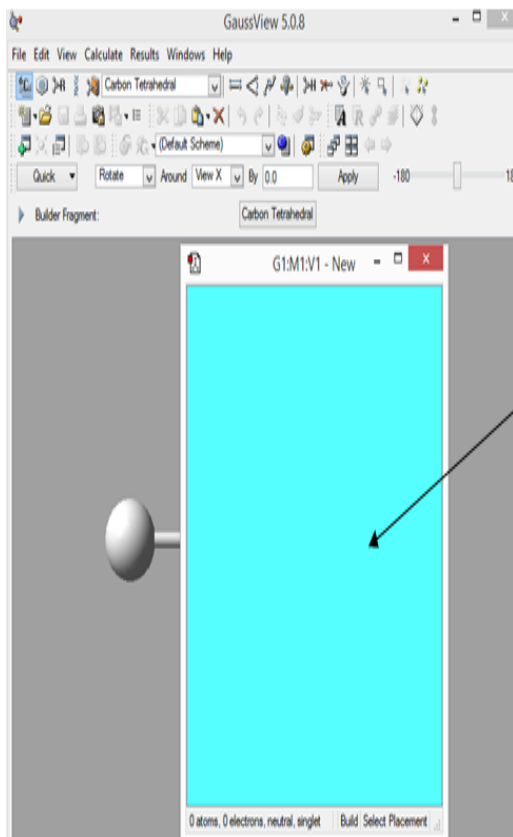
القيم المتبقية المنخفضة للنشاط البيولوجي والقيم العالية لمعامل التحقق المتقاطع (R^2cv) التي تم الحصول عليها تشير إلى القدرة التنبؤية الجيدة لتطوير نماذج QSAR. وبالتالي فهذا يدل على أن الأنشطة البيولوجية بالنسبة للسلسلة المدروسة لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine يمكن نمذجتها باستخدام مواصفات جزيئية مختلفة.

بناءً على النتائج التي تم الحصول عليها ، تم تطوير نموذج رياضي دقيق للتنبؤ بالنشاط المثبط لمضادات السرطانات.

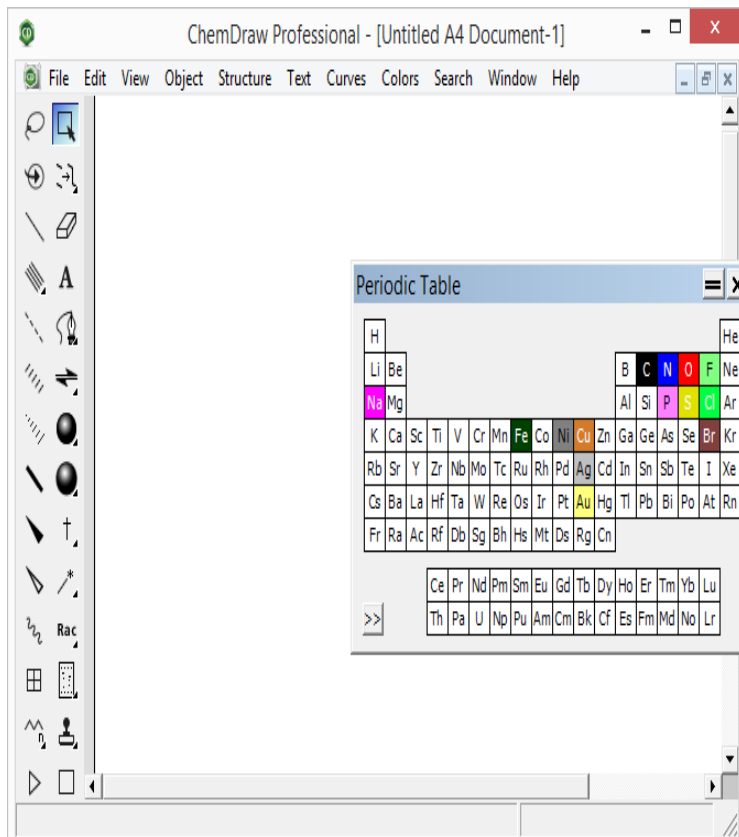
يُظهر تطبيق قاعدة Lipinski على مشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazine التي تمت دراستها أن المركبات المدروسة من الناحية النظرية لن تواجه مشكلة في التوافر الحيوي عن طريق الفم. وقد أظهرت أيضا دراسة أخرى تستند إلى قاعدة فيبر أن مركبات السلسلة المدروسة كلها محققة لشروط فيبر مما يدل على التنبؤ الجيد بالتوافر الحيوي عن طريق الفم والانتقال عبر الأغشية. نقوم بعد ذلك بدراسة قاعدة Ghose ، إن معظم المركبات التي تمت دراستها في هذه السلسلة لا تفي تماما بشروط Ghose إنما في المجال المسموح فيه يالتجاوز وبالتالي يمكن تصنيف هذه المركبات على أنها أدوية (جزئيء شبيه بالدواء). في النهاية ، نبحثنا في التحديد النوعي والكمي للمعاملات اللازمة للتنبؤ بأقصى نشاط مضاد لسرطان (الثدي، القولون، الرئة) ، وبالتالي التنبؤ بنشاط الجزئئات التي لم يتم تصنيعها بعد. إن هذه المعلومات مهمة جدا حيث تظهر جليا أهمية الطرق النظرية و برامج النمذجة الجزئية فهي توفر الجهد والوقت وتحافظ علي البيئة وتعطي نتائج دقيقة وسريعة.

الملاحق

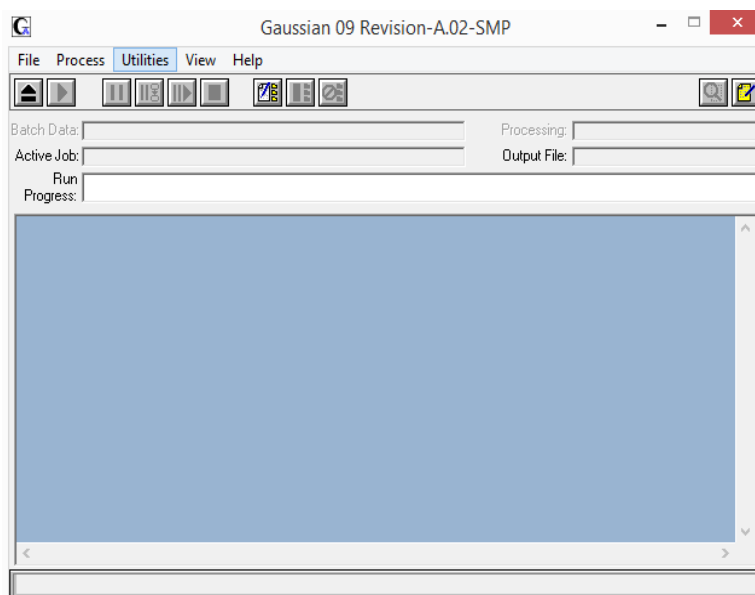
الملحق 01



الصورة 2: واجهة برنامج Gaussview 5.0.8



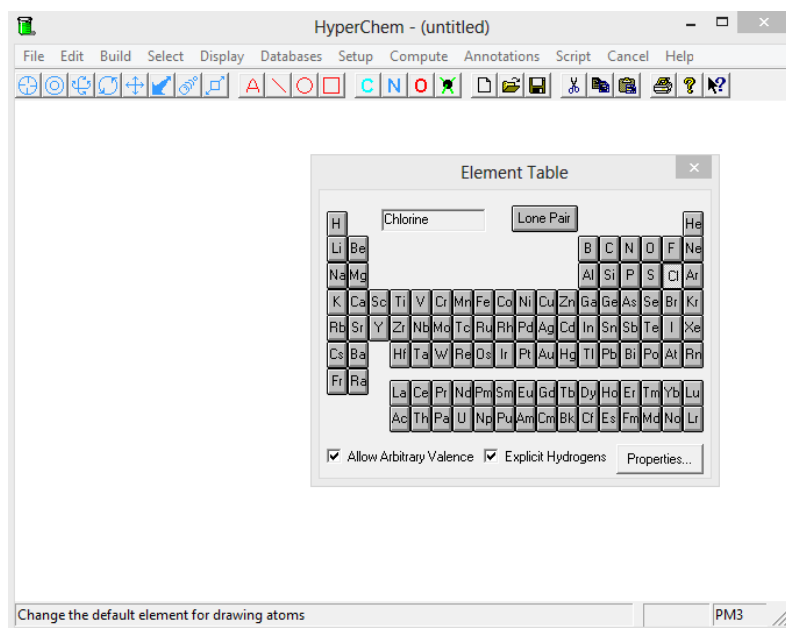
الصورة 1: واجهة برنامج Chemdrew



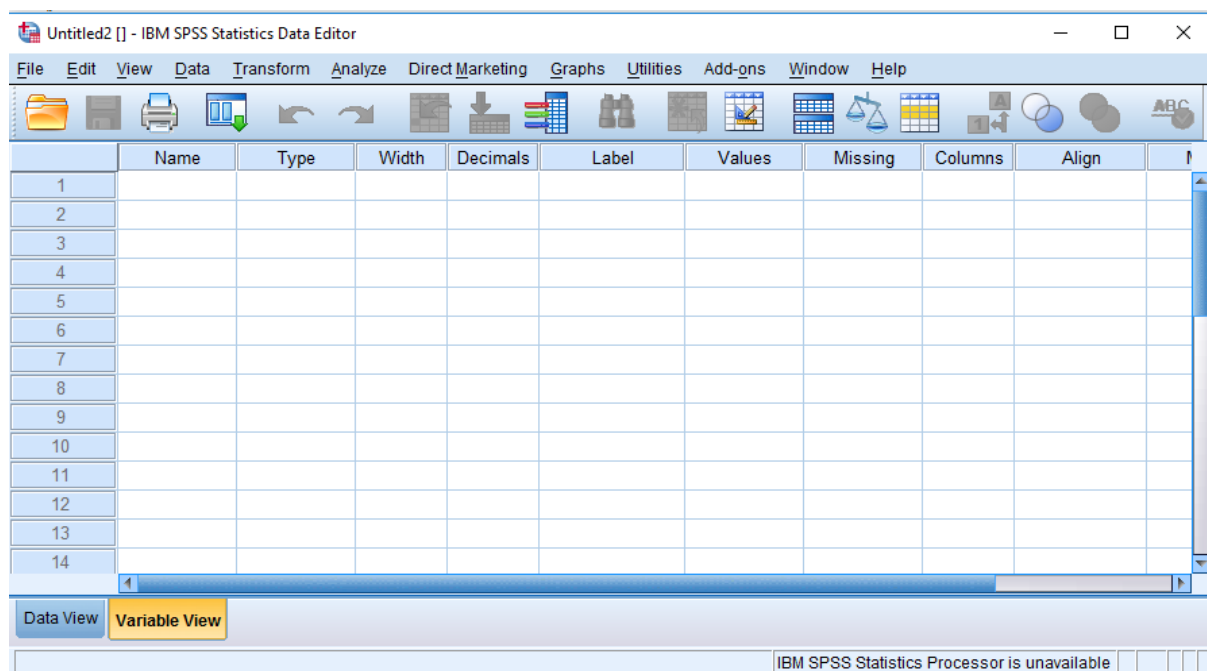
الصورة 3: واجهة برنامج Gaussian 09

	Freq	Infrared
1	125.78	1.8775
2	203.67	3.7956
3	216.14	4.2395
4	369.35	0.7872
5	407.63	0.5013
6	473.20	2.1635
7	519.70	7.5556
8	544.44	23.6935
9	572.38	4.8932
10	650.53	86.5565
11	705.33	18.5712
12	719.67	43.1825
13	728.93	0.0074
14	848.71	25.0288
15	869.93	71.0851
16	922.89	0.0009
17	949.24	0.0004
18	1033.81	0.7447
19	1068.54	10.4173
20	1103.56	24.8635
21	1170.72	48.4719
22	1186.35	0.4767
23	1282.76	13.1136
24	1304.57	4.7100
25	1397.65	7.1470
26	1412.56	0.4945
27	1465.46	5.9463
28	1528.11	26.3439
29	1580.33	65.0694
30	1657.70	43.3190
31	1704.15	225.2340
32	3056.22	65.9908
33	3094.90	18.0031
34	3209.23	12.7157
35	3224.92	6.2976
36	3624.00	67.8030

قيم التواتر للأشعة تحت الحمراء لمركب Thiazolo[4,5-c]pyridazine

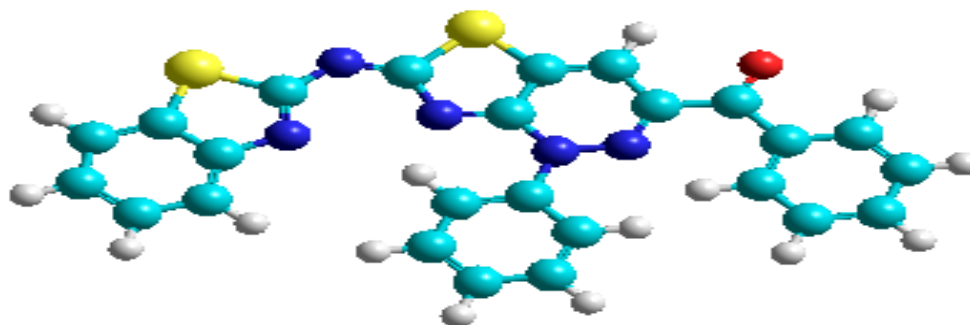


الصورة 4: واجهة برنامج HyperChem

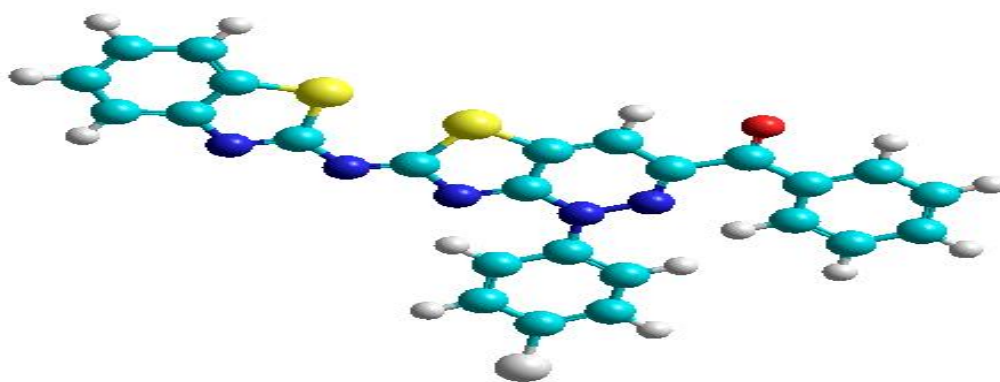


الصورة 5: واجهة برنامج SPSS

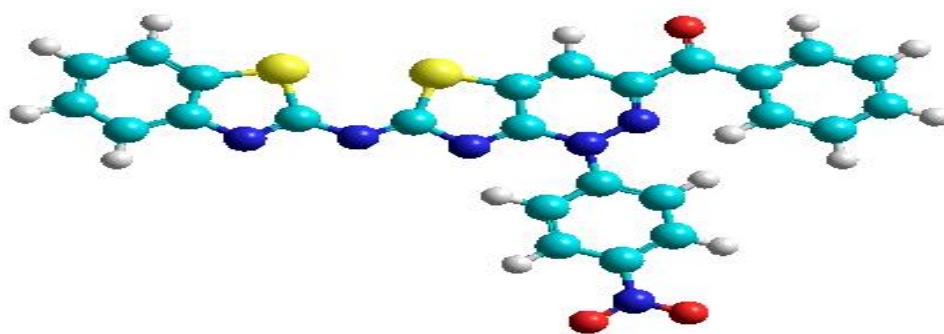
الملحق 02: البنية 3D لمشتقات Thiazolo[4,5-c]pyridazi



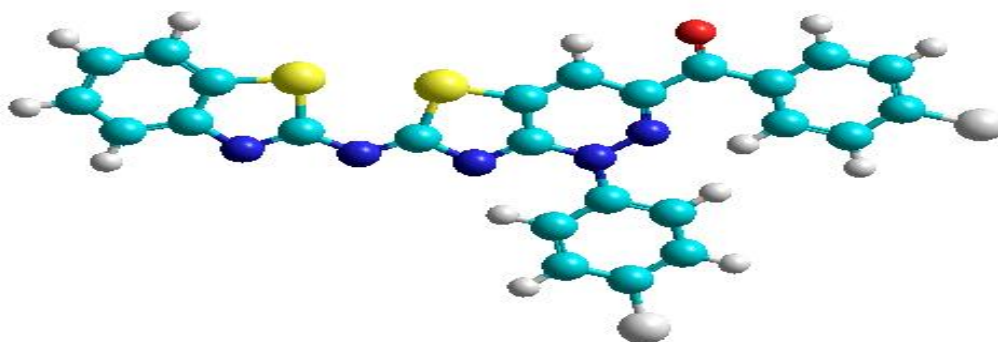
7a: (Z)-{6-(Benzothiazol-2-ylimino)-1-phenyl-1,6-dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3-yl}phenylmethanone



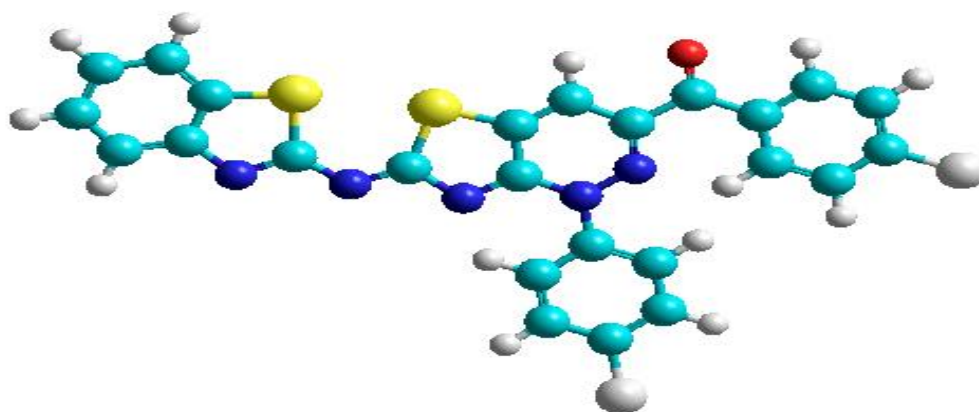
7b: (Z)-{6-(Benzothiazol-2-ylimino)-1-(4-chlorophenyl)-1,6-dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3-yl}phenylmethanone



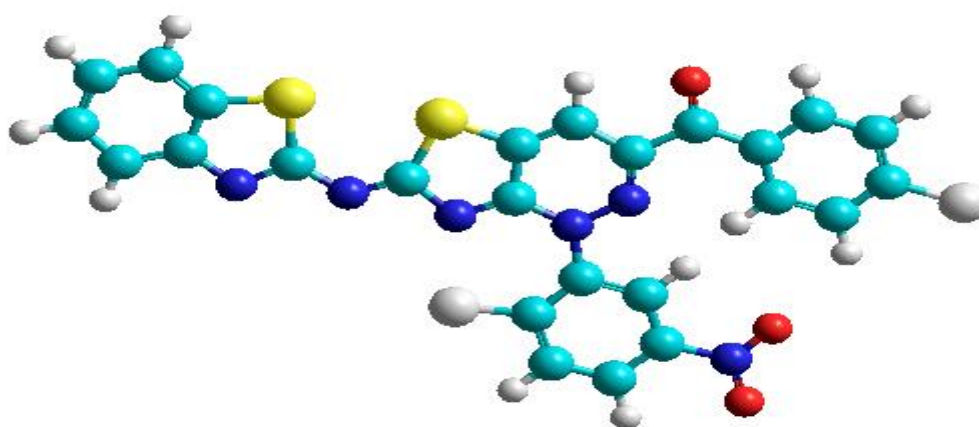
7c: (Z)-{6-(Benzothiazol-2-ylimino)-1-(4-nitrophenyl)-1,6-dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3-yl}phenylmethanone



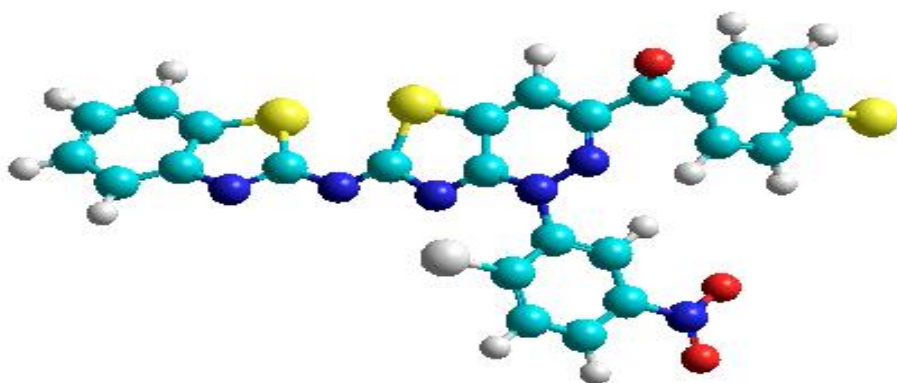
7d : (Z)-{6-(Benzothiazol-2-ylimino)-1-(4-methoxyphenyl)-1,6-dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3-yl}phenylmethanone



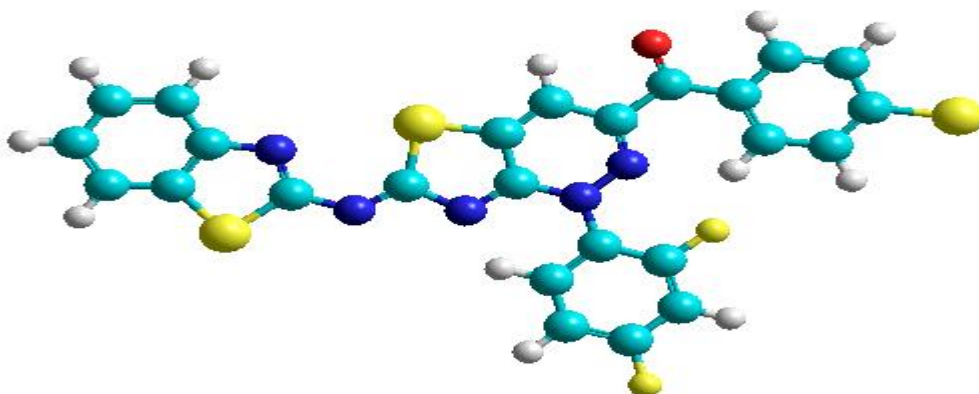
7e : (Z)-{6-(Benzothiazol-2-ylimino)-1-(4-chlorophenyl)-1,6-dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3-yl}(4-chlorophenyl) methanone



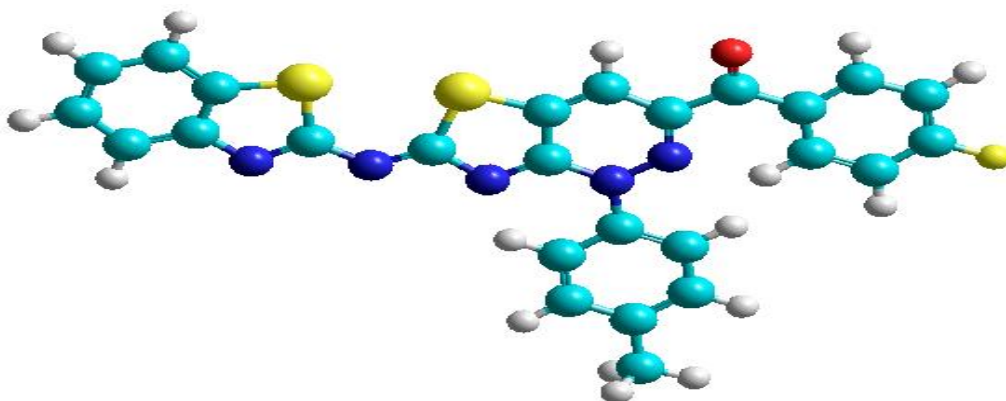
7f: (Z)-{6-(Benzothiazol-2-ylimino)-1-(2-chloro-5-nitrophenyl)-1,6-dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3-yl}(4-chlorophenyl)methanone.



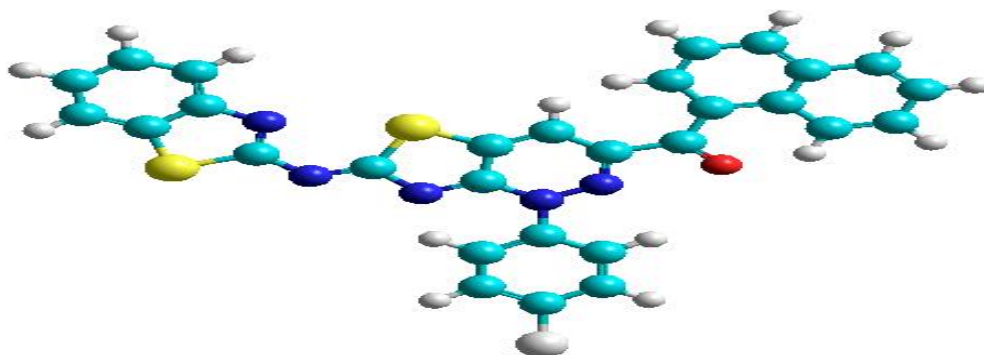
7g: (Z)-{6-(Benzothiazol-2-ylimino)-1-(2-chloro-5-nitrophenyl)-1,6-dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3-yl}(4-bromophenyl)methanone



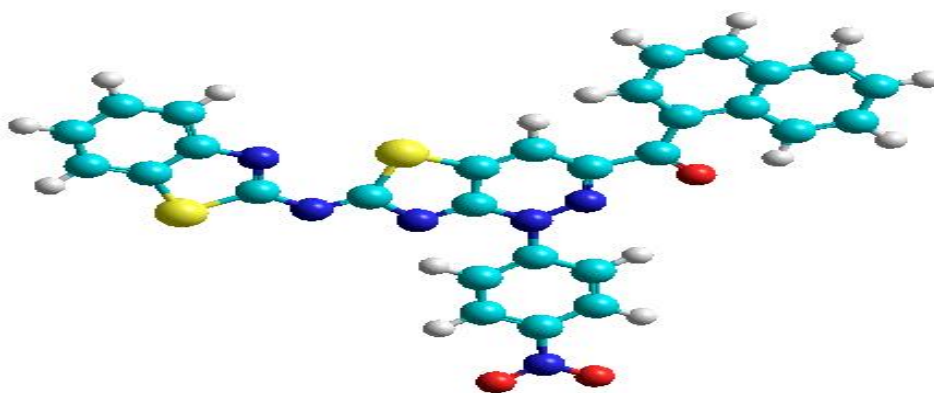
7h: (Z)-{6-(Benzothiazol-2-ylimino)-1-(2,4-difluorophenyl)-1,6-dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3-yl}(4-bromophenyl) methanone



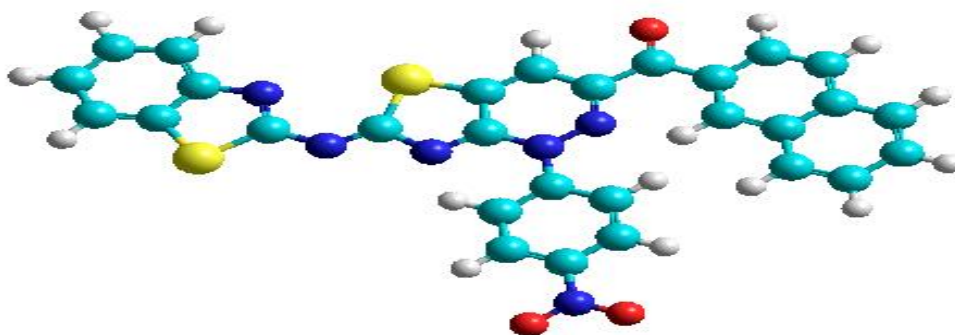
7i: (Z)-{6-(Benzothiazol-2-ylimino)-1-p-tolyl-1,6-dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3-yl}(4-fluorophenyl)methanone



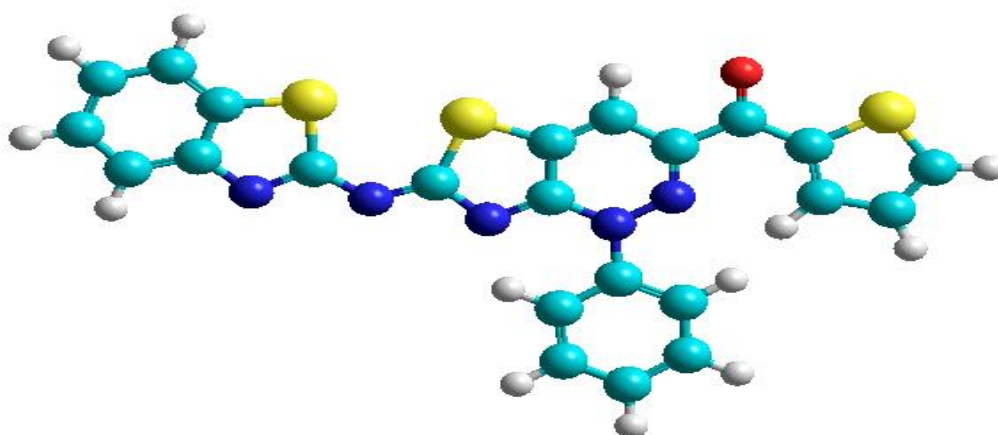
7j: (Z)-{6-(Benzothiazol-2-ylimino)-1-(4-chlorophenyl)-1,6-dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3-yl}(naphthalen-1-yl) methanone



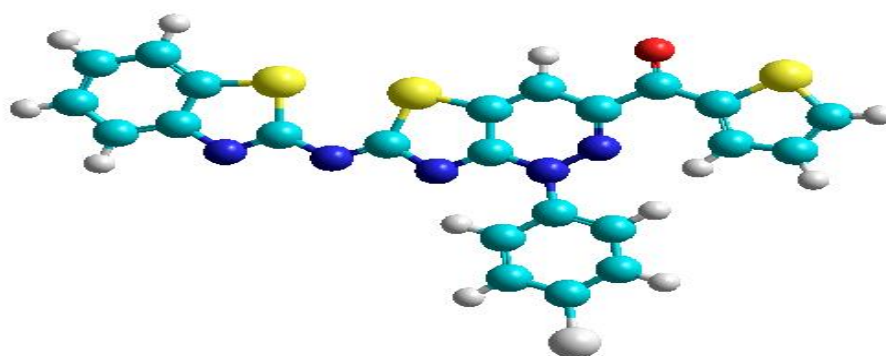
7k: (Z)-{6-(Benzothiazol-2-ylimino)-1-(4-nitrophenyl)-1,6-dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3-yl}(naphthalen-1-yl) methanone



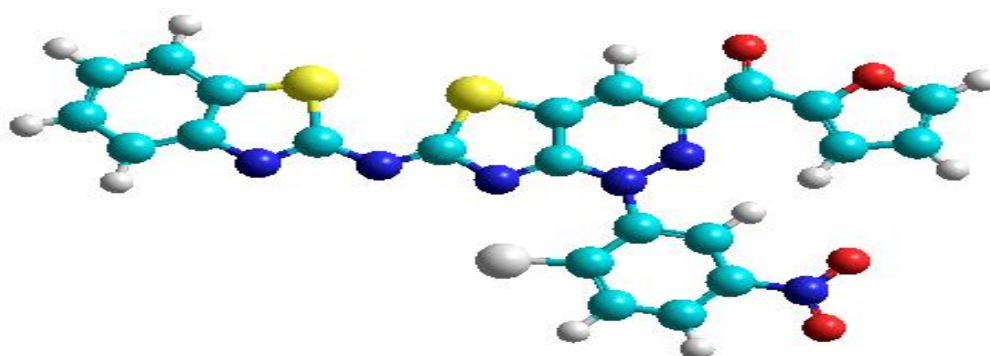
7l: (Z)-{6-(Benzothiazol-2-ylimino)-1-(4-nitrophenyl)-1,6-dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3-yl}(naphthalen-2-yl) methanone



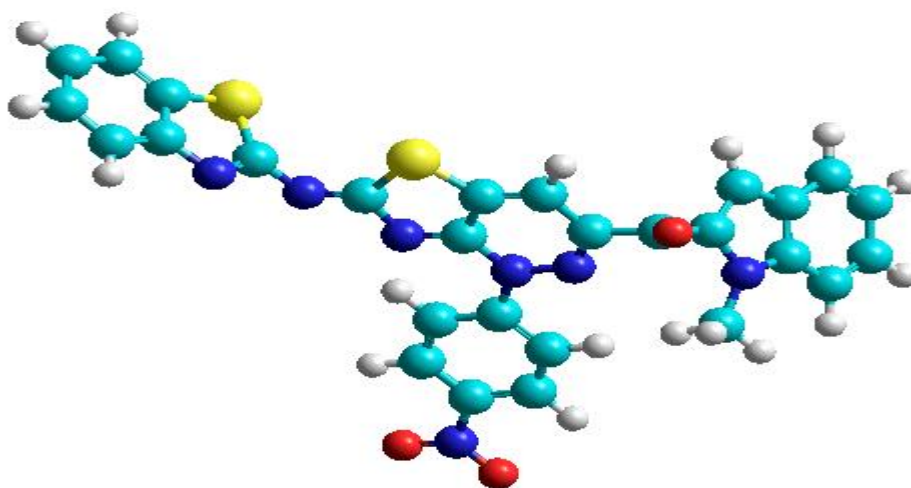
7m: (Z)-{6-(Benzothiazol-2-ylimino)-1-phenyl-1,6-dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3-yl}(thiophen-2-yl)methanone



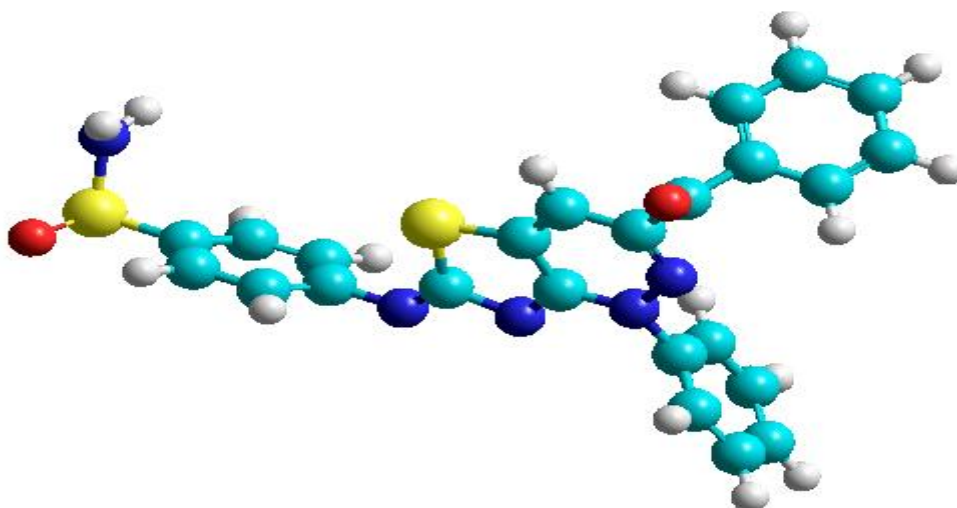
7n: (Z)-{6-(Benzothiazol-2-ylimino)-1-(4-chlorophenyl)-1,6-dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3-yl}(thiophen-2-yl)methanone



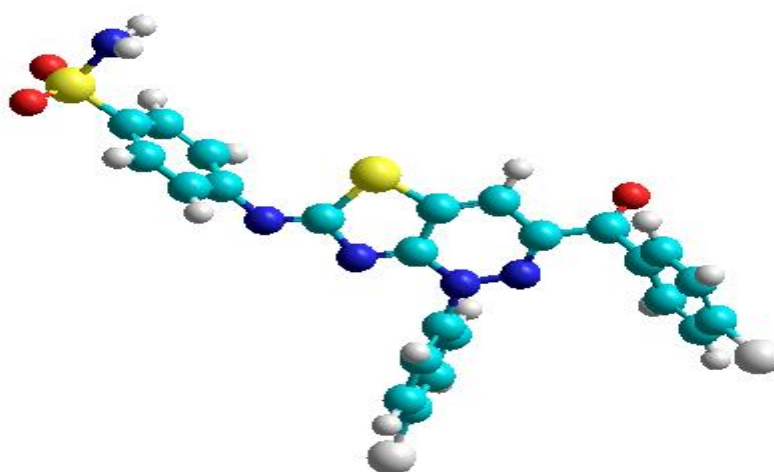
7o: (Z)-{6-(Benzothiazol-2-ylimino)-1-(2-chloro-5-nitrophenyl)-1,6-dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3-yl}(furan-2-yl)methanone



7p: (Z)-{6-(Benzothiazol-2-ylimino)-1-(4-nitrophenyl)-1,6-dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3-yl}(1-methyl-1H-indol-2-yl)methanone

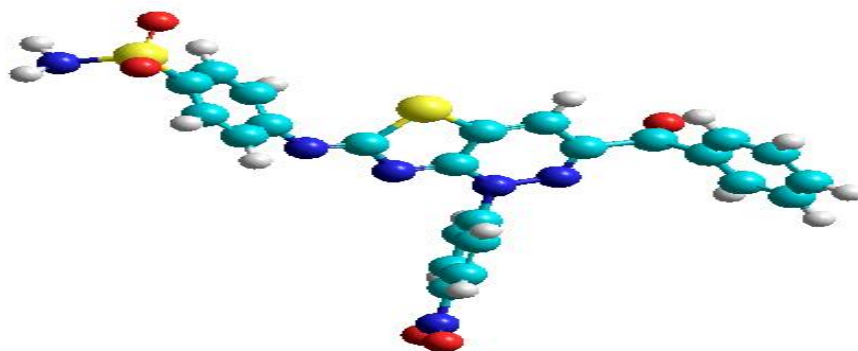


7q: (Z)-4-{3-Benzoyl-1-phenylthiazolo[4,5-c]pyridazin-6(1H)-ylideneamino}benzenesulfonamide

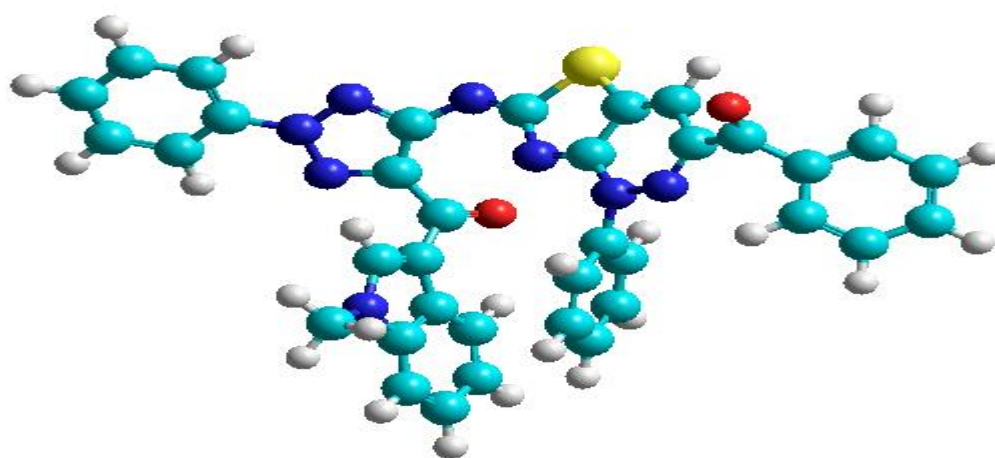


7r: (Z)-4-{3-(4-Chlorobenzoyl)-1-(4-chlorophenyl)thiazolo[4,5-c]pyridazin-6(1H)-

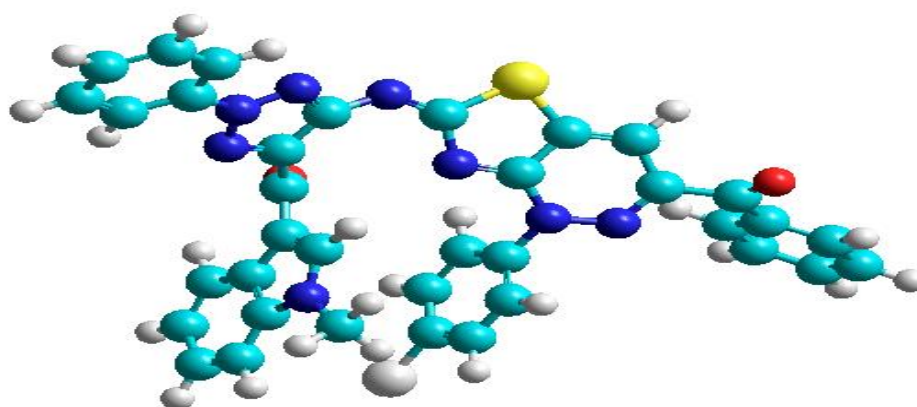
ylideneamino}benzenesulfonamide



7s: (Z)-4-{3-Benzoyl-1-(4-nitrophenyl)-1H-thiazolo[4,5-c]pyridazin-6-ylideneamino} benzenesulfonamide



7t: (Z)-{6-[5-(1-Methyl-1H-indole-3-carbonyl)-2-phenyl-2H-[1,2,3]triazol-4-ylimino]-1-phenyl-1,6-dihydrothiazolo[4-5 ,c]pyridazin-3-yl}phenylmethanone.



7u: (Z)-{1-(4-Chlorophenyl)-6-[5-(1-methyl-1H-indole-3-carbonyl)-2-phenyl-2H-[1,2,3]triazol-4-ylimino]-1.6- dihydrothiazolo[4,5-c]pyridazin-3- yl}phenylmethanone

الملحق 03: 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	

عَلَّمَ الْقُرْآنَ
عَلَّمَ الْقُرْآنَ
عَلَّمَ الْقُرْآنَ