الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة الشهيد حمة لخضر بالوادي

كلية : العلوم دقيقة

قسم : الكيمياء

مذكرة تخرج لنيل شهادة ماستر أكاديمي في الكيمياء

تخصص : كيمياء عضوية

من إعداد : خلف محمد عبد اللطيف

العايب أيمن

تحت عنوان :

In Silico Study of Flavonoid Derivatives as α-Glucosidase Inhibitors Using Docking, DFT, and ADME Approaches

نوقشت يوم : 14/ 06/ 2026 أمام اللجنة المكونة من :

اسم و لقب الأستاذ	رتبة الأستاذ	جامعة الأستاذ	جامعة الوادي
سويعي بلقاسم	أستاذ محاضرأ	جامعة الشهيد حمة لخضر- بالوادي	رئيسا
حداد العربي	أستاذ تعليم عالي	جامعة الشهيد حمة لخضر- بالوادي	مناقشا
بوشقرة سماح	أستاذ محاضرأ	جامعة الشهيد حمة لخضر- بالوادي	مؤطرا

السنة الجامعية: 2025/ 2026

بسم الله الرحمن الرحيم

إهـــــــــــــداء

الحمد لله على لذة الإنجاز والحمد لله عند البدء والختام

بكل حب أهدي ثمرة تخرجي ونجاحي: إلى الذي زين اسمي بأجمل الألقاب ، ومن دعمني بلا حدود وأعطاني بلا مقابل ، من علمني أن النجاح كفاح وسلاحه العلم والمعرفة الداعمة وسندي بعد الله فخري واعتزازي: **والدي**.

إلى من جعل الله الجنة تحت أقدامها ، واحتضني قلبها قبل يديها وسهلت لي الشدائد بدعائها ، إلى القلب الحنون إلى سر قوتي وسمائي جنتي: **والدتي** .

إلى من ساندني بكل حب وأزاح عن طريقي المتاعب ممهدا لي الطريق زارعا لي الثقة والإصرار بداخلي وأضاء دربي وطريقي في كل خطوة أخطيها كنتم لي الحب والسند: **إخوتي وأخواتي** .

الى من تقاسموا معنا لحظات التعب و الفرح وبصمتهم محفورة في ذاكرتنا : **أصدقائنا الاوفياء** .

الى كل من علمونا حرفا ، فأناروا لنا طريق العلم و المعرفة : **اساتذتنا الافاضل.**

عبد اللطيف خلف

إهـــــــــــــــــداء

بسم الله الرحمان الرحيم

أهدي ثمرة عملي هذا إلى سكان قلبي

إلى رجل الكفاح، إلى من زرع القيم والمبادئ الإسلامية، إلى من أفنى زهرة شبابه في تربيتي

والدي الحبيب... علي

إلى مصدر الأمان الذي أستمد منه قوتي إلى نور عيني وحضي الجيد وفوزي وفخري

إلى من كانت ملجئي ويدي اليمنى في دراستي إلى من أبصرت بها طريق حياتي واعتزازي بذاتي إلى القلب الحنون إلى من كانت دعواتها تحيطني

أمي الغالية... كريمة

إلى رفقاء دربي في هذه الحياة ، معكم أكون أنا وبدونكم أكون مثل أي شيء إلى من أرى التفاؤل بعيونهم والسعادة في ضحكتهم إخوتي وأخواتي...

إلى جدتي وجدي الغاليين لأبي... أسأل الله أن يرحمهم ويسكنهم فسيح جناته

إلى جدتي وجدي لأمي... أسأل الله أن يبارك في صحتهم ويطيل في عمرهم

إلى رفاق الطريق ومؤنسيه اللذين لم يقبضوا يدهم يوما عن مساعدتي ولم يبسطوها إلا لنفعي أساتذتي الكرام وإلى كل أصدقائي الأحباء

أيمن العايب

شـــــــكر و عـــــرفان

الحمد لله حمدا يليق بجلال وجهه وعظيم سلطانه، حمدا كثيرا طيبا مباركا فيه كما يحب ربنا ويرضى، الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات، وبتوفيقه تُدرك الغايات. والصلاة والسلام على سيدنا محمد خاتم الأنبياء والمرسلين، وعلى آله وصحبه أجمعين.

عملاً بقول الحبيب المصطفى صلى الله عليه وسلم: "لا يَشْكُرُ اللهَ مَنْ لا يَشْكُرُ النَّاسَ"، يسرّنا أن نتقدّم بأسمى آيات الشكر والعرفان لكل من كان له فضل علينا في إنجاز هذا العمل العلمي المتواضع. وإلى أستاذتنا المشرفة الفاضلة الدكتورة بوشقرة سماح فلها منا أخلص التحية و أعظم تقدير على كل ما أولته لنا من توجيهات قيمة ، ونصائح ثمينة كانت نورًا ينير لنا طريق البحث ويذلل أمامنا الصعوبات.

كما يسعدنا أن نتقدم بجزيل الشكر إلى السادة أعضاء لجنة المناقشة: الأستاذ سويعي بلقاسم رئيسا و الأستاذ حداد العربي مناقشا، على قبولهم شرف مناقشة هذا العمل، وما سيقدمونه لنا من ملاحظات بنّاءة تثري رسالتنا وترتقي بها.

ولا يفوتنا أن نخص بالشكر والتقدير الخالص لكل من ساهم ولو بكلمة أو ابتسامة في تيسير هذا المشوار العلمي.

وفي الختام، نسأل الله العظيم أن يجعل هذا العمل خالصًا لوجهه الكريم، وأن ينفع به، وأن يجزي عنا كل من ساعدنا خير الجزاء، وأن يوفقنا في مسيرتنا العلمية والعملية، إنه ولي ذلك والقادر عليه .

الملخص

يعد داء السكري من النوع الثاني من الأمراض المزمنة التي تتطلب التحكم المستمر في مستويات الغلوكوز في الدم. في هذه الدراسة، تم تقييم فعالية تسعة مركبات فلافونويدية كمثبطات محتملة لإنزيم α-glucosidase باستعمال مجموعة من التقنيات الحاسوبية *(In Silico)* .

في المرحلة الأولى، أجريت دراسة الإرساء الجزيئي (Molecular Docking) لمقارنة قدرة المركبات المدروسة على الارتباط بالموقع الفعال للإنزيم مع المثبط المرجعي Acarbose .أظهرت النتائج ارتباط جميع المركبات داخل الجيب النشط للإنزيم من خلال روابط هيدروجينية وتآثرات كارهة للماء وتآثرات فان دير فالس، مع تباين في قوة وتوجه الارتباط. وقد سجل مركب Quercitrin أفضل طاقة إرساء، مما يشير إلى امتلاكه أعلى ألفة ارتباط تجاه الإنزيم.

كما أجريت حسابات نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) عند المستوى B3LYP/6-311++G(d,p) لدراسة الخصائص الإلكترونية للمركبات، بما في ذلك طاقات HOMO و LUMO والفجوة الطاقوية والطاقة الكلية. وأظهرت النتائج نوع العلاقة بين الخصائص الإلكترونية للمركبات وسلوكها التثبيطي تجاه الإنزيم.

ونظرا لتفوق مركب Quercitrin في نتائج الإرساء، تم إجراء دراسة بنيوية مفصلة له شملت تحليل أطوال الروابط وزوايا الروابط وزوايا الالتواء لتقييم استقراره البنيوي. كما تم التنبؤ بالخصائص الدوائية والحركية الدوائية والسمية (ADMET)، حيث أظهرت اغلب المركبات المدروسة خصائص دوائية واعدة وتوافقا جيدا مع معايير التشبه بالأدوية.

الكلمات المفتاحية : α-glucosidase ،الارساء الجزيئي، التثبيط، DFT، ADMET.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a chronic disease that requires continuous control of blood glucose levels. In this study, the inhibitory activity of nine flavonoid compounds against the enzyme α-glucosidase was evaluated using a set of computational approaches (in silico methods).

In the first stage, molecular docking was performed to compare the binding ability of the studied compounds within the active site of the enzyme in relation to the reference inhibitor, Acarbose. The results showed that all compounds were well accommodated within the active pocket of the enzyme through hydrogen bonds, hydrophobic interactions, and van der Waals forces, with variations in binding strength and orientation. Among all compounds, Quercitrin exhibited the best docking score, indicating the highest binding affinity toward the enzyme.

Furthermore, Density Functional Theory (DFT) calculations were carried out at the B3LYP/6-311++G (d,p) level to investigate the electronic properties of the compounds, including HOMO and LUMO energies, energy gap, and total energy. The results revealed a relationship between the electronic properties of the compounds and their inhibitory behavior toward the target enzyme.

Due to the superior docking performance of Quercitrin, a detailed structural analysis was conducted, including bond lengths, bond angles, and dihedral angles to evaluate its structural stability. In addition, ADMET properties were predicted to assess the pharmacokinetic profile, drug-likeness, and toxicity of the studied compounds. The results indicated that the most compounds exhibit promising drug-like characteristics and good compliance with pharmacokinetic criteria.

Keywords: α-glucosidase, molecular docking, inhibition, DFT, ADMET.

قائمة الاختصارات

3D : ثلاثي الأبعاد

ADME: دراسة الحركية الدوائية في الجسم

ARG: حمض الأرجينين

ASP: حمض الأسبارتيك

CADD: تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب

CAZy : قاعدة بيانات الإنزيمات النشطة على الكربوهيدرات

CYS : السيستئين

DFT : نظرية الدالة الوظيفية للكثافة

GLU : حمض الغلوتاميك

Glu-α : إنزيم ألفا–غلوكوزيداز

HBA : المجموعات المستقبلة للروابط الهيدروجينية

HBD : المجموعات المانحة للروابط الهيدروجينية

HIS : حمض الهستيدين

HOMO : أعلى مدار جزيئي مشغول

LUMO : أدنى مدار جزيئي غير مشغول

PHE : حمض الفينيل ألانين

RMN : الرنين المغناطيسي النووي

RX : الأشعة السينية

SER : السيرين

TRP : التريبتوفان

TYR : التيروزين

α-Glucosidase : إنزيم ألفا–غلوكوزيداز

in silico : المحاكاة الحاسوبية

الفصل الأول : انزيم الفا غلوكويزيداز و مثبطاته.

الرقم	العنوان	الصفحة
1	الية التحلل المائي للغلوكوزيدات	6
2	آلية عمل مع إنقلاب في التشكيل الفراغي (التهيئة الفراغية)	7
3	آلية عمل مع الاحتفاظ بالتشكيل(التكوين) الفراغي	8
4	البنية الفراغية للوحدة N الطرفية(Ntigram)	9
5	البنية الفراغية للوحدة C الطرفية (CtMGAM)	10
6	جيب الموقع الفعال للوحدة Ntigram في معقد مع الأكاربوز	12
7	ارتباط الأكاربوز بـ Ntigram	12
8	مخطط المعقد CtMGAM–الأكاربوز	13
9	تأثرات CtMGAM–الأكاربوز	13
10	آلية عمل مثبطات إنزيم (α–glucosidase)	14
11	تمثيل السالاسينول (salacinol)	15
12	التركيب الكيميائي لديوكسي نوجيريميسين(DNJ)	15
13	البنية الكيميائية للميغليتول(miglitol)	16
14	بنية كاستانوسبيرمين (Castanospermine)	16
15	البنية الكيميائية للفوغليبوز(Voglibose)	17
16	البنية الجزيئية لمركب التريس (Tris)	18
17	البنية الكيميائية للأكاربوز(acarbose)	18

الفصل الثاني: تقنيات النمذجة الجزئية

الرقم	العنوان	الصفحة
1	مبدأ الارساء الجزيئي، يوضح التفاعل بين جزيء (الرابط) وبروتين (الهدف) في موقعه النشط (المستقبل).	28
2	خطوات الارساء الجزيئي	32
3	تشكل الرابطة الهيدروجينية	33

4	شكل الرابطة الايونية	34
5	تفاعلات التراص	35
6	تفاعلات فاندر فالس	36
7	الانتقالات الالكترونية بين المدارات	40
8	الحركية الدوائية (ADMET)	44

الفصل الثالث : البرامج و الحواسيب المستعملة

الرقم	العنوان	الصفحة
1	خطوات عملية التحسين	46
2	إنزيم الإيزومالتاز المحمل من (PDB) PDB ID: 3A4A مع جميع ملحقاته.	46
3	موقع "BOX" بالنسبة لانزيم الفا غلوكيزدار	47
4	اعدادات الخوارزمية الجينية المستعملة في برنامج autodock	48

الفصل الرابع: دراسة نظرية *in silico* "لبعض مثبطات فلأفوندية لأنزيم الفا غيكوزداز

الرقم	العنوان	الصفحة
1	نسبة التطابق بين النموذج المصمم بالبرنامج (الأصفر) ونموذج البنية البلورية (الرمادي) لربيطة GLC	56
2	تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب Luteolin	59
3	تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب Hispidulin	60
4	تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب Quercetin	61
5	تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب Kaempferol	62
6	تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب Myricetin	63
7	تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب Isorhamnetin	64
8	تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركبQuercetin-3-methyel ether	65
9	تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب Isoquercetin	66

10	تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب Quercitrin	67
11	تموضع 3D وانماط التفاعل لمركب Acarbose	67
12	مخطط IR ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية مركبLuteolin.	68
13	مخطط IR ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية لمركب Hispidulin.	69
14	مخطط IR ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية لمركب Quercetin.	69
15	مخطط IR ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية Kaempferol.	70
16	مخطط IR ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية Myricetin	70
17	مخطط IR ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية للمركب Isorhamnetin	71
18	مخطط IR ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية للمركب Quercetin-3-methyel ether	71
19	مخطط IR ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية للمركب Isoquercetin	72
20	مخطط IR ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية للمركب Quercitrin	72
21	الفرق الطاقوي (E_{Gap}) للمركبات المدروسة	73
22	البنية الهندسية المحسنة لمركب Quercitrin.	73
23	مخططات الرادار للتوافر الحيوي للمركبات المدروسة	80
24	مخطط BOILED – Egg للمركبات المدروسة.	84

الفصل الثالث : البرامج و الحواسيب المستخدمة

الرقم	العنوان	الصفحة
1	مواصفات الحواسيب المستخدمة	49
2	احداثيات و ابعاد "BOX"	50

الفصل الرابع: دراسة نظرية *in silico* لبعض مثبطات فلأفندية لأنزيم الفا غلبكوزيداز

الرقم	العنوان	الصفحة
1	الهيكل الكيميائي للمركبات المدروسة	54
2	قيمة الطاقة و انماط الربط المتشكلة بالنسبة للمركبات المدروسة	57
3	قيم المعايير الكمومية للمثبطات المدروسة	73
4	أطوال الروابط المحسوبة (**Å**) لمركب الكويرسيترين بعد تحسين البنية الهندسية.	76
5	زوايا الروابط المحسوبة (°) لمركب الكويرسيترين بعد تحسين البنية الهندسية.	77
6	زوايا الالتواء (Dihedral Angles) وترتيب الذرات في الجزيء	78
7	نتائج قواعد التشابه الدوائي و التوافر الحيوي	80
8	الخصائص الفيزيوكيمياءية للمركبات المدروسة	82
9	تقييم الخصائص الحركية الدوائية لمجموعة المركبات من 1 إلى 9 مع المركب المرجعي	84
10	التقييم الحاسوبي لسهولة التصنيع، قابيلة التطوير الدوائي والتنبيهات البنيوية للمركبات المدروسة.	86
11	نتائج التنبؤ بالسمية للمركبات الفلافونويدات المدروسة و Acarbose	88

الفـــــــهرس

الاهداء..... I
الاهداء..... II
شكروعرفان..... III
الملخص..... IV
Abstract..... V
قائمة الاختصارات..... VI
فهرس الاشكال VII
فهرس الجداول IX
الفهرس..... X
المقدمة العامة..... 1
مراجع المقدمة العامة..... 2

الفصل الأول : انزيم الفا غلوكيزيداز ومثبطاته

1.المقدمة 4
2. انزيمات Glycosidases 4
1.2. إنزيمα- glucosidase 5
1.1.2.تسمية إنزيم α.-glucosidases 5
2.1.2.آلية التحليل المائي..... 5
3.1.2.بنية إنزيم α-glucosidases..... 7
4.1.2.الموقع النشط لإنزيم 9
3.مثبطات إنزيم α-glucosidase..... 11
1.3.الثيوسكريات (Thiosucre)..... 12
2.3.الإيمينوسكريات (Iminosucres)..... 12
3.3.ديوكسي–نوجيريميسين (Déoxynojirimycine)..... 12
4.3.كاستانوسبيرمين (Castanospermine)..... 13
5.3.فوغليبوز Voglibose..... 13
6.3.التريس (Tris)..... 14

7.3.الكارباسكريات (Carbasucres)..... 14
8.3.المثبطات الفلافونيدية Flavonoid inhibitors..... 15
4.خلاصة..... 16
5. مراجع الفصل الأول..... 16

الفصل الثاني: تقنيات النمذجة الجزيئية

1.مقدمة 22
2.النمذجة الجزيئة 21
1.2.الارساء الجزيئي..... 22
2.2.مبادى الارساء الجزيئي..... 23
1.2.2.المبدأ التوافقي..... 23
2.2.2.المبدأ العشوائي..... 24
3.2.2.المبدأ الحتمي 24
3.2.خطوات الارساء الجزيئي..... 24
1.3.2.تحديد الهياكل ثلاثية الابعاد..... 24
2.3.2.اعداد المستقبل و الربيطة..... 25
3.3.2. الارساء الجزيئي..... 25
4.3.2. التنبؤ و التقييم..... 25
4.2.تفاعل ربيطة – بروتين..... 26
1.4.2.الروابط الهيدروجينية..... 26
2.4.2.الروابط الايونية..... 27
3.4.2.التفاعلات الكارهة للماء 28
4.4.2.تفاعلات فانديرفالس..... 29
5.4.2.التاثرات غير التساهمية في الارساء الجزيئي 30
3. دالة الكثافة الوظيفية..... 32
1.3. الخصائص الإحصائية لدالة الكثافة الوظيفية..... 32
1.1.3.الطاقات المدارية..... 32
2.1.3.الفرق الطاقوي..... 33
3.1.3.الكمون الكيميائي..... 33

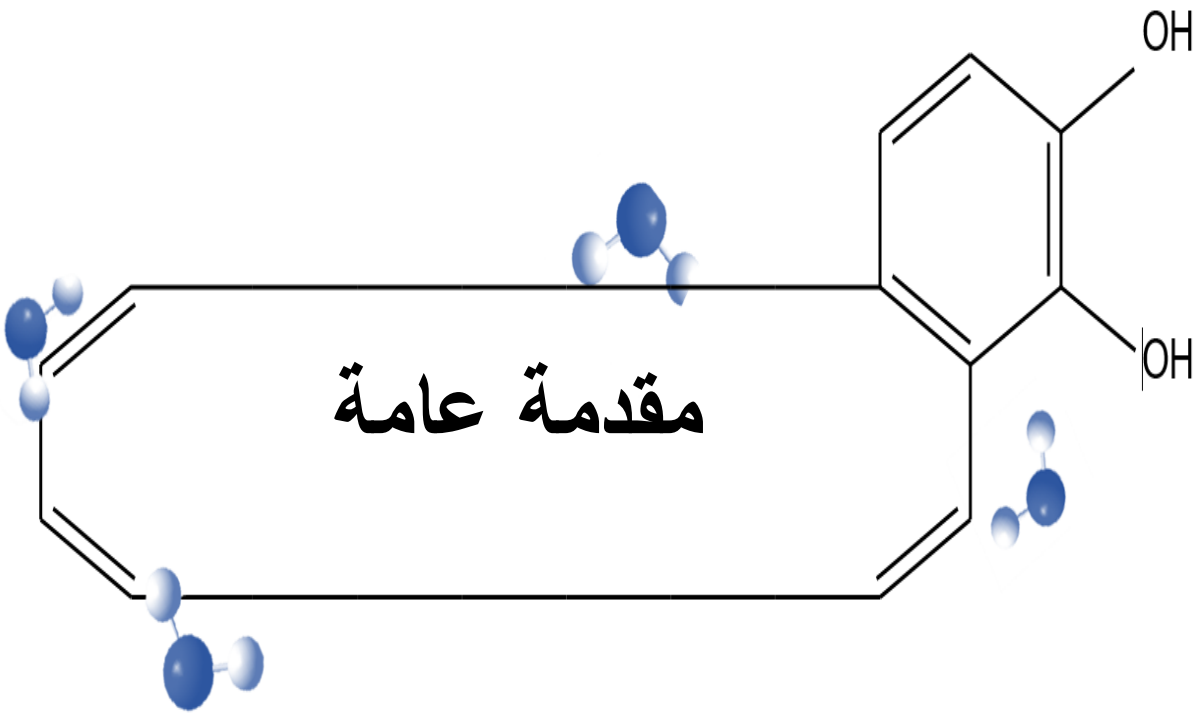
4.1.3.طاقة التأين 34
5.1.3.الالفة الالكترونية 34
6.1.3.الكهرو سالبية 34
7.1.3.الصلابة و الليونة..... 34
8.1.3.مؤشر الالكتروفيلية..... 34
4.حركية الدواء في الجسم..... 35
1.4.مبادى الحركية الدوائية :..... 35
1.1.4.الامتصاص:..... 36
2.1.4.التوزيع..... 36
3.1.4. الاستقلاب أو الأيض..... 36
4.1.4. الإخراج أو الطرح..... 36
5.1.4.السمية..... 36
5.خلاصة 37
6. مراجع الفصل الثالث..... 38

الفصل الثالث: الأجهزة و البرامج المستخدمة

1.الأجهزة : 43
2.. البرامج وقواعد البيانات المستخدمة : 43
1.2.. برنامج Gaussian 09 43
2.2. برنامج Gauss View 5.0 44
3.2.. برنامج Hyperchem..... 44
4.2.. برنامج ChemDraw..... 44
5.2.. برنامج Auto Dock..... 44
6.2.. برنامج Biovia Discovery studio..... 45
7.2. قاعدة البيانات SwissADME..... 45
8.2. موقع pkCSM..... 45
3. بروتوكول العمل : 45

1.3 التحسين الهندسي..... 45
2..3 الارساء الجزيئي..... 46
4. مراجع الفصل الثالث..... 48

الفصل 4: دراسة نظرية ***in silico*** لمثبطات فلافوندية لأنزيم **α**-غيكوزيداز
1. دراسة الارساء الجزيئي (Molecular Docking Study)..... 52
2.1. اجراء عملية Redocking..... 52
1. 3. طاقات الارساء الجزيئي للمركبات المدروسة..... 53
4.1. تحليل وضعيات ارتباط المثبطات المدروسة مع انزيم α-glucosidase..... 55
2. الحسابات الكمومية والتحسين البنيوي..... 64
1.2. الهندسة الجزيئة و تحليل الطاقة الكلية للمركبات..... 64
2.2. الخصائص الحسابية لنظرية دالة الكثافة (DFT) للمثبطات المدروسة..... 69
3.2. دراسة بنيوية لمركب Quercitrin..... 70
1.3.2. تحليل أطوال الروابط (Bond Lengths Analysis)..... 70
2.3.2. تحليل زوايا الروابط (Bond Angle Analysis)..... 72
.3.3.2. تحليل زوايا الالتواء (Dihedral angles)..... 74
4. دراسة الخصائص الدوائية والسمية (ADMET Analysis)..... 76
1.4. دراسة خاصية التشابه الدوائي (Drug-Likeness)..... 76
2.4. رادار التوافر البيولوجي (Bioavailability Radar) 77
3.4.الحركية الدوائية 80
4. 4. معايير الكيمياء الطبية..... 82
5.4 . دراسة سمية المركبات المدروسة..... 84
5.مراجع الفصل الرابع..... 87
الخاتمة العامة..... 87



مقدمة عامة

يعد داء السكري من الأمراض المزمنة التي تنشأ نتيجة اضطراب في إنتاج هرمون الأنسولين من طرف البنكرياس أو بسبب عدم قدرة الجسم على استخدامه بكفاءة، وهو الهرمون المسؤول عن تنظيم امتصاص الغلوكوز داخل الخلايا لإنتاج الطاقة. وعندما يختل هذا التوازن، يتراكم الجلوكوز في الدم مما يؤدي إلى ارتفاع مستوى السكر، وهو ما قد يسبب على المدى البعيد مضاعفات خطيرة تمس العديد من أعضاء الجسم، لاسيما القلب والأوعية الدموية والعينين والكليتين والأعصاب. وينقسم داء السكري إلى نوعين رئيسيين؛ يتمثل النوع الأول في عجز البنكرياس عن إفراز كميات كافية من الأنسولين، مما يستوجب تزويد المريض بالأنسولين بشكل يومي، بينما يعد النوع الثاني الأكثر شيوعا وتعقيدا ، إذ ينتج إما عن انخفاض إفراز الأنسولين أو عن مقاومة خلايا الجسم لتأثيره، ويرتبط هذا النوع غالبا بعوامل عديدة مثل السمنة وزيادة الوزن وقلة النشاط البدني [1] .

تم تطوير العديد من الأدوية الفموية لعلاج داء السكري، وتتميز هذه الأدوية بتنوع تراكيبها الدوائية وآليات عملها العلاجية. إذ تعمل بعض الأنواع على تحفيز البنكرياس لزيادة إفراز هرمون الأنسولين، في حين تساهم أنواع أخرى في تحسين حساسية خلايا الجسم للأنسولين وتقليل مقاومته، بينما تقوم فئات دوائية أخرى بإبطاء امتصاص الكربوهيدرات من الجهاز الهضمي [2]، و تعد مثبطات انزيم الفا غلوكيزيدار من أشهر الادوية التي تبطئ هضم و امتصاص كربوهيدرات في الأمعاء وبالتالي تمنع الارتفاع السريع لسكر الدم بعد الاكل [3]. يوجد هذا الانزيم في الأمعاء الدقيقة خصوصا على سطح الخلايا المبطنة للأمعاء فيما يسمى حافة فرشاتيه (BROSH BORDERS) ، وظيفيته الأساسية هي تكسير الكربوهيدرات المعقدة و السكريات الثنائية الى غلوكوز بسيط يمكن امتصاصه [3] .

تستغرق عملية اكتشاف الأدوية وتطويرها في المتوسط حوالي 12 سنة، وبتكلفة قد تصل إلى 1.8 مليار دولار أمريكي. لذلك يسعى الباحثون وشركات الصناعات الدوائية إلى تقليل الوقت والتكاليف المرتبطة بهذه العملية من خلال الاستعانة بالتقنيات الحاسوبية الحديثة، ومن بينها تقنية الإرساء الجزيئي (Molecular Docking)، التي تعد أداة فعالة لاختيار وتقييم المرشحين الدوائيين الأكثر وعدا قبل الانتقال إلى الدراسات المخبرية والسريرية.[4].

في السنوات الأخيرة، حظيت المركبات الفلافونويدية باهتمام متزايد نظرا لتنوع أنشطتها البيولوجية، وتوفرها الطبيعي، وسلامتها النسبية، وانخفاض تكلفتها مقارنة بالعديد من المركبات الاصطناعية. وقد أظهرت الدراسات التجريبية السابقة أن هذه المركبات تمتلك قدرة متفاوتة على تثبيط إنزيمα-Glucosidase ، حيث اختلفت فعاليتها وسلوك تثبيطها من مركب إلى آخر ومن دراسة إلى أخرى [5]، مما يشير إلى وجود عوامل بنيوية وإلكترونية تؤثر في نشاطها الحيوي. وقد دفع هذا التباين إلى زيادة الاهتمام بدراسة آليات ارتباط هذه المركبات بالإنزيم وفهم العلاقة بين بنيتها الكيميائية وفعاليتها التثبيطية. ومع ذلك، فقد ركزت معظم الدراسات السابقة على تقييم النشاط التثبيطي أو دراسة تفاعلات الإرساء الجزيئي بشكل منفصل، في حين أن عددا

محدودا منها جمع بين دراسة سلوك الارتباط الجزيئي وتحليل الخصائص الإلكترونية والتقييم الدوائي للمركبات الفلافونويدية ضمن مقاربة متكاملة. ويحد هذا النقص من فهم العوامل المسؤولة عن اختلاف فعالية هذه المركبات وقدرتها على أن تكون مرشحات دوائية واعدة، مما يستدعي إجراء دراسات نظرية شاملة تربط بين البنية الكيميائية والخصائص الإلكترونية والنشاط التثبيطي والخصائص الدوائية.

وفي هذا السياق، اعتمدت دراستنا على مجموعة من التقنيات النظرية *(In Silico)* لدراسة أنماط وآليات ارتباط عدد من المركبات الفلافونويدية بإنزيم α-Glucosidase ومقارنتها بالمثبط المرجعي Acarbose. كما تم إجراء تحسين هندسي للمركبات وحساب خصائصها الإلكترونية ودراسة خصائصها الدوائية المتوقعة، بهدف تحديد المركبات الأكثر كفاءة وتقديم فهم أعمق للعوامل المسؤولة عن نشاطها التثبيطي. وقد تم اختيار إنزيم α-Glucosidase لكونه يلعب دورا رئيسيا في هضم الكربوهيدرات وتنظيم مستويات الغلوكوز في الدم بعد الوجبات، مما يجعله هدفا علاجيا مهما في علاج داء السكري من النوع الثاني.

في هذا الإطار، تم تنظيم هذه المذكرة في أربعة فصول رئيسية. خصص الفصلان الأول والثاني للدراسة الببليوغرافية، حيث يتناول الفصل الأول لمحة عامة عن إنزيم α-Glucosidase وأهم مثبطاته ودوره في تنظيم مستوى الغلوكوز في الدم، بينما يعرف الفصل الثاني بالتقنيات النظرية والحاسوبية المعتمدة في مجال تصميم واكتشاف الأدوية.

أما الفصل الثالث، فقد تم تخصيصه لعرض البرامج والأجهزة والمنهجية المعتمدة في إنجاز هذه الدراسة. في حين يتناول الفصل الرابع عرض النتائج ومناقشتها، وذلك من خلال تطبيق مجموعة من التقنيات النظرية، تشمل الإرساء الجزيئي (Molecular Docking)، نظرية الكثافة الوظيفية (DFT)، ودراسة الخصائص الدوائية والحركية الدوائية والتنبؤ بالسمية (ADMET)، على مجموعة من المركبات الفلافونويدية المثبطة لإنزيم α-Glucosidase.

وأخيرا، اختتمت هذه المذكرة بخاتمة عامة تتضمن أهم النتائج المتحصل عليها، مع إبراز أهم الاستنتاجات والآفاق المستقبلية لهذا العمل.

المراجع:

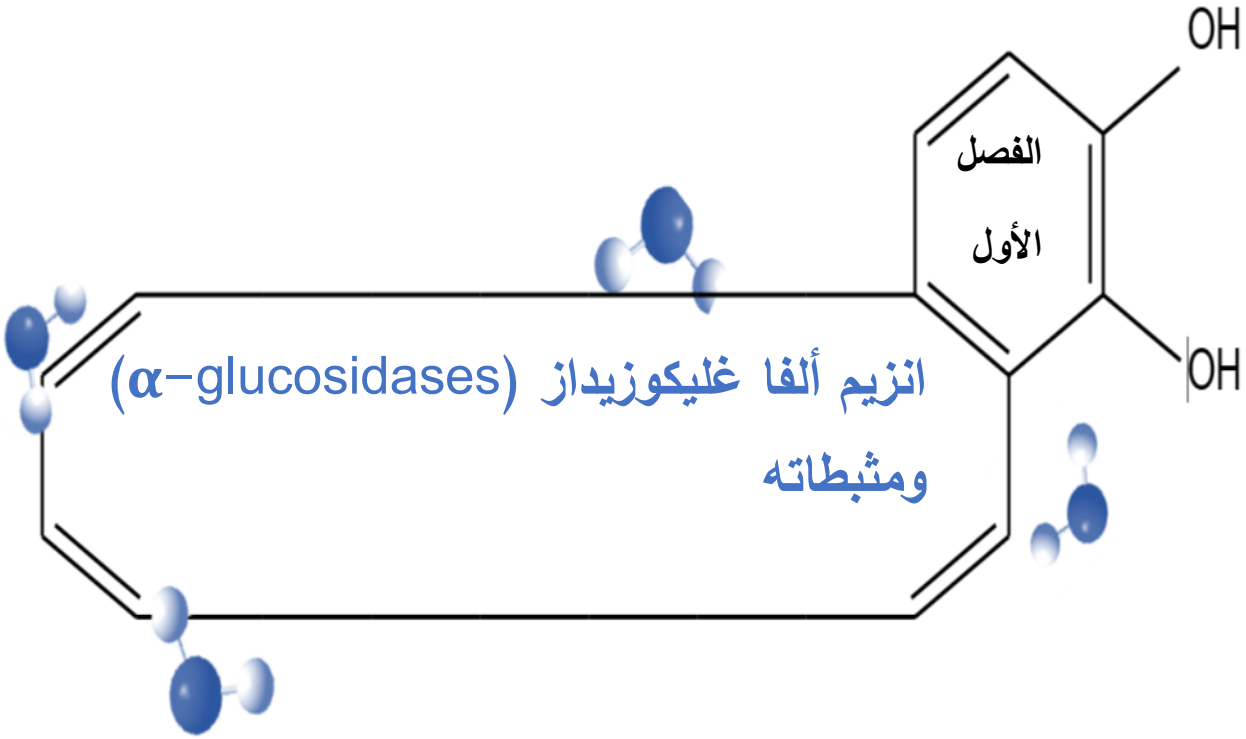
.**[1]** Ministère de la Santé et de la Protection Sociale. (s.d.). *Le diabète : Comment agir*. Sehati. Consulté le 1 juin 2026, à l'adresse https://sehati.gov.ma/ar/article/le_diabete_comment_agir

[2] William, E., & Nacim, A. (2013). Dipeptidyl peptidase-4 et Januvia : Un duo gagnant contre le diabète de type 2. *L'Actualité Chimique*.

[3] Boulberhane, H., & Belarbi, S. (2025). *Compréhension du mécanisme d'interaction alpha-glucosidase–inhibiteurs par modélisation moléculaire* (Mémoire de master, Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf de Mila, Algérie).

[4] Sahu, D., Rathor, L. S., Dwivedi, S. D., Shah, K., Chauhan, N. S., Singh, M. R., & Singh, D. (2024). A review on molecular docking as an interpretative tool for molecular targets in disease management. *Assay and Drug Development Technologies*, *22*(1), 40–50. https://doi.org/10.1089/adt.2023.060

[5] Lam, T.-P., Tran, N.-V. N., Pham, L.-H. D., Lai, N. V.-T., Dang, B.-T. N., Truong, N.-L. N., Nguyen-Vo, S.-K., Hoang, T.-L., Mai, T. T., & Tran, T.-D. (2024). Flavonoids as dual-target inhibitors against α-glucosidase and α-amylase: A systematic review of in vitro studies. Natural Products and Bioprospecting, 14(1), Article 4. https://doi.org/10.1007/s13659-023-00424-w


OH
الفصل
الأول
OH
انزيم ألفا غليكوزيداز (α-glucosidases)
ومثبطاته

1. المقدمة

يعد داء السكري اضطرابا استقلابيا يتميز بارتفاع مستوى سكر الدم، وينتج عن نقص إفراز الأنسولين أو ضعف تأثيره أو كلاهما معا [1]، حيث يعد الأنسولين هرمونا يفرز من خلايا β في البنكرياس ويساهم في خفض مستوى السكر في الدم. ويوجد عدة أنواع من داء السكري، إلا أن داء السكري من النوع الثاني يعتبر الأكثر شيوعا، إذ يمثل حوالي (90–95) ٪ من مجموع حالات السكري[2]. ويتطور هذا النوع نتيجة تداخل عاملين رئيسيين هما العوامل الوراثية، مثل وجود تاريخ عائلي أو شخصي للمرض، الأصل العرقي، وسكري الحمل، بالإضافة إلى العوامل الاستقلابية المرتبطة بنمط الحياة كالسمنة وزيادة الوزن، ارتفاع ضغط الدم، التقدم في العمر، سوء التغذية، قلة النشاط البدني، التدخين والكحول، لذلك يُصنف كمرض مرتبط بنمط الحياة. ويؤثر داء السكري من النوع الثاني على عدة أعضاء حيوية في الجسم مثل الكبد، الكلى، الدماغ، العضلات، النسيج الدهني، البنكرياس والجهاز الهضمي[3]، كما يؤدي إلى مضاعفات خطيرة حادة ومزمنة. وتنقسم المضاعفات المزمنة إلى اعتلال الأوعية الدموية الصغرى، والذي يشمل اعتلال الشبكية الذي قد يؤدي إلى العمى[4]، واعتلال الكلية السكري المسبب لفقدان وظيفة الكلى وارتفاع ضغط الدم، إضافة إلى اعتلال الأعصاب الناتج عن طول مدة المرض، واعتلال الأوعية الدموية الكبرى الذي يعد السبب الأول للوفاة بنسبة تقارب 80٪، ويصيب القلب والدماغ والأطراف نتيجة تسارع تصلب الشرايين[5]. ويبدأ علاج داء السكري من النوع الثاني بتعديل النظام الغذائي وزيادة النشاط البدني لما لهما من دور مهم في التحكم بمستوى السكر في الدم، وفي حال عدم كفاية التحكم يتم اللجوء إلى العلاج الدوائي حسب الحاجة[6]، ومن بين الأدوية الفموية المضادة للسكري مثبطات (α–glucosidases) مثل أكاربوز(Acarbose) وميغليتول(Miglitol)، والتي تعمل على تثبيط إنزيمات (α-glucosidases) المعوية مما يؤدي إلى تأخير امتصاص الكربوهيدرات بعد الوجبات [7] .

2. انزيمات Glycosidases

تعد الغلايكوزيدازات المعوية أهدافا علاجية مهمة في داء السكري من النوع الثاني. تقوم الغلايكوزيدازات بتحليل الروابط الغليكوزيدية في السكريات المعقدة إلى سكريات أبسط، وتنقسم إلى(Exo-glycosidase) (Endo- glycosidase) حسب طريقة عملها. وتعتبر(α- glucosidases) من النوع Exo، حيث تعمل على أطراف الجزيئات السكرية[8].

يؤدي تثبيط هذه الإنزيمات إلى إبطاء هضم وامتصاص الكربوهيدرات، مما يساعد على خفض سكر الدم بعد الأكل. وفي هذا الإطار، تهدف الأبحاث إلى تطوير مثبطات جديدة أكثر فعالية لعلاج داء السكري من النوع الثاني[9].

1.2. إنزيم (α- glucosidases)

وفقا لتسمية (IUPAC-IUBMB)، تعرف إنزيمات (α– glucosidases)،(EC 3.2.1.20)؛

(α-D-glucoside glucohydrolase) بأنها إنزيمات خارجية التحلل (Exo-glycosidases)، تقوم بشكل أساسي بتحفيز التحلل المائي للروابط:

(A-1,4-glycosidic bonds) في ركائز مثل Malto-oligosaccharides أو Glycogen ، مما يؤدي إلى تحرير جزيئات α-D-glucose. [10] بالإضافة إلى ذلك، يمكن لهذه الإنزيمات القيام بتفاعلات النقل الغليكوزيدي (trans glycosylation)، مما يسمح بتكوين مركبات غليكوزيدية جديدة. ويستفاد من هذا النشاط في المجال الصناعي لإنتاج الأوليغوسكريات والمركبات السكرية المقترنة بهدف تحسين خصائصها الكيميائية والوظيفية[11].

وتندرج إنزيمات (α- glucosidases) ضمن عدة عائلات رئيسية من إنزيمات تحلل الغليكوزيد (Glycoside hydrolases) المصنفة في قاعدة بيانات CAZy، وهي: GH4، GH13، GH31، GH63، GH97، وGH122، وتعد GH122من العائلات الحديثة نسبيا وماتزال معطياتها البنيوية محدودة[12].

1.1.2. تسمية إنزيم (α-glucosidases)

وفقا للتسمية التي وضعها الاتحاد الدولي للكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية (IUBMB)، فتنتمي إنزيمات الغليكوزيداز إلى الفئة (EC 3.2.1)، حيث يشير الرقم 3 إلى إنزيمات الهيدرولاز (Hydrolases)، والرقم 2 إلى الإنزيمات المؤثرة على الروابط الغليكوزيلية (Glycosylases)، بينما يشير الرقم 1 إلى إنزيمات (glucosidases) التي تحفز التحلل المائي للروابط O- و S- الغليكوزيدية[8].

يحمل هذا الإنزيم عدة تسميات وفقا لتصنيف IUBMB [13]

الاسم النظامي: α -D-glucoside glucohydrolase

الاسم المرمز : EC 3.2.1.20

الاسم الموصى به : **α**–glucosidases

الأسماء المرادفة : Glucosidosucrase, Glucoinvertase , Maltase, Maltase-glucoamylase
α-D- glucosidase، α-Glucopyranosidase،Glucosidoinvertase
α-Glucoside hydrolase, α -1,4- glucosidase

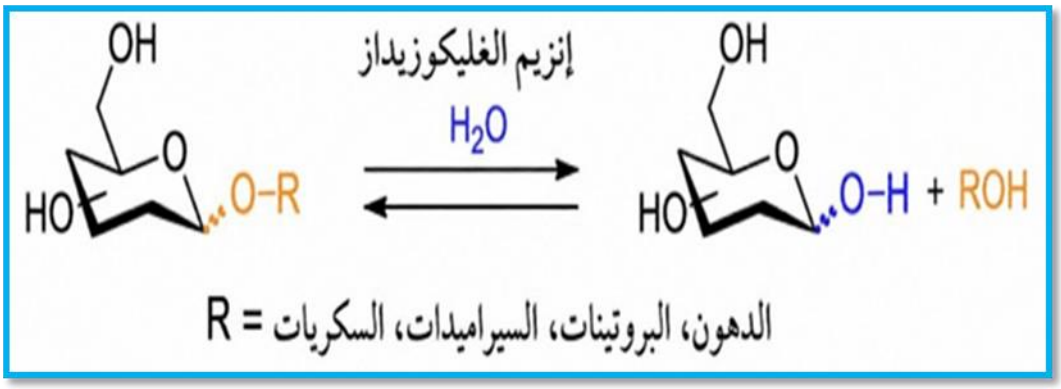
2.1.2.آلية التحليل المائي

يسمح إنزيم ألفا–غلوكوزيداز بتحليل الرابطة الغليكوسيدية بناء على كل من التركيب الفراغي (conformation) والشحنة. يمكن أن يتم هذا التحليل المائي عبر آليتين:

إما بإنقلاب التكوين (inversion de conformation)، أو الحفاظ على التكوين(retention de configuration)[14].

في تحلل المالتوز (catabolisme)، يقوم α-GLY بتحفيز تحليل بقايا α-(1-4)-D-glucose المرتبطة بالنهاية غير المختزلة للمالتوز.

يتم شرح عملية التحليل المائي بالتفصيل، وتشمل التفاعل المنظم لقاعدة عامة وحمض عام على الكربون C1 للرابطة الغليكوسيدية. لا يقتصر نشاط الإنزيم على قطع الروابط α-glycosidiques فقط، بل يشمل أيضا نقل الجزيئات α-glucosylées إلى ركائز أخرى، مما يؤدي إلى تكوين أوليجوسكاريدات(oligosaccharides) جديدة. بالإضافة إلى ذلك، يلعب الإنزيم دورا في: الهضم، التحلل الليزوزومي للمركبات الغليكوزيلية (glycol-conjugués) وتخليق الغليكوبروتينات (glycoproteins). يمتاز الإنزيم أيضا بانتقائية واسعة للركائز، حيث يمكنه تحليل عدد كبير من الغلوكوبيرانوسيدات(glucopyranosides) مثل: السكروز (sucrose)، التريهالوز (trehalose)، المالتوز (maltose) [15].

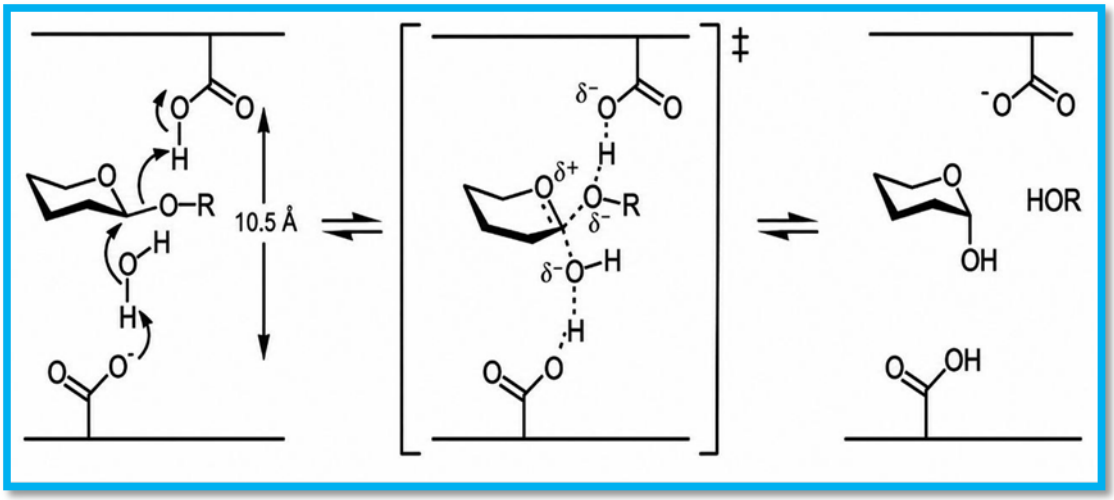


شكل1: آلية التحلل المائي للغلوكوزيدازات[14]

تحدث التحفيز وفق:

- **الآلية مع انقلاب التكوين (Inversion de configuration) :**

في الموقع النشط، يكون هناك مجموعتان حمضيتان كربوكسيليتان متباعدتان بحوالي (10 Å)، مما يسمح في الوقت نفسه بوصول الماء والركيزة. تحدث هذه الآلية في خطوة واحدة فقط.[16] تلعب بقايا الجلوتامات (Glutamate) دور القاعدة من خلال تنشيط جزيء الماء، بينما تعمل البقايا الأخرى كحمض، حيث توفر بروتونا يقوم بتنشيط الأكسجين في الرابط الغليكوسيدي. يمر التفاعل عبر حالة انتقالية تتضمن أيون أوكوكربونيوم (Oxocarbenium ion)، مما يؤدي إلى التحليل المائي المباشر للرابطة الغليكوسيدية[17].



الـ

شكل2: آلية عمل مع إنقلاب في التشكيل الفراغي (التهيئة الفراغية).**[18]**

•الآلية مع الحفاظ على التكوين (Rétention de configuration):

في هذه الحالة، تكون المسافة بين البقايا التحفيزية حوالي (5 Å)، مما يمنع الماء والركيزة من الارتباط بالموقع النشط في الوقت نفسه. لذلك يتم التحليل المائي على مرحلتين: Glycosylation و Déglycosylation [19]

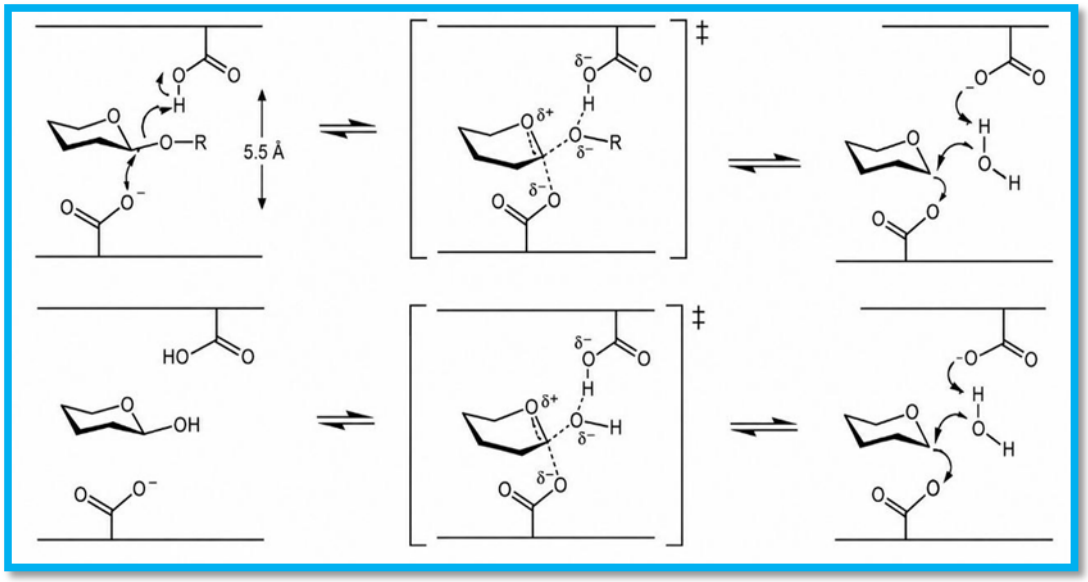
الغلوسيلية (Glycosylation):

تعمل إحدى البقايا التحفيزية كحمض، حيث تمنح بروتينا لأكسجين الرابطة الغليكوسيدية، بينما تعمل البقايا الأخرى كنوكليوفيل، مهاجمة الكربون الأنوميري.

تؤدي هذه العملية إلى تكوين مركب إنزيم غلوكوزي (complexe glycosyl-enzyme) مع رابطة تساهمية بين السكر والإنزيم، وإطلاق الجزء السفلي من الركيزة[19].

إزالة الغلوكوز (Déglycosylation):

يدخل جزيء ماء إلى الموقع النشط، ويهاجم النوكليوفيل الكربون الأنوميري مرة أخرى، بينما تعمل البقايا الأخرى كقاعدة، حيث تستعيد بروتونا من الماء، مما يؤدي إلى كسر الرابطة التساهمية وإطلاق السكر الناتج[19].



الشكل3: آلية عمل مع الاحتفاظ بالتشكيل(التكوين) الفراغي [18]

3.1.2. بنية إنزيم (α-glucosidases)

إنزيم (α- glucosidases) البشري، المعروف أيضا باسم مالتاز–غلوكوأميلاز (MGAM)، يحتوي على وحدتين تحفيزيتين متشابهتين بنيويا تنتميان إلى العائلة 31 من إنزيمات تحلل الغليكوزيد (glycosyl hydrolases):

–الوحدة الطرفية N (NtMGAM): تقع بالقرب من الطرف المرتبط بالغشاء.

–الوحدة الطرفية C (CtMGAM): تقع في التجويف اللومينالي للأمعاء[20].

وتظهر هاتان الوحدتاني خصوصية مختلفة جزئيا تجاها الركائز مع وجود تداخل في النشاط وتشمل هذه الركائز المالتوز (Maltose)، الإيزومالتوز (Isomaltose)، السكروز (Sucrose) وبعض الأوليغوسكريات الخطية والمتفرعة[21].

- الوحدة N الطرفية (NtMGAM):

تتكون من 868 حمضا أمينيا، وتنقسم إلى خمس مجالات هيكلية رئيسية:

–مجال من نوع P على شكل ورقة ثلاثية (residues 1–51)

–مجال β-sandwich طرفي N (residues 52–269)

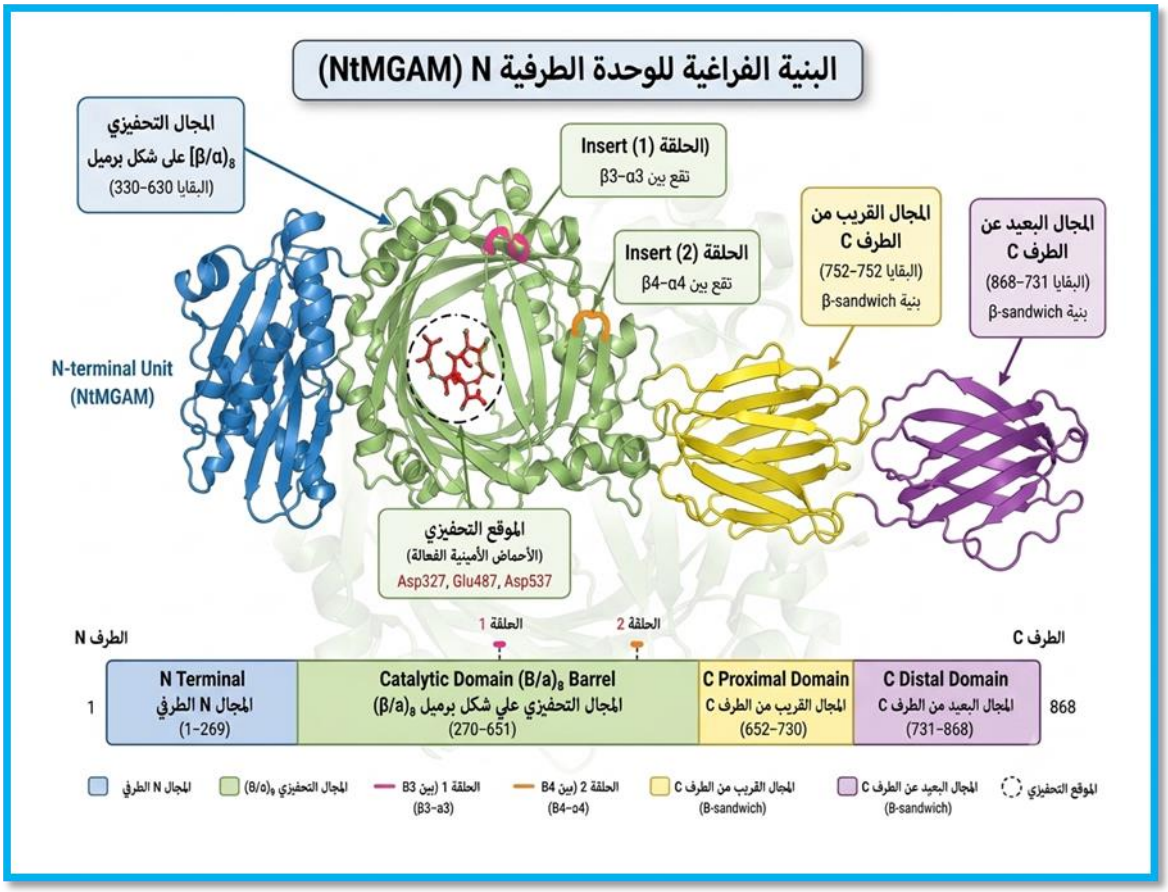
–المجال التحفيزي (β/α)8 على شكل برميل (residues 270–651)

–يحتوي على حلقتين مدمجتين: Insert 1 (367–416) ; Insert 2 (447–492)
وتقع بين β3–α3 و β4–α4

–المجال القريب من الطرف C (residues 652–730)

–المجال البعيد من الطرف C (residues 731–868)

ويأخذ المجالان الأخيران بنية β-sandwich. [20]



شكل4: البنية الفراغية للوحدة N الطرفية (NtMGAM). **[20]**

الوحدة C الطرفية (CtMGAM):

تتشابه بنيتها العامة مع الوحدة N الطرفية، حيث تتكون أيضا من خمس مجالات بنيوية رئيسية من نفس النوع.[22] ورغم هذا التشابه البنيوي، توجد اختلافات في تسلسل الأحماض الأمينية تفسر الاختلاف في خصوصية الركائز، حيث تظهر الوحدة (CtMGAM) نشاطا أكبر تجاه الأوليغوسكريات الأطول، ومن بين الاختلافات البنيوية المهمة:

استبدال بقايا الألانين بالفينيل ألانين (Ala → Phe)، مما يزيد من الطابع الكاره للماء داخل الموقع الفعال ويعزز تفاعل الركيزة.

احتواء المنطقة Insert 1 الوحدة C الطرفية (CtMGAM)، على امتداد إضافي من الأحماض الأمنية مقارنة بـ NtMGAM، وهو ما قد يساهم في تحسين ارتباط الركائز الأطول واستقرارها داخل الموقع الفعال[20].

شكل5: البنية الفراغية للوحدة C الطرفية (CtMGAM)[22]

2. 4.1. الموقع النشط لإنزيم (α-glucosidases)

يقع المجال التحفيزي (Catalytic domain) لإنزيم α-GLY بشكل رئيسي بين الأحماض الأمينية من 720 إلى 358. وقد تم الإبلاغ عن أن بقايا الارتباط في الموقع النشط تشمل الارجينين (Arg)، والتريبتوفان (Trp)، والسيستئين (Cys).[23]

من أجل فهم أفضل لكيفية عمل الموقع النشط لهذا الإنزيم، يوضح الجزء التالي تفاعل المجالات التحفيزية مع مركب الأكاربوز (acarbose)، وهو شبه رباعي السكاريد (pseudo-tetrasaccharide) يتكون من مجموعة أكارفوزين مرتبطة برابطة α–(1–4) مع المالتوز، ويُعد مثبطا تنافسيا للنهاية الكربوكسيلية لإنزيم (Maltase glucoamylase).[22]

الموقع النشط في الجزء Nterminal من إنزيم المالتاز–غلوكوأميلاز (NtMGAM) هو عبارة عن جيب (pocket) يتكون أساسا من بقايا النهايات β لبنية البرميل (β/α). في البنية الطبيعية، تشغل جزيئتان من الغليسرول هذا الجيب.

إضافة إلى ذلك، توجد حلقة من المجال N-terminal (البقايا 200–217)، إلى جانب أجزاء من الإدخالين التحفيزيين 1 و2، بالقرب من فتحة محور البرميل (β/α)، وتساهم في تشكيل بنية موقع ارتباط الركيزة[20].

ولتحديد مواقع ارتباط السكريات المحتملة، قام الباحث Lyann Sim وزملاؤه (2008) بتحديد البنية البلورية لـ NtMGAM في معقد مع الأكاربوز (acarbose). داخل جيب الموقع النشط، تدخل أول حلقتين من النهاية غير المختزلة للأكاربوز (وتمثلان وحدة الأكارفوزين) إلى المجال التحفيزي، وتشغلان المواقع الفرعية للسكر 1 – و 1+. في البداية، تأتي أغلب البقايا المتفاعلة مع الموقع الفرعي 1 – من بنية البرميل (β/α)، حيث تتشكل روابط هيدروجينية مع Asp327 وAsp542 وHis600 وArg526. كما توجد بقايا إضافية تحيط بهذا الموقع مثل Asp443 وTyr299 وIle328 وIle364 وTrp441 وMet444[20].

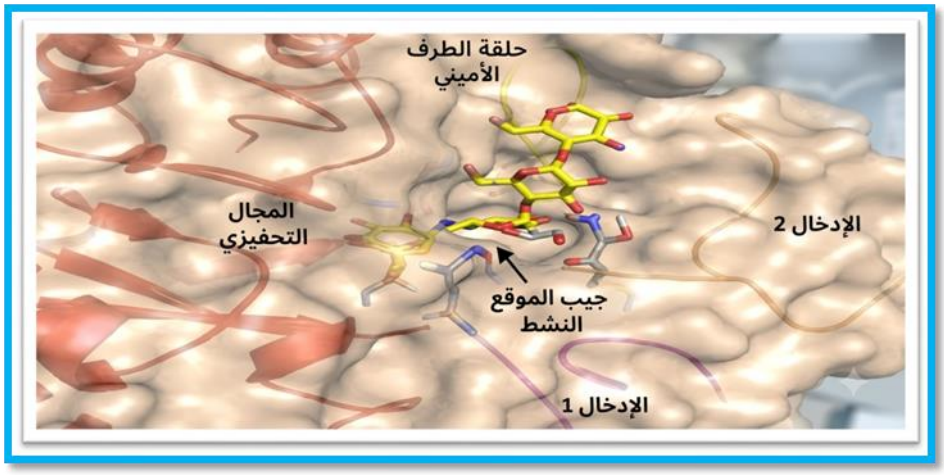
وأظهرت المقارنة البنيوية بين المعقد (NtMGAM–acarbose) والبنية الطبيعية للإنزيم أنه لا توجد تغييرات كبيرة في البنية أو في الموقع النشط عند ارتباط الأكاربو (acarbose)[20].

يعد الأكاربوز Acarbose مثبطا تنافسيا للوحدة الفرعية C-MGAM، إذ يغطي عند ارتباطه بها المواقع الفرعية من 1– إلى 3+، بينما تحتل الرابطة N-glycosidique غير القابلة للتحلل المائي الموقع التحفيزي، مدعومة بعدد كبير من الروابط الهيدروجينية والتأثرات الجزيئية.

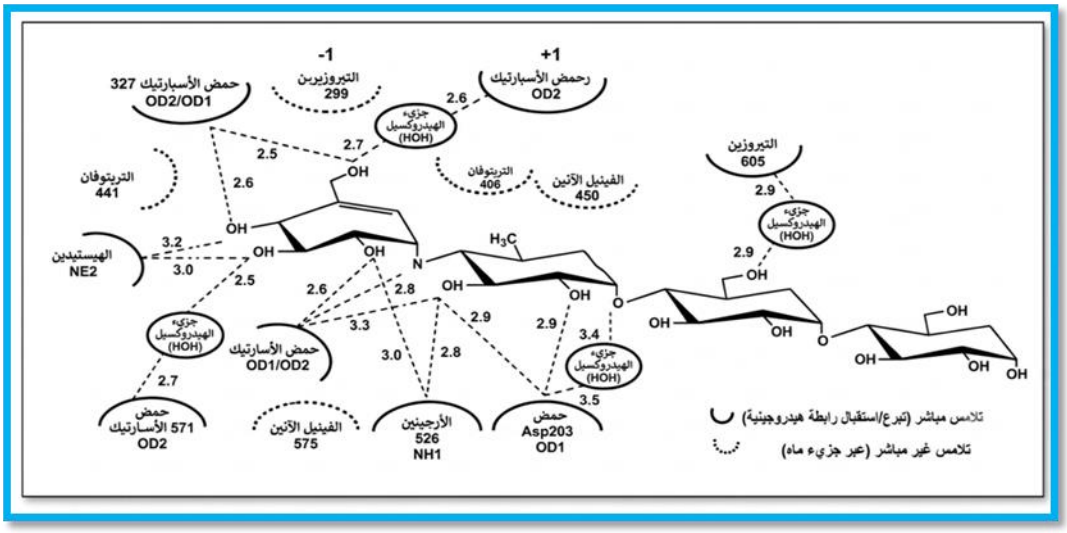
تشارك التفاعلات الكارهة للماء (hydrophobes) في التفاعلات بين الجزء C-terminal من إنزيمC-MGAM ومركب الأكاربوز (Acarbose)[22].

إن التفاعل بين (MGAM-C–acarbose) يشبه التفاعل بين (MGAM-N–acarbose)، باستثناء أن البقايا Trp1355 وPhe1559 في الوحدة الطرفية C تتراص (stacking) مع الحلقة الأولى والثانية من جزيء الأكاربوز (acarbose) ، مما يزيد من استقرار هذا الجزيء.

الأهم من ذلك، أن البقايا Asp152 تكون رابطة هيدروجينية مع الذرة N4B من acarbose مما يجعلها مرشحا لتكون بقايا تحفيزية من نوع حمض/قاعدة. في الموقع الفرعي 2+، تتراص السلسلة الجانبية للبقايا Trp1369 مع الحلقة الثالثة من الأكاربوز (acarbose). أما في الموقع الفرعي 3+، فإن البقايا Phe1560 وPro1159 تعملان على تثبيت الحلقة الرابعة عبر تفاعلات كارهة للماء[22].



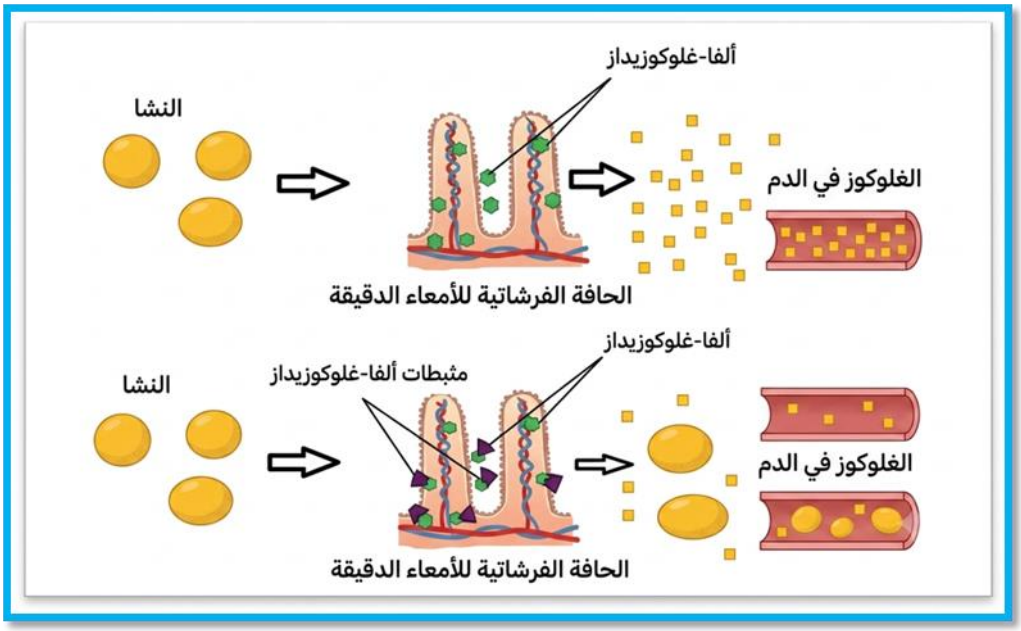
الشكل6: جيب الموقع الفعال للوحدة NtMGAM في معقد مع الأكاربوز.[22]



شكل7: ارتباط الأكاربوز بـ NtMGAM. [22]

3. مثبطات إنزيم (α-glucosidase)

تعد مثبطات إنزيم(α-glucosidase) المعوي مثبطات تنافسية وقابلة للعكس ذات أصل بكتيري، وتلعب دور ركيزة كاذبة. [18]فهي تؤخر تحلل الكربوهيدرات المعقدة وامتصاص الغلوكوز، مما يقلل من فرط سكر الدم بعد الوجبة كما هو موضح في (الشكل 10)[24].

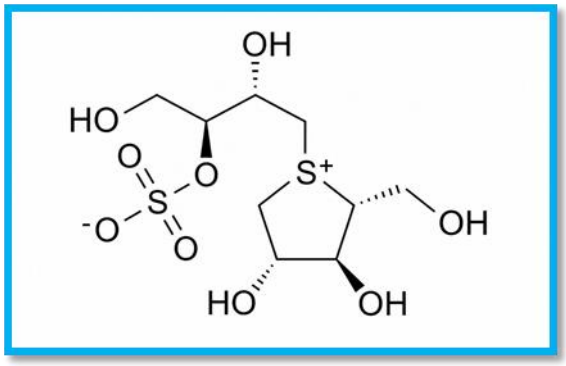


الشكل10: آلية عمل مثبطات إنزيم α–glucosidase. [25]

تم تطوير عدة فئات من المثبطات، تتراوح من الجزيئات الطبيعية إلى المركبات الاصطناعية. فيما يلي، سنستعرض الفئات الرئيسية لمثبطات(α-glucosidase) وبنيتها الكيميائية.

1.3. الثيوسكريات (Thiosucres)

الثيوسكريات هي مركبات يستبدل فيها الأكسجين الحلقي بذرة كبريت. من بينها السالاسينول (الشكل11)، الذي ستعمل تقليديا لعلاج داء السكري[24]. ويعد هذا الأخير مثبطا قويا وانتقائيا لإنزيمات(α-glucosidase)**[26]**.



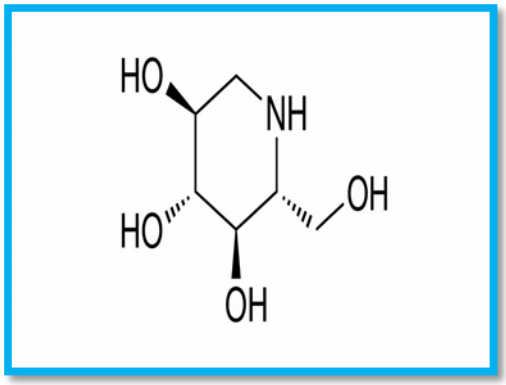
الشكل11: تمثيل 2D Salacinol.

2.3. الإيمينوسكريات (Iminosucres)

يمكن للإيمينوسكريات أن تحاكي حالة الانتقال للركائز الطبيعية لإنزيمات الغليكوزيداز من خلال إعادة إنتاج البنية والشحنة للوسيط الأوكساكاربينيوم (oxocarbenium) .[27]

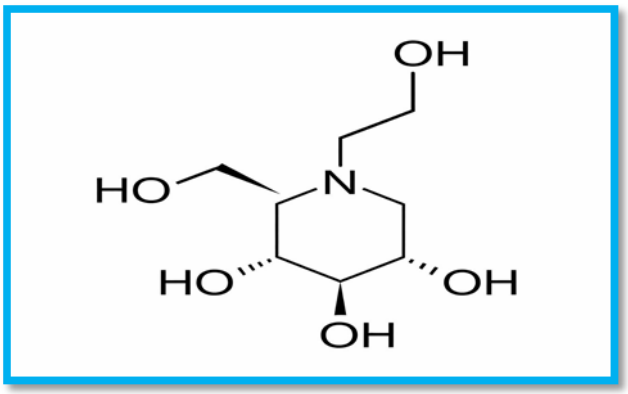
3.3. ديوكسي–نوجيريميسين (Déoxynojirimycine)

يعد الديوكسي–نوجيريميسين مشتقا مستقرا من النوجيريميسين، وهو نظير للغلوكوز حيث تستبدل ذرة الأكسجين في الحلقة بذرة نيتروجين (الشكل 12). وهو موجود طبيعيا في جذور التوت ويعمل كمثبط لإنزيمات(α-glucosidase).[28]



الشكل 12: تمثيل2D لديوكسي نوجيريميسين(DNJ)**[29]**

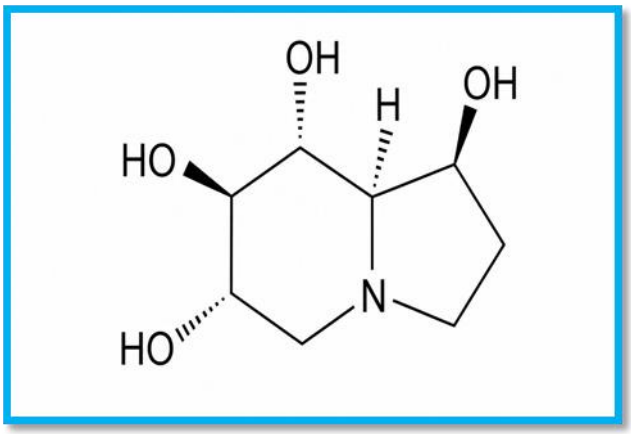
مشتقه، الميغليتول (الشكل14)، هو أيضا مثبط قوي لإنزيمات(α-glucosidase) المعوية، ويسوق كدواء مضاد للسكري. إذ يبطئ هضم الكربوهيدرات ويقلل من فرط سكر الدم بعد الوجبة.[30]



الشكل13: البنية الكيميائية 2D Miglitol **[31]**

4.3. كاستانوسبيرمين (Castanospermine)

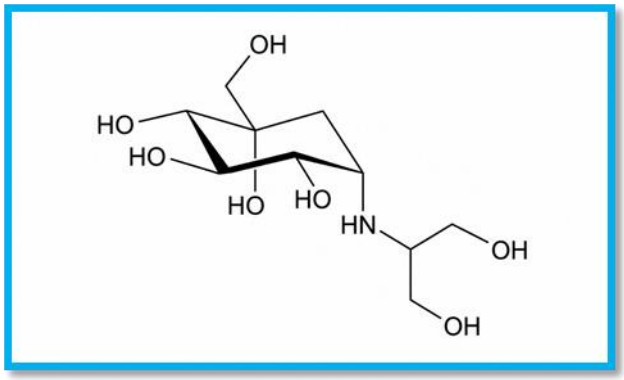
هو مشتق من الديوكسي–نوجيريميسين مرتبط بحلقة مكونة من 5 ذرات مع وجود ذرة النيتروجين في موضع الارتباط (الشكل15). تفسر هذه البنية الصلبة نشاطه المضاد لإنزيم الغلوكوزيداز.[32]



الشكل14: البنية الكيميائية Castanospermine.**[32]**

5.3. فوغليبوز(Voglibose)

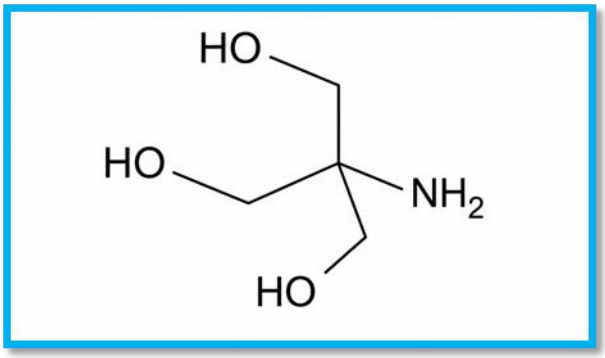
الفوغليبوز (الشكل 16) هو قليل سكاريد كاذب يثبط إنزيم(α-glucosidase) ويبطئ امتصاص الكربوهيدرات في الجهاز الهضمي، مما يقلل من ارتفاعات سكر الدم بعد الوجبة.**[33] [34]**



الشكل15: البنية الكيميائية للفوغليبوز Voglibose. **[35]**

6.3. التريس (Tris)

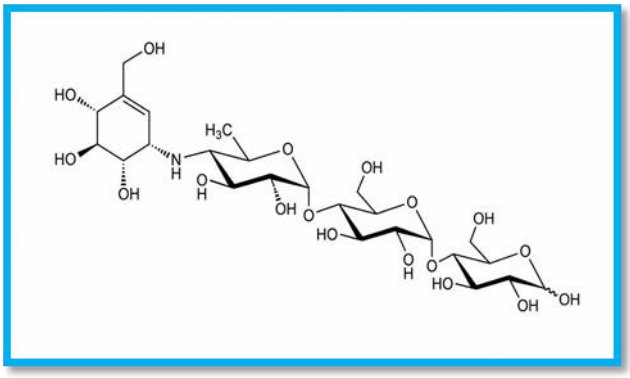
يعد التريس (Tris hydroxyméthyl aminométhane) مثالا مختلفا للمثبطات (الشكل **17**). وقد تم الإبلاغ عدة مرات أن هذا المركب يثبط بشكل تنافسي إنزيمات (α-glucosidase).[36] [37]



شكل 16 : البنية الجزيئية لمركب التريس (Tris)[38]

7.3. الكارباسكريات (Carbasucres)

هي نظائر للسكريات حيث يستبدل الأكسجين داخل الحلقة بذرة كربون، مثل الأكاربوز، وهو رباعي سكاريد كاذب يحاكي المالتوتيتراوز (الشكل 18)[39] ويستعمل لعلاج داء السكري.[40]



الشكل17: البنية الكيميائية للأكاربوز(Acarbose)**[41]**

8.3. المثبطات الفلافونيدية (Flavonoid inhibitors)

سمحت وفرة الدراسات بتحديد الخصائص البنيوية الأساسية المسؤولة عن تثبيط الفلافونويدات لإنزيم α-glucosidase. وقد أظهرت النتائج أن النشاط المثبط يختلف باختلاف الفئات البنيوية، حيث تم تسجيل الترتيب التالي: فلافونول > فلافون > فلافانونول > فلافانول > فلافان

ما تزال آلية تثبيط الفلافونويدات لإنزيم α-glucosidase كمثبطات تنافسية أو غير تنافسية أو مختلطة غير محسومة، ويعتمد ذلك على طبيعة المركب وظروف التجربة.

ورغم التقدم الكبير في هذا المجال، لم يتم إلى اليوم الحصول على بنية بلورية مشتركة بين الفلافونويدات وإنزيم α-glucosidase، مما يجعل الدراسات تعتمد بشكل كبير على النمذجة الجزيئية مثل docking و dynamics، مع الحاجة إلى بيانات تجريبية ثلاثية الأبعاد لتوضيح آلية التثبيط بدقة ذرية.[42]

4. خلاصة

يعد داء السكري من النوع الثاني من أكثر الاضطرابات الاستقلابية انتشارا، ويتميز بارتفاع مستوى الغلوكوز في الدم نتيجة اضطراب إفراز الأنسولين أو ضعف تأثيره. وتعتبر إنزيمات α-glucosidase المعوية هدفا علاجيا مهما، نظرا لدورها في هضم الكربوهيدرات وتحويلها إلى سكريات بسيطة قابلة للامتصاص. ويسمح تثبيط هذه الإنزيمات بتأخير امتصاص الغلوكوز وتقليل فرط سكر الدم بعد الوجبات. تتم عملية التحليل المائي عبر آليتين أساسيتين هما انقلاب التكوين أو الحفاظ عليه، حسب طبيعة الموقع الفعال للإنزيم. كما يتميز إنزيم المالتاز–غلوكوأميلاز (MGAM) ببنية تتكون من وحدتين تحفيزيتين تختلفان جزئيا في خصوصية الركائز وقد تم تطوير العديد من مثبطات إنزيم α-glucosidase، من بينها الأكاربوز (Acarbose)، والميغليتول (Miglitol)، والفوغليبوز (Voglibose)، والتي تستخدم للمساعدة في التحكم بمستويات الغلوكوز في الدم. كما أظهرت الفلافونويدات نشاطا مثبطا واعدا تجاه هذا الإنزيم، حيث يرتبط هذا النشاط بخصائصها البنيوية والعلاقة بين البنية والنشاط (Structure–Activity Relationship, SAR). ومن هذا المنطلق، تهدف هذه الدراسة إلى تقييم فعالية مجموعة من المثبطات الفلافونويدية باستخدام التقنيات الحاسوبية الحديثة. وفي الفصل الموالي، سيتم تقديم نبذة نظرية حول أهم التقنيات المعتمدة في هذه الدراسة.

المراجع

[1] Punthakee, Z., Goldenberg, R. et Katz, P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 2018, vol. 42, suppl. 1, p. S10-S15. DOI : https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003.

[2] Shareghi-Boroujeni, D., Iraji, A., Mojtabavi, S., Faramarzi, M.A., Akbarzadeh, T. et Saeedi, M. Synthesis, in vitro evaluation, and molecular docking studies of novel hydrazineylideneindolinone linked to phenoxymethyl-1,2,3-triazole derivatives as potential α-glucosidase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 2021, vol. 111, p. 104869. DOI : https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104869.

[3] Zou, X., Ouyang, H., Yu, T., Chen, X., Pang, D., Tang, X. et Chen, C. Preparation of a new type 2 diabetic miniature pig model via the CRISPR/Cas9 system. *Cell Death & Disease*, 2019, vol. 10, no 11. DOI : https://doi.org/10.1038/s41419-019-2056-5.

[4] Delyfer, M.N. et Delcourt, C. Epidemiology and risk factors for diabetic retinopathy. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2018, vol. 12, no 7, p. 553-558. DOI : https://doi.org/10.1016/S1957-2557(18)30149-4.

[5] Durand, A.C. *La sixième complication du diabète*. France, 2013. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00844430.

[6] Aron-Wisnewsky, J., Lefevre, C. et Bindels, L.B. Interactions entre les traitements du diabète et le microbiote intestinal : état des connaissances et perspectives. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2022, vol. 16, no 2, p. 148-159.

[7] Reach, G. Fear or indifference: Psychopathology of hypoglycemia. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2019, vol. 13, no 3, p. 296-299. DOI : https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30083-5.

[8] Estelle, G. *Synthèse et évaluation d'inhibiteurs potentiels de glycosidases, analogues du salacinol*. Thèse de doctorat. Université Blaise Pascal, France, 2005.

[9] Stryer, L. *La biochimie de Lubert Stryer*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1992.

[10] Kato, N., Suyama, S., Shirokane, M., KATO, M., Kobayashi, T. et Tsukagoshi, N. Novel alpha-glucosidase from *Aspergillus nidulans* with strong transglycosylation activity. 2002.

[11] Kren, V. et Martinkova, L. The role of glycosidic residue in biological activity. *Current Medicinal Chemistry*, 2001, vol. 8, p. 1303-1328.

[12] Comfort, D.A., Chou, C.J., Conners, S.B., Vanfossen, A.L. et Kelly, R.M. Functional genomics-based identification and characterization of open reading frames encoding alpha-glucoside-processing enzymes in the hyperthermophilic archaeon *Pyrococcus furiosus*. 2008.

[13] NC-IUBMB. EC 3.2.1.20. 1992. Disponible sur : https://www.qmul.ac.uk/sbcs/iubmb/enzyme/EC3/2/1/20.html.

[14] Pichon. Conception et synthèse d'iminosucres multivalents bioactifs à motif glycoimidazole : développement d'une méthode de déshydroxylation sélective. Thèse de doctorat. Université de Strasbourg, 2018.

[15] Alaei, L., Izadi, Z., Jafari, S., Jahanshahi, F., Jaymand, M., Mohammadi, P. et al. Irreversible thermal inactivation and conformational lock of alpha-glucosidase. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2021, vol. 39, no 9, p. 3256-3262. DOI : https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1762742.

[16] Davies, G. et Henrissat, B. Structures and mechanisms of glycosyl hydrolases. *Structure*, 1995, vol. 3, no 9, p. 853-859.

[17] Rémond, C. et Plantier-Royon, R. *Synthèse de xylosides et d'oligoxylosides par voie enzymatique*. Thèse de doctorat. Université de Champagne-Ardenne, France, 2012.

[18] Pauling, L. Nature of forces between large molecules of biological interest. *Nature*, 1948, vol. 161, no 4097, p. 707-709.

[19] Rye, C.S. et Withers, S.G. Glycosidase mechanisms. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2000, vol. 4, no 5, p. 573-580.

[20] Quezada-Calvillo, R., Sterchi, E.E., Nichols, B.L. et Rose, D.R. Human Intestinal Maltase-Glucoamylase: Crystal Structure of the N-Terminal Catalytic Subunit and Basis of Inhibition and Substrate Specificity. *Journal of Molecular Biology*, 2008, vol. 375, no 3.

[21] Sim, L., Jayakanthan, K., Mohan, S., Nasi, R., Johnston, B.D., Pinto, B.M. et Rose, D.R. New glucosidase inhibitors from an ayurvedic herbal treatment for type 2 diabetes: Structures and inhibition of human intestinal maltase-glucoamylase with compounds from *Salacia reticulata*. *Biochemistry*, 2010, vol. 49, no 3, p. 443-451. DOI : https://doi.org/10.1021/bi9016457.

[22] Ren, L., Qin, X., Cao, X., Wang, L., Bai, F., Bai, G. et SHen, Y. Structural insight into substrate specificity of human intestinal maltase-glucoamylase. *Protein & Cell*, 2011, vol. 2, no 10, p. 827-836. DOI : https://doi.org/10.1007/s13238-011-1105-3.

[23] Zhao, Q., Wei, G., Li, K., Duan, S., Ye, R. et Huang, A. Identification and molecular docking of novel α-glucosidase inhibitory peptides from hydrolysates of Binglangjiang buffalo casein. *LWT*, 2022, vol. 156, p. 113062. DOI : https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.113062.

[24] Yoshikawa, M., Murakami, T., Shimada, H., Matsuda, H., Yamahara, J., Tanabe, G. et Muraoka, O. Salacinol, potent antidiabetic principle with unique thiosugar sulfonium sulfate structure from the Ayurvedic traditional medicine *Salacia reticulata*. *Tetrahedron Letters*, 1997, vol. 38, no 48, p. 8367-8370.

[25] Umamaheswari, S. et Sangeetha, K.S. Inhibitory action against alpha-glucosidase by selected dihydroxy flavones. *International Journal of Current Research Reviews*, 2019, vol. 11, no 7, p. 5-8.

[26] Johnston, B.D. et Pinto, B.M. Synthesis of Sulfonium Sulfate Analogues of Disaccharides and Their Conversion to Chain-Extended Homologues of Salacinol: New Glycosidase Inhibitors. *The Journal of Organic Chemistry*, 2006, vol. 71, no 3, p. 1111-1118.

[27] Withers, S.G. et Mosi, R. Iminosugars as glycosidase inhibitors. In : STÜTZ, A.E. (éd.). *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*. Weinheim : Wiley-VCH, 1999, p. 188-206.

[28] Inouye, S., Tsuruoka, T., Ito, T. et Niida, T. Structure and synthesis of nojirimycin. *Tetrahedron Letters*, 1968, vol. 24, no 5, p. 2125-2144.

[29] Daigo, K. et Takemoto, T. Structure and synthesis of nojirimycin. *Tetrahedron Letters*, 1968, vol. 24, no 5, p. 2125-2144.

[30] Yasuda, K., Yamashita, T., Kameda, Y., Kato, A., Nash, R.J., Fleet, G.W.J., Molyneux, R.J. et Asano, N. New sugar-mimic alkaloids from the pods of *Angylocalyx pynaertii*. *Journal of Natural Products*, 2002, vol. 65, no 2, p. 198-202.

[31] Alankar, S., Anurekha, J. et NC, C. New RP-HPLC method of miglitol in tablet dosage form including forced degradation studies and estimation in spiked rabbit plasma. *Journal of Young Pharmacists*, 2009, vol. 1, no 4.

[32] Borges DE Melo, E. et Carvalho, I. Alpha- and beta-glucosidase inhibitors: chemical structure and biological activity. *Tetrahedron*, 2006, vol. 62, no 46, p. 10277-10302.

[33] Vichayanrat, A., Ploybutr, S., Tunlakit, M. et Watanakejorn, P. Efficacy and safety of voglibose in comparison with acarbose in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2002, vol. 55, no 2, p. 99-103.

[34] Yamasaki, Y., Katakami, N., Hayaishi-Okano, R., Matsuhisa, M., Kajimoto, Y., Kosugi, K., Hatano, M. et HORI, M. Alpha-glucosidase inhibitor reduces the progression of carotid intima-media thickness. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2005, vol. 67, no 3, p. 204-210.

[35] Chen, X. et Shen, Y. Voglibose (Basen, AO-128), one of the most important alpha-glucosidase inhibitors. *Current Medicinal Chemistry*, 2006, vol. 13, no 1, p. 109-116.

[36] Bravo-Torres, J.C., Villagomez-Castro, J.C., Calvo-Mendez, C., Flores-Carreon, A. et Lopez-Romero, E. Purification and biochemical characterisation of a membrane-bound alpha-glucosidase from the parasite *Entamoeba histolytica*. *International Journal for Parasitology*, 2004, vol. 34, no 4, p. 455-462.

[37] Zhou, C., Xue, Y., Zhang, Y., Zeng, Y. et Ma, Y. Recombinant expression and characterization of *Thermoanaerobacter tengcongensis* thermostable alpha-glucosidase with region selectivity for high yield isomalto-oligosaccharides synthesis. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2009, vol. 19, no 12, p. 1547-1556.

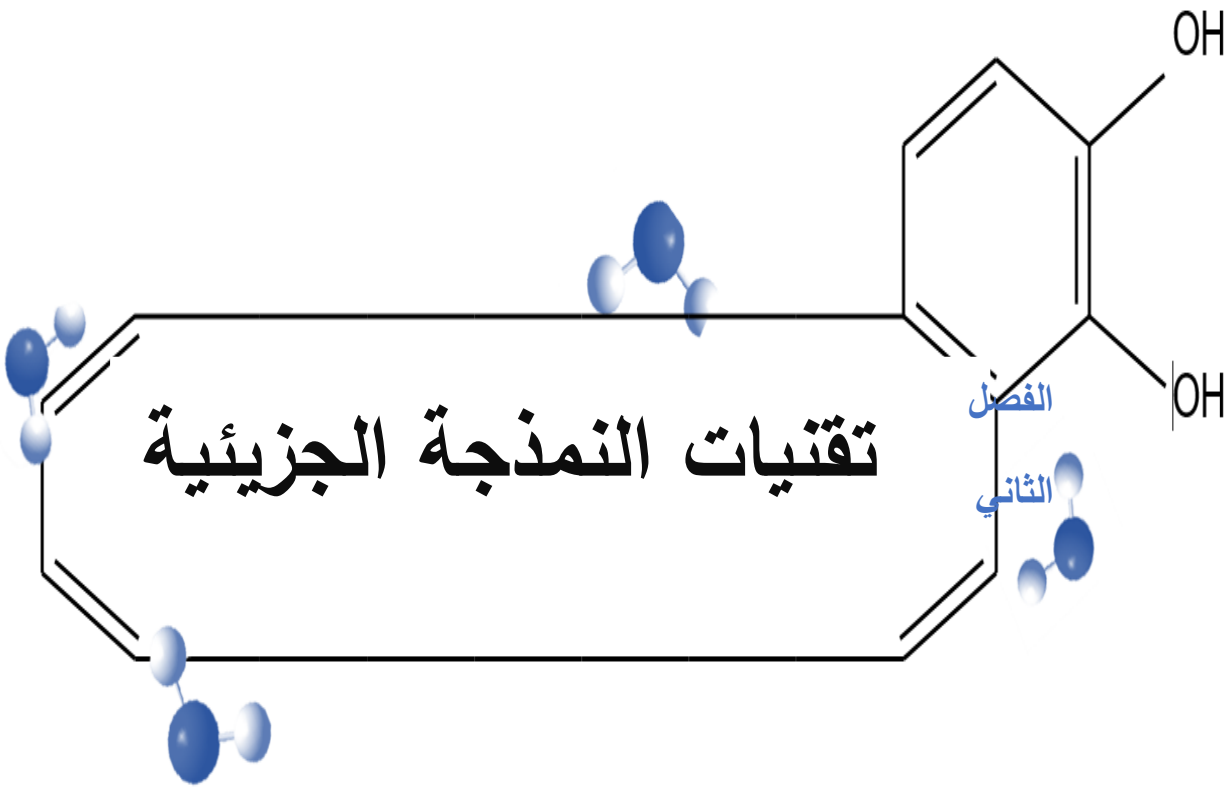
[38] Pediaa. What is the Difference Between Tris Base and Tris HCl. 2024. Disponible sur : https://pediaa.com/what-is-the-difference-between-tris-base-and-tris-hcl/.

[39] Truscheit, E., Frommer, W., Junge, B., Müller, L., Schmidt, D.D. et Wingender, W. Chemistry and biochemistry of microbial α-glucosidase inhibitors. *Angewandte Chemie International Edition*, 1981, vol. 20, no 9, p. 744-761.

[40] Wehmeier, U.F. et Piepersberg, W. Biotechnology and molecular biology of the alpha-glucosidase inhibitor acarbose. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2004, vol. 63, p. 613-625.

[41] Goldsmith, E.J., Fletterick, R.J. et Withers, S.G. The three-dimensional structure of acarbose bound to glycogen phosphorylase. *Journal of Biological Chemistry*, 1987, vol. 262, no 4, p. 1449-1455.

[42] Lam, T.P. et al. Flavonoids as dual-target inhibitors against α-glucosidase and α-amylase: a systematic review of in vitro studies. *Natural Products and Bioprospecting*, 2024, vol. 14, article 4. DOI : 10.1007/s13659-023-00424-w.



تقنيات النمذجة الجزيئية

1. المقدمة :

تعد الكيمياء الحاسوبية والنمذجة الجزيئية مجالا علميا متقدما يعتمد على محاكاة ونمذجة الأنظمة الكيميائية والبيولوجية لفهم سلوكها على المستوى الجزيئي، مع تطبيقات واسعة في الهندسة الكيميائية والهندسة الطبية الحيوية، بالإضافة إلى مجالات مثل تصميم المواد النانوية [1]. يتيح هذا المجال تمثيلًا ثلاثي الأبعاد (3D) دقيقا للجزيئات الحيوية، تحديد المواقع النشطة، وحساب الروابط والتفاعلات الجزيئية افتراضيًا، مستفيدا من التقدم الهائل في قدرات الحوسبة خلال السنوات الأخيرة، مما سمح بدمج قوانين الفيزياء الكمومية والرياضيات والبيولوجيا الحيوية بدقة عالية وكفاءة محسنة.

أصبحت النمذجة الجزيئية أداة أساسية في اكتشاف وتطوير الأدوية الحديثة [2]، حيث تبدأ العملية بفهم بيولوجيا الأمراض كخطوة أولى أساسية، بما في ذلك آليات عمل الخلايا والعمليات الحيوية في حالات الصحة والمرض لتحديد الأهداف الدوائية المحتملة بدقة. من خلال تصوير الهياكل الحيوية على المستوى الذري باستخدام تقنيات مثل الديناميكا الجزيئية، يمكن للباحثين تصميم جزيئات دوائية جديدة تتناسب مع هذه الهياكل بشكل مثالي، مما يقلل من تكاليف التجارب التجريبية [3]، وفيما يلي لمحة بيبليوغرافية نظرية حول تقنيات النمذجة الجزيئية المستخدمة في هذه الدراسات.

2. النمذجة الجزيئية :

تعد عملية اكتشاف وتطوير العقاقير الطبية مساراً بحثياً معقداً يتطلب استثمارات زمنية ومادية هائلة، ومن هنا تبرز الأهمية الاستراتيجية لمنهجية تصميم الأدوية بمساعدة الحاسوب في تعزيز كفاءة البحث وتوجيهه نحو تحديد أفضل المركبات القائدة (Lead Compounds) بأقل تكلفة ممكنة. وتعتمد دراسات CADDعلى توظيف أنظمة برمجية متخصصة تحاكي آليات التأثر بين الجزيئات الدوائية ومستقبلاتها البيولوجية، مما يسمح بتقدير ألفة الارتباط (Binding Affinity) بدقة وتوقع مدى فاعلية المركب [4].

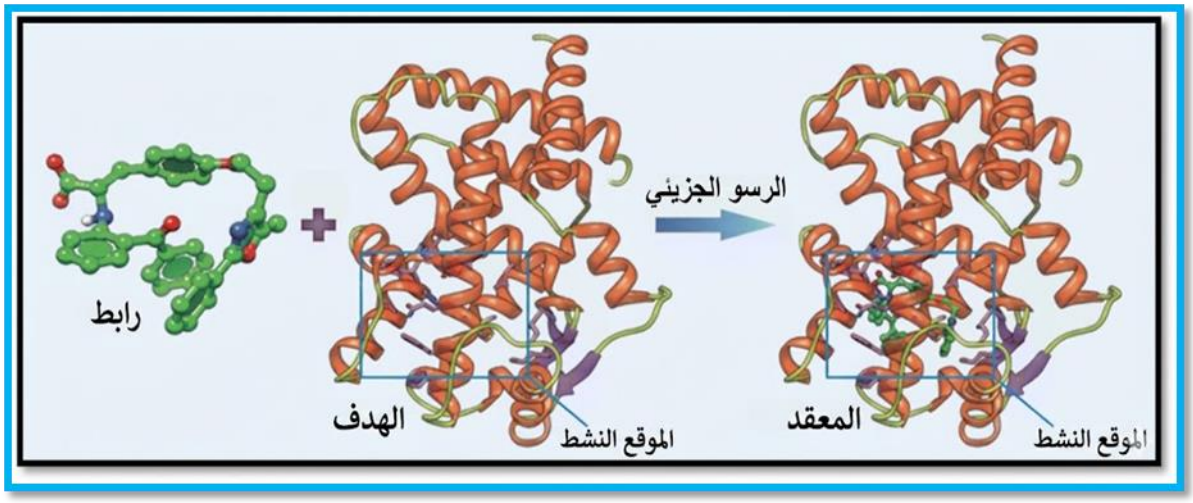
توفر هذه التقنيات قدرة تنبؤية عالية لتحديد خصائص الحركية الدوائية والسمية المعروفة بـ ADMETعبر المحاكاة الحاسوبية (In Silico) ، مما يسهم في تصفية المركبات المرشحة قبل الانتقال للتجارب المختبرية. وتنبثق هذه العمليات من علم النمذجة الجزيئية (Molecular Modeling) ، الذي يمثل مجموعة من التقنيات الحسابية القائمة على مفاهيم الكيمياء النظرية والبيانات التجريبية لتحليل الأنظمة الجزيئية والتنبؤ بخصائصها الفيزيائية والكيميائية والحيوية [5].

تستند النمذجة الجزيئية في جوهرها إلى المعرفة الدقيقة بالكيمياء الفراغية، بما في ذلك أطوال الروابط التساهمية، وزوايا التكافؤ، والزوايا ثنائية الأضلاع، وأنصاف أقطار الذرات، فضلاً عن حساب قوى التجاذب والتنافر وتوزيع الشحنات الجزيئية والكثافة الإلكترونية. وبذلك، تشكل النمذجة الجزيئية تطبيقا متقدما للنماذج

الرياضية والحاسوبية لحل المعادلات المتعلقة بالتركيب الجزيئي والتفاعلات الكيميائية، معتمدة في ذلك على العرض المرئي والمحاكاة ثلاثية الأبعاد (3D) لتجسيد الأنظمة المدروسة وفهم سلوكها الديناميكي[6] .

1.2. الارساء الجزيئي :

يعد الالتحام الجزيئي (Molecular Docking) أحد أبرز الأدوات المحاسبية في الكيمياء الحيوية الحاسوبية وتصميم الأدوية، حيث يهدف إلى التنبؤ بالنمط الارتباطي (Binding Mode) والترتيب الفراغي الأمثل لجزيء صغير (ربيطة) داخل الموقع النشط لمستقبل بيولوجي (بروتين غالبا). تعتمد هذه التقنية على خوارزميات متطورة لمحاكاة التأثرات غير التساهمية وتقييم طاقة الارتباط الحرة، مما يسمح بتحديد الهيئة الأكثر استقرارا ديناميكيا للمركب الناتج ؛ وهو ما يساهم بشكل جوهري في فهم الآليات الجزيئية للتفاعل وتقدير مدى ألفة الارتباط وفعالية العقاقير المحتملة بدقة عالية[7] كما في الشكل 01



الشكل 01 : مبدأ الارساء الجزيئي، يوضح التفاعل بين جزيء (الرابط) وبروتين (الهدف) في موقعه النشط (المستقبل). [7]

تتمحور عملية الارساء الجزيئي (Molecular Docking) بنيويا حول محاكاة تكوين المعقدات الجزيئية عبر مرحلتين تكامليتين: تبدأ بأخذ العينات (Sampling) لاستكشاف الحيز الفراغي والاحتمالات الهندسية لوضعيات الربيطة داخل الموقع النشط، وتليها مرحلة التقييم باستخدام دوال تسجيل النقاط (Scoring Functions) لتقدير

طاقة الارتباط الحرة وترتيب الهيئات الناتجة. وتكمن كفاءة هذه التقنية في قدرة الخوارزميات على إعادة إنتاج نمط الارتباط الفعلي (Native Binding Mode) بدقة، وتصدره لأعلى المراتب التصنيفية طاقويا، مما يوفر أساسا نظريا راسخا للتنبؤ بالتأثرات البيوكيميائية وتصميم الجزيئات بكفاءة عالية[8] .

2.2.مبادى الارساء الجزيئي :

تتمحور الإشكالية الجوهرية في عملية الالتحام الجزيئي (Molecular Docking) حول كيفية التنقل بكفاءة داخل الفضاء الفراغي لإيجاد الهيئة الهندسية المثلى (Optimal Conformation) والارتباط المتطابق بين الجزيئات. تزداد هذه العملية تعقيداً بشكل طردي مع ارتفاع درجات الحرية (Degrees of Freedom) وعدد الروابط القابلة للدوران، مما يولد عددا هائلا من الاحتمالات البنيوية التي تستوجب تكلفة حوسبية باهظة. ولتجاوز هذه العقبات التقنية وضمان الوصول إلى نتائج دقيقة في زمن قياسي، تعتمد خوارزميات البحث على ثلاثة مبادئ منهجية لتقدير الهيئات الفراغية، وهي :الخوارزميات التوافقية (Combinatorial) التي تفحص الاحتمالات المتاحة، والخوارزميات العشوائية (Stochastic) التي تعتمد على الاحتمالات والتغييرات المفاجئة، والخوارزميات الحتمية (Deterministic) التي تتبع مسارات محددة بناء على تضاريس الطاقة للجزيء[9] .

1.2.2. المبدأ التوافقي :

تعتمد خوارزمية التوافق في محاكاة الإرساء الجزيئي على استكشاف شبكات القيم لدرجات الحرية المتاحة للجزيء، حيث يتضاعف عدد التقييمات الحسابية بشكل أسي نتيجة التأثير التوافقي مقارنة بعدد درجات الحرية. ولضمان كفاءة الخوارزمية وتجنب الاستهلاك المفرط للموارد الحسابية في مناطق غير واعدة من فضاء البحث، يتم وضع معايير إنهاء دقيقة تقصي المسارات التي تؤدي إلى حلول ذات طاقة مرتفعة أو غير مستقرة. تبدأ هذه العملية بتقسيم الرابطة الجزيئية (Ligand) إلى أجزاء صلبة (Rigid) وأخرى مرنة(Flexible) ، مع تحديد زوايا الدوران والالتواء التي تشكل جوهر التغير التوافقي أثناء عملية البحث[9] .

تتبع الخوارزمية نهج البناء التدريجي، حيث يتم توضيع الجزء الصلب الأساسي في موقع الارتباط (Binding Site)كخطوة أولية، تليها إضافة الأجزاء المرنة تباعاً مع فحص شامل لزوايا الالتواء. تبرز أهمية اختيار "الجزء الجذري" أو "المرساة (Anchor) "كعامل حاسم في نجاح العملية؛ نظرا لصعوبة تصحيح التموضع الأولي الخاطئ برمجيا. وتفترض هذه المنهجية أن وضعية الجزء الصلب تمثل حالة من أدنى مستويات الطاقة الممكنة، إلا أن هذه الفرضية قد تواجه تحدي "الانحياز" في حالة الأجزاء الصغيرة، حيث يمكنها التكيف مع مواقع متعددة على سطح المستقبل، مما يؤدي إلى إنشاء فروع بحثية غير مجدية تزيد من تعقيد شجرة البحث دون الوصول إلى حلول مثلى [10].

\

2.2.2.المبدأ العشوائي :

تعتمد الخوارزميات العشوائية في محاكاة الإرساء الجزيئي على إحداث تغييرات عشوائية متتالية في البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد للربيطة (Ligand) ، وغالبا ما يستهدف كل تعديل درجة حرية واحدة بشكل مستقر، تليها عملية تقييم للطاقة لتحديد مدى قبول الوضعية الجديدة. وتعد خوارزمية مونت كارلو من أبرز الأمثلة المطبقة في هذا السياق، حيث تسعى لاستكشاف فضاء البحث عن طريق القفز بين حالات طاقة مختلفة؛ ومع ذلك، يظل " عدم اليقين في التقارب " أحد التحديات المنهجية الرئيسية لهذه الطريقة، إذ قد تستهلك وقتا حسابيا طويلا للوصول إلى الحالة المستقرة دون ضمانة مطلقة لتجنب الوقوع في حد أدنى محلي للطاقة [11] .

3.2.2.المبدأ الحتمي :

تعتمد الخوارزميات الحتمية في محاكاة الإرساء الجزيئي على مسارات محددة مسبقا بناءً على الحالة الأولية للنظام، حيث يتم توجيه الحركات الجزيئية نحو وضعيات ذات طاقة مساوية أو أقل من الطاقة الابتدائية سعياً للوصول إلى حالة الاستقرار. ورغم دقة هذه المنهجية في التحسين الموضعي، إلا أن التحدي الجوهري يكمن في سهولة وقوع الخوارزمية في فخ الحد الأدنى المحلي (Local Minimum)؛ نظراً لضعف قدرتها التحليلية على تجاوز حواجز الطاقة العالية (Energy Barriers) التي تفصلها عن الحد الأدنى العالمي مما قد يؤدي إلى نتائج لا تمثل الهيئة الأكثر استقراراً للدراسة [11] .

3.2.خطوات الارساء الجزيئي :

تتكون عملية الالتحام الجزيئي من تفاعل الربيطة مع المستقبل عادة ما يكون ذو طبيعة بروتينية ، تتكون هذه التقنية من أربع خوات رئيسية :

1.3.2.تحديد الهياكل ثلاثية الابعاد :

- الفحص المجهري الإلكتروني: يُستخدم لتصوير الهياكل الجزيئية بدقة عالية.
- علم البلورات بالأشعة السينية **(XRD):** يولد هياكل ثلاثية الأبعاد (3D) من خلال تشتت الأشعة السينية.
- الرنين المغناطيسي النووي**(NMR)** : يوفر تحليلًا طيفيًا للهياكل في الحالات السائلة أو الصلبة
- وتحمل معظم هياكل (3D) للمستقبلات من بنك بيانات البروتين (pdb). عند عدم توفر مستقبل معين في هذا البنك نلجأ الى نمذجة المستقبل بالمقارنة . أما بالنسبة للربيطات فيتم تحميلها من قواعد البيانات مثل PubChem .15 Zine او رسمها و تحسينها باستعمال البرامج المخصصة لذلك [12]

2.3.2.اعداد المستقبل و الربيطة :

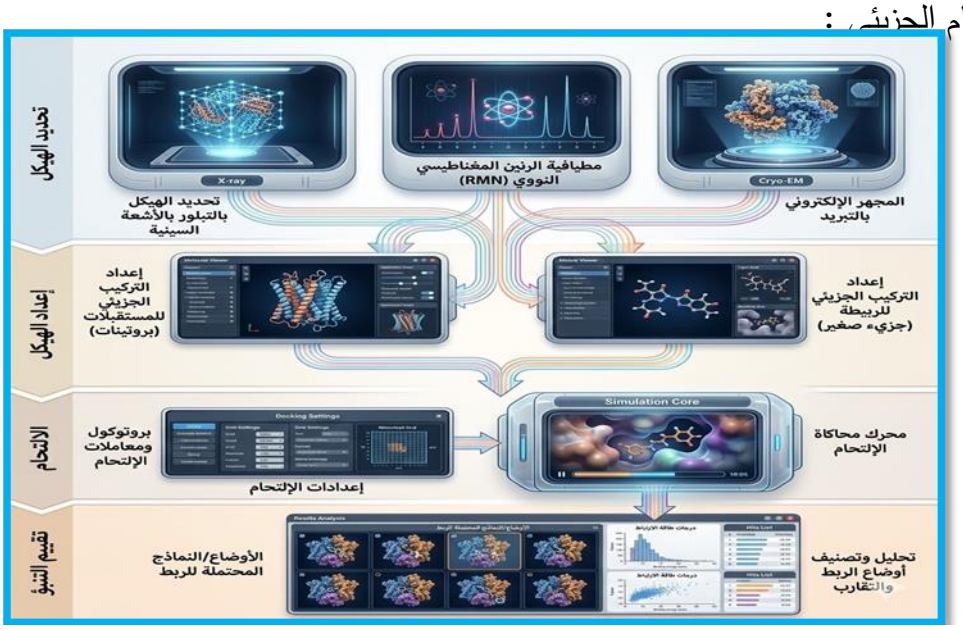
- ❖ التحقق من اكتمال هيكل المستقبل: التأكد من توفر جميع مكونات المستقبل المدروس (بما في ذلك السلاسل الرئيسية والجانبية).
- ❖ إضافة ذرات الهيدروجين وفحص التصادم الفراغي : إضافة ذرات الهيدروجين المفقودة، ثم التحقق من عدم وجود تصادم فراغي (steric clash) بين الذرات
- ❖ التحقق من سلامة السلاسل الجانبية : التأكد من وجود وصحة جميع السلاسل الجانبية للبقايا الأمينية.
- ❖ إكمال مجموعات الأميد الناقصةإضافة مجموعات الأميد المفقودة في الأحماض الأمينية المعنية مثل الأسباراجين (Asn) والغلوتامين(Gln) [12].

3.3.2. اجراء الارساء الجزيئي :

بعد تحضير كل من المستقبل و الربيطة تباشر عملية الالتحام على مستوى البرنامج من أجل العثور على المعقد الأكثر استقرارا وذلك باستخدام خوارزميات وعمليات دوال الحرز تختلف على حسب البرنامج المستخدم.

4.3.2.التنبؤ و التقييم :

بمجرد القيام بالالتحام الجزيئي ، ينتقل البرنامج الى التنبؤ و التقييم ، مما يسمح بإعطاء قيم الطاقة للمعقد الأكثر استقرار وبعرض جميع أنواع التفاعلات بين المستقبل و الربيطة . وهنا مخطط يلخص لنا كامل خطوات الالتحام الجزيئي :



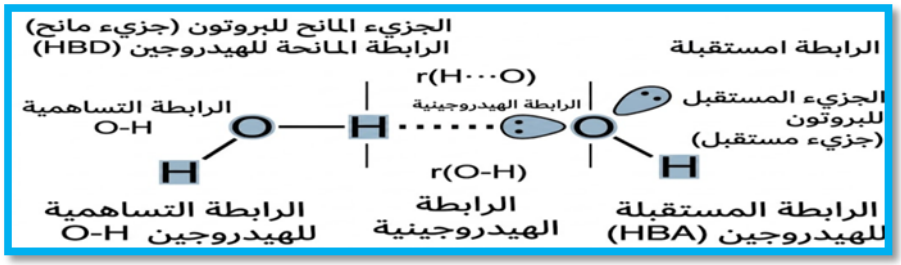
شكل 2 : خطوات الارساء الجزيئي. [21]

2.4. تفاعل ربيطة – بروتين :

تعتبر معقدات (بروتين–ربيطة) روابط حيوية مرنة وقابلة للتفكك، حيث تنشأ نتيجة تأثرات غير تساهمية لا تعتمد على تشارك الإلكترونات، بل ترتكز بشكل أساسي على توازن دقيق بين قوى فيزيائية وكيميائية.
متنوعة، مثل الروابط الهيدروجينية، والروابط الايونية ، وقوى فانديرفالس، بالإضافة إلى التأثير الكاره للماء الذي يلعب دورا محوريا في استقرار هذا الارتباط داخل الأنظمة البيولوجية.

1.4.2. الروابط الهيدروجينية :

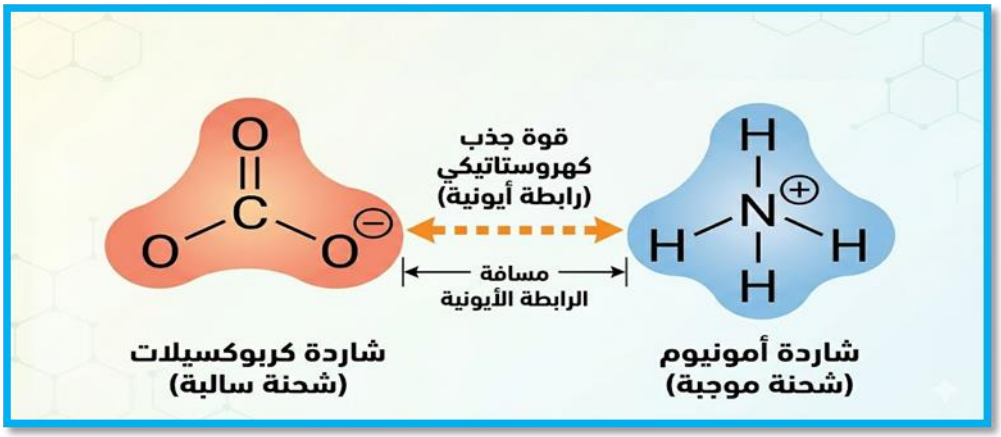
الروابط الهيدروجينية تُعد من الروابط الكيميائية الضعيفة نسبيا بالمقارنة مع الروابط التساهمية والأيونية، إلا أنها أقوى من قوى فانديرفالس. تنشأ هذه الرابطة كهربائيا بين ذرة هيدروجين مرتبطة تساهمياً بذرة سالبة الشحنة مثل النيتروجين أو الكبريت أو الأكسجين، وذرة ثانية سالبة الشحنة تمتلك زوجاً غير مشارك من الإلكترونات (المستقبل). تعدّ الرابطة الهيدروجينية الأكثر تقييدا من الناحية الهندسية نظرا لقصر المسافة المطلوبة، وتتراوح طاقتها التقريبية بين 16 و60 كيلوجول·مول$^{-1}$، وتلعب دورا محوريا في تحديد الطاقة وديناميكا العديد من العمليات الحيوية.
تُسمّى المجموعات التي تحمل ذرة هيدروجين و التي تكون مرتبطة تساهميا إلى الذرة الكهرو سالبة (hydrogen bond donor, HBD)، مثل مجموعات H–Cl ، H–N ، و H–C . أما المجموعات المستقبلة للرابطة الهيدروجينية (hydrogen bond acceptor, HBA) فهي عادة ذرات تمتلك زوجاً غير مشارك من الإلكترونات، مثل الاكسجين و الازوت ، أو بعض الأنظمة المزدوجة أو الأيونات السالبة التي تحمل كثافة إلكترونية عالية. تُعد هذه الخصائص ضرورية لتكوين رابطة هيدروجينية فعّالة ومستقرة.
تجدر الإشارة إلى أن بعض المجموعات الوظيفية يمكن أن تتصرف في الوقت نفسه كمانح أو مستقبِل للرابطة الهيدروجينية اعتماداً على موقعها في الجزيء والظروف البيئية، مثل مجموعة الأمين ($-NH_2$) أو مجموعة الهيدروكسيل(–OH) . وبالتالي تعد الروابط الهيدروجينية عاملا هندسياً وطاقويا أساسيا في استقرار البروتينات والأحماض النووية، إضافة إلى دورها في توجيه التفاعلات الحيوية وتوجيه التكوينات ثلاثية الأبعاد للجزيئات [13] .



شكل 3: تشكل الرابطة الهيدروجينية. [14]

2.4.2.الروابط الايونية :

تعد الرابطة الأيونية نوعا من الروابط الكيميائية التي تنشأ بين ذرتين تختلفان في القدرة على كسب أو فقدان الإلكترونات، مما يؤدي إلى تشكيل أيون موجب وآخر سالب الشحنة، وبالتالي ينشأ بينهما قوة جذب كهربائي (كهرو ستاتيكي) نتيجة التفاعل بين شحنتيهما المتعاكستين. يحدث هذا التفاعل غالبا بين مجموعات وظيفية مختلفة مثل شاردة الكربوكسيلات (COO^-) وشاردة الأمونيوم (NH_3^+) ، كما هو موضح في الشكل 4 ، وتتراوح طاقة هذه الرابطة عادة بين 20–40 كيلوجول/مول، مما يعكس قوتها المتوسطة مقارنة بغيرها من الروابط . [14]



شكل 4 : شكل الرابطة الايونية [14]

تخضع التفاعلات بين الجسيمات المشحونة كهربائيًا لقانون كولوم، الذي يصف القوة الكهربائية الناتجة بين شحنتين. يحسب الجهد الكهربائي الكامن (V) لشحنتين كهربائيتينQ1;Q2 المفصولتين بمسافة (d) باستخدام الصيغة :

$$V=\frac{Q1Q2}{4\pi\varepsilon 0d}$$

ε : سماحية الفضاء .

ε0 : سماحية الوسط الذي تتطور فيه شحنات.

D: المسافة بين الشحنتين.

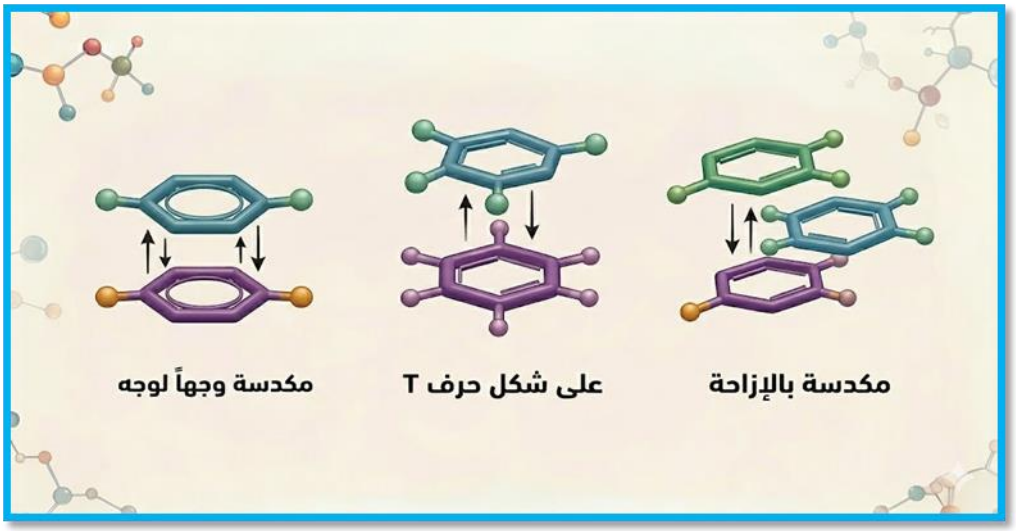
ويمثل هذا الجهد العمل المطلوب لفصل الشحنتين إلى مسافة لا نهائية، مما يوفر مقياسا دقيقا.

لاستقرار الرابطة الأيونية.

3.4.2. التفاعلات الكارهة للماء:

التفاعلات الكارهة للماء (hydrophobic interaction) هي مصطلح يستخدم بكثرة في الكيمياء الحيوية لوصف ميل الأجزاء غير القطبية في النظام، مثل أجزاء البروتينات، إلى الابتعاد عن الماء والانضمام إلى بعضها. تنشأ هذه التفاعلات نتيجة قوى تشتت لندن(London dispersion) ، التي تدفع الجزيئات غير القطبية وضعيفة الاستقطاب إلى التجمع معا، فيكوِنون مناطق كارهة للماء داخل البروتين. في هذه المناطق، جزيئات الماء لا تستطيع تكوين الروابط الهيدروجينية العادية مع مجموعات الأحماض الأمينية غير القطبية، مما يزيد من تنظيم الماء حول هذه المناطق ويعزز تجميع الأجزاء الكارهة للماء داخليا [15] .

من جهة أخرى، توجد تفاعلات التراص (stacking interactions) التي تشير تحديدًا إلى التفاعلات بين مجموعات عطرية تحتوي على حلقات عطرية مترابطة بروابط مزدوجة، وتلعب دورًا مهما في هندسة التفاعلات المطرية في الأنظمة البيولوجية. تنقسم التفاعلات العطرية المترابطة (stacking interactions) إلى عدة أنواع رئيسية: تفاعلات مكدسة وجها لوجه(face-to-face) ، وتفاعلات مكدسة من الجهة إلى الوجه على شكل حرف(T) ، وكذلك تفاعلات مكدسة بالإزاحة، حيث تتوضع الحلقات العطرية جنبًا إلى جنب مع إزاحة جزئية بينها، مما يختلف من حيث القوة والنطاق الهندسي [15] .



شكل 5: تفاعلات التراص [15]

4.4.2.تفاعلات فان ديرفالس :

تعد قوى فاندر فالس نوعا من الروابط الفيزيائية الضعيفة التي تربط بين الجزيئات متعادلة الشحنة وغير القطبية. تنشأ هذه القوى نتيجة تجاذب كهرو سكوني لحظي بين نوى الذرات في جزيء معين وإلكترونات التكافؤ في جزيء مجاور، مما يؤدي إلى حدوث استقطاب مؤقت وتشكل عزم كهربائي ضئيل. هذا العزم

يحث الجزيئات المحيطة على تشكيل عزوم مشابهة، إلا أن هذا التأثير يتسم بكونه وقتيا وغير مستقر نظرا للحركة الدائمة للإلكترونات، كما أن فاعلية هذه القوى تضمحل سريعا مع زيادة المسافة بين الجزيئات [16].
وتتأثر قوة هذه الروابط بثلاثة عوامل رئيسية هي:

- **حجم الجزيء :**

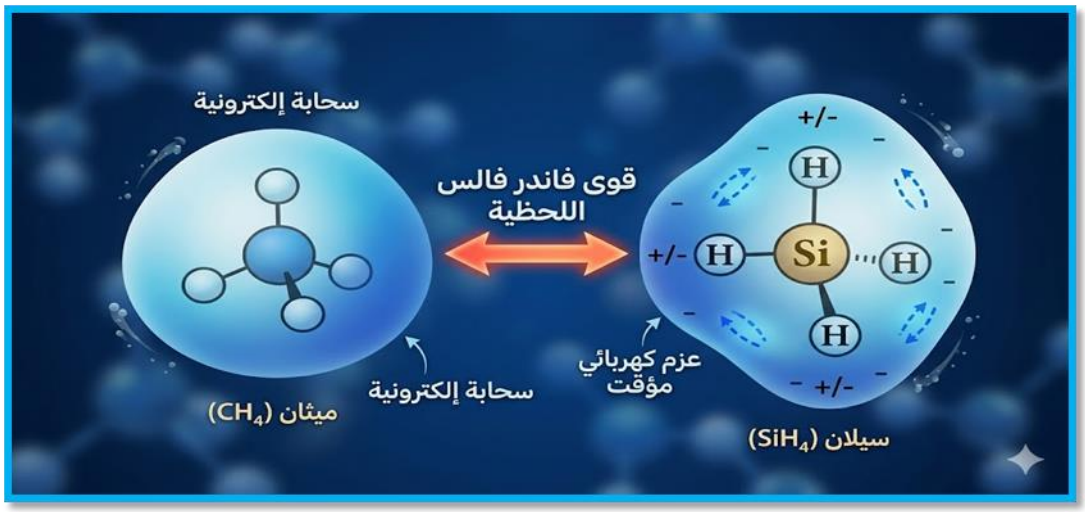
تزداد قوى فاندر فالس بزيادة حجم الجزيء، حيث يسهل تشويه السحابة الإلكترونية(Polarizability) ، وهو ما يفسر ارتفاع درجة غليان المادة .

- **كثافة الإلكترونات :**

تؤدي زيادة عدد الإلكترونات في الجزيء إلى تعزيز قدرة السحابة الإلكترونية على الاستقطاب، مما يساهم في تكوين عزوم كهربائية لحظية أقوى تزيد من ترابط الجزيئات.

- **الظروف الفيزيائية (الحرارة والضغط) :**

تلعب الحرارة المنخفضة دوراً في تمكين قوى التجاذب من التغلب على الطاقة الحركية العشوائية للجزيئات، بينما يعمل الضغط المرتفع على تقريب الجزيئات من بعضها وزيادة عددها في وحدة الحجم، مما يعزز من تأثير هذه القوى.



شكل 6 : تفاعلات فانديرفالس

5.4.2.انواع التفاعلات الظاهرة في برنامج Biovia Discovery Studio

فيمايلي اشهر التفاعلات التي يظهرها برنامج Biovia Discovery Studio:

- **الرابطة الهيدروجينية التقليدية (Conventional Hydrogen Bond) :** تعد من أقوى وأكثر أنواع الروابط الهيدروجينية شيوعًا في الأنظمة الحيوية والكيميائية. تتكوّن عندما تكون ذرة الهيدروجين مرتبطة تساهميًا بذرة ذات كهرو سالبية عالية مثل الأكسجين أو النيتروجين ، ثم تتفاعل مع ذرة كهر وسالبة أخرى تمتلك زوجا إلكترونيا حرا، وغالبا ما تكون الأكسجين أو النيتروجين أو الفلور. تتميز هذه الروابط باتجاهية عالية وقوة نسبية كبيرة، لذلك تلعب دورًا أساسيا في تثبيت البنية الفراغية للبروتينات والأحماض النووية، وكذلك في تعزيز استقرار المعقدات الجزيئية .
- **الرابطة الهيدروجينية من نوع كربون–هيدروجين(Carbon–Hydrogen Bond Interaction) :** تعرف بأنها رابطة هيدروجينية غير تقليدية، حيث يكون الهيدروجين مرتبطا بذرة كربون بدلا من ذرة كهر وسالبة. في هذا النوع يتفاعل الهيدروجين المرتبط بالكربون مع ذرة كهر وسالبة مثل الأكسجين أو النيتروجين تمتلك زوجا الكترونيا حرا . تكون هذه التفاعلات أضعف بكثير من الروابط الهيدروجينية التقليدية بسبب انخفاض استقطاب رابطة C–H، إلا أنها قد تساهم بصورة ملحوظة في زيادة استقرار البنية الجزيئية أو تعزيز ارتباط الربيطة بالبروتين عند وجود عدد كبير منها .
- **الرابطة الهيدروجينية مع مانح(Pi–Donor Hydrogen Bond) :** يعد هذا النوع من التفاعلات شكلا خاصا من الروابط الهيدروجينية، حيث تتفاعل ذرة هيدروجين مرتبطة بمجموعة مانحة مثل OH– أو NH– مع السحابة الإلكترونية π الموجودة في حلقة عطرية . تظهر هذه التفاعلات غالبًا مع الأحماض الأمينية العطرية مثل التيروزين والتريبتوفان والفينيل ألانين، وتساهم في تثبيت وضعية الجزيئات داخل الموقع الفعال للبروتين.
- **تفاعل–π كاتيون(Cation–π Interaction) :** ينشأ هذا التفاعل نتيجة التجاذب الكهروستاتيكي بين شحنة موجبة وسحابة إلكترونية π غنية بالإلكترونات في حلقة عطرية. غالبا ما تكون الشحنة الموجبة ناتجة عن مجموعات أمينية موجبة في الأحماض الأمينية مثل الليسين (Lys) أو الأرجنين(Arg) ، بينما تكون الحلقة العطرية في أحماض أمينية مثل الفينيل ألانين (Phe) أو التيروزين (Tyr) أو التريبتوفان.(Trp) يعتبر هذا التفاعل مهما في استقرار البنية ثلاثية الأبعاد للبروتينات وفي تعزيز قوة ارتباط الربيطات بالمستقبلات الحيوية .
- **التفاعل مع مستقبل معدني(Metal Acceptor Interaction) :** يحدث هذا النوع من التفاعلات عند وجود أيون معدني داخل الموقع الفعال للبروتين أو الإنزيم، مثل Zn^{2+} أو Mg^{2+} أو Fe^{2+}. ترتبط ذرات مانحة للإلكترونات من الربيطة، مثل الأكسجين أو النيتروجين أو الكبريت، مباشرة بالأيون المعدني من خلال تناسق إلكتروني.(Coordination Bond) تؤدي هذه التفاعلات دورا مهما في تثبيت الربيطة داخل الموقع الفعال، كما قد تشارك في النشاط التحفيزي للإنزيمات وتنظيم التفاعلات الحيوية .

- **تفاعل الشحنة الجاذبة(Attractive Charge Interaction)** : هو تفاعل كهروستاتيكي ينشأ بين مجموعتين تحملان شحنتين متعاكستين، إحداهما موجبة والأخرى سالبة . في البروتينات يحدث هذا النوع من التفاعلات غالبًا بين الأحماض الأمينية القاعدية موجبة الشحنة مثل الليسين (Lys^+) أو الأرجنين(Arg^+) ، والأحماض الأمينية الحامضية سالبة الشحنة مثل الأسبارتات (Asp^-) أو الغلوتامات.(Glu^-) يساهم هذا التجاذب في تثبيت البنية الفراغية للبروتينات وزيادة استقرار المعقدات البروتينية–الربيطية، كمايؤثر في نوعية وقوة الارتباط الجزيئي.

3.دالة الكثافة الوظيفية :

تعتبر أحد أهم الطرق المستعملة في الفيزياء و الكيمياء النظريتان و من خلالها يتم تحديد خصائص نظام متعدد الجسيمات الطاقة الكلية للنظام ، الكثافة الإلكترونية للمدارات ، المعاملات الفيزيائية والضوئية للمادة ،وهي واحدة من أكثر الطرق استخداما في العمليات الحسابية الكمومية بسبب إمكانية تطبيقها على أنظمة متنوعة وبسرعة العالية.

تعد نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) من أبرز منهجيات الحسابات الكمومية المبدئية (*Ab initio*) المستخدمة لاستكشاف الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمواد، دون الاعتماد على معطيات تجريبية مسبقة. وتستمد هذه النظرية كفاءتها من استبدال دالة الموجة المعقدة بـ كثافة الإلكترونات كمتغير أساسي، مما يقلل بشكل كبير من التكلفة الحسابية مقارنة بمعادلة "شرود نغر" التقليدية، مع الحفاظ على دقة عالية في محاكاة الأنظمة الذرية المتنوعة؛ بدءًا من الجزيئات البسيطة والبلورات والأسطح، وصولاً إلى دراسة الخصائص النقالة في الأجهزة الإلكترونية عند دمجها مع دوال "غرين" غير المتوازنة.(NEGF)

وفي سياق الكيمياء الحاسوبية [17]، تمثل (DFT) الأداة الأكثر انتشاراً لنمذجة الظواهر الذرية وتوقع سلوك المواد في الكيمياء العضوية وغير العضوية على حد سواء. وباعتبارها ركيزة أساسية في كيمياء الكم، تتيح هذه النظرية فهماً دقيقاً للتفاعلات والروابط الكيميائية من خلال تحليل الحالة الكمومية للإلكترونات، مما يجعلها منهجية لا غنى عنها في تصميم المواد الحديثة وتحليل الأنظمة المعقدة التي يصعب دراستها مخبريا، موفرة بذلك جسرا نظريا قويا يربط بين القوانين الفيزيائية الأساسية والتطبيقات التكنولوجية المتقدمة[18] .

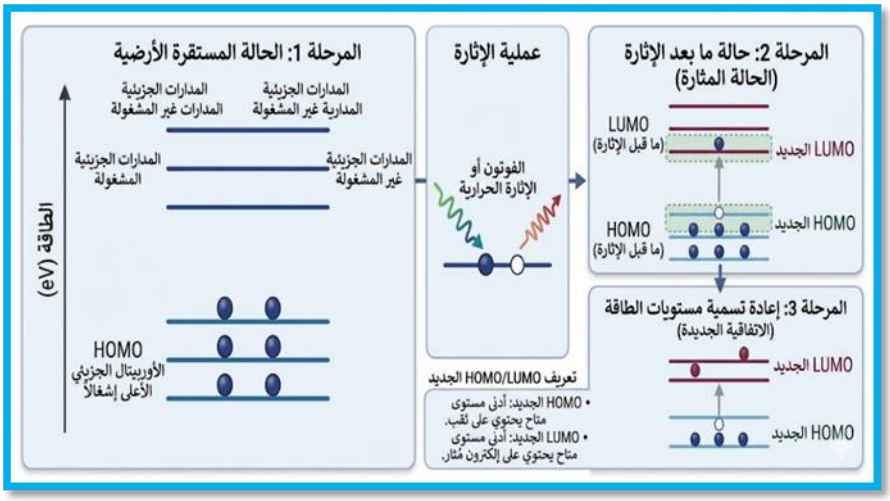
1.3.الخصائص الإحصائية لدالة الكثافة الوظيفية :

تتنبأ نظرية دالة الكثافة بمجموعة كبيرة من الخصائص الجزيئية ، التركيب الجزيئي ، طاقات الانحلال ، الترددات الاهتزازية ، الخواص الكهربائية و المغناطيسية ، بالإضافة الى طاقات التأين .... الخ.

1.3.3.الطاقات المدارية:

تمثل المدارات الجزيئية الحدودية، والمتمثلة في أعلى مدار جزيئي مشغول (HOMO) وأدنى مدار جزيئي غير مشغول(LUMO) ، الركيزة الأساسية في تحديد الخصائص الكيميائية والطيفية للجزيئات؛ فهي المدارات الأكثر تأثيرا في تحديد مدى الاستقرار الكيميائي أو الفعالية التفاعلية للجزيئات والجذور الأيونية. وتعكس طاقة مدار (HOMO) الميل الذاتي للجزيء لمنح الإلكترونات، حيث تشير القيم المرتفعة لهذه الطاقة إلى قدرة تبرع إلكتروني أفضل، بينما تعبر طاقة مدار (LUMO) عن القابلية لاستقبال واكتساب الإلكترونات، وتزداد هذه القدرة كلما انخفضت قيمة طاقة هذا المدار، مما يجعل هذه الفجوة الطاقية مقياسا دقيقا للسلوك التفاعلي للمادة.

وفي حين تترتب الإلكترونات في الذرات ضمن مستويات طاقية محددة، فإن وضعها في الجزيئات يبدو أكثر تعقيدا كونها إلكترونات روابط مشتركة بين الأنوية، مما يجعلها شديدة الحساسية للانتقالات الطاقية عند تعرضها لإشعاع كهرومغناطيسي ملائم. وتتحدد طبيعة هذه الانتقالات بناءا على نوع الروابط المتكونة من تداخل المدارات الذرية؛ إذ تظهر الروابط من نوع سيغما (σ)احتمالية انتقالات ضئيلة وامتصاصا طيفيا محدودا، على عكس الروابط من نوع (π) التي تتسم باحتمالية انتقال عالية. ويبرز هذا السلوك بوضوح في الأنظمة التي تحتوي على روابط مزدوجة(C=C) ، خاصة في حالات التعاقب بين الروابط المفردة والمزدوجة، حيث تساهم هذه البنية في تقليص المدى الطاقي اللازم للانتقالات الإلكترونية ضمن النطاق الطيفي المتاح [19] .



شكل 7 : الانتقالات الالكترونية بين المدارات.

2.1.3.الفرق الطاقوي :

تعد الفجوة الطاقوية ($E_{gap} = E_{LUMO} - E_{HOMO}$) مؤشراً جوهرياً على الاستقرار الديناميكي الحراري والنشاط الكيميائي للمركبات؛ فكلما اتسعت هذه الفجوة، أظهر النظام الإلكتروني استقراراً هيكلياً أكبر وانخفاضاً في الفعالية التفاعلية تجاه المؤثرات الخارجية. ومن الناحية الطيفية، يُمثل هذا الفارق الطاقي تقريباً أولياً لطاقة الإثارة الدنيا اللازمة لنقل الجزيء إلى حالة الإثارة الأولى، مما يربط بشكل مباشر بين البنية الإلكترونية والخصائص الضوئية للجزيئة [19] .

3.1.3.الكمون الكيميائي :

يعرف الكمون الكيميائي (μ) بأنه المقياس الديناميكي الحراري الذي يصف ميل المادة للتحول أو التفاعل، بما في ذلك التفاعلات التي تشترك فيها الفوتونات أو الإلكترونات أو الثغرات الإلكترونية. ومن الناحية الفيزيائية، يمثل الكمون الكيميائي مقدار التغير في طاقة النظام عند إضافة كمية متناهية في الصغر من المادة مع الحفاظ على ثبات الإنتروبي والحجم والحالة المتجانسة للكتلة عند التوازن [20]. وفي نظرية دالة الكثافة (DFT)، يتم تقدير الكمون الكيميائي كمتوسط حسابي لطاقة المدارات الحدودية وفق العلاقة :

$$\mu = \frac{(HOMO + LOMO)}{2}$$

4.1.3.طاقة التأين :

تعرف طاقة التأين بأنها القدرة الطاقية اللازمة لانتزاع إلكترون من الذرة وتحويلها إلى أيون موجب، وهي مقياس مباشر لمدى استقرار النظام الإلكتروني وصعوبة فقدان مكوناته؛ حيث يشير ارتفاع قيمتها إلى تماسك شديد بين النواة والإلكترونات. وبشكل عام، تزداد طاقة التأين والألفة الإلكترونية عند الانتقال أفقياً في الدورات من اليسار إلى اليمين مع زيادة العدد الذري، ويعزى ذلك إلى التناقص التدريجي في الحجم الذري، مما يعزز من قدرة النواة على جذب الإلكترونات الخارجية وزيادة طاقة الارتباط اللازمة لفصلها[20] .
وتختصر في العلاقة التالية :

$$I = - E_{HOMO}$$

5.1.3.الالفة الالكترونية :

وتعبر عن مقدار الطاقة التي تحصل عليها الذرة او الجزئي خلال اكتساب الالكترون [20]وتختصر بالعلاقة التالية :

$$\mathbf{A} = - E_{LUMO}$$

6.1.3.الكهرو سالبية :

تعَف السالبية الكهربائية (χ) بأنها المقياس الكمي لقدرة الذرة داخل الجزيء على جذب إلكترونات الرابطة الكيميائية نحو نواتها، ويرمز لها بالرمز(χ)،و الفارق في قيم الكهرو سالبية بين العناصر المكونة للجزيءيلعب دورا في تحديد طبيعة ونوع الرابطة الكيميائية الناشئة بين الذرات [20]، مما يؤثر بشكل مباشر على توزيع الشحنات والخصائص الفيزيائية للمركب الناتج. ويمكن تلخصيها في العلاقة التالية :

$$X = \frac{(I+A)}{2}$$

7.1.3.الصلابة و الليونة :

تعد فجوة الطاقة ومعاملات الصلابة (Hardness) واللين (Softness) من المؤشرات لتقييم الاستقرار الكيميائي والنشاط التفاعلي للجزيئات؛ حيث تشير قيم المرتفعة إلى استقرار حراري وديناميكي عالٍ للجزيء، في حين يعكس انخفاضها زيادة في النشاط التفاعلي. وفي سياق كفاءة التثبيط، يوجد تناسب عكسي بين الصلابة الكيميائية (σ) والليونة(η)، حيث يميل المثبط الفعال إلى امتلاك أدنى قيمة للصلابة وأعلى قيمة للين، مما يعزز من قدرته على التفاعل مع الموقع النشط ورفع كفاءة التثبيط [20]. ويمكن التعبير عن هذه الخصائص الفيزوكيميائية من خلال العلاقات الرياضية التالية :

$$\sigma = \frac{1}{\eta} \quad / \quad \eta = \frac{I-A}{2}$$

8.1.3.مؤشر الالكتروفيلية :

هو مقياس كمي يستخدم لتقييم قابلية المركب الكيميائي لاكتساب الإلكترونات. تعتمد قيمته على كل من الكهر سالبية (μ) والصلادة الكيميائية (η)، حيث يعبر عنه بالعلاقة:

$$\omega = \frac{\mu 2}{2\eta}$$

وتشير القيم الصغيرة لمؤشر الإلكترو فيلية إلى ضعف ميل المركب لاكتساب الإلكترونات، كما هو الحال في معظم تفاعلات النيوكليوفيلية، في حين تدل القيم المرتفعة على زيادة قدرة المركب على استقبال الإلكترونات [20]، وهو ما يميز التفاعلات الإلكترو فيلية.

4.حركية الدواء في الجسم ADME:

تُعد عمليات الحركية الدوائية (Pharmacokinetics) حجر الزاوية في فهم رحلة الدواء داخل الجسم، حيث تطور المفهوم تاريخيا من مصطلحات "تيوريل" الأولية عام 1937 وصولا إلى الصياغة الشهيرة ADME التي وضعها "نيلسون" عام 1961، والتي تشمل الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب، والإخراج. ورغم شيوع هذا

الأكونيم وشيوع إضافة حرف (T) للنقل أو (T) للسمية، إلا أن التداخل في استخدامه لتوصيف الآليات الميكانيكية أدى إلى ضرورة طرح نماذج أكثر دقة في السياق التعليمي والإكلينيكي، مثل نموذج ABCD؛ والذي يعيد هيكلة المسار الحركي ليشمل :الإعطاء (Administration) لضبط العوامل المتعلقة بالجرعة والامتثال، التوافر الحيوي (Bioavailability) لقياس وصول المادة الفعالة للدورة الدموية، التصفية (Clearance) التي تدمج عمليتي الاستقلاب والإخراج للتعبير عن خروج الدواء من النظام، والتوزيع (Distribution) إلى مواقع التأثير، مما يتيح تتبعا أدق للمادة الدوائية زمنياً ومكانياً من لحظة الوصف وحتى تحقيق الاستجابة العلاجية [21] .

1.4.مبادى الحركية الدوائية :

1.1.4.الامتصاص (Absorption) :

تعرف هذه العملية بانتقال المادة الكيميائية من موضع الإعطاء إلى الدورة الدموية الجهازية. في حالة الإعطاء عن طريق الفم، يتوقف الامتصاص على "التوافر الحيوي(Bioavailability) "، وهو الجزء من الجرعة الذي يصل إلى الدم دون تغيير. تتحدد كفاءة هذه العملية من خلال الخصائص الفيزيوكيميائية للمركب، مثل الذوبانية في السوائل المعوية، والنفاذية عبر الأغشية الخلوية التي تعتمد بشكل أساسي على قاعدة ليبينسكي للخمسة (Lipinski's Rule of 5) ، بالإضافة إلى تأثير التمثيل الغذائي الأولي (First-pass effect) في الأمعاء والكبد الذي قد يقلل من كمية الدواء الممتصة [22].

2.1.4.التوزيع(Distribution) :

بمجرد وصول الدواء إلى البلازما، يتوزع بين الدم والأنسجة المختلفة في الجسم بشكل انعكاسي. تخضع هذه العملية لمعامل "حجم التوزيع الظاهري(Vd) "، الذي يربط بين كمية الدواء في الجسم وتركيزه في البلازما. يتأثر التوزيع بعوامل حيوية مثل معدل تدفق الدم للأعضاء(Perfusion) ، ونفاذية الأوعية الدموية، ومدى ألفة الدواء للارتباط ببروتينات البلازما (مثل الألبومين)؛ حيث أن الجزء "الحر" غير المرتبط هو الوحيد القادر على النفاذ عبر الأنسجة والوصول إلى المستقبلات المستهدفة لإحداث التأثير العلاجي [23].

3.1.4.الاستقلاب أو الأيض (Metabolism) :

تمثل هذه المرحلة التحويل الحيوي للمركبات الكيميائية، وغالبا ما تتم في الكبد بواسطة منظومة إنزيمات "سيتوكروم .P450" تهدف هذه العملية إلى تحويل المواد المحبة للدهون (Lipophilic) إلى نواتج أيضية أكثر استقطاباً وذوبانا في الماء (Hydrophilic) لتسهيل طرحها خارج الجسم. تمر هذه التحولات بمرحلتين:

المرحلة الأولى (Phase I) التي تشمل الأكسدة أو الاختزال لتعديل الجزيء، والمرحلة الثانية (Phase II) التي تتضمن عمليات "الاقتران (Conjugation) "لزيادة القطبية، مما قد يؤدي إلى إبطال مفعول الدواء أو تحويله من صورة خاملة (Prodrug) إلى صورة نشطة .

4.1.4. الإخراج أو الطرح(Excretion) :

هي العملية النهائية للتخلص من الدواء ونواتجه الأيضية من البيئة الداخلية للجسم. تعد الكلى المسار الرئيسي للإخراج عبر "التصفية الكلوية(Renal Clearance) "، والتي تشمل الترشيح الكبيبي والإفراز الأنبوبي النشط، مع إمكانية إعادة امتصاص بعض الجزيئات. كما يلعب الإخراج الصفراوي (Biliary Excretion) دوراً هاماً للمركبات ذات الوزن الجزيئي العالي، حيث تطرح مع الصفراء إلى الأمعاء لتخرج مع البراز، وقد تخضع بعض الأدوية في هذه المرحلة للدوران المعوي الكبدي (Enterohepatic circulation) الذي يطيل من أمد بقائها في الجسم [24] .

5.1.4.السمية (Toxicity) :

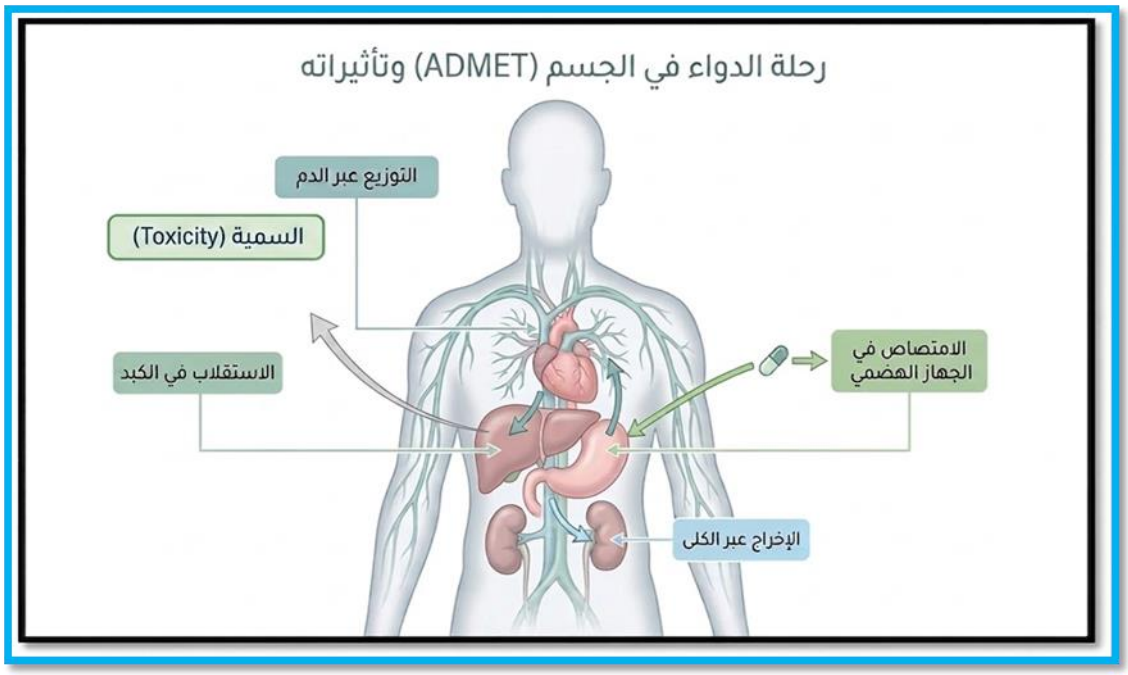
تعد خاصية **السمية** من المحددات المهمة في تقييم المركبات الدوائية ونواتج استقلابها ؛ إذ يمثل قصور الفعالية العلاجية والآثار السمية المرتفعة العائقين الرئيسيين أمام نجاح الأدوية المرشحة (Drug Candidates) خلال مراحل التطوير السريري.

ولضمان سلامة الاستخدام البشري، يتم إخضاع المركبات لبروتوكولات تقييمية صارمة تشمل أنماطاً متعددة من السمية [25]، أبرزها:

- **الطفرية الوراثية (AMES Toxicity) :** اختبار حيوي لتقدير القدرة التحفيزية للمركب على إحداث طفرات في الحمض النووي.(DNA)
- **تثبيط قنواتhERG I :** تقييم التأثيرات الفيزيولوجية الكهربائية للمركب على قنوات البوتاسيوم في القلب، لتجنب مخاطر اضطراب النظم القلبي.(Arrhythmia)

- **السمية الكبدية (Hepatotoxicity)** : دراسة الآثار التدميرية أو الوظيفية السلبية التي قد يلحقها الدواء بأنسجة الكبد.
- **التحسس الجلدي (Skin Sensitization)** : قياس استجابة الجهاز المناعي وقدرة المركب على استحثاث تفاعلات فرط الحساسية عند ملامسة الجلد.

وهنا يمكن اختصار الحركية الدوائية كما يلي:



شكل 8: الحركية الدوائية (ADMET).

1. خلاصة :

تعد جميع تقنيات النمذجة الجزيئية ذات أهمية استراتيجية في مجالي الكيمياء الصيدلانية والكيمياء العضوية، حيث تلعب دورًا محوريًا في تسريع عمليات اكتشاف وتصميم الأدوية الفعالة. في هذا الفصل، قدمنا العناصر الأساسية المتعلقة بمنهجية الالتحام الجزيئي(molecular docking) ، باعتباره إحدى الخطوات التمهيدية الأساسية في سير عمل تصميم الأدوية الحاسوبي. توفر هذه الطريقة فرضيات هيكلية دقيقة حول كيفية تفاعل جزيء صغير ذي بنية معروفة مع مستقبل بيولوجي ذو موضع ربط مجهول، مما يساعد في تحديد التوجهات المثلى والطاقات الارتباطية. كما تطرقنا الى نظرية دالة الكثافة (DFT)، التي تمثل أداة حسابية قوية تمكن من التنبؤ بمجموعة واسعة من الخصائص الجزيئية، بما في ذلك التركيب الإلكتروني، طاقات الذوبان، طاقات التأين، والخواص الطيفية، مما يدعم التصميم الرصين للمركبات الدوائية.

وفي الختام، قمنا بالتطرق أيضا لحركية الدوائية لأهميتها الكبيرة في التنبؤ بسلوك المركبات داخل الكائن الحي، وبالتالي تحسين تصميم الأدوية لضمان الفعالية والسلامة.

وفي الفصل الموالي ، سنقوم بتطبيق عملي لهذه التقنيات المتكاملة على دراسة تفاعلات إنزيم–ربيطة في سياق مثبطات إنزيم ألفا–غلوكوزيداز(α-glucosidase) ، بهدف فهم آليات التفاعل على المستوى الجزيئي، مقارنة الفعالية بين المثبطات المختلفة، واستكشاف إمكانيات تطوير مركبات جديدة ذات قوة ارتباط محسنة.

المراجع :

[1] Ramachandran, G. D. K. N. K. I., *Computational Chemistry and Molecular Modeling*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.

[3] Surabhi, S. B. S. & T., *Computer Aided Drug Design: An Overview*, 2018.

[4] Holtje, H. & G. F., *Molecular Modeling: Basic Principles and Applications. Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, 1997.

[5] Liotta, D., *Advances in Molecular Modeling: A Research Annual*, 1988.

[6] *Coup de Coeur Recherche: La Docking Moléculaire*.

[7] Garrett, M. M., *Article autour de la modélisation moléculaire*. Scripps Research Institute, La Jolla, California, USA, 2008.

[8] Chikhi, A., *Calculs et modélisations des interactions peptide déformylase–substances antibactériennes à l'aide de techniques de docking moléculaire*. Thèse de doctorat, Université Mentouri de Constantine, 2007.

[9] Rarey, M. et al., *A Fast Flexible Docking Method Using an Incremental Construction Algorithm*, 1996.

[10] Howard, E. W. & Brown, G. C., *Modern Protein Chemistry: Practical Aspects*. CRC Press, 2001.

[11] Atkins, P. W. & de Paula, J., *Chimie Physique*. De Boeck Supérieur, 2007.

[12] Aurélien G., *Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives*. Thèse de Doctorat, Université Joseph Fourier, Grenoble, 2007.

[13] B. S., *Modélisation des interactions protéine-petites molécules : étude de la relation structure–fonction dans le cas des lipases*. Doctorat en Sciences, Université Badji Mokhtar, Annaba, 2018.

[14] Leach, A. R., *Molecular Modelling: Principles and Applications*. Prentice Hall, New Jersey, 2001.

[15] Wimmer, E., *Electronic Structure Methods*. Dordrecht, Kluwer, 1997.

[16] Labanowski, J. K. & Andzelm, J. (Eds.), *Density Functional Methods in Chemistry*. Springer Science & Business Media, 2012.

[18] Ahmed Wazzan, N. et al., *DFT Calculations for Corrosion Inhibition of Ferrous Alloys by Pyrazolopyrimidine Derivatives*, 2014.

[19] Caldwell, J. et al., *An Introduction to Drug Disposition: The Basic Principles of Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion*. Toxicologic Pathology, 1995.

[20] Bielinski, C. & Kaoui, B., *Numerical Method to Characterise Capsule Membrane Permeability for Controlled Drug Delivery*.

[22] Sedrati, A. & Bakhti, W., *Conception par Modélisation et Criblage Virtuel d'Inhibiteurs de Récepteur LSD*.

[23] *Molecular Modeling and In Silico ADMET Analysis of Coumarin-Based Compounds as Potential Drug Candidates*.

المراجع العربية :

[2] الشاعر، محمد، *تصميم الأدوية وبناؤها* .الأردن، 2013، ص 07.

[17] كراز، خ. ع ,.*دراسة الشحنات الموجبة والسالبة على الشكل الهندسي* .كربلاء، 2013.

[21] السعيد، ب. ا ,.*علم الدواء الحديث* .عمان، الأردن، 2005.

[24] محبوبي، ا. م. س ,.*تقييم منتجات الأيض الثانوي لنبات القطن ونمذجة أهم المركبات الفاعلة وحساب شروط استقرارها وخصائص* QSAR, 2021 .

[25] رحيمة، قرفي حمزة، عزة، *دراسة نظرية باستخدام DFT لبعض المركبات العضوية الكبريتية كمثبطات للتآكل* .مذكرة ماستر، 2023/2022

البرامج و الطرق المستخدمة

يعرض هذا الجزء الأجهزة والبرامج التي تم الاعتماد عليها في إنجاز هذه الدراسة. وقد استخدمت مجموعة من الموارد الحاسوبية والبرامج المتخصصة لإجراء مختلف الحسابات والتحليلات اللازمة.

1.الأجهزة:

اجريت جميع الحسابات والمحاكاة الحاسوبية في هذه الدراسة باستخدام حواسيب ذات مواصفات تقنية مناسبة لمعالجة البيانات وإجراء الحسابات الكيميائية اللازمة (جدول1).

جدول 1. مواصفات الحواسيب المستخدمة

مواصفات الحواسيب المستخدمة		
الخصائص	**الكمبيوتر 01**	**الكمبيوتر 02**
الذاكرة	Intel Core i5-6300U	Intel Core i5-7300U
المعالج	16GB RAM	16GB RAM
النظام	Windows 10 Pro	Windows 11Pro

2. البرامج وقواعد البيانات المستخدمة:

اعتمدت هذه الدراسة على مجموعة من البرامج الحاسوبية المتخصصة لإجراء مختلف مراحل العمل، بدءا من بناء وتحسين التراكيب الجزيئية، مرورا بالحسابات الكيميائية الكمية، وصولا إلى دراسات الإرساء الجزيئي وتحليل النتائج. وقد تم اختيار هذه البرامج نظرا لدقتها وموثوقيتها وانتشار استخدامها في مجال الكيمياء الحاسوبية وتصميم الأدوية.

1.2. برنامج Gaussian 09 :

يعد برنامج Gaussian سلسلة من البرمجيات الحاسوبية المتخصصة في مجال الكيمياء النظرية والحسابية، وقد طرح لأول مرة سنة 1970 تحت اسم Gaussian 70 بواسطة John Pople وفريقه البحثي في جامعة كارنجي ميلون[1].ومنذ ذلك الحين خضع البرنامج لعدة تحديثات وتطويرات متتالية جعلته من أهم الأدوات المستخدمة في دراسة الخواص البنيوية والإلكترونية للجزيئات والمركبات الكيميائية. وفي هذه الدراسة تم الاعتماد على الإصدار Gaussian 09W لإجراء الحسابات الكيميائية النظرية المختلفة، حيث يتيح تنفيذ مجموعة واسعة من العمليات الحسابية المتعلقة ببنية الجزيئات وطاقتها وخواصها الفيزيائية والكيميائية، كما يتوفر البرنامج بنسختين تعملان على نظامي التشغيل ويندوز و Linux .

2.2. برنامج Gauss View 5.0:

هو واجهة رسومية تستخدم لإنشاء وتعديل وعرض التراكيب الجزيئية بسهولة. كما يتيح إعداد ملفات الإدخال الخاصة ببرنامج Gaussian، ومتابعة الحسابات، وتحليل النتائج الناتجة عن عمليات التحسين الهندسي والحسابات الكيميائية الكمية، بالإضافة إلى تمثيل المدارات الجزيئية والخصائص الإلكترونية المختلفة بصورة مرئية.

3.2. برنامج HyperChem :

يعد من البرامج المستخدمة في النمذجة الجزيئية، ويتميز بجودته العالية وسهولة استخدامه. يدعم عدة طرق حسابية تشمل الديناميكا الجزيئية والميكانيكا الجزيئية ، والطريقة الكوانتية حيث يعمل ضمن نظام التشغيل ويندوز[2] .

4.2. برنامج ChemDraw :

يستخدم برنامج ChemDraw لرسم التراكيب الكيميائية ثنائية الأبعاد بدقة وسهولة، كما يتيح إنشاء الصيغ البنائية للمركبات وتمثيل التفاعلات الكيميائية بطريقة احترافية. ويعد من أكثر البرامج استخداما في مجال الكيمياء لإعداد الأشكال والجداول الكيميائية وتوثيق التراكيب الجزيئية في الأبحاث العلمية والمنشورات الأكاديمية [3].

5.2. برنامج AutoDock:

يعد AutoDock أحد أكثر برامج الارساء الجزيئي (molecular docking) شيوعا بفضل دقته العالية وتعدد استخداماته، مما وسع نطاق تطبيقه. يتيح التنبؤ بتفاعلات الروابط (ligands) مع الأهداف الحيوية الجزيئية. طور بواسطة غارث موريس (*Garth M. Morris*) وفريقه، ويستخدم الإصدار الحالي خوارزمية جينية لاماركية (*Lamarckian Genetic Algorithm*) مع وظيفة تسجيل طاقة حرة تجريبية. ينتج نتائج قابلة للتكرار عند دراسة الروابط المرنة[4]. يتصدر هذا البرنامج قائمة البرامج الأكثر استشهادا واستخداما بين نظائره بسبب مجانيته . أما AutoDockTools (ADT) ، فهو الواجهة الرسومية (graphical user interface GUi) ، حيث طور بنفس المنهجية المستخدمة في تطوير البرنامج الأساسي.

6.2. برنامج Biovia Discovery Studio:

هو برنامج سطح مكتب صممته شركة Dassault Systems يتكون من واجهة بيانية (graphique) سهلة الاستخدام لتصميم الأدوية وأبحاث النمذجة ومحاكاة البروتين كما يعد برنامج مجاني لتصوير انماط التفاعل ثنائي الأبعاد [5]

7.2. قاعدة البيانات SwissADME:

هي قاعدة بيانات مجانية على الإنترنت تستخدم للتنبؤ بالخصائص الدوائية للمركبات (http://www.swissadme.ch/). توفر معلومات حول الخصائص الفيزيائية والكيميائية مثل الوزن الجزيئي، الثباتية، الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب والإطراح، بهدف تقييم سلوك المركب داخل الجسم[6].

8.2. موقع pkCSM:

هو أداة إلكترونية مجانية تستخدم في مجال الكيمياء الدوائية للتنبؤ بخصائص المركبات اعتمادا على بنيتها الكيميائية، خاصة خصائص ADMET مثل الامتصاص والتوزيع والأيض والإطراح والسمية (http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/). يتيح هذا الموقع للباحثين تقييم مدى صلاحية المركب كدواء بشكل سريع ودقيق قبل إجراء التجارب المخبرية، مما يوفر الوقت والجهد في تطوير الأدوية[7].

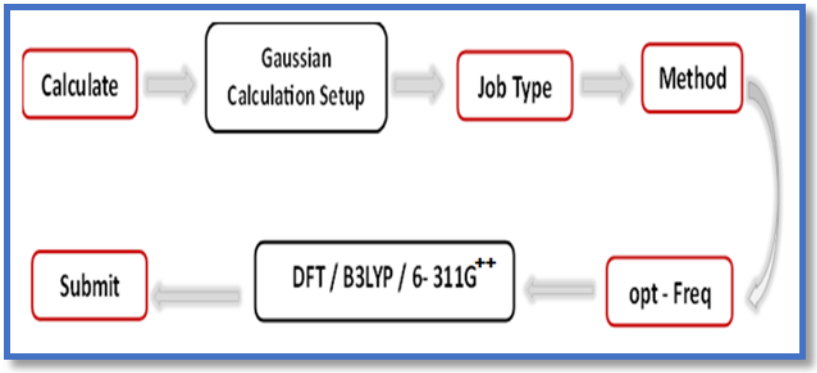
1. بروتوكول العمل:

اتبعنا في هذه الدراسة بروتوكول عمل متسلسل يهدف إلى تصميم المركبات المدروسة وتقييم فعاليتها المحتملة باستخدام أدوات الكيمياء الحاسوبية وذلك باتباع المراحل التالية:

1.3. التحسين الهندسي

اولا نقوم برسم البنية الجزيئية لكل مركب باستخدام برنامج ChemDraw، بعد ذلك تحفظ التراكيب الناتجة بصيغة (.mol) لتسهيل استخدامها في برامج أخرى يتم تحسين بنية هذه الجزيئات بواسطة برنامج HyperChem وذلك بالضغط على Setup المتواجدة على شريط القوائم واختيار الأمر MM^+ ، بعدها الأمر Geometry Optimization من خلال أيقونة compute لتبدأ عملية التحسين ثم الحفظ بصيغة (.mol).

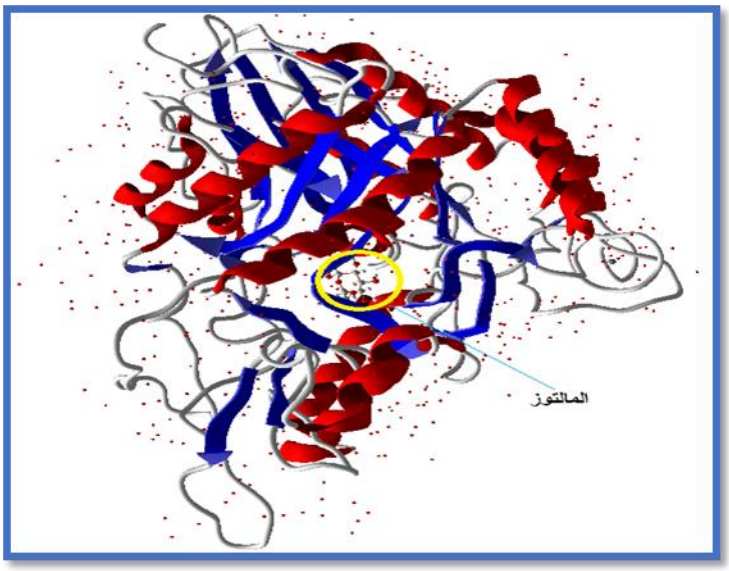
في برنامج Gauss View 5.0.8 يتم فتح الملف بصيغة (.mol)، حيث تظهر البنية الجزيئية ضمن واجهة العمل، ليتم بعدها اتباع الخطوات المناسبة لإجراء تحسين (Optimization) للبنية الجزيئية وفق المعايير المعتمدة.



شكل 1: خطوات عملية التحسين

2.3. الارساء الجزيئي :

تم إجراء دراسات الإرساء الجزيئي للمركبات المختارة لدراسة نمط ارتباطها داخل الموقع الفعال لإنزيم الإيزومالتاز من خميرة *Saccharomyces cerevisiae* (PDB ID: 3A4A)، والذي يظهر تشابها تسلسليا بنسبة 84% مع إنزيم α-glucosidase [8]، ويستخدم على نطاق واسع كنموذج بنيوي لهذا الإنزيم. وقد تم تحديد البنية البلورية للإيزومالتاز في صورة معقد مع مثبطه التنافسي المالتوز [8]، مما أتاح معلومات مهمة حول بنية الموقع الفعال والأحماض الأمينية المسؤولة عن التعرف على الليغاندات وارتباطها. كما يتميز هذا البروتين ببنية بلورية عالية الدقة (1.6A°) واحتوائه على البقايا التحفيزية المحفوظة: Asp215 وGlu277 وAsp352، والتي تؤدي دورا أساسيا في النشاط التحفيزي للإنزيم وتفاعله مع المثبطات.



شكل 2: إنزيم الإيزومالتاز المحمل من (PDB) PDB ID: 3A4A مع جميع ملحقاته.

قبل ادخال البروتين الى AutoDock نقوم بتحضير المعقد المحمل مسبقا داخل برنامج Biova Discovery studio، نقوم بنزع جزيئات الماء و كذلك المركبات (substrat) المرتبطة التي لا نحتاجها، بعد ذلك نضيف ذرات الهيدروجين Polar only و نضيف الشحنات "Add Kollman Charges"

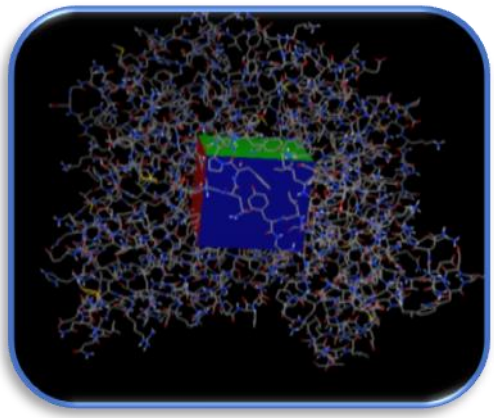
يتم حساب شحنات كولمان باستخدام مجال قوة AMBER وتعتمد على كثافة الإلكترون المداري الجزيئي للجزيء. تعتبر هذه الشحنات أكثر دقة من الناحية الفيزيائية، لأنها تأخذ في الاعتبار البيئة الكيميائية للجزيء، وغالبا ما تستخدم للبروتينات والجزيئات البيولوجية الكبيرة الأخرى.

بعد ذلك يتم حساب شحنات "Comput Gateiger" التي تعتمد على كهروستاتيكية الجزيئات ويتم حسابها عن طريق جمع كثافة الإلكترون الذري في الجزيء

الموقع الذي اجري فيه الالتحام ممثل بمكعب "Box" تم ضبطه ابعاده واحداثياته وفق الابعاد الموضحة في الجدول التالي و التي تتوافق مع جميع المركبات المدروسة.

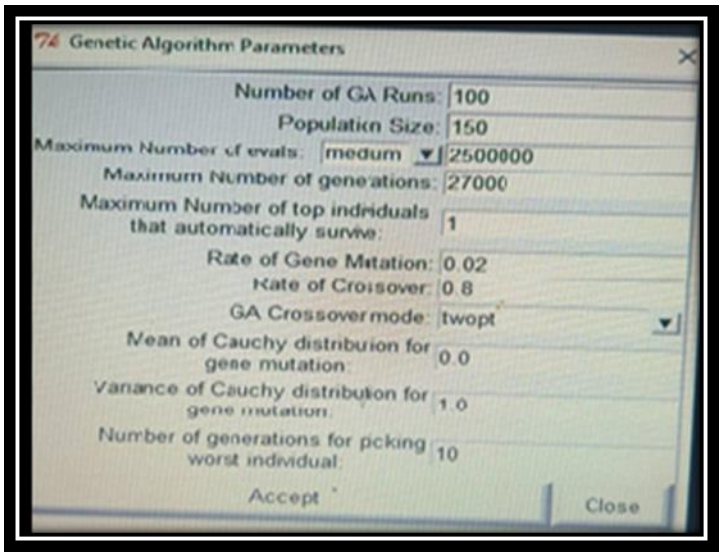
جدول 2: احداثيات و ابعاد "BOX"

احداثيات "BOX"			**ابعاد " BOX "**		
Z	**Y**	**X**			
23.5	-8.0	21.5	60	60	60



شكل 3: موقع **BOX** بالنسبة لانزيم الفا غليكوزيداز.

كما اعتمدنا على الخوارزمية الجينية ***(LGA) lamarckien*** وتم ضبط الاعدادات كما في الصورة الموالية :



شكل4: اعدادات الخوارزمية الجينية المستعملة في برنامج AutoDock.

-بعد إجراء الإرساء الجزيئي، تم تحليل وتصور أوضاع الارتباط (binding poses) للمركبات المدروسة باستخدام برنامج Discovery Studio Visualizer وقد استخدم هذا البرنامج لتحديد ودراسة التفاعلات بين الليغاند والبروتين داخل الموقع الفعال، بما في ذلك الروابط الهيدروجينية، والتفاعلات الكارهة للماء، وتفاعلات π–π ، بالإضافة إلى مختلف التفاعلات غير التساهمية التي تساهم في تثبيت المعقد.

المراجع :

[1] Sir John, P. A. *Journal of Computational Chemistry*. Editor's Note, p. 25, 2004.

[2] Mahboubi, M. S. Evaluation of Secondary Metabolite Products of the Cotton Plant, Modeling of the Most Active Compounds, and Calculation of Their Stability Conditions and QSAR Properties. 2021.

[3] ChemOffice, PerkinElmer Informatics. 2010. Available online.

[4] Chourouk, M. A. D., et al. Étude in silico de nouveaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. 2020.

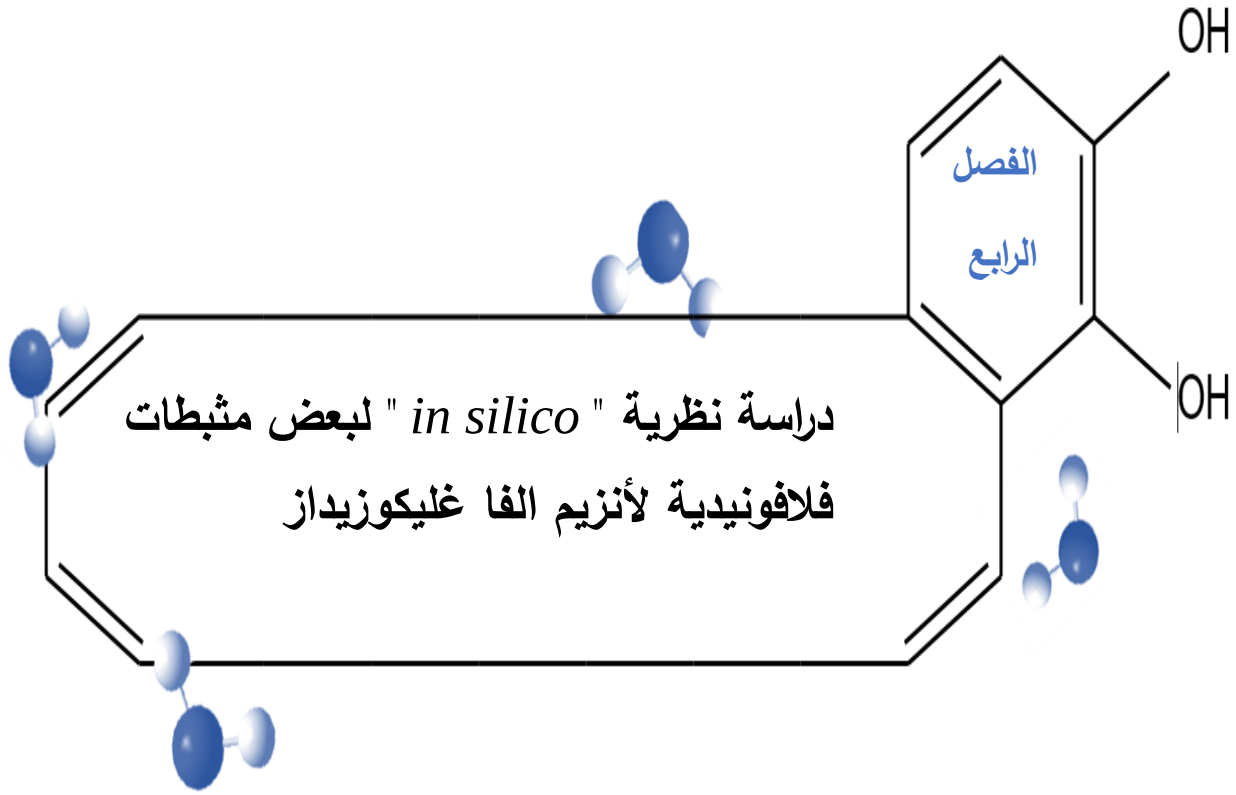
[5] In Silico Study of Acetylcholinesterase *Enzyme Inhibition*. Master's Thesis, Academic Year 2023–2024.

[6] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 2017;7:42717. DOI: 10.1038/srep42717.

[7] Pires DE, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;58(9):4066–4072.

[8] Peytam F, Takalloobanafshi G, Saadattalab T, et al. Design, synthesis, molecular docking, and in vitro α-glucosidase inhibitory activities of novel 3-amino-2,4-diarylbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidines against yeast and rat α-glucosidase. Scientific Reports. 2021;11:11911. DOI: 10.1038/s41598-021-91473-z.

3

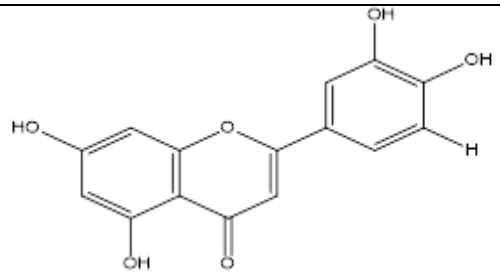
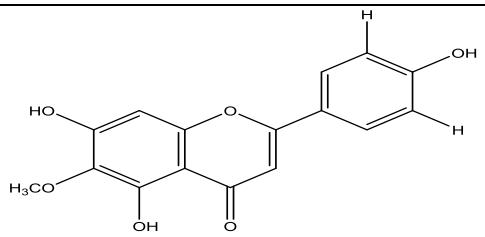
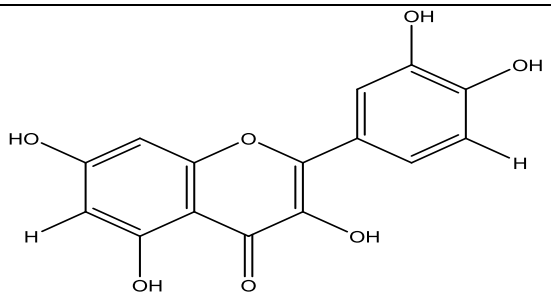
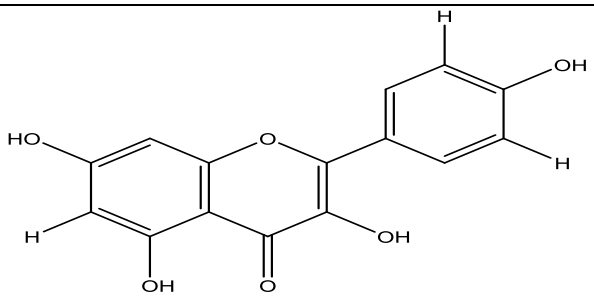
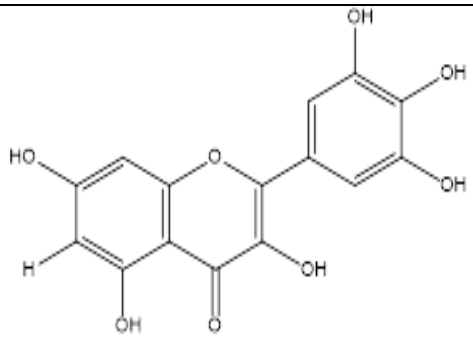
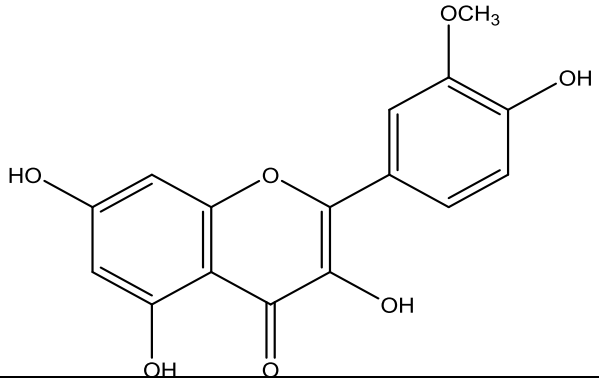
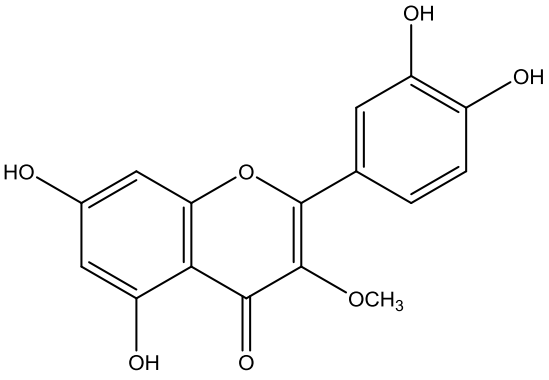
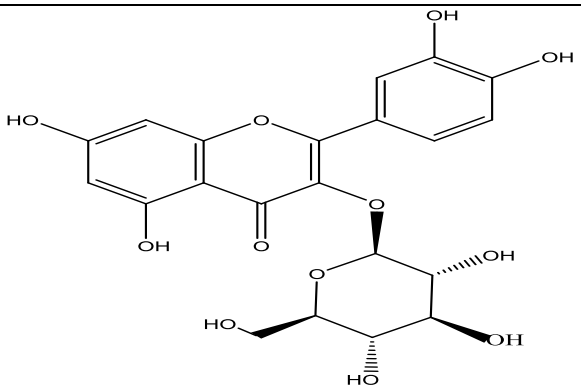


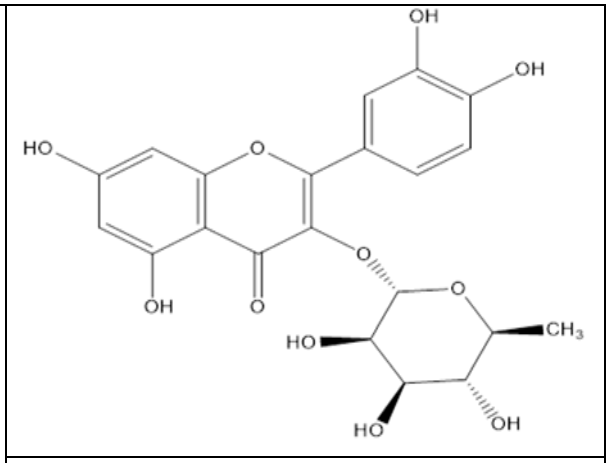
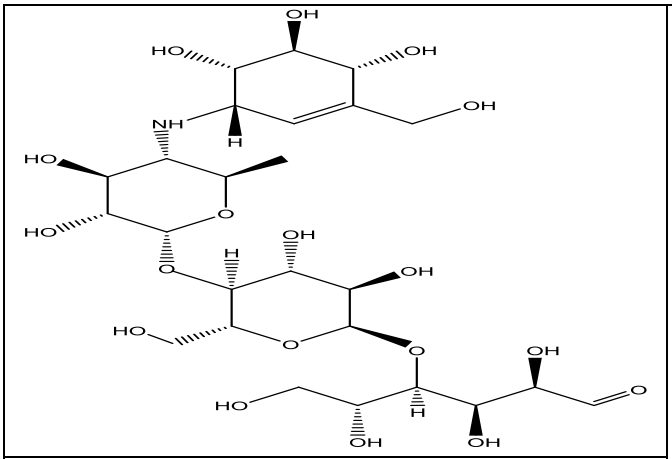
دراسة نظرية " *in silico* " لبعض مثبطات فلافونيدية لأنزيم الفا غليكوزيداز

الفلافونويدات هي مركبات فينولية طبيعية متواجدة في جميع أجزاء النباتات، وتعتبر من المكونات الأساسية لمعظم الأطعمة النباتية .تعرف بخصائصها الصحية المتعددة، بما في ذلك تأثيراتها المضادة للالتهابات، والمضادة للأكسدة، والمضادة للعدوى، بالإضافة إلى دورها في مكافحة السمنة. وقد أبرزت العديد من الدراسات الإمكانات الواعدة للفلافونويدات كعوامل مضادة لمرض السكري، نظرا لقدرتها العالية على تثبيط إنزيم α–غلوكوزيداز ،مما يجعلها مرشحة لتطوير أدوية مضادة للسكري ذات آثار جانبية هضمية محدودة[1][2].

من خلال هذا العمل تم إجراء دراسة نظرية (*In Silico*) لمجموعة من المشتقات الفلافونويدية (الجدول 1) ومقارنتها بالمركب المرجعي Acarbose، وهو أول مثبط لإنزيم α–غلوكوزيداز تمت الموافقة عليه من طرف ادارة الدواء والغذاء (FDA) سنة 1995 لعلاج داء السكري من النوع الثاني. وعلى الرغم من فعاليته في التحكم في مستويات الغلوكوز بعد الوجبات، فإن استعماله السريري يرتبط ببعض الآثار الجانبية الهضمية، مثل انتفاخ وتمدد البطن، والإسهال. لذلك تعد الفلافونويدات مرشحات واعدة للبحث عن مثبطات جديدة أكثر فعالية وأقل آثارا جانبية. تضمنت الدراسة أولا تحديد أنماط التفاعل بين إنزيم α–غلوكوزيداز والمركبات المدروسة باستخدام تقنية الالتحام الجزيئي (Molecular Docking)، ثم إجراء حسابات نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) لدراسة خصائصها الإلكترونية، بالإضافة إلى تقييم خصائصها الحركية الدوائية (ADME) للتنبؤ بسلوكها الدوائي وملاءمتها كمرشحات دوائية محتملة، وذلك بالاعتماد على مجموعة من البرامج والقواعد البيانية المتخصصة.

جدول1. الهيكل الكيميائي للمركبات المدروسة.

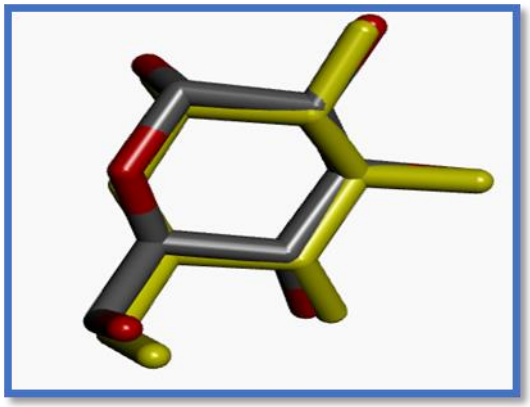
الصيغة البنيوية	المركب		الصيغة البنيوية
	1	2	
M1= Luteolin			M2 =Hispidulin
	3	4	
M3=Quercetin			M4=Kaempferol
	5	6	
M5=Myricetin			M6=Isorhamnetin
	7	8	
M7=Quercetin-3-methyel ether			M8=Isoquercetin

	9	10	
M9=Quercitrin			M10=acarbose

1. دراسة الارساء الجزيئي (Molecular Docking Study)

1.1. اجراء عملية Redocking

تم إجراء عملية إعادة الإرساء الجزيئي (Redocking) للتحقق من دقة وموثوقية بروتوكول الإرساء المستخدم بواسطة برنامج AutoDock على إنزيم α-غلوكوزيداز (PDB ID: 3A4A). حيث تم إعادة إدخال الليغاند الأصلي **GLC** داخل الموقع الفعال للإنزيم ومقارنة الوضعية المتحصل عليها مع الوضعية البلورية الأصلية. أظهرت النتائج قيمة انحراف الجذر التربيعي (RMSD) منخفضة تقدر بـ 0.52 **Å**، مما يدل على تطابق جيد جدا(شكل1) بين الوضعيتين، ويؤكد دقة البروتوكول المستخدم في استرجاع نمط الارتباط الأصلي. وبالتالي فإن هذه القيمة تعكس موثوقية عالية في إعدادات الإرساء المعتمدة، مما يسمح بالاعتماد على النتائج المتحصل عليها في دراسة ارتباط المركبات المختارة مع الإنزيم.



شكل1: نسبة التطابق بين النموذج المصمم بالبرنامج (الأصفر) ونموذج البنية البلورية (الرمادي) لربيطة GLC.

2.1. طاقات الارساء الجزيئي للمركبات المدروسة

أظهرت نتائج الإرساء الجزيئي للمركبات المدروسة تجاه إنزيم α-غلوكوزيداز (PDB ID: 3A4A) تفاوتا في قيم طاقة الارتباط (ΔG) جدول 2 ، مما يعكس اختلاف قوة ألفتها للموقع الفعال للإنزيم. وقد سجل **Acarbose** المستخدم كمركب مرجعي، أفضل قيمة ارتباط بلغت -7.12 kcal/mol ، مما يدل على أعلى استقرار للمعقد المتشكل مع الإنزيم.

جدول2. قيمة الطاقة و انماط الربط المتشكلة بالنسبة للمركبات المدروسة.

المركب	الطاقة ΔG(Kca/mol)	روابط هيدروجينية	روابط فاندر فالس	روابط هيدروفيبية
M1	-3.78	ASP69, ARG407 ASP215, GLN279 ASN415	HIS112, GLU411, TYR316 SER240, LYS156, SER157 GLU277, ASP352, ARG213	LEU313, VAL216 PRO312, PHE159 ASN415
M2	-5.19	LYS156, ASP307, SER243, SER311	TRP155, LEU177, ASP242 GLN279, HIS280, PHE303, THR310, PRO312, SER240, SER157	TyR158, ARG315
M3	-5.39	SER157, ARG315 ASP307, ASP242	GLY160, SER240, SER241 PRO312, SER311, THR310, HIS280, PHE303, RHE314 LYS314	TYR158,
M4	- 4.94	SER311, ARG315 LEU313, ASP307, SER241, LYS156	THR310, PRO312, PHE314SER240SER157, LEU177, TYR158, ASP242, HIS280, PHE303	ARG315, LYS156
M5	-4.69	TYR158, GLU411 ASP69, ASP215 ARG213, GLU277GLN279	PHE159, PHE178, ASN415 TYR316, ARG315, PHE303 HIS315	TYR158, VAV216 TYR72
M6	-4.53	LYS156, LEU313, ARG315ASP307 ASP242	PHE314, GLN239, SER240 SER241, THR310, SER311 PRO312, TYR158	PHE303, HIS280 LYS158, ARG315
M7	-1.69	ASP242, SER241, LYS156, GLU411, HIS280	ARG315, TYR316, SER240 GLN239, TRP155, ASP307 PHE303	TYR158, SER157 LYS156, LEU177
M8	-4.65	SER311, ASN415, SER157, GLU411 ARG315, ASP307	HIS280, THR310, PRO312LEU313mPHE314, LYS156PHE159, PHE303, ASP352TYR316, VAL216, PHE178	TYR158, ARG315

M9	-6.58	SER157, ARG315, SER311, ASP307 ASN415, GLU411	GLN279, PHE303, ARG442TYR316, PHE159, TYR158PHE178, HIS280, THR310, pRO312, LEU313, PHE314	LYS156
Acarbose	-7.12	ASP69, ASP215 GLN279, ASN415 ARG158, ARG315	HIS315, TYR72, HIS112, PHE159, GLU411, TYR316, GLU277, VAL216, ASP352, SER157, LYS156, SER240, PRO312	/

- من بين المركبات الطبيعية المدروسة، أظهر الكويرسيترين (Quercitrin) أفضل طاقة ارتباط (kcal/mol -6.58)، وهي قيمة قريبة نسبيا من الأكاربوز، مما يتوافق مع العديد من الدراسات التي أشارت إلى فعاليته العالية كمثبط لإنزيم α-glucosidase. كما أظهر الكويرسيتين (Quercetin) والهيسبيدولين (Hispidulin) ارتباطا جيدا بقيم بلغت 5.39- و 5.19 kcal/mol - على التوالي، مما يدعم ما ورد في الدراسات السابقة حول نشاطهما التثبيطي الملحوظ تجاه هذا الإنزيم[3].
- بالنسبة الكامبفيرول (Kaempferol)، والإيزورهامنتين (Isorhamnetin)، والإيزوكويرسيتين (Isoquercetin)، والميريسيتين (Myricetin)، فقد أظهرت قيم ارتباط متوسطة تراوحت بين 4.53- و4.94kcal/mol- ، مما يشير إلى قدرة مقبولة على التفاعل مع الموقع الفعال للإنزيم، وإن كانت أقل من المركبات السابقة.

من جهة أخرى، سجل كويرسيتين–3–ميثيل إيثر Quercetin-3-methyl ether أضعف قيمة ارتباط (1.69 kcal/mol–)، وهو ما يتوافق مع الدراسات التي أظهرت فعالية تثبيطية أقل مقارنة بالأكاربوز وبمشتقات الكويرسيتين الأخرى[4][5].

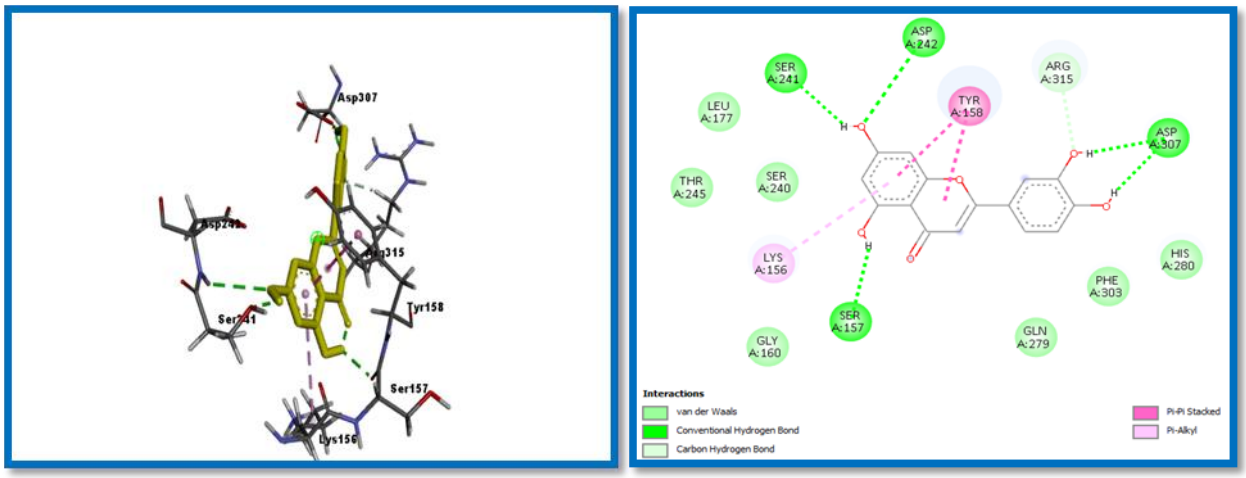
بالنسبة للوتيولين(Luteolin) ، أظهرت نتائج الإرساء الجزيئي قيمة ارتباط بلغت kcal/mol 3.78- ، وهي أقل بكثير من قيمة الأكاربوز المرجعي، مما يشير إلى ألفة ارتباط أضعف تجاه الموقع الفعال لإنزيم-α . glucosidase وتختلف هذه النتيجة مع عدد من الدراسات التجريبية التي أفادت بأن اللوتيولين يمتلك نشاطا تثبيطيا يفوق الأكاربوز. غير أن الأدبيات العلمية نفسها أظهرت تباينا ملحوظا في نتائج تثبيط α–glucosidase بواسطة اللوتيولين، حيث دعمت بعض الدراسات تفوقه على الأكاربوز بينما توصلت دراسات أخرى إلى نتائج معاكسة[6] .

ويمكن تفسير هذا الاختلاف بأن نشاط التثبيط البيولوجي لا يعتمد فقط على قوة الارتباط المحسوبة بواسطة الإرساء الجزيئي، بل يتأثر أيضا بعوامل أخرى مثل طبيعة التفاعلات داخل الموقع الفعال، وآلية التثبيط، والمرونة البنيوية للإنزيم، بالإضافة إلى الظروف التجريبية المختلفة المستخدمة في الدراسات الحيوية.

3.1. تحليل وضعيات ارتباط المثبطات المدروسة مع انزيم α-glucosidase (Binding Modes)

- **مركب Luteolin** :

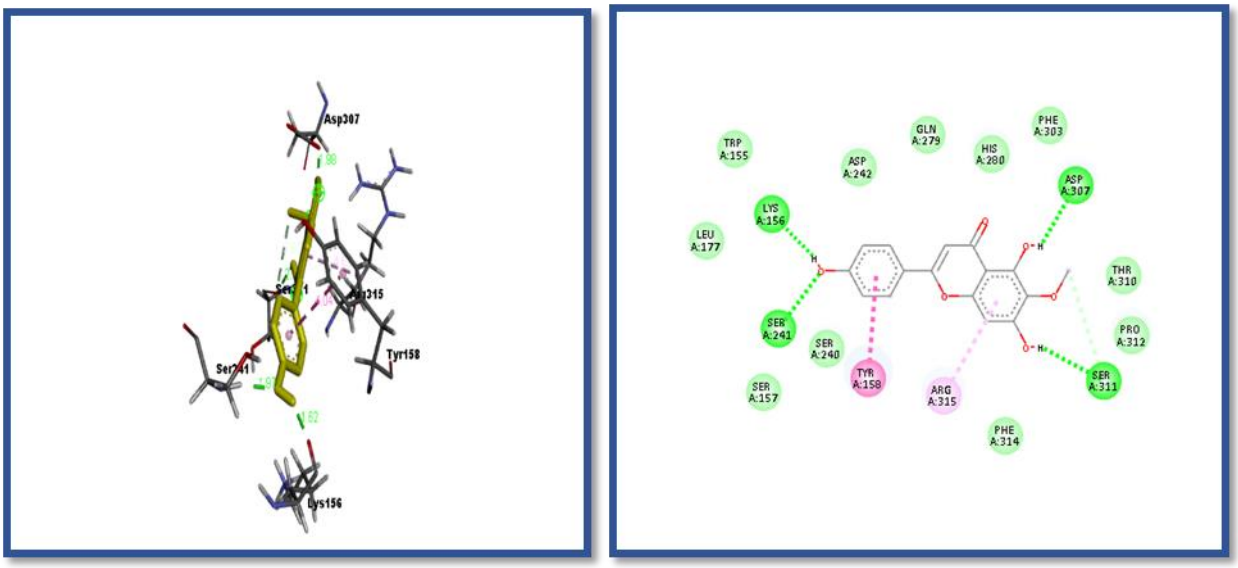
أظهر مركب Luteolin قدرة جيدة على الارتباط داخل الموقع الفعال للإنزيم ، حيث استقر داخل الجيب الرابط بفضل شبكة من التفاعلات غير التساهمية المتنوعة. فقد كوّن خمس روابط هيدروجينية مع البقايا Asp69 وArg407 وAsp215 وGln279 وAsn415، مما ساهم بشكل كبير في تثبيت المركب داخل الموقع الفعال. ومن الملاحظ أن المركب تفاعل مباشرة مع البقايا Asp69 وAsp215، وهما من الأحماض الأمينية المهمة في النشاط التحفيزي للإنزيم، الأمر الذي قد يعزز قدرته على إعاقة ارتباط الركيزة الطبيعية أو التأثير في العملية التحفيزية. كما أظهر المركب تفاعلات كارهة للماء مع Leu313 وVal216 وPro312 وPhe159 وPhe314، والتي ساهمت في زيادة استقرار المعقد البروتيني–الليغاند. إضافة إلى ذلك، سجلت عدة تفاعلات فان دير فالس مع His112 وGlu411 وTyr316 وSer240 وLys156 وAsp352 وGlu277 وSer157 وArg213، مما وفر دعما إضافيا لاستقرار المركب داخل الجيب النشط. وتجدر الإشارة إلى أن وجود تفاعلات مع البقايا التحفيزية Glu277 وAsp352، إلى جانب Asp69 وAsp215، يدل على تموضع المركب بالقرب من المنطقة المسؤولة عن النشاط الإنزيمي، وهو ما قد يفسر إمكانيته كمثبط محتمل للإنزيم. وبصفة عامة، فإن تعدد التفاعلات وتنوعها، خاصة مع الأحماض الأمينية الرئيسة في الموقع الفعال، يعكس ألفة ارتباط جيدة وقدرة تثبيطية واعدة.



شكل 2 : تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب Luteolin.

- مركب **Hispidulin** :

أظهر مركب Hispidulin تموضعا جيدا ،مع تكوين شبكة من التفاعلات غير التساهمية التي ساهمت في تثبيته داخل الموقع الفعال. حيث كون أربع روابط هيدروجينية مع Lys156 و Ser241و Asp307وSer311، إضافة إلى تفاعلات π–π stacked مع Tyr158 وتفاعلات π–alkyl مع Arg315 ، إلى جانب روابط كربون–هيدروجين مع Pro312 و Ser240 ومن الملاحظ أن المركب لم يظهر تفاعلات مباشرة مع الأحماض الأمينية التحفيزية أو الأساسية المسؤولة عن النشاط الإنزيمي، مثل البقايا المرتبطة بالموقع التحفيزي. هذا يشير إلى أن ارتباط Hispidulin يتم في منطقة قريبة من الموقع الفعال دون التأثير المباشر على الآلية التحفيزية للإنزيم، وبالتالي قد يكون نمط التثبيط غير تنافسي (Non-competitive) أو يعتمد على تغيير البنية الفراغية للموقع النشط بدل تعطيله المباشر. ومع ذلك، فإن تعدد التفاعلات المستقرة يعكس ألفة ارتباط جيدة وقدرة على تثبيت المركب داخل الجيب البروتيني.

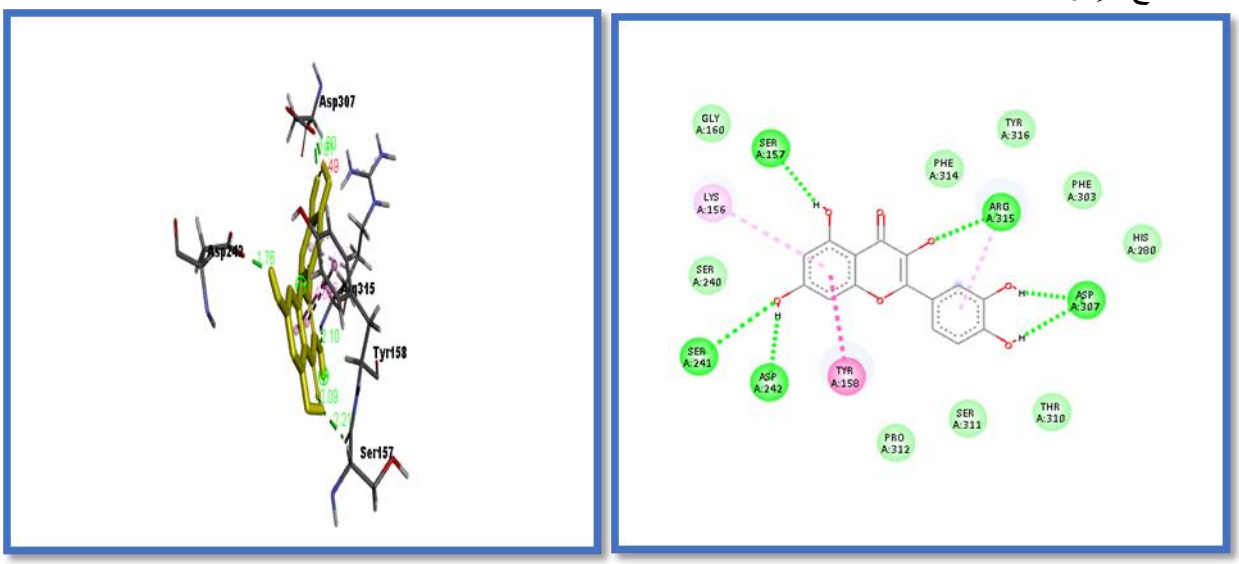


شكل 3 :تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب **Hispidulin**.

- مركب **Quercetin** :

أظهر مركب Quercetin استقرارا جيدا داخل الجيب الرابط ،من خلال شبكة واسعة من التفاعلات غير التساهمية شملت روابط هيدروجينية مع Ser157 و Arg315و Asp307وAsp242 و Ser241، إضافة إلى تفاعلات π–πstacked مع Tyr158 وتفاعلات π–alkyl مع Lys156 ،إلى جانب قوى فان دير فالس مع Phe314و Tyr316 وHis280، مما ساهم في تثبيت المركب داخل الموقع االنشط. ومع ذلك، لم يُظهر المركب تفاعلات مباشرة مع الأحماض الأمينية التحفيزية الأساسية للإنزيم مثل Asp69 : و Glu277وAsp352، وهي البقايا المسؤولة عن النشاط التحفيزي. يدل غياب هذا النوع من التفاعلات على

أن Quercetin لا يرتبط مباشرة بالمركز التحفيزي، وإنما يتموضع بالقرب منه أو في منطقة مجاورة، مما قد يشير إلى نمط تثبيط غير تنافسي أو تثبيط يعتمد على إعاقة الوصول الفراغي للركيزة بدل تعطيل الآلية التحفيزية بشكل مباشر. كما أن آلية تثبيطه، حسب ما ورد في الأدبيات، لا تزال غير محسومة بشكل نهائي، حيث تم اقتراح عدة أنماط تشمل التثبيط التنافسي، وغير التنافسي، وحتى المختلط، مما يعكس تعقيد تفاعله مع الإنزيمات المختلفة[7]

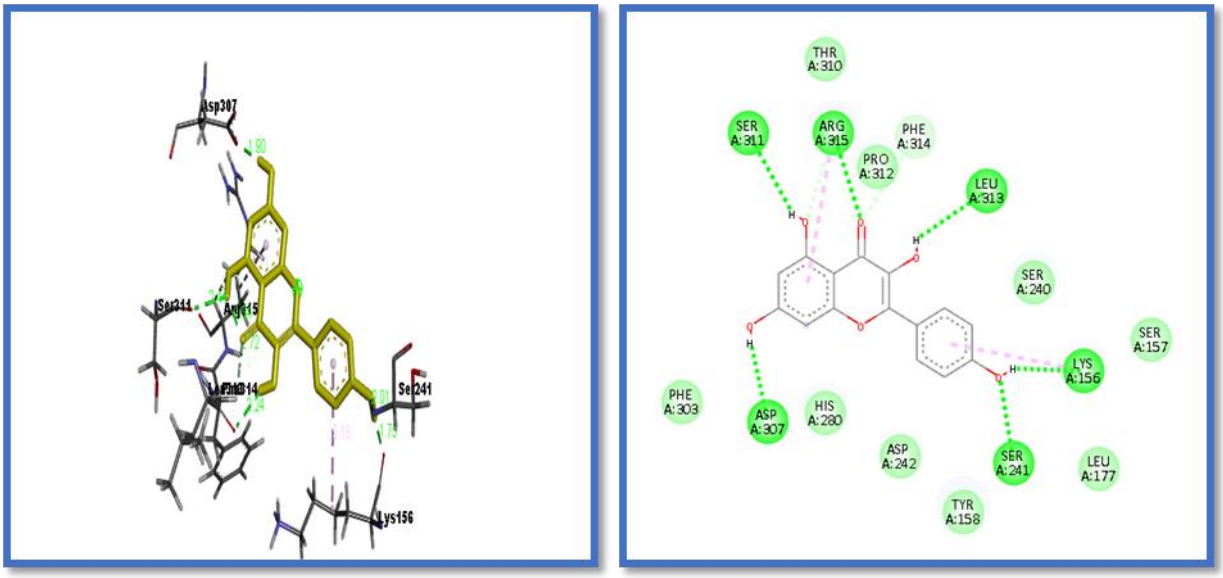


شكل 4: تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب **Quercetin**.

- مركب **Kaempferol** :

يمتلك مركب Kaempferol خصائص هندسية وكيميائية تتوافق بشكل جيد مع الموقع النشط لإنزيم، مما يسمح له بالاستقرار داخل الجيب الرابط عبر شبكة كثيفة من التفاعلات غير التساهمية. حيث يعد تكوين الروابط الهيدروجينية هو العامل الأساسي في تثبيت المركب، إذ يشكل Kaempferol ست روابط هيدروجينية قوية مع البقايا Ser311 و Arg315 و Leu313 و Lys156 و Ser241 وAsp307، وهو ما يعكس ألفة ارتباط جيدة واستقرارا معتبرا داخل الموقع الفعال. بالإضافة إلى ذلك، تساهم تفاعلات فان دير فالس مع Phe314 و His280وTyr158 في تعزيز ثبات المركب داخل الجيب البروتيني من خلال تجاذبات ضعيفة لكنها مهمة على مستوى التآزر البنيوي، كما تلعب التفاعلات الهيدروفوبية مع الأحماض الأمينية غير القطبية مثل Leu177 و Phe303 دورا حاسما في توجيه المركب داخل التجويف الكاره للماء، مما يدعم تموضعه الأمثل داخل الموقع النشط ويزيد من استقراره. ومن الناحية الميكانيكية، فقد أظهرت الدراسات الأدبية أن Kaempferol يثبط إنزيم α-glucosidase عبر آلية تثبيط مختلط (mixed-type) . حيث لم يلاحظ ارتباط مباشر مع الأحماض الأمينية التحفيزية ، مما يشير إلى أن تفاعله يتم غالبا داخل الجيب المحيط

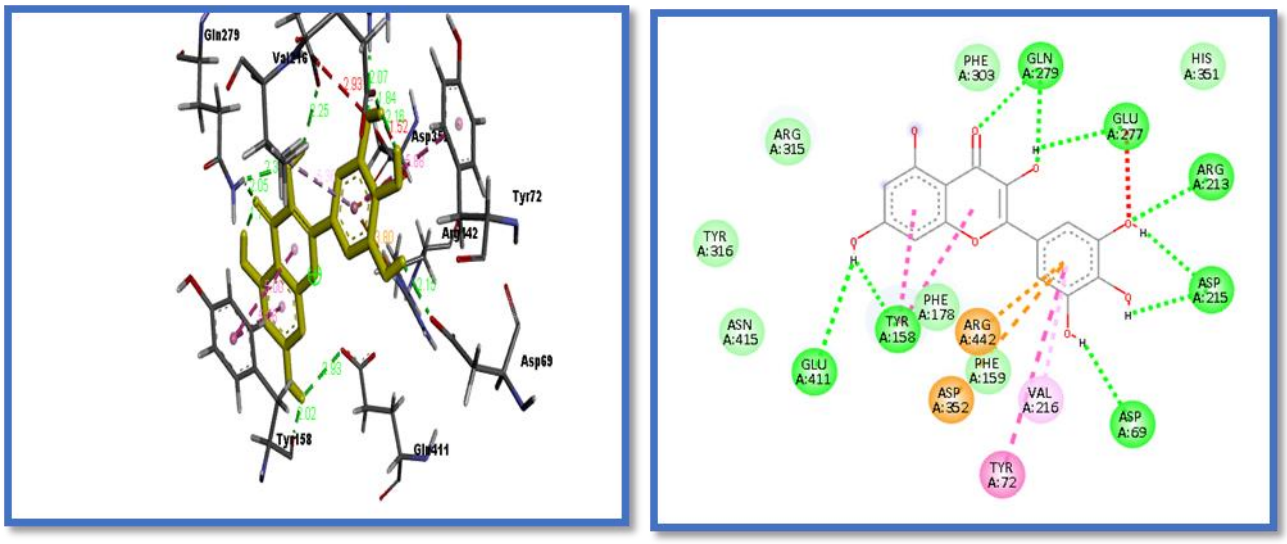
بالموقع الفعال وليس في المركز التحفيزي المباشر، وهو ما يدعم احتمال آلية تثبيط غير مباشرة أو مختلطة.



شكل 5: تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب **Kaempferol.**

- مركب **Myricetin:**

يظهر مركب Myricetin ارتباطا قويا ومستقرا داخل الجيب النشط لإنزيم، مما يعكس توافقا بنيويا وطاقويا جيدا مع الموقع الفعال. ويرجع هذا الاستقرار إلى شبكة كثيفة من التفاعلات غير التساهمية، حيث يكون سبع روابط هيدروجينية مع GLN279 و GLU277 و ARG213 و ASP215 و ASP69و TYR158وGLU411، وهو ما يدل على مساهمة قوية لهذه الروابط في تثبيت المركب داخل الجيب التحفيزي. كما يشارك المركب في تفاعلات فان دير فالس مع ARG315 و TYR316و ASN415و PHE303وHIS351، مما يدعم الاستقرار البنيوي العام عبر تجاذبات ضعيفة تعزز التوافق الفراغي داخل الموقع الرابط. إضافة إلى ذلك، تساهم التفاعلات الكارهة للماء والتآثرات π المختلفة، مثل π–π T-shaped مع TYR72 و π–alkyl مع VAL216 وPHE159، إلى جانب تفاعلات π–cation و π–anion مع ARG442 وASP352، في زيادة ثبات المركب وتوجيهه داخل الجيب النشط. ومن الناحية الميكانيكية، فإن تفاعل Myricetin مع الأحماض الأمينية التحفيزية الأساسية للإنزيم مثل Asp69 و Glu277 و Asp352 يشير إلى تموضعه بالقرب من المركز الفعال أو داخله، مما قد يعزز احتمالية تثبيط مباشر لنشاط الإنزيم. وعلى المستوى الآلي، تشير المعطيات الأدبية إلى أن نمط تثبيط Myricetin لإنزيم α-glucosidase لا يزال غير محسوم بشكل قاطع، حيث تم اقتراح عدة آليات مختلفة، مما يعكس تعدد طرق تفاعله وتعقيد سلوكه الارتباطي مع الإنزيمات المستهدفة.

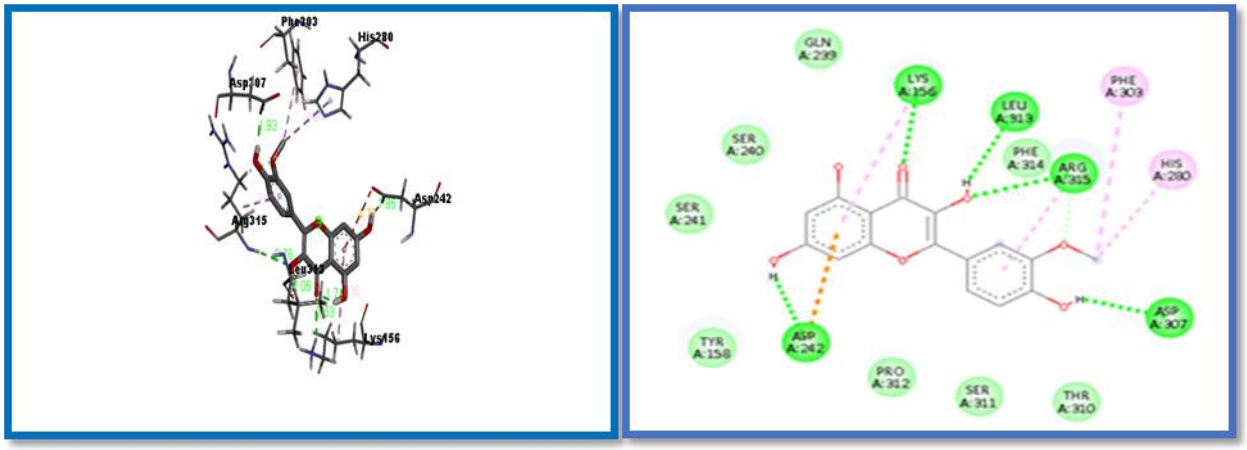


شكل 6: تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب **Myricetin**.

- مركب **Isorhamnetin** :

أظهر مركب Isorhamnetin قدرة جيدة على الارتباط ، حيث استقر داخل الفجوة الرئيسية للبروتين بفضل مجموعة متنوعة من التفاعلات غير التساهمية. فقد كون خمس روابط هيدروجينية مع البقايا Asp307 و Arg315و Lys156 وAsp242، بالإضافة إلى رابطة كربون–هيدروجين معPhe314 ، مما ساهم في تثبيت المركب داخل الموقع الرابط وتعزيز ألفته تجاه البروتين. كما أظهر المركب تفاعلات هيدروفوبية من نوع π– alkyl وπ–anion مع Asp242 و Phe303 و His280 وPhe314، وهي تفاعلات تلعب دورا مهما في تعزيز الاستقرار الفراغي للمعقد البروتيني–الليغاند. إضافة إلى ذلك، سجلت عدة تفاعلات فان دير فالس مع Gln239 و Ser240 و Ser241 و Tyr158 و Pro312 و Ser311 وThr310، مما وفر دعما إضافيا لاستقرار المركب داخل الجيب النشط.

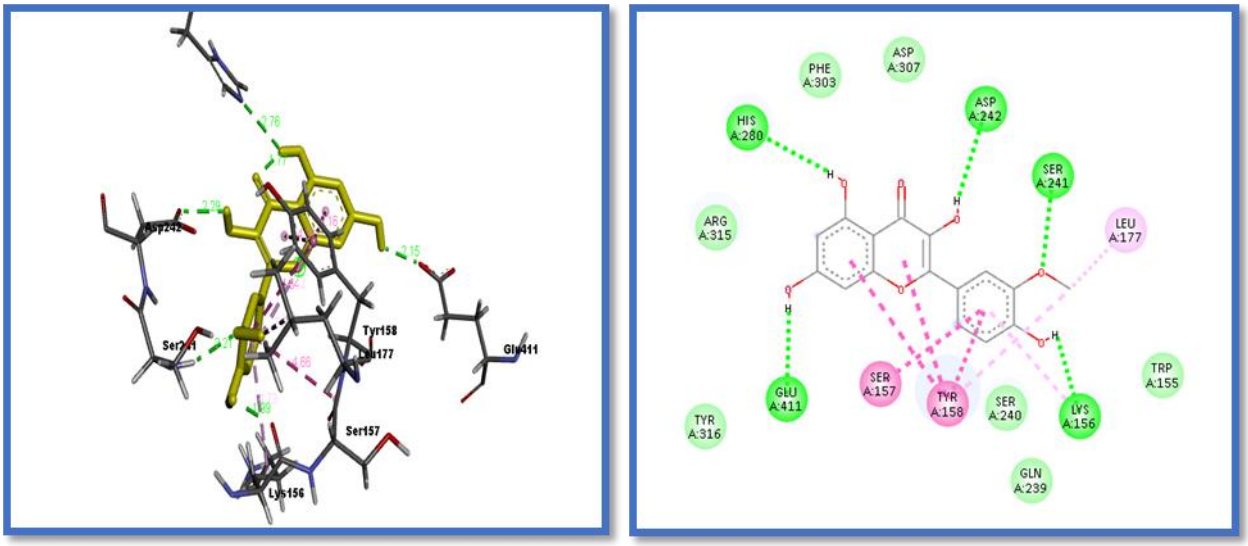
ومن الملاحظ أن Isorhamnetin لم يظهر تفاعلات مباشرة مع الأحماض الأمينية التحفيزية الأساسية للإنزيم مثل Asp69 و Glu277 وAsp352، مما يشير إلى أن ارتباطه يتم أساسا مع البقايا المحيطة بالموقع الفعال دون استهداف مباشر للمركز التحفيزي. وقد يدل ذلك على أن تأثيره المثبط، إن وجد، قد يرتبط بإعاقة ارتباط الركيزة أو بالتأثير على البنية الفراغية للموقع النشط أكثر من ارتباطه المباشر بالآلية التحفيزية للإنزيم.



شكل 7: تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب **Isorhamnetin**.

- مركب **Quercetin-3-methyel ether**:

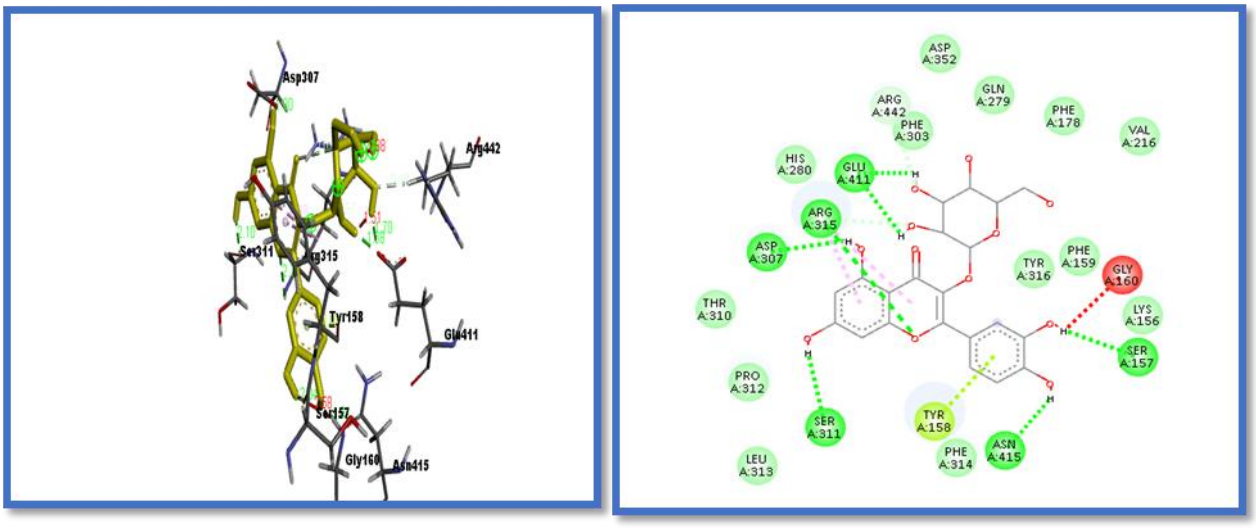
تموضع مركب Quercetin-3-methyl ether داخل الجيب الرابط مدعوما بمجموعة من التآثرات غير التساهمية التي ساهمت في استقرار المعقد البروتيني–الليغاند. فقد كون خمس روابط هيدروجينية مع البقايا HIS280 و ASP242 و SER241 و LYS156 و GLU411، بالإضافة إلى تفاعلات عطرية من نوع π–π مع TYR158 و Amide–π مع SER157، وهي تفاعلات تسهم في تحسين التوافق الفراغي للمركب داخل الموقع الرابط. كما دعمت تفاعلات فان دير فالس مع PHE303 و TRP155 و ARG315 و ASP307 و TYR316 و SER240 و GLN239 ثبات المركب داخل الجيب البروتيني. ورغم هذا التنوع في التفاعلات، لم يلاحظ ارتباط مباشر مع البقايا التحفيزية الرئيسة للإنزيم، مما قد يحد من قدرته على التأثير المباشر في الآلية التحفيزية. ويتوافق ذلك مع تسجيله أعلى قيمة لطاقة الارتباط بين المركبات المدروسة، الأمر الذي يشير إلى ألفة ارتباط أضعف نسبيا مقارنة بالمركبات الأخرى، على الرغم من استقراره داخل الموقع الرابط.



شكل 8: تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب **Quercetin-3-methyel ether**.

- مركب **Isoquercetin:**

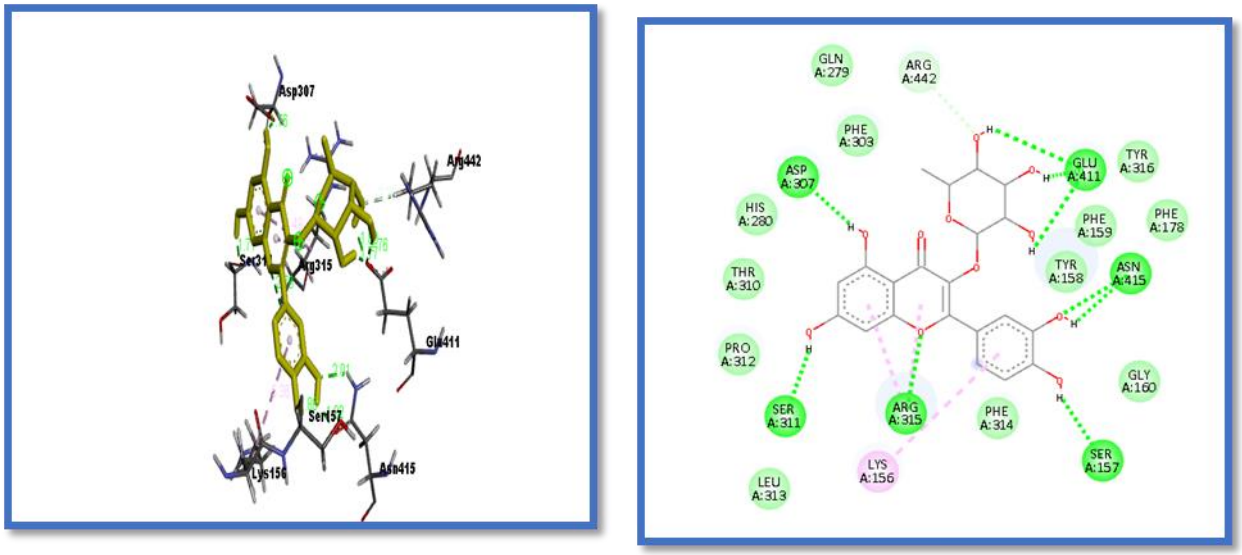
يظهر مركب Isoquercetin توافقا بنيويا جيدا مع الجيب الرابط للإنزيم المدروس ،حيث تدعم استقراره مجموعة من التآثرات غير التساهمية المتنوعة. فقد ساهمت الروابط الهيدروجينية المتشكلة مع GLU411 وARG315 وSER311 وASP307 وSER157 وASN415 في تعزيز تثبيت المركب داخل الموقع الرابط. كما أحاطت به عدة تفاعلات فان دير فالس شملت HIS280 وARG442 وPHE303 وGLN279 وPHE178 وVAL216 وTYR316 وPHE159 وLYS156 وPRO312 وLEU313 وTHR310، مما وفر بيئة ملائمة لاستقرار المعقد البروتيني–الليغاند. وإلى جانب ذلك، ساهمت التآثرات الهيدروفوبية من نوع π–alkyl مع TYR158 وPHE314، بالإضافة إلى تفاعلات π–lone pair، في تعزيز التوافق الفراغي والإلكتروني للمركب داخل الجيب النشط. ورغم غياب التفاعل المباشر مع البقايا التحفيزية الرئيسة للإنزيم، فإن كثافة التفاعلات المحيطة بالموقع الفعال تشير إلى قدرة المركب على التمركز بثبات داخل الجيب الرابط، وهو ما قد ينعكس على فعاليته التثبيطية من خلال التأثير على ارتباط الركيزة أو ديناميكية الموقع النشط.



شكل 9: تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب **Isoquercetin**.

- مركب **Quercitrin:**

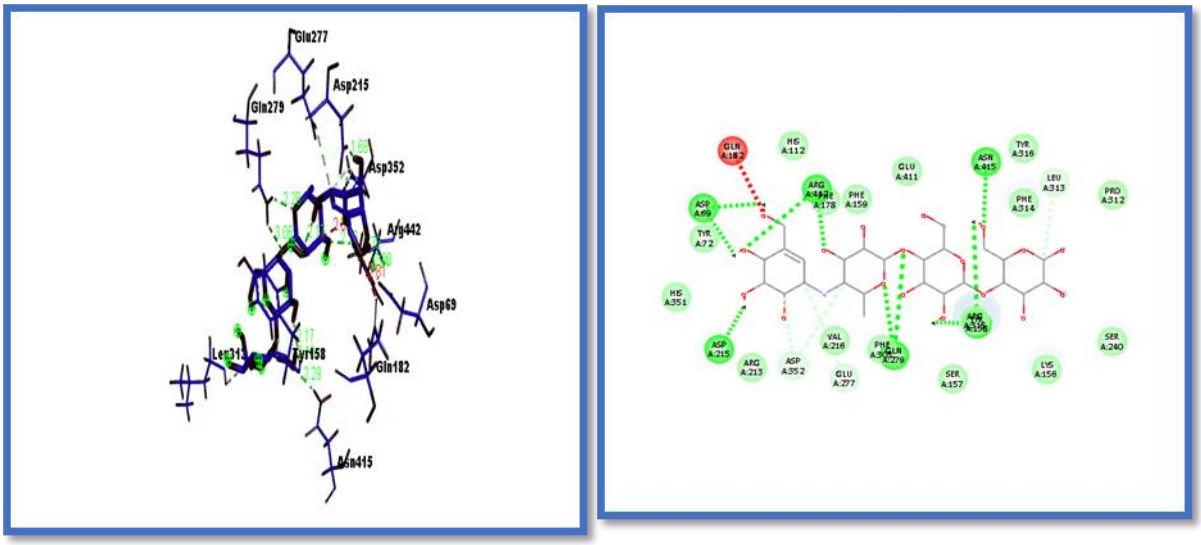
يتميز مركب Quercitrin بقدرة عالية على الاستقرار داخل الجيب الرابط للإنزيم، وهو ما ينعكس في تسجيله أقل قيمة لطاقة الارتباط بين المركبات المدروسة، مما يشير إلى ألفة ارتباط مرتفعة مع البروتين. ويرجع هذا السلوك بشكل رئيسي إلى شبكة كثيفة من الروابط الهيدروجينية المتشكلة مع البقايا GLU411 و ASN415 و SER157و ARG315 و ASP307 وSER311، والتي تلعب دورا أساسيا في تثبيت المركب داخل الموقع الرابط. كما ساهمت تفاعلات فان دير فالس مع HIS280 و THR310و PRO312و LEU313و PHE303 و TYR316و PHE178و PHE159و TYR158و GLY160 في تعزيز استقرار المعقد من خلال إحاطة المركب بعدد كبير من الاحماض الامينية . إضافة إلى ذلك، دعمت التفاعلات الهيدروفوبية مع PHE314 و LYS156 تموضع الأجزاء العطرية وغير القطبية للمركب داخل الجيب البروتيني. ورغم عدم تسجيل تفاعلات مباشرة مع الأحماض الأمينية التحفيزية الأساسية للإنزيم، فإن العدد الكبير من التآثرات غير التساهمية وقوة طاقة الارتباط المسجلة يعكسان قدرة ملحوظة على التمركز بثبات داخل الموقع الرابط. وتتوافق هذه النتائج مع ما ورد في الأدبيات، حيث وصف Quercitrin (Quercetin-3-rhamnoside) بأنه مثبط فعال لإنزيم α-glucosidase عبر آلية تثبيط مختلطة (mixed inhibition) ، وهو ما يدعم احتمالية تأثيره على نشاط الإنزيم من خلال التفاعل مع الموقع الرابط وإحداث تغيرات تؤثر في ارتباط الركيزة والنشاط التحفيزي [7] .



شكل 10: تموضع 3D و أنماط التفاعل لمركب Quercitrin.

- **مركب** Acarbose:

يظهر مركب Acarbose تموضعا مباشرا داخل الموقع الفعال، حيث يتداخل بشكل واضح مع البقايا التحفيزية الأساسية مثل Asp69 و Glu277 و Asp352، وهو ما يعكس ارتباطًا قريبا جدا من مركز النشاط الإنزيمي. ويشير هذا النمط من التفاعل إلى أن المركب لا يقتصر على الارتباط بالمناطق المحيطة، بل يمتد تأثيره إلى قلب الجيب التحفيزي، مما يؤدي إلى شغل الموقع الحيوي المخصص لارتباط الركيزة. وبناءا على هذا السلوك البنيوي، يمكن تفسير آلية عمل Acarbose على أنها تعتمد بشكل أساسي على المنافسة مع الركيزة الطبيعية على نفس الموقع الفعال، وهو ما يدعم تصنيفه كمثبط تنافسي قوي، قادر على تعطيل النشاط الإنزيمي من خلال إعاقة الوصول المباشر للركيزة إلى المركز التحفيزي



شكل 11: تموضع 3D وانماط التفاعل لمركب Acarbose.

2. الحسابات الكمومية والتحسين البنيوي (Quantum Chemical Calculations).

أجريت الحسابات الكمومية للمركبات الفلافونويدية باستعمال برنامج Gaussian للحصول على البنى الجزيئية الأكثر استقرارا ودراسة خصائصها الإلكترونية. وشملت هذه الدراسة تحسين الهندسة الجزيئية وحساب طاقات HOMO وLUMO والفجوة الطاقوية والطاقة الكلية.

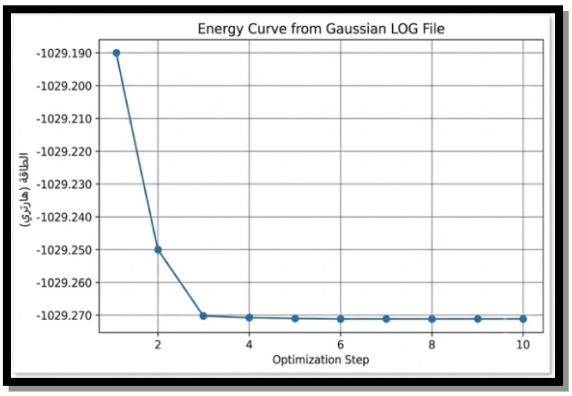
1.2. الهندسة الجزيئة و تحليل الطاقة الكلية للمركبات

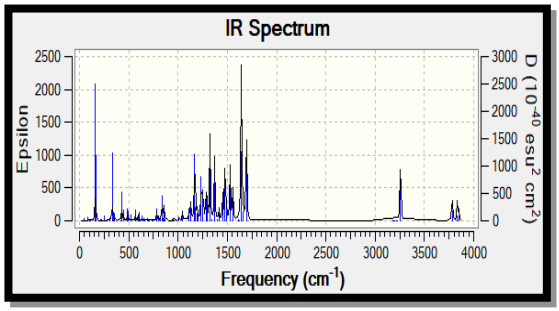
توضح الاشكال الموالية منحنيات تقارب الطاقة خلال خطوات التحسين الهندسي (Geometry optimization حيث لوحظ انخفاض تدريجي في طاقة المركبات إلى أن استقرت عند قيمة دنيا مما يدل على الوصول إلى البنية الأكثر استقرارا حراريا وهندسيا (Stable optimized structure). وقد أظهرت كل المركبات سلوكا مشابها من حيث تقارب الطاقة، مما يؤكد موثوقية الحسابات الكمومية المعتمدة.

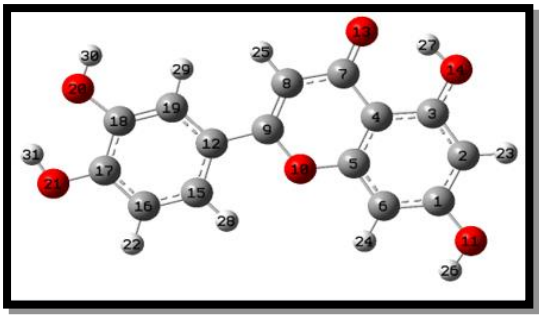
كما يظهر طيف IR للمركبات المدروسة وجود قمم مميزة تشير إلى وجود مجموعات وظيفية أساسية مثل OH، وروابط C–O وC=C العطرية، مما يؤكد الطبيعة الفينولية للمركب. بالإضافة إلى ذلك، فإن تعدد القمم في منطقة البصمة (Fingerprint region) يعكس التعقيد البنيوي للمركب وتنوع الاهتزازات الداخلية.

- **مركب** Luteolin :

وصول إلى حالة الاستقرار الأدنى المطلق (Global Minimum). حيث أظهرت منحنيات الطاقة مسارا حسابيا مثاليا مع هبوط حاد وثبات أفقي تام عند قيم طاقة سالبة عميقة تؤكد الاستقرار البنيوي الفائق للمركب عند طاقة **E≈−1029.265 Hartree**

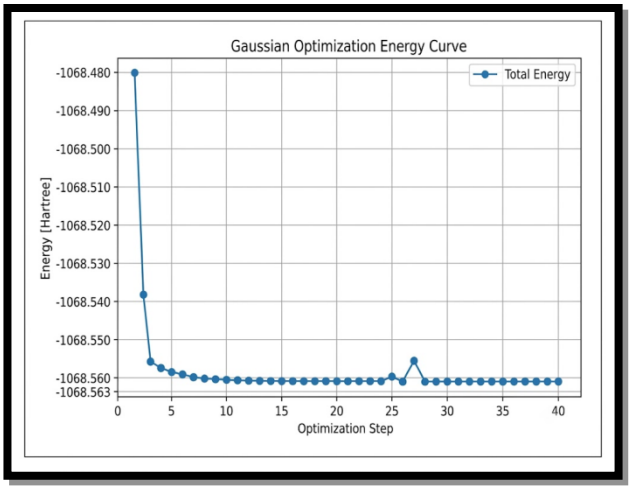




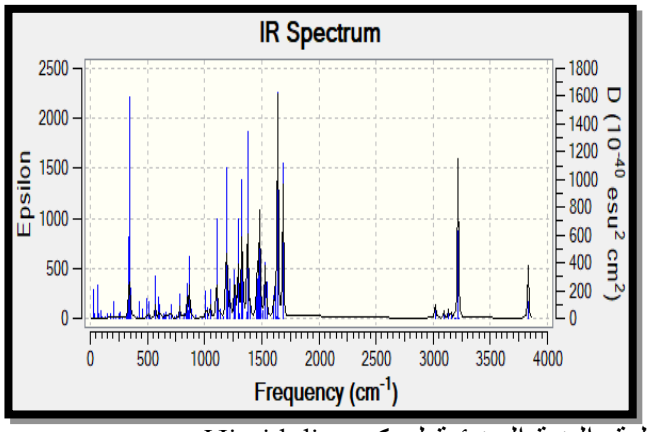


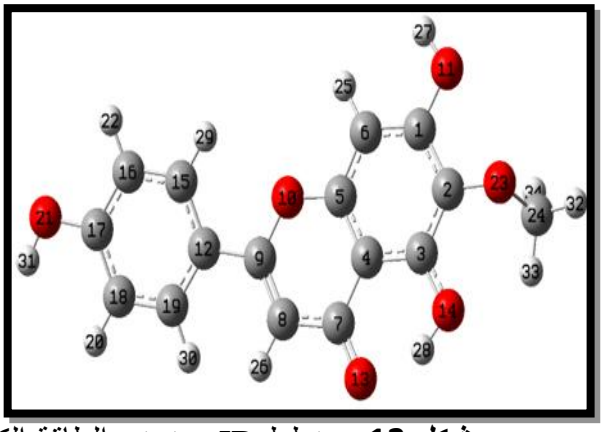
شكل 12: مخطط IR ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية مركبLuteolin.

- مركب Hispidulin :



التحسين ناجح وممتاز جدا. القفزة التي حدثت هي سلوك طبيعي في خوارزميات التحسين الرياضي، وتدل على أن البرنامج لم يقبل بأول شكل شبه مستقر، بل استمر في المناورة حتى عثر على الشكل الهندسي الحقيقي ذي الطاقة الأقل (Global Minimum) عند الخطوة

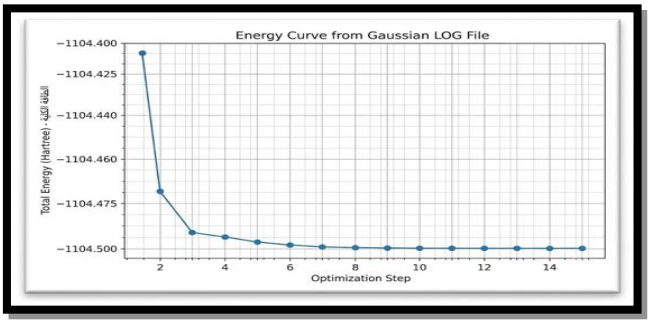


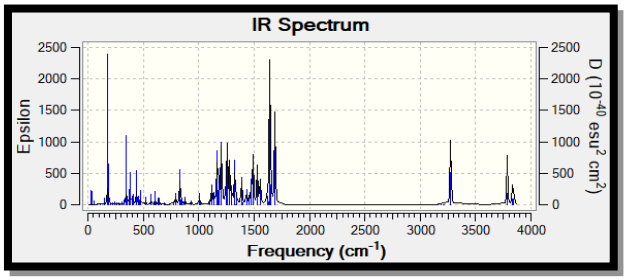


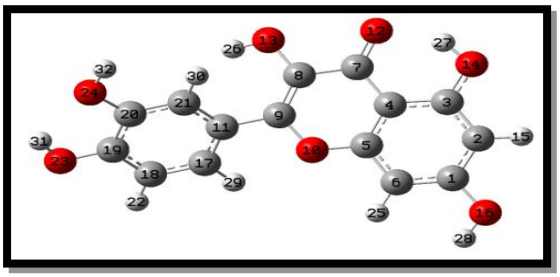
شكل 13. مخطط **IR** ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية لمركب Hispidulin.

- **مركب Quercetin**:

انخفاض حاد ومباشرا في الطاقة، وهو ما يعكس تخلص الجزيء السريع من قوى التنافر أو الأبعاد غير المتناسقة التي بدأ بها في الهيكل الأولي **(E=−1104.41656832Hartree)**



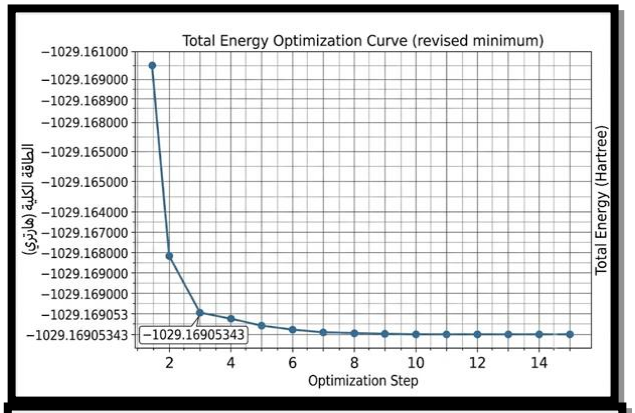


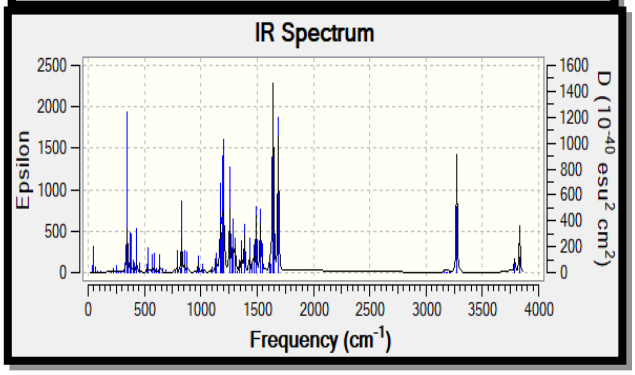


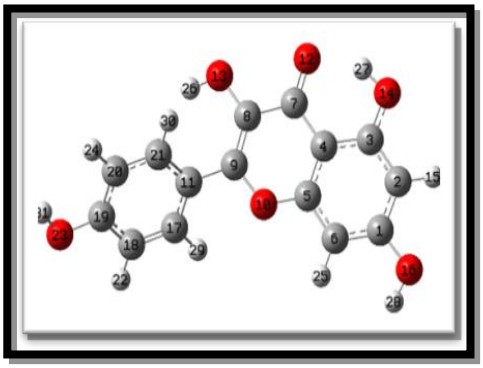
شكل 14: مخطط IR ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية لمركب Quercetin.

- مركب Kaempferol:

هبوط حاد وسريع جدا بين الخطوتين 1 و 2، ثم انحناء سلس عند الخطوة 3، يليه استقرار أفقي تام ومثالي ممتد من الخطوة 7 حتى الخطوة 15، مما يعني نجاحا كاملا وثباتا كيميائيا مطلقا للبنية الهندسية للجزيء. **E=−1029.16905343 Hartree**



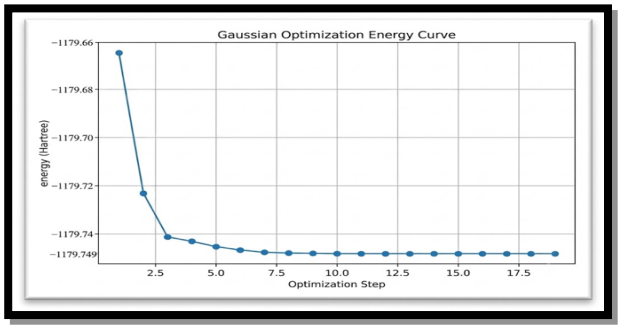


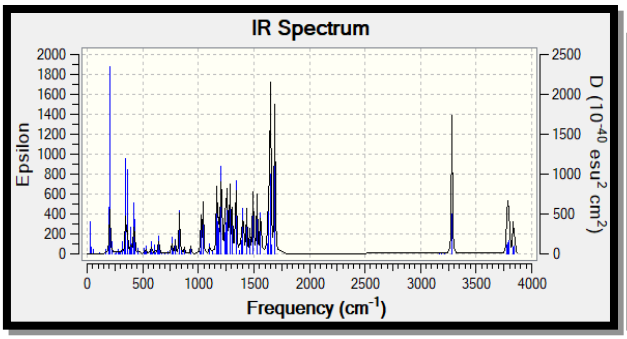


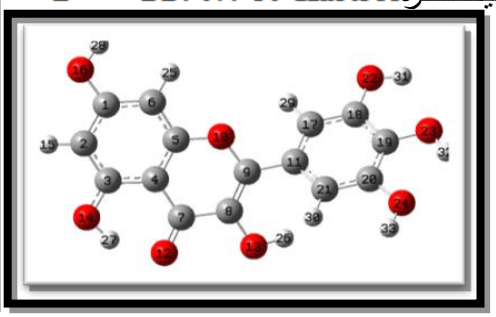
شكل 15: مخطط **IR** ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية Kaempferol.

- مركب **Myricetin** :

انخفاض سريع في الطاقة خلال المراحل الأولى نتيجة إعادة ترتيب البنية الجزيئية، ثم انخفاض تدريجي مع الضبط الدقيق للهندسة الفراغية. واستقرار الطاقة بشكل كامل خلال الخطوات الأخيرة $E \approx -1179.749$ **Hartree**





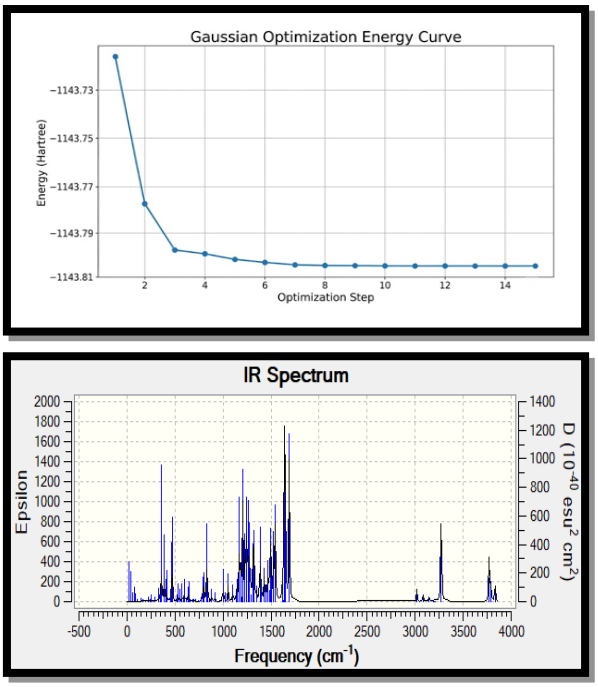


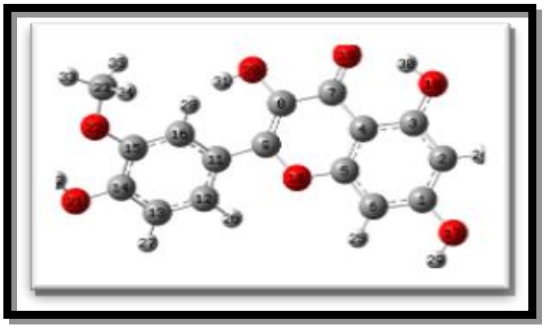
شكل 16 : مخطط IR ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية لمركب **Myricetin**.

- مركب **Isorhamnetin**

يظهر المنحنى نمط تقارب تدريجي سلس، حيث انخفضت الطاقة بسرعة في البداية نتيجة تصحيح البنية الأولية، ثم استمرت بالانخفاض تدريجيا مع تحسين الترتيب الفراغي للجزيء

E=1143.8011

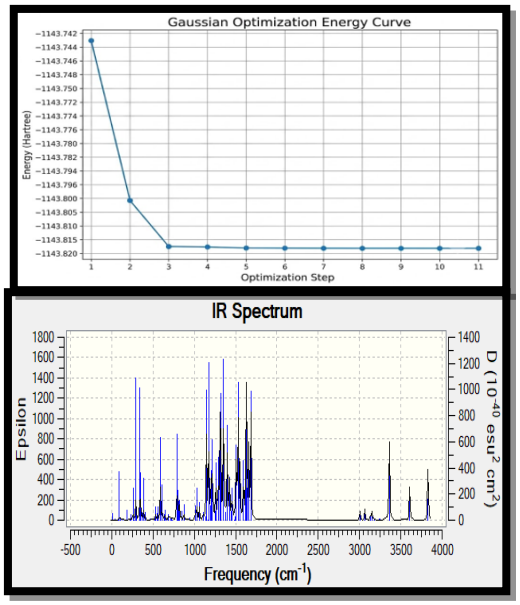


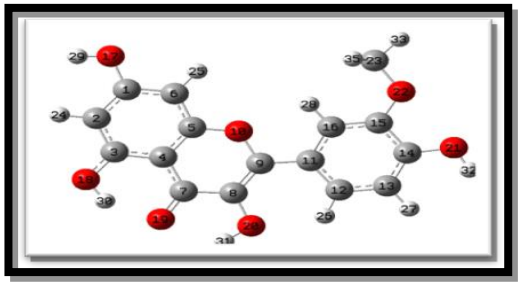


شكل 17: مخطط IR ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية للمركب **Isorhamnetin** .

- مركب **Quercetin-3-methyel ether:**

انخفاضا حاد للطاقة في بداية عملية التحسين، مما يدل على أن البنية الابتدائية للجزيء كانت بعيدة عن حالة الاستقرار. بعد الخطوتين الأوليين يبدأ الانخفاض بالتباطؤ تدريجيا حتى تصل الطاقة إلى قيمة



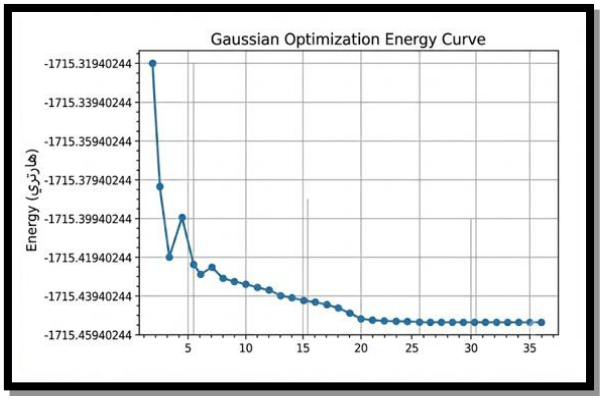


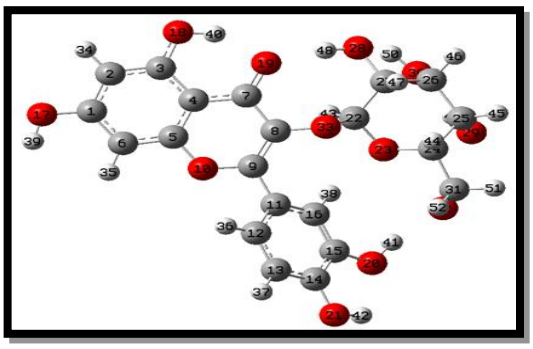
شكل 18 : مخطط IR ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية للمركب **Quercetin-3-methyel ether**

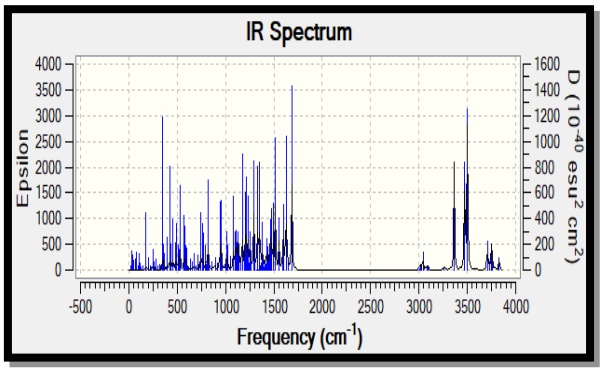
- مركب **Isoquercetin**:

اظهر المنحنى سلوكا يتميز باضطرابات أولية ناتجة عن إعادة ترتيب البنية الجزيئية وتجاوز حواجز طاقوية موضعية، تلتها مرحلة من الانخفاض التدريجي المنتظم للطاقة مع التحسين الدقيق للهندسة الجزيئية. واخيرا الاستقرار الكامل للطاقة:

E=−1715.31940244 Hartree





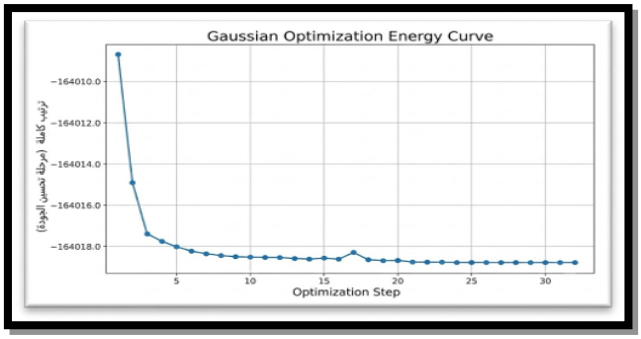


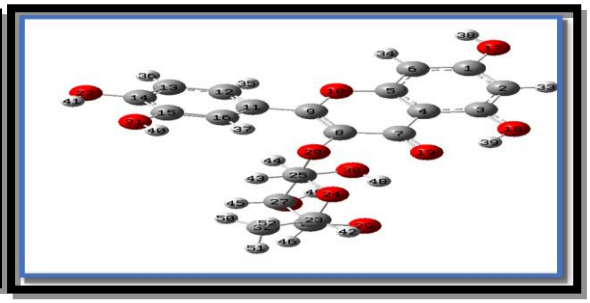
شكل 19 : مخطط IR ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية للمركب **Isoquercetin**

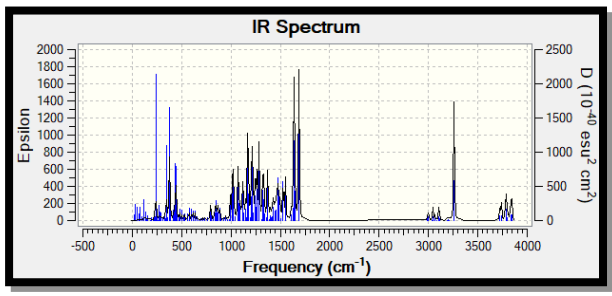
- مركب **Quercitrin** :

انخفاض الطاقة الكلية بصورة ملحوظة خلال المراحل الأولى نتيجة إزالة الإجهاد الفراغي وإعادة ترتيب البنية الجزيئية. أما الارتفاع الطفيف المؤقت فيمثل انتقالا طبيعيا عبر حاجز طاقوي لتجنب الوقوع في حد طاقة أدنى محلي

E=−1640.1879 Hartree







شكل 20: مخطط **IR** ومنحنى الطاقة الكلية والبنية الجزيئية للمركب **Quercitrin**

2.2. الخصائص الحسابية لنظرية دالة الكثافة (DFT) للمثبطات المدروسة:

تعد دراسة طاقات المدارات الجزيئية الحدودية والمعايير المشتقة منها ذات أهمية كبيرة في تقييم النشاط الكيميائي والفعالية التثبيطية للمركبات. وقد تم في الجدول الموالي حساب مجموعة من المؤشرات الكمومية المهمة، والمتمثلة في: الفرق الطاقوي (**ΔE** أو **EGap**)، الكمون الكيميائي (**μ**)، الكهرسالبية (**χ**)، الصلابة الكيميائية (**η**)، الليونة (**S**)، ومؤشر الإلكتروفيلية (**ω**).

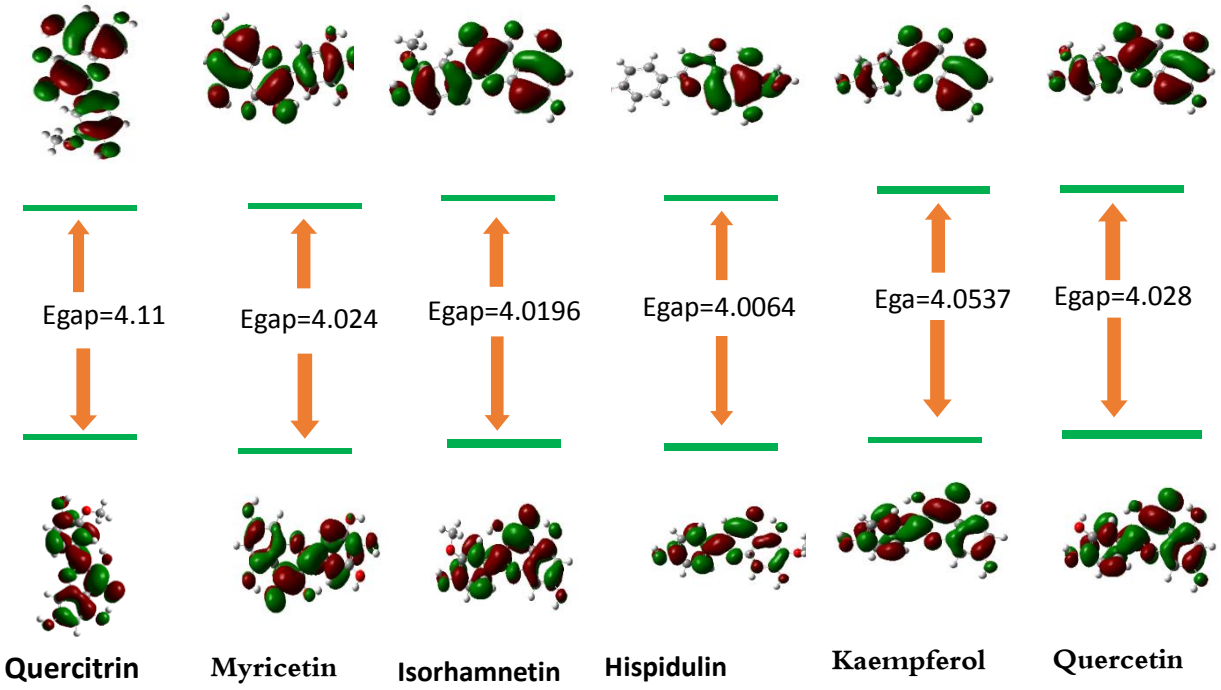
جدول 3. قيم المعايير الكمومية للمثبطات المدروسة.

$\omega(ev)$	$\sigma(ev^{-1})$	η(ev)	χ (ev)	μ (ev)	Egap (ev)	E_{LUMO} (ev)	E_{HOMO} (ev)	المعايير الكمومية
4.5509	0.4891	2.0443	4.3163	4.3163	4.0886	-2.272	-6.3606	**Luteolin**
4.3753	0.4992	2.0032	4.1868	4.1868	4.0064	-2.1836	-6.1900	**Hispidulin**
4.2516	0.4964	2.0143	4.1386	4.1386	4.0287	-2.1243	-6.1530	**Quercetin**
4.1717	0.4933	2.0268	4.1122	4.1122	4.0537	-2.0854	-6.1391	**Kaempferol**
4.228	0.4977	2.012	4.125	4.125	4.024	-2.1132	-6.1372	**Myricetin7**
4.127	0.4975	2.009	4.0721	4.0721	4.019	-2.0623	-6.0820	**Isorhamnetin**
4.549	0.557	1.7947	4.0412	4.0412	3.5894	-2.2465	-5.8359	**Quercetin-3-methyel ether**
4.787	0.527	1.895	4.259	4.259	3.7906	-2.3643	-6.1549	**Isoquercetin**
4.2469	0.4866	2.055	4.1279	4.1779	4.11	-2.0729	-6.1829	**Quercitrin**

أظهرت الحسابات الكمومية أن جميع مركبات الفلافونويدات المدروسة تمتلك قيم فجوة طاقوية (Egap) متقاربة نسبيا، حيث تراوحت بين 3.5894 eV و4.11 ويشير هذا التقارب إلى تشابه في الخصائص الإلكترونية والتفاعلية الكيميائية لهذه المركبات، مع وجود فروق طفيفة فقط في قدرتها على انتقال الإلكترونات. وقد سجل مركب Quercetin-3-methyl ether أصغر قيمة لفجوة الطاقة وأعلى قيمة للنعومة (σ = 0.557 eV^{-1})، مما يدل على تفاعلية إلكترونية أعلى نسبيا مقارنة ببقية المركبات.

وبالنظر إلى التقارب الواضح في قيم Egap بين معظم المركبات، فإن الفروق المسجلة في طاقات الارتباط لا يمكن تفسيرها بالخصائص الإلكترونية وحدها. فالفجوات الطاقوية متشابهة إلى حد كبير ولا تظهر اختلافات كبيرة تسمح بتوقع فروق واضحة في سلوك الارتباط. لذلك، يبدو أن عوامل أخرى، مثل الترتيب الفراغي للمركبات داخل الموقع النشط، وعدد وطبيعة المجموعات الوظيفية، وإمكانية تكوين الروابط الهيدروجينية والتآثرات غير التساهمية، تلعب دورا أكثر أهمية في تحديد قوة الارتباط.

كما أن المركبات التي أظهرت أفضل طاقات إرساء كانت من بين المركبات التي تمتلك فجوة طاقوية (E_{Gap}) متوسطة القيمة شكل(21) وتعكس هذه الفجوة توازنا بين الاستقرار الإلكتروني والتفاعلية الكيميائية، وهو أمر محبذ في العديد من التطبيقات الدوائية، إذ إن الفجوة الصغيرة جدا قد تجعل الجزيء شديد التفاعل وأقل استقرارا، في حين أن الفجوة الكبيرة جدا قد تقلل من قدرته على التفاعل مع الهدف البيولوجي. لذلك، فإن الفجوة المتوسطة توفر توازنا مناسبا بين الاستقرار والقدرة على تكوين تفاعلات فعالة مع الموقع النشط للبروتين، مما قد يساهم في تعزيز النشاط الحيوي للمركب.

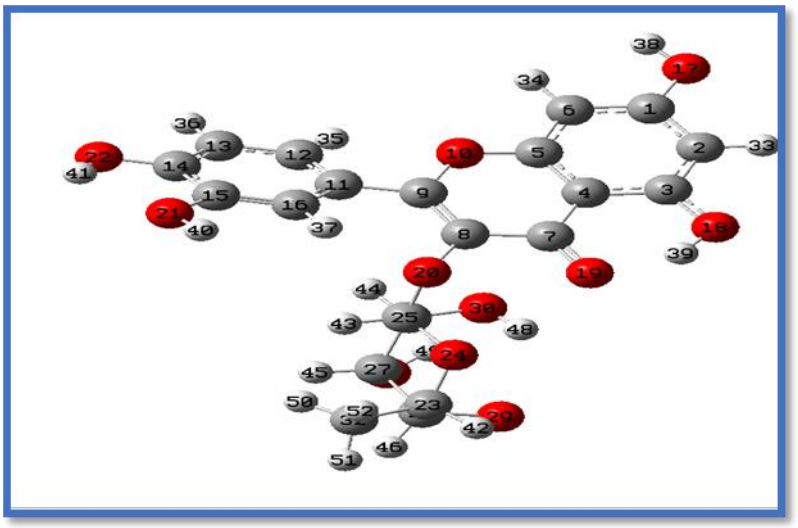


شكل 21: الفرق الطاقوي (E_{Gap}) للمركبات الموضحة.

كما يلاحظ أن المركبات السكرية مثل Quercitrin و Isoquercetin أظهرت أداء جيد نسبيا في الارتباط، وهو ما قد يرجع إلى احتوائها على عدد أكبر من المجموعات القادرة على التفاعل مع الأحماض الأمينية للموقع النشط. وعليه، فإن نتائج الدراسة تشير إلى أن الخصائص الإلكترونية المستخلصة من حسابات DFT تدعم فهم التفاعلية العامة للمركبات، في حين تعكس نتائج الـDocking بصورة أوضح مدى ملاءمة البنية الجزيئية للمركب للارتباط بالمستقبل الحيوي.

3.2.دراسة بنيوية لمركب Quercetrin:

بناءا على نتائج محاكاة الارتباط الجزيئي (**molecular docking**)، تم اختيار مركب **Quercetrin** لإجراء الدراسة البنيوية التفصيلية، نظرا لكونه أظهر أقل طاقة ارتباط مقارنة ببقية المركبات المدروسة، مما يدل على استقراره العالي داخل الموقع الفعال للبروتين المستهدف، حيث تم التركيز على تحليل بنيته الجزيئية من خلال دراسة أطوال الروابط، الزوايا، وزوايا الالتواء بهدف تقييم استقراره البنيوي وعلاقته بالنشاط الحيوي.



شكل22: البنية الهندسية المحسنة لمركب Quercitrin.

3.2.1. تحليل أطوال الروابط (Bond Lengths Analysis)

اعتمادا على البنية المحسنة لمركب الكويرسيترين (Quercitrin) المبينة في الشكل (22) والبيانات المدرجة في الجدول (4)، أظهرت أطوال الروابط توافقا جيدا مع الطبيعة الكيميائية للمركب. فقد تراوحت أطوال الروابط الكربونية داخل الحلقات العطرية بين 1.38 و1.43 Å، كما هو الحال في الروابط (1.3969 Å) R1، (1.3965 Å) R2، (1.3886 Å) R4، (1.3989 Å) R8، (1.3894 Å) R10 ، و(1.3906 Å) R23. وتشير هذه القيم إلى وجود نظام إلكتروني مترافق غني بإلكترونات π، مما يعزز ظاهرة الرنين وعدم تمركز الشحنة الإلكترونية داخل النواة الفلافونويدية ويمنح الجزيء استقرارا بنيويا مرتفعا.

كما أظهرت الروابط بين الكربون والأكسجين قيما تراوحت بين 1.36 و1.47°A، مثل (1.3617 Å) R3، R11 (1.3655 A°)، (1.3652 Å) R15، (1.3653 Å) R17، و(1.4723 Å) R18، وهي قيم تتوافق مع الروابط الموجودة في مجموعات الهيدروكسيل والروابط الإيثرية المشاركة في الترافق الإلكتروني.

ويلاحظ أن الرابطة R14 (C7=O19) سجلت أقصر طول في الجزيء بقيمة 1.2433 Å ، وهو ما يؤكد الطبيعة المزدوجة لرابطة الكربونيل وارتفاع كثافتها الإلكترونية مقارنة ببقية الروابط.

أما الروابط المرتبطة بذرات الهيدروجين فقد أظهرت القيم المتوقعة، حيث تراوحت روابط C–H بين 1.08 و1.10 Å مثل R5 وR12 وR22 وR24 وR29، في حين تراوحت روابط O–H بين 0.96 و0.99 A° كما في R30 وR31 وR34 وR35 وR51 وR52 وR53، مما يؤكد صحة البنية المحسوبة واستقرارها الهندسي.

وبالانتقال إلى الجزء السكري (الرامنوز) ، لوحظت أطوال أكبر نسبيا للروابط الأحادية مثل R37 (1.5358 Å) ، R38 (1.5321 Å)، R41 (1.5321 Å)، R43 (1.5435 Å)، وR46 (1.5466 Å). وتعكس هذه القيم الطبيعة المرنة للوحدة السكرية والرابطة الجليكوسيدية التي تربطها بالنواة الفلافونويدية، مما يسمح بحدوث دوران نسبي بين أجزاء الجزيء المختلفة ويسهم في تحديد شكله الفراغي ثلاثي الأبعاد.

بصورة عامة، تؤكد نتائج أطوال الروابط أن مركب Quercitrin يتميز ببنية مستقرة تجمع بين نظام عطري مترافق، ومجموعة كربونيل فعالة، وعدة مجموعات هيدروكسيلية، ووحدة سكرية مرنة، وهي خصائص بنيوية تلعب دورا مهما في سلوكه الكيميائي وتفاعلاته البيولوجية المحتملة.

جدول 4: . أطوال الروابط المحسوبة (Å) لمركب الكويرسيترين بعد تحسين البنية الهندسية.

الرمز	التعريف	القيمة	الرمز	التعريف	القيمة	الرمز	التعريف	القيمة	الرمز	التعريف	القيمة
R1	R(1,2)	1.3969	**R16**	R(8,20)	1.3746	**R31**	R(18,39)	0.9923	**R46**	R(27,28)	1.5466
R2	R(1,6)	1.3965	**R17**	R(9,10)	1.3653	**R32**	R(19,39)	1.7000	**R47**	R(27,31)	1.4227
R3	R(1,17)	1.3617	**R18**	R(9,11)	1.4723	**R33**	R(20,25)	1.4183	**R48**	R(27,45)	1.0949
R4	R(2,3)	1.3886	**R19**	R(11,12)	1.4027	**R34**	R(21,40)	0.9626	**R49**	R(28,29)	1.4273
R5	R(2,33)	1.0816	**R20**	R(11,16)	1.4064	**R35**	R(22,41)	0.9667	**R50**	R(28,46)	1.0978
R6	R(3,4)	1.4256	**R21**	R(12,13)	1.3903	**R36**	R(23,24)	1.4402	**R51**	R(29,47)	0.9650
R7	R(3,18)	1.3382	**R22**	R(12,35)	1.0816	**R37**	R(23,28)	1.5358	**R52**	R(30,48)	0.9706
R8	R(4,5)	1.3989	**R23**	R(13,14)	1.3906	**R38**	R(23,32)	1.5321	**R53**	R(31,49)	0.9686
R9	R(4,7)	1.4501	**R24**	R(13,36)	1.0831	**R39**	R(23,42)	1.0909	**R54**	R(32,50)	1.0929
R10	R(5,6)	1.3894	**R25**	R(14,15)	1.4035	**R40**	R(24,25)	1.4081	**R55**	R(32,51)	1.0930
R11	R(5,10)	1.3655	**R26**	R(14,22)	1.3577	**R41**	R(25,26)	1.5321	**R56**	R(32,52)	1.0918
R12	R(6,34)	1.0832	**R27**	R(15,16)	1.3837	**R42**	R(25,43)	1.0986			
R13	R(7,8)	1.4610	**R28**	R(15,21)	1.3769	**R43**	R(26,27)	1.5435			
R14	R(7,19)	1.2433	**R29**	R(16,37)	1.0826	**R44**	R(26,30)	1.4193			
R15	R(8,9)	1.3652	**R30**	R(17,38)	0.9632	**R45**	R(26,44)	1.0936			

3.2.2. تحليل زوايا الروابط (Bond Angle Analysis)

أظهرت نتائج زوايا الروابط المحسوبة لمركب Quercitrin (جدول) أن معظم الزوايا داخل النواة الفلافونويدية تقع بالقرب من 120°، وهي قيمة مميزة للذرات المهجنة sp^2 الموجودة في الأنظمة العطرية والمترافقة. فعلى سبيل المثال، بلغت الزوايا A1 وA3 وA4 وA7 وA13 وA32 وA41 قيما تراوحت بين119° و122°، مما يؤكد الطبيعة المستوية نسبيا للحلقات العطرية واستقرار النظام الإلكتروني المترافق داخل الجزيء.

كما لوحظت بعض الانحرافات عن القيمة المثالية 120° نتيجة تأثير المجموعات الوظيفية المرتبطة بالحلقات العطرية. ومن أبرزها الزاوية A26 (8,9,11) = 127.54°، وهي أكبر زاوية مسجلة في الجزيء، ويرجع اتساعها إلى تأثير التنافر الإلكتروني الناتج عن ارتباط ذرة الكربون 9 بذرات أكسجين ومجموعات وظيفية مجاورة، مما يؤدي إلى إعادة توزيع الكثافة الإلكترونية حول هذه المنطقة.

أما عند ذرة الكربونيل في الحلقة الوسطى، فقد سجلت الزوايا A20 = 122.26° و A21 = 122.57°، وهي قيم تتوافق مع الطبيعة المستوية لمجموعة الكربونيل وتأثير الرنين الممتد عبر النواة الفلافونويدية.

في الجزء السكري (الرامنوز)، تراوحت معظم الزوايا بين 103° و114°، كما في الزوايا A52–A91، وهي قيم نموذجية للذرات المهجنة sp^3. ويعكس ذلك البنية غير المستوية للوحدة السكرية واعتمادها على ترتيب فراغي ثلاثي الأبعاد يسمح بدرجة من المرونة التوافقية. ومن بين هذه الزوايا، سجلت الزاوية A54 = 103.19° أصغر قيمة، في حين بلغت الزاوية A60 = 116.75° إحدى أكبر القيم داخل الجزء السكري، مما يدل على وجود تشوهات طفيفة ناتجة عن تأثير المجموعات الهيدروكسيلية والرابطة الغليكوسيدية.

الجدول5: زوايا الروابط المحسوبة (°) لمركب الكويرسيترين بعد تحسين البنية الهندسية.

الرمز	التعريف	القيمة	الرمز	التعريف	القيمة
A1	A(2,1,6)	121.8971	**A47**	A(1,17,38)	110.0456
A2	A(2,1,17)	116.4882	**A48**	A(3,18,39)	106.9249
A3	A(6,1,17)	121.6145	**A49**	A(8,20,25)	123.3431
A4	A(1,2,3)	119.5649	**A50**	A(15,21,40)	110.7031
A5	A(1,2,33)	120.2318	**A51**	A(14,22,41)	108.6251
A6	A(3,2,33)	120.2032	**A52**	A(24,23,28)	110.9866
A7	A(2,3,4)	120.1361	**A53**	A(24,23,32)	112.8049
A8	A(2,3,18)	119.5525	**A54**	A(24,23,42)	103.1859
A9	A(4,3,18)	120.3113	**A55**	A(28,23,32)	113.6157
A10	A(3,4,5)	118.0649	**A56**	A(28,23,42)	106.7567
A11	A(3,4,7)	121.4779	**A57**	A(32,23,42)	108.7510
A12	A(5,4,7)	120.4483	**A58**	A(23,24,25)	114.1831
A13	A(4,5,6)	122.6242	**A59**	A(20,25,24)	107.2961
A14	A(4,5,10)	120.5520	**A60**	A(20,25,26)	116.7481
A15	A(6,5,10)	116.8196	**A61**	A(20,25,43)	104.4883
A16	A(1,6,5)	117.7126	**A62**	A(24,25,26)	110.1819
A17	A(1,6,34)	122.1759	**A63**	A(24,25,43)	110.0096
A18	A(5,6,34)	120.1100	**A64**	A(26,25,43)	107.8932
A19	A(4,7,8)	115.1672	**A65**	A(25,26,27)	108.0922
A20	A(4,7,19)	122.2622	**A66**	A(25,26,30)	113.8396
A21	A(8,7,19)	122.5692	**A67**	A(25,26,44)	109.7183
A22	A(7,8,9)	121.2408	**A68**	A(27,26,30)	110.0967
A23	A(7,8,20)	119.2709	**A69**	A(27,26,44)	109.0974
A24	A(9,8,20)	119.2095	**A70**	A(30,26,44)	105.9181
A25	A(8,9,10)	121.0559	**A71**	A(26,27,28)	111.8882
A26	A(8,9,11)	127.5447	**A72**	A(26,27,31)	109.7861
A27	A(10,9,11)	111.3967	**A73**	A(26,27,45)	109.1224
A28	A(5,10,9)	121.4726	**A74**	A(28,27,31)	110.0711
A29	A(9,11,12)	119.8633	**A75**	A(28,27,45)	108.8191
A30	A(9,11,16)	121.4483	**A76**	A(31,27,45)	107.0215
A31	A(12,11,16)	118.6683	**A77**	A(23,28,27)	112.3452
A32	A(11,12,13)	120.8554	**A78**	A(23,28,29)	106.9548

A33	A(11,12,35)	119.6146	**A79**	A(23,28,46)	108.8828
A34	A(13,12,35)	119.5297	**A80**	A(27,28,29)	110.6787
A35	A(12,13,14)	120.2813	**A81**	A(27,28,46)	108.4368
A36	A(12,13,36)	121.0755	**A82**	A(29,28,46)	109.5009
A37	A(14,13,36)	118.6426	**A83**	A(28,29,47)	107.1202
A38	A(13,14,15)	119.1332	**A84**	A(26,30,48)	108.2930
A39	A(13,14,22)	120.0833	**A85**	A(27,31,49)	106.2787
A40	A(15,14,22)	120.7830	**A86**	A(23,32,50)	113.6348
A41	A(14,15,16)	120.8789	**A87**	A(23,32,51)	109.6385
A42	A(14,15,21)	114.9389	**A88**	A(23,32,52)	109.4976
A43	A(16,15,21)	124.1822	**A89**	A(50,32,51)	107.4183
A44	A(11,16,15)	120.1744	**A90**	A(50,32,52)	108.3520
A45	A(11,16,37)	119.9647	**A91**	A(51,32,52)	108.1423
A46	A(15,16,37)	119.8555			

3.2.3. تحليل زوايا الالتواء (Dihedral angles)

يمثل الجدول زوايا الالتواء (Dihedral angles) في الجزيء، والتي تعكس الترتيب الفراغي للذرات حول الروابط الكيميائية. تُظهر القيم القريبة من 0° أو 180° أن بعض أجزاء الجزيء تتخذ وضعيات مستقرة ومسطّحة (planar أو anti) ، بينما تشير القيم المتوسطة (حوالي ±60°) إلى وجود وضعيات ملتوية (gauche)ناتجة عن دوران جزئي حول الروابط. كما أن تواجد قيم موجبة وسالبة يعكس تنوعًا في الترتيب الفراغي وحرية نسبية في الحركة الدورانية لبعض أجزاء الجزيء. وبشكل عام، يدل ذلك على أن الجزيء يحتوي على مناطق أكثر استقرارًا وأخرى أكثر مرونة، مما يؤثر على سلوكه البنيوي والديناميكي.

جدول 6: زوايا الالتواء (**Dihedral Angles**) وترتيب الذرات في الجزيء.

الرمز	التعريف	القيمة	الرمز	التعريف	القيمة
D1	D(6,1,2,3)	0.0807	**D72**	D(15,14,22,41)	1.2511
D2	D(6,1,2,33)	179.9432	**D73**	D(14,15,16,11)	0.5948
D3	D(17,1,2,3)	179.9597	**D74**	D(14,15,16,37)	179.7535
D4	D(17,1,2,33)	-0.1778	**D75**	D(21,15,16,11)	-179.4015
D5	D(2,1,6,5)	-0.0569	**D76**	D(21,15,16,37)	-0.2428
D6	D(2,1,6,34)	179.4919	**D77**	D(14,15,21,40)	-174.1524
D7	D(17,1,6,5)	-179.9297	**D78**	D(16,15,21,40)	5.8442
D8	D(17,1,6,34)	-0.3809	**D79**	D(8,20,25,24)	109.7027
D9	D(2,1,17,38)	-179.8086	**D80**	D(8,20,25,26)	-14.4625
D10	D(6,1,17,38)	0.0707	**D81**	D(8,20,25,43)	-133.5140
D11	D(1,2,3,4)	-0.1304	**D82**	D(28,23,24,25)	57.6805
D12	D(1,2,3,18)	179.7833	**D83**	D(32,23,24,25)	-71.1291
D13	D(33,2,3,4)	-179.9929	**D84**	D(42,23,24,25)	171.6987
D14	D(33,2,3,18)	-0.0792	**D85**	D(24,23,28,27)	-47.0988
D15	D(2,3,4,5)	0.1566	**D86**	D(24,23,28,29)	74.5332
D16	D(2,3,4,7)	179.0724	**D87**	D(24,23,28,46)	-167.2299
D17	D(18,3,4,5)	-179.7564	**D88**	D(32,23,28,27)	81.2751
D18	D(18,3,4,7)	-0.8406	**D89**	D(32,23,28,29)	-157.0929
D19	D(2,3,18,39)	-179.5408	**D90**	D(32,23,28,46)	-38.8560
D20	D(4,3,18,39)	0.3727	**D91**	D(42,23,28,27)	-158.8546
D21	D(3,4,5,6)	-0.1371	**D92**	D(42,23,28,29)	-37.2226
D22	D(3,4,5,10)	-179.3773	**D93**	D(42,23,28,46)	81.0143
D23	D(7,4,5,6)	-179.0645	**D94**	D(24,23,32,50)	72.8484
D24	D(7,4,5,10)	1.6953	**D95**	D(24,23,32,51)	-166.9468

D25	D(3,4,7,8)	-179.3390	**D96**	D(24,23,32,52)	-48.4527
D26	D(3,4,7,19)	0.2534	**D97**	D(28,23,32,50)	-54.5868
D27	D(5,4,7,8)	-0.4488	**D98**	D(28,23,32,51)	65.6179
D28	D(5,4,7,19)	179.1437	**D99**	D(28,23,32,52)	-175.8880
D29	D(4,5,6,1)	0.0875	**D100**	D(42,23,32,50)	-173.3193
D30	D(4,5,6,34)	-179.4710	**D101**	D(42,23,32,51)	-53.1145
D31	D(10,5,6,1)	179.3544	**D102**	D(42,23,32,52)	65.3796
D32	D(10,5,6,34)	-0.2042	**D103**	D(23,24,25,20)	166.6973
D33	D(4,5,10,9)	-0.7149	**D104**	D(23,24,25,26)	-65.2288
D34	D(6,5,10,9)	-179.9979	**D105**	D(23,24,25,43)	53.6020
D35	D(4,7,8,9)	-1.8006	**D106**	D(20,25,26,27)	-177.2041
D36	D(4,7,8,20)	-175.6882	**D107**	D(20,25,26,30)	60.1424
D37	D(19,7,8,9)	178.6084	**D108**	D(20,25,26,44)	-58.3405
D38	D(19,7,8,20)	4.7208	D109	D(24,25,26,27)	60.1143
D39	D(7,8,9,10)	2.8753	D110	D(24,25,26,30)	-62.5392
D40	D(7,8,9,11)	-177.7866	**D111**	D(24,25,26,44)	178.9779
D41	D(20,8,9,10)	176.7666	**D112**	D(43,25,26,27)	-60.0024
D42	D(20,8,9,11)	-3.8952	**D113**	D(43,25,26,30)	177.3441
D43	D(7,8,20,25)	-82.7878	**D114**	D(43,25,26,44)	58.8611
D44	D(9,8,20,25)	103.1991	**D115**	D(25,26,27,28)	-51.6706
D45	D(8,9,10,5)	-1.6004	**D116**	D(25,26,27,31)	-174.1899
D46	D(11,9,10,5)	178.9633	**D117**	D(25,26,27,45)	68.8097
D47	D(8,9,11,12)	-149.0197	**D118**	D(30,26,27,28)	73.2402
D48	D(8,9,11,16)	32.6308	**D119**	D(30,26,27,31)	-49.2791
D49	D(10,9,11,12)	30.3713	**D120**	D(30,26,27,45)	-166.2794
D50	D(10,9,11,16)	-147.9782	**D121**	D(44,26,27,28)	-170.9278
D51	D(9,11,12,13)	-179.2818	**D122**	D(44,26,27,31)	66.5529
D52	D(9,11,12,35)	0.9282	**D123**	D(44,26,27,45)	-50.4475
D53	D(16,11,12,13)	-0.8866	**D124**	D(25,26,30,48)	49.5057
D54	D(16,11,12,35)	179.3235	**D125**	D(27,26,30,48)	-72.0416
D55	D(9,11,16,15)	178.5209	**D126**	D(44,26,30,48)	170.1428
D56	D(9,11,16,37)	-0.6370	**D127**	D(26,27,28,23)	46.5914
D57	D(12,11,16,15)	0.1521	**D128**	D(26,27,28,29)	-72.8908
D58	D(12,11,16,37)	-179.0057	**D129**	D(26,27,28,46)	166.9807
D59	D(11,12,13,14)	0.8765	**D130**	D(31,27,28,23)	168.9481
D60	D(11,12,13,36)	-179.4235	**D131**	D(31,27,28,29)	49.4659
D61	D(35,12,13,14)	-179.3333	**D132**	D(31,27,28,46)	-70.6626
D62	D(35,12,13,36)	0.3667	**D133**	D(45,27,28,23)	-74.0654
D63	D(12,13,14,15)	-0.1222	**D134**	D(45,27,28,29)	166.4524
D64	D(12,13,14,22)	179.6132	**D135**	D(45,27,28,46)	46.3239
D65	D(36,13,14,15)	-179.8294	**D136**	D(26,27,31,49)	25.8470
D66	D(36,13,14,22)	-0.0941	**D137**	D(28,27,31,49)	-97.7430
D67	D(13,14,15,16)	-0.6128	**D138**	D(45,27,31,49)	144.1558
D68	D(13,14,15,21)	179.3839	**D139**	D(23,28,29,47)	-179.4046
D69	D(22,14,15,16)	179.6538	**D140**	D(27,28,29,47)	-56.7276
D70	D(22,14,15,21)	-0.3495	**D141**	D(46,28,29,47)	62.7625
D71	D(13,14,22,41)	-178.4799			

4.دراسة الخصائص الدوائية والسمية (ADMET Analysis)

بعد تقييم النشاط الحيوي للمركبات المدروسة بواسطة الارتباط الجزيئي والحسابات الكمومية، تم إجراء دراسة ADMET للتنبؤ بخصائصها الدوائية والحركية الدوائية. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم مدى ملاءمة

المركبات كمرشحات دوائية من خلال تحليل الامتصاص والتوزيع والاستقلاب والإطراح والسمية، مما يوفر رؤية أولية حول فعاليتها وسلامتها المحتملة.

1.4.دراسة خاصية التشابه الدوائي (Drug-Likeness)

جدول 7. نتائج قواعد التشابه الدوائي و التوافر الحيوي.

المركب	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	Bioavailability Score
Luteolin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	0.55
Hispidulin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	0.55
Quercetin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	0.55
Kaempferol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	0.55
Myricetin	Yes	Yes	No	No	No	0.55
Isorhamnetin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	0.55
Quercetin-3-methyel ether	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	0.55
Isoquercetin	No	No	No	No	No	0.17
Quercitrin	No	Yes	No	No	No	0.17
Acarbose	No	No	No	No	No	0.17

يعد مفهوم التشابه الدوائي من الركائز الأساسية في تصميم وتطوير الأدوية الحديثة، إذ يعتمد على مقارنة الخصائص الفيزيائية والكيميائية للجزيئات المدروسة مع تلك الخاصة بالأدوية المعروفة والفعالة. فالمركبات التي تتقارب خصائصها مع خصائص الأدوية النشطة غالبا ما تعتبر مرشحة واعدة، خاصة من حيث إمكانية تناولها عن طريق الفم. ولهذا السبب، يتم توظيف معايير التشابه الدوائي في المراحل المبكرة من اكتشاف الأدوية، بهدف تسهيل عملية انتقاء المركبات الأكثر ملاءمة، وتوجيه الجهود البحثية نحو الجزيئات التي تمتلك فرصا أكبر للنجاح في التطوير الدوائي. [8] [9]

يمثل الجدول(7) نتائج تقييم الخصائص الدوائية والتوافر الحيوي للمركبات المدروسة اعتمادا على قواعد Lipinski وGhose وVeber وEgan وMuegge، والتي تستخدم للتنبؤ بمدى صلاحية المركبات كأدوية فموية من خلال دراسة خصائصها الفيزيائية والكيميائية. أظهرت المركبات Luteolin و Kaempferol و Isorhamnetin و Quercetin-3-methyel ether توافقا كاملا مع جميع القواعد، إضافة إلى قيمة توافر حيوي بلغت 0.55، مما يدل على امتلاكها خصائص دوائية جيدة واحتمالية مرتفعة للامتصاص والنفاذية ، وبالتالي تعد مركبات واعدة للتطوير الدوائي.

أما المركب Myricetin فقد حقق توافقا جزئيا، إذ خالف بعض القواعد مثل Veber وEgan وMuegge، مما قد يشير إلى وجود بعض القيود المتعلقة بالامتصاص أو النفاذية، رغم احتفاظه بقيمة توافر حيوي متوسطة.

في المقابل، أظهرت المركبات Isoquercetin و Quercitrin ضعفا واضحا في الخصائص الدوائية، حيث لم تحقق معظم القواعد وسجلت قيمة توافر حيوي منخفضة (0.17)، مما يدل على ضعف احتمال امتصاصها فمويا.

بالنسبة للمركب المرجعي Acarbose، فقد خالف جميع القواعد وسجل أيضا توافرا حيويا منخفضا (0.17)، ويرجع ذلك إلى كبر حجمه الجزيئي وارتفاع قطبيته. ورغم ذلك، فهو يستعمل دوائيا كمثبط لإنزيم α-glucosidase لأن تأثيره يعتمد أساسا على عمله الموضعي داخل الأمعاء.

تظهر النتائج أن أغلب المركبات المدروسة، خاصة المركبات Luteolin وKaempferol وIsorhamnetin و Quercetin-3-methyel ether ، تمتلك خصائص دوائية أفضل من المركب المرجعي، مما يجعلها مرشحة واعدة لمزيد من الدراسات والتطوير الدوائي.

2.4. رادار التوافر البيولوجي (Bioavailability Radar):

يعد رادار التوافر البيولوجي أداة بصرية مهمة في مجال اكتشاف وتطوير الأدوية، حيث يتيح للباحثين تقييم مدى ملاءمة المركبات كأدوية محتملة بسرعة وكفاءة. يعتمد هذا الرادار على تمثيل بياني لمجموعة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية الأساسية، مما يسمح بالتحقق الفوري مما إذا كان المركب يقع ضمن المجال الأمثل الذي يدعم التوافر البيولوجي الفموي. يرتكز هذا التقييم على ستة معايير رئيسية، من بينها:

- **الليبوفيلية (LogP)**:تعكس درجة انجذاب المركب للوسط الدهني مقابل المائي، ويُعد النطاق بين −0.7 و+5.0 مناسبا لتحقيق توازن جيد بين الذوبانية والنفاذية.
- **الكتلة الجزيئية (MW)**: تمثل وزن الجزيء، ويُفضّل أن تكون أقل من 500 دالتون لضمان امتصاص فعال.
- **القطبية (TPSA)**:تعبر عن المساحة السطحية القطبية الطوبولوجية، ويعتبر المجال بين 20 و130 A°² مثاليا لدعم الامتصاص الفموي.
- **الذوبانية في الماء (LogS)**: تمثل مؤشرا على قابلية المركب للذوبان في الوسط المائي، وهي خاصية أساسية لضمان انتقاله في السوائل الحيوية. يفضل أن لا يكون المركب ضعيف الذوبانية بشكل كبير، إذ إن القيم المقبولة عادة تقع ضمن نطاق يسمح بذوبانية معتدلة إلى جيدة.
- **المرونة (عدد الروابط القابلة للدوران)**: تعكس هذه الخاصية قدرة الجزيء على التكيف البنيوي مع المستقبلات البيولوجية. ويعد عدد الروابط القابلة للدوران الأقل من أو يساوي 10 مؤشرا على توازن مناسب بين الصلابة والمرونة، مما يدعم الامتصاص والتفاعل الحيوي.
- **درجة التشبع (Fraction Csp³)**:تعبر عن نسبة ذرات الكربون المهجنة من النوع sp^3 داخل الجزيء، وتستخدم كمؤشر على البنية ثلاثية الأبعاد. ويعتبر انخفاض هذه القيمة (أقل من 0.25) دالا على

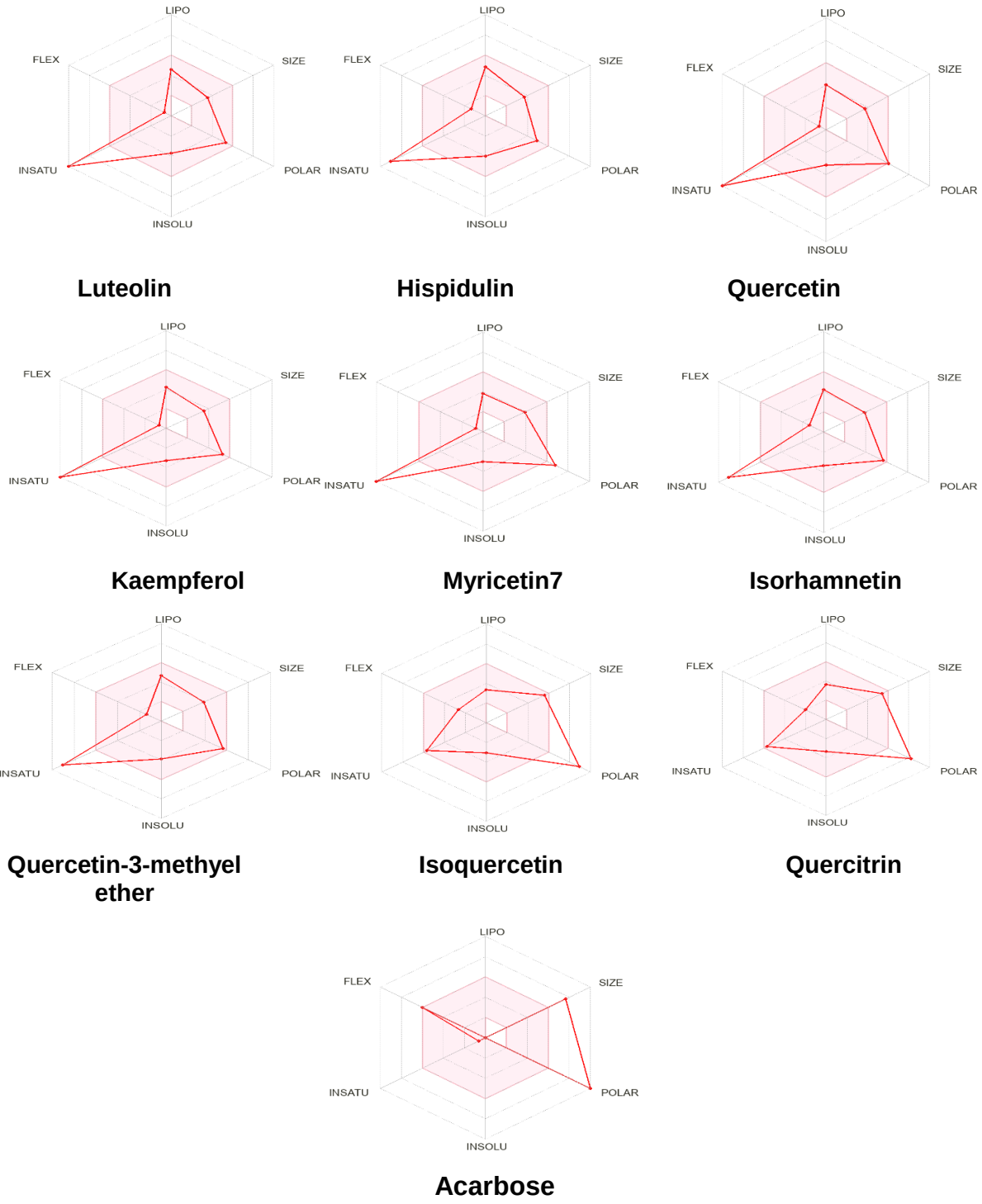
طابع عطري مسطح، في حين أن ارتفاعها يعكس بنية أكثر تشبعا وتنوعا فراغيا، وهو ما قد يؤثر إيجابيا على الخصائص الدوائية.**[10]**

الجدول الموالي يبين الخصائص الفيزيائية–الكيميائية للمركبات الفلافونويدات المدروسة مقارنة بالمركب المرجعي Acarbose.

جدول 8. الخصائص الفيزيوكيمياءية للمركبات المدروسة.

المركب	MW (g/mol)	XLOGP3	TPSA (A^2)	Log S	RNB	FractionCsp3
Luteolin	286.24	2.53	111.13	-3.71	1	0.00
Hispidulin	300.26	2.99	100.13	-3.99	2	0.06
Quercetin	302.24	1.54	131.36	-3.16	1	0.00
Kaempferol	286.24	1.90	111.13	-3.31	1	0.00
Myricetin	318.24	1.18	151.59	-3.01	1	0.00
Isorhamnetin	316.26	1.87	120.36	-3.36	2	0.06
Quercetin-3-methyel ether	316.26	2.71	120.36	-3.89	2	0.06
Isoquercetin	464.38	0.36	210.51	-3.04	4	0.29
Quercitrin	448.38	0.86	190.28	-3.33	3	0.29
Acarbose	654.60	- 8.53	321.17	2.13	9	0.92

أظهرت معظم **المركبات** Luteolin و Hispidulin و Quercetin و Kaempferol و Myricetin و Isorhamnetin و Quercetin-3-methyel ether و Isoquercetin و Quercitrin تموضعا قريبا من المجال المثالي، مما يدل على امتلاكها توازنا نسبيا بين القطبية والليبوفيلية، وهو عامل مهم لتحسين النفاذية عبر الأغشية البيولوجية. كما أن أحجامها الجزيئية بقيت ضمن الحدود المقبولة، مما قد يساهم في تحسين الامتصاص والانتشار داخل الوسط الحيوي. لوحظ كذلك أن قيم المرونة الجزيئية متوسطة في أغلب المركبات، وهو ما يشير إلى قدرة مناسبة على التكيف مع الموقع الفعال للإنزيم المستهدف دون فقدان الاستقرار البنيوي. كما أن درجة عدم التشبع كانت معتدلة إلى مرتفعة نسبيا، مما قد يعزز التفاعلات الهيدروفوبية مع الأحماض الأمينية الموجودة داخل الموقع الفعال لإنزيم α-glucosidase.



شكل 23: مخططات الرادار للتوافر الحيوي للمركبات المدروسة.

أما بالنسبة للمركب المرجعي Acarbose، فقد أظهر انحرافا واضحا عن المجال المثالي، خاصة من ناحية القطبية المرتفعة والليبوفيلية المنخفضة، إضافة إلى حجمه الجزيئي الكبير. وتشير هذه النتائج إلى ضعف نفاذيته عبر الأغشية الحيوية وانخفاض امتصاصه المعوي، وهو ما يتوافق مع طبيعته الدوائية المعروفة، إذ يعمل موضعيا داخل الأمعاء كمثبط لإنزيم α-glucosidase دون الحاجة إلى امتصاص جهازي مرتفع

4.3. الحركية الدوائية (Pharmacokinetics)

يعتمد برنامج SwissADME على نماذج لتقييم خصائص ADME (الامتصاص، التوزيع، الأيض، الإخراج) للمركبات، من خلال مؤشرات رئيسية:

- **الامتصاص واختراق الحاجز الدموي الدماغي (BBB):** يستخدم للتنبؤ بقدرة المركب على الامتصاص عبر الجهاز الهضمي وإمكانية وصوله إلى الدماغ، مما يحدد ملاءمته للأدوية ذات التأثير العصبي المركزي. [11]
- **بروتين (P-gp -glycoprotein):** يحدد ما إذا كان المركب ركيزة لهذا البروتين المسؤول عن النقل النشط عبر الأغشية. كون المركب ركيزة قد يؤدي إلى تقليل تركيزه داخل الخلايا وبالتالي خفض فعاليته.[12]
- **التفاعل مع إنزيمات السيتوكروم (P450) CYP**: يقيم احتمالية تفاعل المركب مع إنزيمات الكبد (مثل CYP3A4 و CYP2D6 وغيرها)، حيث قد يؤدي تثبيطها إلى حدوث تداخلات دوائية غير مرغوبة. [13]
- **معامل نفاذية الجلد (Kp)** : يعبر عن قدرة المركب على اختراق الجلد بوحدة Log Kp (سم/ثانية). كلما انخفضت القيمة (أصبحت أكثر سلبية) قلت نفاذية المركب، وهو مؤشر مهم للأدوية الموضعية. [14]

أظهرت نتائج دراسة الخصائص الدوائية والحركية الدوائية للمركبات المدروسة مقارنة بالمركب المرجعي Acarbose أن أغلب المركبات، خاصة المركبات Luteolin و Hispidulin و Quercetin و Kaempferol و Isorhamnetin و Quercetin-3-methyel ether، تمتلك امتصاصا معويا مرتفعا (High GI absorption)، مما يدل على قابليتها الجيدة للإعطاء الفموي واحتمال تمتعها بتوافر حيوي أفضل من المركب المرجعي الذي أظهر امتصاصا منخفضا. في المقابل، أظهرت المركبات Myricetin و Isoquercetin و Quercitrin امتصاصا منخفضا، مما قد يؤثر على فعاليتها عند الإعطاء الفموي.

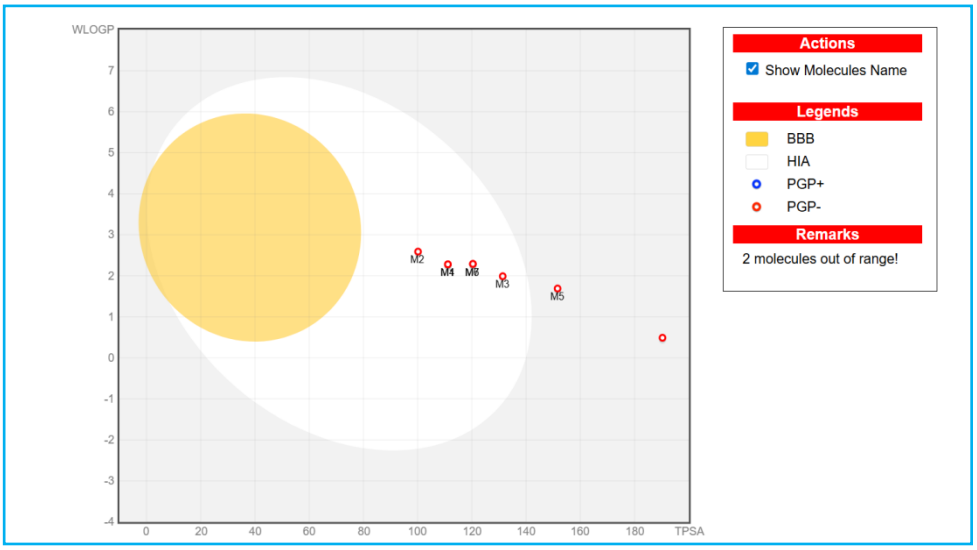
جدول9. تقييم الخصائص الحركية الدوائية لمجموعة المركبات من 1 إلى 9 مع المركب المرجعي.

المركبات	GI absorpti-on	BBB permea nt	Pgp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	Log Kp (sKin permeati on)
Luteolin	High	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	-6.25
Hispidulin	High	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	-6.01
Quercetin	High	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	-7.05
Kaempferol	High	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	-6.70
Myricetin	Low	No	No	Yes	No	No	No	Yes	-7.40
Isorhamnetin	High	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	-6.90
Quercetin-3-methyel ether	High	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	-6.31
Isoquercetin	Low	No	No	No	No	No	No	No	-8.88
Quercitrin	Low	No	No	No	No	No	No	No	-8.42
Acarbose	Low	No	Yes	No	No	No	No	No	-16.29

كما بينت النتائج أن جميع المركبات غير قادرة على عبور الحاجز الدموي الدماغي (BBB permeant)، بما فيها المركب المرجعي، وهو مؤشر إيجابي يدل على انخفاض احتمالية حدوث تأثيرات جانبية على الجهاز العصبي المركزي. كذلك أظهرت الدراسة أن جميع المركبات ليست ركائز لبروتين P-gp باستثناء المركب المرجعي Acarbose، مما قد يعزز من بقائها داخل الجسم ويحسن توافرها الحيوي.

أما فيما يخص إنزيمات السيتوكروم CYP450، فقد أظهرت أغلب المركبات تثبيطا لإنزيمات CYP1A2 وCYP2D6 وCYP3A4، بينما لم تظهر المركبات Isoquercetin و Quercitrin و المركب المرجعي أي تأثير مثبط لهذه الإنزيمات، ما يشير إلى انخفاض احتمال حدوث تداخلات دوائية لديها. كما لم تظهر جميع المركبات أي تثبيط لإنزيمي CYP2C19 وCYP2C9. وبالنسبة لنفاذية الجلد (Log Kp)، فقد سجلت المركبات المدروسة قيما أفضل مقارنة بالمركب المرجعي Acarbose، مما يشير إلى امتلاكها نفاذية جلدية أعلى.

يمثل مخطط (BOILED-Egg) شكل (24) المستخدم للتنبؤ بالامتصاص المعوي السلبي (HIA) وإمكانية عبور الحاجز الدموي الدماغي (BBB) اعتمادًا على قيم الليبوفيلية (WLOGP) والمساحة القطبية السطحية (TPSA). تشير المنطقة البيضاء إلى الجزيئات ذات الامتصاص المعوي الجيد، بينما تمثل المنطقة الصفراء الجزيئات القادرة على اختراق الحاجز الدموي الدماغي. كما يوضح المخطط تأثير بروتين P-glycoprotein (P-gp) المرتبط بطرح المركبات خارج الخلايا. [15]



شكل24: مخطط **BOILED – Egg** للمركبات المدروسة.

أظهرت النتائج أن المركبات Luteolin، Hispidulin، Quercetin، Kaempferol، Isorhamnetin و Quercetin-3-methyel ether تقع داخل المنطقة البيضاء، مما يدل على امتلاكها قابلية جيدة للامتصاص المعوي السلبي، وهو مؤشر مهم على إمكانية توافرها الحيوي عند الإعطاء الفموي. كما أن تموضع هذه المركبات خارج المنطقة الصفراء يشير إلى ضعف قدرتها على عبور الحاجز الدموي الدماغي، وهو أمر قد يكون مرغوبا لتقليل التأثيرات العصبية الجانبية.

في المقابل، وجد أن المركبين Myricetin و Quercitrin يقعان خارج حدود المنطقتين البيضاء والصفراء، ما يدل على خصائص فيزيائية–كيميائية أقل ملاءمة من حيث الامتصاص المعوي والنفاذية الدماغية. ويرتبط ذلك غالبًا بارتفاع قيم المساحة القطبية السطحية (TPSA) وانخفاض الليبوفيلية، مما قد يحد من قدرتهما على عبور الأغشية البيولوجية بكفاءة.

أما مركب Isoquercetin والمركب المرجعي Acarbose فلم يظهرا داخل المخطط، نظرا إلى امتلاكهما خصائص قطبية مرتفعة جدا وقيم TPSA عالية تتجاوز المجال المقبول في نموذج BOILED-Egg، مما يشير إلى ضعف واضح في النفاذية الحيوية سواء على مستوى الامتصاص المعوي أو عبور الحاجز الدموي الدماغي.

4.4 معايير الكيمياء الطبية

في الجدول الموالي تقييم المركبات المدروسة من حيث الإنذارات البنيوية (PAINS وBrenk) ، ومدى ملاءمتها كمركبات دوائية أولية (Leadlikeness)، إضافة إلى سهولة تصنيعها، مع مقارنة نتائجها ب Acarbose.

جدول10. التقييم الحاسوبي لسهولة التصنيع، قابيلة التطوير الدوائي والتنبيهات البنيوية للمركبات.

المركبات	Pains	Brenk	Leadlikeness	سهولة التصنيع
Luteolin	1 alert	1 alert:catechol	Yes	3.02
Hispidulin	0 alert	0 alert	Yes	3.12
Quercetin	1 alert	1 alert:catechol	Yes	3.23
Kaempferol	0 alert	0 alert	Yes	3.14
Myricetin	1 alert	1 alert:catechol	Yes	3.27
Isorhamnetin	0 alert	0 alert	Yes	3.26
Quercetin-3-methyel ether	1 alert	1 alert:catechol	Yes	3.29
Isoquercetin	1 alert	1 alert:catechol	No;1violation: MW>350	5.32
Quercitrin	1 alert	1 alert:catechol	No;1violation: MW>350	5.28
Acarbose	0 alert	1alert:isolated_alkene	No;2 violations: MW>350, Rotors>7	7.34

تقييم المركبات المدروسة (جدول **10**) من حيث الإنذارات البنيوية (PAINS وBrenk)، ومدى ملاءمتها كمركبات دوائية أولية (Leadlikeness)، إضافة إلى سهولة تصنيعها، مع مقارنة نتائجها بالمركب المرجعي Acarbose.

أظهرت نتائج PAINS أن مركبات Hispidulin، Kaempferol وIsorhamnetin خالية من أي إنذارات بنيوية (alert 0)، مما يدل على انخفاض احتمال إعطاء نتائج إيجابية كاذبة أثناء الاختبارات البيولوجية، بينما أظهرت بقية المركبات إنذارا واحدا. أما المركب المرجعي Acarbose فقد سجل أيضا (alert 0)، ما يعكس استقراره من هذه الناحية.

أما اختبار Brenk فقد أظهر أن أغلب المركبات تمتلك إنذارًا واحدا مرتبطا بمجموعة catechol، وهي مجموعة قد تؤثر على الثبات أو التفاعلية الكيميائية، في حين كانت المركبات Hispidulin، Kaempferol و Isorhamnetin خالية من أي إنذارات. أما المركب المرجعي فقد أظهر إنذارا من نوع isolated alkene.

وبالنسبة لخاصية Leadlikeness، فقد أظهرت المركبات Luteolin وHispidulin وQuercetin و Kaempferol وMyricetin و Isorhamnetin وQuercetin-3-methyel ether توافقا جيدا مع معايير المركبات الدوائية الأولية، بينما لم تحقق المركبات Isoquercetin وQuercitrin هذه المعايير بسبب ارتفاع الكتلة الجزيئية (MW>350). كما أظهر المركب المرجعي Acarbose مخالفتين تتعلقان بارتفاع الكتلة الجزيئية وعدد الروابط القابلة للدوران، مما يشير إلى أن المركبات Luteolin وHispidulin وQuercetin وKaempferol و Myricetin وIsorhamnetin وQuercetin-3-methyel ether أكثر ملاءمة للتطوير الدوائي.

كما بينت قيم سهولة التصنيع أن المركبات المدروسة أسهل تصنيعا من المركب المرجعي، حيث تراوحت قيمها بين 3.02 و5.32، بينما سجل Acarbose قيمة مرتفعة بلغت 7.34، ما يدل على صعوبة تصنيعه نسبيا.

4.5 دراسة سمية المركبات المدروسة:

تعرف السمية بأنها قدرة المركبات الكيميائية على إحداث تأثيرات ضارة في الكائنات الحية عند تراكيز معينة. ولتقييم هذه الخاصية، تم الاعتماد على موقع pkCSM الذي يتيح التنبؤ الحاسوبي بمختلف أشكال السمية، ومن بينها:

• **اختبار Ames (الطفرات الجينية):** هو اختبار يستخدم لتحديد ما إذا كانت المادة تسبب طفرات جينية (تغيرات في الحمض النووي)، وذلك باستعمال بكتيريا *Salmonella*، ويعتمد عليه في تقييم خطر التسرطن. [16]

• **سمية الكبد (Hepatotoxicity):** تشير إلى قدرة المركب الكيميائي على إحداث ضرر أو خلل في وظائف الكبد. ويعتبر المركب سامًا للكبد إذا تسبب في حدوث اضطراب مرضي أو فسيولوجي مرتبط بتعطيل الوظيفة الطبيعية للكبد. [17]

• **تثبيط قناة hERG القلبية:** يعني أن المادة تقوم بمنع أو تقليل نشاط قناة البوتاسيوم في القلب المسؤولة عن إعادة الاستقطاب الكهربائي للخلايا. وقد يؤدي هذا التثبيط إلى اضطرابات في نظم القلب، مثل إطالة فترة QT، مما يزيد من خطر الإصابة بمضاعفات قلبية خطيرة. [18]

• **التحسس الجلدي (Skin Sensitisation):** هو استجابة مناعية تفاعلية تحدث عند تعرض الجلد لمادة معينة تُسبب تهيجًا أو حساسية عند التعرض المتكرر. ويُستخدم تقييم التحسس الجلدي في pkCSM للتنبؤ بمدى احتمال تسبب المركبات الكيميائية في تهيج الجلد أو إحداث تفاعلات تحسسية. [19]

• الحد الأقصى للجرعة المتحملة في الإنسان (Maximum Tolerated Dose - Human): هو أعلى جرعة من مادة (مثل دواء) يمكن للإنسان تلقيها بشكل متكرر دون أن تسبب آثارا جانبية خطيرة أو غير مقبولة. [20]

جدول11. نتائج التنبؤ بالسمية للمركبات الفلافونويدات المدروسة و Acarbose.

المركبات	AMES toxicity	MAX. tolerated dose (human)	hERG I inhibitor	hERG II inhibitor	Hepatotoxicity	Skin Sensitisation
Luteolin	No	0.564	No	No	No	No
Hispidulin	No	0.473	No	Yes	No	No
Quercetin	No	0.775	No	No	No	No
Kaempferol	No	0.774	No	Yes	No	No
Myricetin	No	0.822	No	No	No	No
Isorhamnetin	No	0.738	No	Yes	No	No
Quercetin-3-methyel ether	Yes	0.63	No	Yes	No	No
Isoquercetin	No	0.538	No	Yes	No	No
Quercitrin	No	0.602	No	Yes	No	No
Acarbose	No	0.435	No	Yes	No	No

أظهرت نتائج اختبار AMES toxicity أن جميع المركبات كانت غير مطفرة (No)، باستثناء المركب Quercetin-3-methyel ether الذي أعطى نتيجة إيجابية، مما قد يشير إلى احتمال امتلاكه تأثيرات جينية غير مرغوبة. كما أظهر المركب المرجعي Acarbose نتيجة سلبية، ما يدل على سلامته من هذه الناحية.

بالنسبة للجرعة القصوى المحتملة عند الإنسان (Max tolerated dose)، سجلت المركبات قيمًا تراوحت بين 0.473 و0.822، حيث أظهر المركب Myricetin أعلى قيمة، بينما سجل المركب المرجعي أقل قيمة نسبيا، مما قد يعكس قدرة تحمل أفضل لبعض المركبات المدروسة.

أما فيما يتعلق بتثبيط قنوات hERG I، فقد أظهرت جميع المركبات والمركب المرجعي نتائج سلبية، وهو مؤشر إيجابي يدل على انخفاض احتمال السمية القلبية. في المقابل، أظهرت بعض المركبات مثل Hispidulin، Kaempferol، Isorhamnetin، Quercetin-3-methyel ether، Isoquercetin و Quercitrin إضافة إلى Acarbose تثبيطا لـ hERGII، بينما كانت المركبات Luteolin، Quercetin و Myricetin أكثر أمانا من هذه الناحية.

كما بينت النتائج أن جميع المركبات المدروسة والمركب المرجعي لا تظهر سمية كبدية أو تحسسا جلديا، مما يعزز من ملفها السمي المقبول.

بصفة عامة: تشير النتائج إلى أن أغلب المركبات تمتلك خصائص سمية جيدة مقارنة بالمركب المرجعي Acarbose، خاصة المركبات Luteolin، Quercetin و Myricetin التي أظهرت أفضل توازن من حيث الأمان الحيوي وغياب التأثيرات السمية المتوقعة.

المراجع

[1] Collado-González J, Grosso C, Valentão P, Andrade PB, Ferreres F, Durand T, et al. Inhibition of α-glucosidase and α-amylase by Spanish extra virgin olive oils: the involvement of bioactive compoundsother than oleuropein and hydroxytyrosol. Food Chem. 2017;235:298–307.https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.04.171.

[2] Tundis R, Bonesi M, Sicari V, Pellicanò T, Tenuta MC, Leporini M, et al.Poncirus trifoliata (L.) Raf.:chemical composition, antioxidant properties and hypoglycaemic activity via the inhibition of α-amylaseand α-glucosidase enzymes. J Funct Foods. 2016;25:477–85. https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.06.034.

[3] Giang Thanh Thi H, Kase ET, Wangensteen H, Barsett H. Effect of phenolic compounds from Elderflowers on glucose- and fatty acid uptake in human myotubes and HepG2-cells. Molecules. 2017;22(1):90. https://doi. org/ 10. 3390/ molec ules2 20100 90.

[4] Lianwu X, Qiachi F, Shuyun S, Jiawei L, Xinji Z. Rapid and comprehensive profiling of alpha-glucosidase inhibitors in Buddleja Flos by ultrafiltration HPLC-QTOF-MS/MS with diagnostic ions filtering strategy. Food Chem. 2021;344:128651. https:// doi. org/ 10. 1016/j. foodc hem. 2020128651.

[5] Tian JL, Si X, Wang YH, Gong ES, Xie X, Zhang Y, et al. Bioactive flavonoids from Rubus corchorifolius inhibit α-glucosidase and α-amylase to improve postprandial hyperglycemia. Food Chem. 2021;341: 128149.https:// doi. org/ 10. 1016/j. foodc hem. 2020. 128149.

[6] Lam, T.-P., Nguyen Tran, N.-V., Dinh Pham, L.-H., Lai, N. V.-T., Dang, B.-T. N., Truong, N.-L. N., Nguyen-Vo, S.-K., Hoang, T.-L., Mai, T. T., & Tran, T.-D. (2024). *Flavonoids as dual-target inhibitors against α-glucosidase and α-amylase: a systematic review of in vitro studies*. Natural Products and Bioprospecting, 14(4). https://doi.org/10.1007/s13659-023-00424-w

[7] Sheliya MA, Rayhana B, Ali A, Pillai KK, Aeri V, Sharma M, et al. Inhibition of alpha-glucosidase by new prenylated flavonoids from Euphorbiahirta L. herb. J Ethnopharmacol. 2015;176:1–8. https:// doi. org/ 10. 1016/j.jep. 2015. 10. 018.

[8] Protti, Í.F., et al., Do drug-likeness rules apply to oral prodrugs? ChemMedChem, 2021. 16(9): p. 1446-1456.

[9] Ahire, E., et al., Drug discovery, drug-likeness screening, and bioavailability: Development of drug-likeness rule for natural products, in Applied pharmaceutical practice and nutraceuticals. 2021, Apple Academic Press. p . 023131.

[11] Daina, A. and V. Zoete, A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. ChemMedChem, 2016. 11(11): p. 1117-1121.

[12] Montanari, F. and G.F. Ecker, Prediction of drug–ABC-transporter interaction— Recent advances and future challenges. Advanced drug delivery reviews, 2015. 86: p. 17-26.

[13] Huang, S.M., et al., New era in drug interaction evaluation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process. The Journal of clinical pharmacology, 2008. 48(6): p. 662-670.

[14] Pecoraro, B., et al., Predicting skin permeability by means of computational approaches: Reliability and caveats in pharmaceutical studies. Journal of Chemical Information and Modeling, 2019. 59(5 :)p. 1759-1771.

[15] Pirzada, A.S., et al., Physicochemical properties, pharmacokinetic studies, DFT approach, and antioxidant activity of nitro and chloro indolinone derivatives. Frontiers in Chemistry, 2024. 12: p. 1360719.

[16] Mortelmans, K. and E. Zeiger, The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis, 2000. 455(1-2): p. 29-60

[17] Lee, W.M., Drug-induced hepatotoxicity. New England journal of medicine, 2003. 349(5): p. 474-485.

[18] Sanguinetti, M.C. and M. Tristani-Firouzi, hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. Nature, 2006. 440 (2233) p. : 463-469.

[19] Casati, S., et al., Standardisation of defined approaches for skin sensitisation testing to support regulatory use and international adoption: position of the International Cooperation on Alternative Test Methods. Archives of toxicology 617.

[20] FDA, U., Guidance for industry: estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. FDA, ed, 2005.

المراجع باللغة العربية :

[10] دبار إيمان و وادة مريم. النمذجة الجزيئية و التحليل الحاسوبي لخصائص ADMET لمشتقات الكومارين كجزيئات دوائية مرشحة. مذكرة ماستر ، جامعة الشهيد حمة لخضر الوادي، كلية العلوم الدقيقة قسم الكيمياء، 2025.

في إطار البحث عن مثبطات جديدة لإنزيم α-glucosidase للمساهمة في التحكم بمستويات الغلوكوز في الدم لدى مرضى السكري من النوع الثاني، تم في هذه الدراسة توظيف مجموعة من التقنيات الحاسوبية الحديثة شملت الإرساء الجزيئي (Molecular Docking)، نظرية الكثافة الوظيفية (DFT)، ودراسة الخصائص الدوائية والحركية الدوائية والسمية (ADMET) لتقييم فعالية تسعة مركبات فلافونويدية ومقارنتها بالمثبط المرجعي Acarbose.

وقد أظهرت عملية التحقق من صحة بروتوكول الإرساء قيمة RMSD مقبولة، مما يؤكد موثوقية النتائج المتحصل عليها. كما بينت نتائج الإرساء قدرة اغلب المركبات المدروسة على الارتباط بالموقع الفعال للإنزيم من خلال روابط هيدروجينية وتآثرات كارهة للماء وتآثرات فان دير فالس، مع تسجيل مركب Quercitrin أفضل طاقة ارتباط وأعلى ألفة تجاه الإنزيم.

وأتاحت الحسابات الكمومية توصيف الخصائص الإلكترونية والاستقرار الجزيئي للمركبات المدروسة، بينما أظهر تحليل الطاقة الكلية أن البنى المحسنة تتمتع بدرجات متفاوتة من الاستقرار. كما أكدت الدراسة البنيوية للمركب Quercitrin استقرار هندسته الجزيئية، مما يدعم النتائج المتحصل عليها من الإرساء الجزيئي.

واخيرا نتائج ADMET اظهرت أن أغلب المركبات تمتلك خصائص دوائية واعدة وتوافقا جيدا مع معايير التشبه بالأدوية. وبصفة عامة، تؤكد هذه النتائج أن بعض الفلافونويدات، وخاصة Quercitrin، تمثل مرشحات واعدة لتطوير مثبطات جديدة لإنزيم α-glucosidase.

استنادا إلى النتائج المتحصل عليها، يوصى بإجراء دراسات حاسوبية أكثر تقدما، مثل المحاكاة الديناميكية الجزيئية (Molecular Dynamics) وحسابات الطاقة الحرة للارتباط، من أجل تقييم استقرار معقدات الإنزيم–المثبط بصورة أكثر دقة. كما يوصى بالتحقق من النتائج النظرية من خلال تجارب مخبرية (In Vitro) لتحديد الفعالية التثبيطية الحقيقية للمركبات الواعدة، وخاصة مركب Quercitrin. ويمكن مستقبلا توسيع نطاق البحث ليشمل مركبات فلافونويدية أخرى أو مشتقات نصف اصطناعية بهدف تحسين النشاط التثبيطي والخصائص الدوائية وتطوير مرشحات دوائية جديدة لعلاج داء السكري من النوع الثاني.