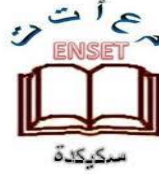


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de L'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

المدرسة العليا لأساتذة التعليم التكنولوجي – سكيكدة – Ecole normale supérieure d'Enseignement technologique –Skikda–  
قسم الفيزياء والكيمياء.  
Département de physique et Chimie.



## Mémoire de fin d'étude

مذكرة التخرج

En vue de l'obtention du diplôme : professeur d'enseignement secondaire

لنيل شهادة أستاذ (ة) تعليم ثانوي / علوم فيزيائية

## الموضوع

دراسة نظرية للفعالية البيولوجية ضد فيروس كورونا لبعض الجزيئات  
العضوية

من إعداد الطالبتين:

طويل بلقيس

مصباح ريان

تحت اشراف الأستاذ:

مسقالجي سمير

لجنة المناقشة:

رئيسا  
عضوا مناقشا  
عضوا مناقشا

م ع أ ت – سكيكدة  
م ع أ ت – سكيكدة  
م ع أ ت – سكيكدة

كرايم خير الدين  
بوجدير إعتدال  
جيلاني إيمان

السنة الجامعية: 2024/2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## شكر و عرفان

كل النفوس تعشق النهايات السعيدة وتسعى لها وتطرب إن عايشتها ولا أجمل من أن نرى حصاد سنين من التعب والإجتهاد والسعي الحثيث نحو التفوق ينتهي بتألق وفرح وها نحن الآن نفرح بتخرجنا والحمد لله.

مصداقا لقوله عز وجل: "لئن شكرتم لأزيدنكم."

إلهي لا يطيب الليل إلا بشكرك، ولا يطيب النهار إلا بطاعتك، ولا تطيب اللحظات إلا بذكرك، ولا تطيب الآخرة إلا بعفوك، ولا تطيب الجنة إلا برؤيتك، الحمد لله الذي علم بالقلم على الإنسان ما لم يعلم والصلاة والسلام على معلم البشر وعلى آله وصحبه أجمعين.

أولا وقبل كل شيء أتقدم بأسمى عبارات الشكر والإمتنان والتقدير إلى من يعجز لساني عن إيجاد العبارات المناسبة لشكره، إلى من سدّد خطاي وأنار طريقي، إلى واهبي الحياة، إلى ربي رب العزة جل جلاله الذي وفقنا لإنجاز هذه المذكرة أما بعد:

أتقدم بجزيل الشكر إلى الأستاذ المشرف على هذه المذكرة، الدكتور مسقالي سمير، الذي لم يبخل علينا بتوجيهاته ونصائحه القيمة والتمينة طوال انجازنا لهذا العمل، فكلّما الشكر لا توفيك حقك شكرا لك على عطائك الدائم.

ويمتد شكري وتقديري إلى من زرعوا التفاؤل في دربنا وقدموا لنا المساعدات والتسهيلات والمعلومات والنصائح القيمة إلى جميع أساتذتنا الكرام بالمدرسة العليا لأساتذة التعليم التكنولوجي بسكيكدة فلکم منا كل الثناء والتقدير بعدد قطرات المطر وألوان الزهر على جهودكم القيمة والتمينة.

ريان وبلقيس

## الإهداء

قال تعالى: "اعملوا فسيرى الله عملكم ورسوله والمؤمنون"

عظم المراد ... فهان الطريق ... فجاءت لذة الوصول... لتمحي مشقة الطريق

اهدي تخرجي إلى:

"إلى ذلك الإنسي الذي يعجز اللسان عن وصفه وتتصلب الأنامل عن الكتابة عنه... عذرا يا 28 حرفا عذرا يا كل كلمات الشكر والحب وأرقى العبارات وأسمائها فوالله لن تقدي المرجو منك في وصف قرة عيني ذلك الذي لو طلبت منه نجمة عاد إلي حاملا القمر على أكتافه **أبي الغالي** أدامه الله وحفظه لنا"

"إلى ملاكي في الحياة... إلى معنى الحب والحنان والتفاني... إلى بسملة الحياة وسر الوجود. إلى النور الذي يضيء عتمتي والغيمة التي تظلني... إلى من كان دعاؤها سر نجاحي وحنانها بلسم جرحي إلى أعلى الحبايب **أمي الغالية** حفظك الله ورعاكي."

"إلى من تحلو معهم الأوقات... إلى من قاسموا معي حلو الحياة ومرها... إلى أميرات قلبي أخواتي **شريفة... عبير... سوسن... سهى... شيما**"

"إلى الفرحة التي اعتمرت بيتنا... إلى القلب النابض... إلى برعم حظي **أخي معتز بالله**"

"إلى صديقة المواقف لا السنين... شريكة الدرب الطويل.... وملازمتي في عسري قبل يسري.... **بلقيس**"

"إلى رفاق الخطوة الأولى وماقبل الأخيرة... إلى من كانوا خلال السنين العجاف سحابا إلى من جمعتمني بهم الأقدار... وصدقتم معهم المشاعر... ورسخت معهم أجمل وأحلى الذكريات... صديقاتي... **مايسة... مروة**"

"إلى أجمل الصدف... إلى أنقى القلوب جميلاتي **ليديا... جيبي... وثام... يسرى... شيما**  
**سندس... ايمان... مروة**"

"إلى كل من ساهم في نجاحي ودعمني من قريب ومن بعيد وأخص بالذكر **جدتي خالاتي واخوالي و جدي علي و عائلته** وكل أفراد عائلتي "مصباح"

## الإهداء:

الحمد لله الذي ما تم جهد إلا بعونه و ما ختم سعي إلا بفضله

أهدي تخرجي إلى روح **أبي** الذي لم يشاهدني و أنا أتوج على هذه المنصة فكم كنت أتمنى أن تكون بجانبني في هذه اللحظة من حياتي "رحمة الله عليك".

إلى من جعل الله الجنة تحت أقدامها، و احتضني قلبها قبل يديها و سهلت لي الشدائد بدعائها، إلى القلب الحنون و الشمعة التي كانت لي في الليالي المظلمات، سر قوتي و نجاحي إلى **أمي**، ممتنة لأن الله اصطفاك لي من البشر أما.

إلى من قيل فيهم سنشد عضدك بأخيك إلى سندي الغالي أخي **أنيس**

إلى التي شاركتني لحظاتي الحلوة و المرة إلى أختي **رميسة**

إلى من ساندتني و شاركتني لحظات التعب و الفرح طيلة مشوار هذا العمل، رفيقة الدرب **ريان**

إلى أولئك الذين أحبوا بلا غرض، و أخلصوا بلا حدود، أخوات القلب "**مايسة، مروة، وئام، نسرين**"

إلى من خففن عني تعب الطريق و صنعن وجودهن الفارق إلى الغاليات "**يسرى، ايمان، مروة مونية، ليديا**"

و أخيرا من قال أنا لها نالها و أنا لها ان أبت رغما عنها أتيت بها

قائمة الجداول		
الصفحة	العنوان	الرقم
09	الأعراض الشائعة لفيروس Sars-Cov-2	1-I
13	البنية ثنائية الأبعاد للجزيئات المستخلصة من نبتة الخزامى المسننة	2-I
44	نتائج تحسين الهندسة الجزيئية لليجنات	1-III
47	نتائج قيم طاقة جيبس الحرة لليجنات والليجند المرجعي	2-III
48	يوضح منحنيات تغير قيمة الامتصاصية بدلالة الطول الموجي لليجنات	3-III
56	طاقة Lumo و Homo ومؤشرات الكفاءة	4-III
57	الترتيب التنازلي لمؤشر النيكليوفيلية لليجنات	5-III
58	الترتيب التنازلي لمؤشر الالكتروفيلية لليجنات	6-III
58	الترتيب التنازلي لمؤشر الصلابة الكيميائية لليجنات	7-III
61	خصائص البروتين covid-7KMB	8-III
62	بقايا الموقع النشط للبروتين	9-III
63	قيم RMSD المقدمة من برمجة MOE	10-III
63	قيم RMSD و Score لأحسن التشكيلات المختارة لكل ليجن والليجند المرجعي	11-III
69	خصائص التفاعلات بين الليجنات والمواقع النشطة للبروتين	12-III
73	نتائج ADME لليجنات المستخلصة والليجند المرجعي	13-III

قائمة الأشكال		
الصفحة	العنوان	الرقم
06	بنية فيروس Sars-cov-2	1-I
06	تصنيفات فيروس كورونا	2-I
07	طرق انتقال فيروس Sars-cov-2	3-I
12	صورة توضيحية لنبتة الخزامى المسننة	4-I
24	مخطط حلول معادلة كوهن -شام	1-II
28	تقريب المدارات الحدودية HOMO وLUMO	2-II
34	التحليل الكلاسيكي لطاقات حقول القوة	3-II
35	استطالة بين ذرتين	4-II
35	تشوه زوايا التكافؤ	5-II
36	زاوية ثنائية السطوح التي تتكون من الذرات 1,2,3 و4	6-II
37	منحنى طاقة فاندرفالس	7-II
37	تفاعلات كهروستاتيكية بين ذرتين	8-II
43	طريقة تحسين الهندسة الجزيئية لليجندات	1-III
48	طريقة استظهار منحنيات الاشعة تحت الحمراء لليجندات	2-III
50	طريقة استظهار شحنات ميليكان	3-III
50	توزيع شحنات ميليكان لليجند الأول	4-III
51	توزيع شحنة ميليكان لليجند الثاني	5-III
51	توزيع شحنة ميليكان لليجند الثالث	6-III
51	توزيع شحنة ميليكان لليجند الرابع	7-III
52	توزيع شحنة ميليكان لليجند الخامس	8-III
52	توزيع شحنات ميليكان لليجند السادس	9-III
52	توزيع شحنة ميليكان لليجند السابع	10-III
53	توزيع شحنة ميليكان لليجند الثامن	11-III
53	توزيع شحنة ميليكان لليجند التاسع	12-III
53	توزيع شحنة ميليكان لليجند العاشر	13-III
54	توزيع شحنة ميليكان لليجند الحادي عشر	14-III
54	توزيع شحنة ميليكان لليجند الثاني عشر	15-III
54	توزيع شحنة ميليكان لليجند المرجعي	16-III
60	البيئة ثلاثية الابعاد للبروتين Covid-7KMB	17-III
64	التفاعلات بين الاحماض الامينية للموقع النشط والليجند رقم 1	18-III
64	التفاعلات بين الاحماض الامينية للموقع النشط والليجند رقم 2	19-III
64	التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 3	20-III
65	التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 4	21-III
65	التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 5	22-III
65	التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 6	23-III
66	التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 7	24-III
66	التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 8	25-III

66	التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 9	26-III
67	التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 10	27-III
67	التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 11	28-III
67	التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 12	29-III
68	التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند المرجعي	30-III
68	صورة توضيحية لطبيعة التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 3	31-III
74	تغيرات قيم HIA للليجنات	32-III
75	تغيرات قيم Caco-2 للليجنات	33-III
75	تغيرات قيم BBB للليجنات	34-III
76	تغيرات قيم PPB للليجنات	35-III
76	تغيرات قيم CL للليجنات	36-III
77	تغيرات قيم $T_{1/2}$ للليجنات	37-III
77	تغيرات قيم HERG للليجنات	38-III
78	تغيرات قيم AMES للليجنات	39-III
78	تغيرات قيم Carcingo للليجنات	40-III

قائمة المختصرات	
المعنى باللغة الانجليزية	الرمز
Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	ELISA
Immunoglobulin G	IgG
Immunoglobulin M	IgM
Infectious Bronchitis Virus	IBV
Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus	MERS-COV
Mouse Hepatitis Virus	MHV
Rebo Nucleic Acid	RNA
Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction	RT-QPCR
Severe Respiratory Syndrome Coronavirus 2	Sars-COV-2
Slater Type Orbital	STO
Gaussian Type Orbital	GTO
Highest Occupied Molecular Orbital	HOMO
Lowest Unoccupied Molecular Orbital	LUMO
Complete Neglect of Differential Overlep/version 2	CNDO/2
Intermediate Neglect of Differential Overlap	INDO
Modified Neglect of Diatomique Overlap	MNDO
Austin Model 1	AM1
Parametric methode 3	PM3
Semi -ab -initio model 1	SM1
Extended Hückel Theory	EHT
Molecular Mechanics	MM
Orbitale Moléculaire	OM
Mécanique Moléculaire 2	MM2
Molecular Mechanics+	MM+
Assisted Model Building with Energy Refinement	AMBER
Optimised Potentials for Liquid Simulation	OPLS
Molecular Mechanics Force Field94	MMFF94
Universal Force Field	UFF
Split-Valence Double-Zeta	ST-DZ
Split-Valence Triple-Zeta	ST-TZ
Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr	B3LYP
Lee-Yang-Parr	LYP
Generalized Gradient Approximation	GGA
Local Density Approximation	LDA
Density Functional Theory	DFT

Linear Combination Atomic Orbitals	LCOA
Hartree Fock	a u
electron volt	e V
Kilojoule	KJ
Angstrom	Å
Molecular Operating Environment	MOE
Protein Data Base	PDB
Root Mean Square Derivation	RMSD
Score Function	SF
Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity	ADMET
Blood-Brain Barrier	BBB
P-Glycoprotein	PGP
Carcinoma Colon-2	Caco-2
Madin-Darby Canine Kidney	MDCK
Molecular weight	MW
Molar Refractivity	MR
Total Polar Surface Area	TPSA
Bioavailability Score	BS
Clearance	CL
Human Intestinal Absorption	HIA
Plasma Protein Binding	PPB
Number of rotatable bonds	nRB
Number of hydrogen bond acceptors	nHBA
Number of hydrogen bond donors	nHBD
Log of the octanol/water partition coefficient	lLogP
Number of heavy atoms	nHA
Water-Octanol Partition Coefficient	WLogP
Analyse of the Elimination Moments	AMES
Human Ether-a-go-go Related Gene	HERG
Phenylalanine	phe
Arginine	Arg
Acide aspartique	Asp
Lysine	Lys
Acide glutamique	Glu
Alanine	Ala
Threonine	Thr
Asparagine	Asn
Histidine	His

Tyrosine	Tyr
Cystéine	Cys
Sérine	Ser
Valine	Val
Tryptophane	Trp
Proline	Pro

## الفهرس

01 .....المقدمة العامة

### الجزء النظري

#### الفصل الأول: عموميات حول فيروس كورونا ونبته الخزامى المسننة

04 .....I.مقدمة

04 .....1-I.تاريخ أبحاث فيروس كورونا

05 .....2-I.التعريف ب Sars-cov-2

06 .....3-I.التصنيف

07 .....4-I.طرق إنتقال الفيروس

08 .....5-I.أعراض الوباء

09 .....6-I.طرق تشخيص مرض كوفيد-19

09 .....1-6-I.اختبار RT-QPCR

10 .....2-6-I.الإختبارات المناعية أو الإختبارات المصلية

10 .....3-6-I.الإختبارات السريعة للكشف عن مستضدات فيروس Sars-cov-2

10 .....7-I.تدابير وقائية

11 .....8-I.علاجات ضد فيروس كورونا

11 .....II.تعريف نبته الخزامى المسننة

12 .....1-II.خصائص النبته

16 .....المراجع

#### الفصل الثاني: طرق النمذجة الجزيئية

17 .....I.مقدمة

17 .....II.الطرق الكمية

17 .....1-II.عموميات

17 .....1-1-II.معادلة شرودنغر

18 .....2-1-II.تقريب Born-Openheimer

19 .....3-1-II.تقريب هارتري-فوك

20 .....2-II.الطرق الألفبائية Ab\_initio

20 .....1-2-II.طريقة Hartree-Fock

21 .....1-1-2-II.تقريب CLOA ومعادلات Hartree Fock-Roothan

22 .....3-II.نظرية دالية الكثافة DFT

22 .....1-3-II.نظريات Kohn-Hohenberg

23 .....2-3-II.نظرية Kohn-Sham

25 .....1-2-3-II.تقريب كثافة الموضع LDA

25 .....2-2-3-II.تقريب التدرج المعمم GGA

26 .....3-2-3-II.الدوال الهجينة

26 .....3-3-II.القواعد المدارية

26 .....1-3-3-II.دالة سلاتر

27 .....2-3-3-II.الدوال الغاوسية

28 .....4-3-II.المدارات الحدودية HOMO-LUMO

28 .....1-4-3-II.استعمالات المدارات الحدودية HOMO-LUMO

29	.....4-II. الطرق نصف تجريبية (Semi-empirique)
31	.....III. الطرق غير الكمية
31	.....1-III. الطرق التجريبية (Empirique)
31	.....1-1-III. نظرية Hückel
32	.....2-1-III. نظرية هيكل الموسعة (EHT)
33	.....2-III. الميكانيك الجزيئية
34	.....1-2-III. دالة الطاقة الكامنة
35	.....1-1-2-III. طاقة الذرات المترابطة
36	.....2-1-2-III. طاقة الذرات غير المترابطة
38	.....2-2-III. حقول القوة
38	.....1-2-2-III. أنواع حقول القوة
39	.....3-III. الديناميك الجزيئية
41	..... مراجع

### الجزء العملي

### الفصل الثالث: دراسة ومناقشة النتائج

43	.....I. خطوات العمل
43	.....II. تحضير الليجنادات
43	.....1-II. الدراسة الهندسية للجزيئات
47	.....2-II. الدراسة الطيفية
50	.....3-II. دراسة شحنات ميليكان
55	.....1-3-II. مناقشة نتائج شحنات ميليكان
55	.....4-II. دراسة مؤشرات الكفاءة
59	.....III- تحضير البروتين
60	.....1-III. الوصف العام للبروتين
60	.....2-III. كيفية تحضير البروتين
61	.....3-III. الكشف عن الفجوات
62	.....IV- دراسة رسو الليجند-بروتين
63	.....1-IV. مناقشة نتائج الرسو ليجند-بروتين
68	.....2-IV. مناقشة نتائج تفاعلات الليجند مع البروتين
70	.....V. دراسة الحركية الدوائية عن طريق ADMET
70	.....1-V. معنى إختصار ADMET
71	.....1-1-V. نتائج Pre-ADMET
80	.....المراجع
81	.....خاتمة
82	.....الملاحق

# المقدمة العامة

على مر التاريخ الحديث، شهد العالم تحديات صحية عديدة، ومن بين أبرزها تفشي فيروس كورونا المستجد الذي أثر بشكل كبير على الصحة العامة والإقتصاد العالمي. يعد هذا الفيروس جديدًا إذ تمثلت مهمة المجتمع العلمي والطبي في فهم هذا الفيروس، وتطوير العلاجات واللقاحات لمكافحته.

تم اكتشاف فيروس كورونا المستجد لأول مرة في مدينة ووهان في مقاطعة هوبي بالصين في ديسمبر 2019، ومنذ ذلك الحين انتشر الفيروس بسرعة في جميع أنحاء العالم، مما أدى إلى إعلانه كجائحة عالمية من قبل منظمة الصحة العالمية في مارس 2020. [1]

تتفاوت الأعراض التي يسببها فيروس كورونا المستجد من حالة خفيفة إلى حالة حادة، وتشمل الأعراض الشائعة الحمى، والسعال الجاف، وصعوبة التنفس. ومع ذلك، يمكن أن يكون للفيروس تأثيرات خطيرة على الأشخاص ذوي الأمراض المزمنة أو الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا [2].

تسعى العديد من الدول والمؤسسات الطبية إلى التصدي لهذه الجائحة من خلال تنفيذ إجراءات احترازية، مثل العزل الإجتماعي وارتداء الأقنعة، بالإضافة إلى تعزيز البحوث الطبية لفهم تطور الفيروس وتطوير العلاجات واللقاحات الفعالة ضده.

تعد النباتات الطبية مصدرًا غنيًا ومتنوعًا من المركبات الطبيعية الفعالة، وقد أثبتت قيمتها في الطب المحلي لعدد لا يحصى من الأمراض والحالات الصحية. ففي عالم البحوث الطبية، تلعب الإستراتيجيات المبنية على النهج الإثنوبوتاني دورًا مهمًا في استكشاف وتحليل استخدامات هذه النباتات التقليدية للعلاج، وذلك بإعتبارها مصدرًا ثريًا للمعلومات والتجارب القديمة التي قد تحتوي على مفاتيح لفهم وتطوير علاجات فعالة وآمنة [3].

لهذا السبب، فإن دراسة نبات الخزامى (Lavandula Dentata) المسننة تثير اهتمامنا، حيث يُعدُّ هذا النبات واحدًا من النباتات التي استُخدمت على نطاق واسع في الطب التقليدي لعلاج العديد من الحالات الصحية [4]. تسعى هذه الدراسة إلى استكشاف وتحليل مكونات الخزامى المسننة لإكتشاف مركبات جديدة ذات فعالية محتملة ضد فيروس COVID-19 .

الهدف من هذه الدراسة هو التقييم المثبط لإثنا عشر جزيء تم استخلاصه من الخزامى المسننة على بروتين covid-7KMB باستخدام برمجيتي Gaussien 09 من أجل تحقيق استقرار الليجندات وبرمجية MOE من أجل إجراء عملية رسو الليجندات بالبروتين بالإضافة إلى دراسة الحركية الدوائية بواسطة خادمي Pro-Toxicity و Pre-Adme.

يبدأ هذا البحث بمقدمة عامة تليها عموميات حول فيروس كورونا ونبذة الخزامى المسننة، بعدها تطرقنا إلى طرق النمذجة الجزيئية أخيرا تم عرض النتائج ومناقشتها و أنهينا البحث بخاتمة عامة وآفاق مستقبلية.

- [1] [Online]. Available: <https://www.nippon.com/ar/japan-topics/b09508/>.
- [2] [Online]. Available: <https://www.who.int/ar/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>.
- [3] R. Sahli, Etude phytochimique de quelques plantes extrémophiles tunisiennes et exploration de leurs activités biologiques, Université du Droit et de la Santé-Lille II; Université de Carthage (Tunisie), 2017.
- [4] [Online]. Available: [مصطلحات-طبية/اعشاب-طبية-عشبة-الخزامى/https://altibbi.com](https://altibbi.com).

# الجزء النظري

## الفصل الأول

عموميات حول فيروس كورونا ونبذة  
الخزاي المسننة

**I. مقدمة :**

شكلت الأوبئة الفيروسية تحديا كبيرا للصحة العامة والإقتصاد العالمي، من بين أشهر هذه الأوبئة جائحة COVID-19 والتي انتشرت مؤخرا بشكل كبير في العالم ولا زالت مستمرة إلى يومنا هذا مسببة أضرار إقتصادية، بشرية وإجتماعية، ومنذ إنتشار هذا الوباء ركزت البحوث العلمية بشكل كبير على دراسة علاجات فعالة لفيروس Sars-cov-2 المسبب لهذا الوباء بهدف مكافحته ومحاولة التقليل من أضراره.

في إطار هذا السياق اهتمت الدراسات بالمواد الطبيعية كمصادر للمركبات النشطة المحتملة ضد هذا الفيروس، واحدة من هذه المواد نبته الخزامى المشهورة بخصائصها الطبية المتعددة.

**I-1. تاريخ أبحاث فيروسات كورونا :**

يعتبر تقرير آرثر فريدريك شالك و ميرل فاون الذي نشر سنة 1931 أول إبلاغ عن ما تم تحديده لاحقا على أنه أحد أنواع فيروسات كورونا [1] ، حيث أفاد هذا التقرير بوجود عدوى تنفسية جديدة بين الدجاج في داكوتا الشمالية نتج عن فيروس جديد وسمي آنذاك الفيروس بإسم "فيروس التهاب الشعب الهوائية المعدي (IBV)»

اكتشف بعد ذلك في أواخر العقد الأربعين نوعين آخرين من فيروسات كورونا الحيوانية التي أصابت الفئران وهي: فيروس JHM الذي يتسبب في مرض الإلتهاب الدماغى للفئران و فيروس MHV الذي يتسبب في مرض إلتهاب الكبد عند الفئران ، ولم يكن معروف أنذاك أن هذه الفيروسات لها صلة ببعضها البعض حتى عام 1959 اكتشف جون موريس فيروسا جديدا للفأر أطلق عليه اسم H747 ووجد انه لديه ارتباط مع الفيروسين MHV وJHM فتم انشاء مجموعة باسم "مجموعة التهاب الكبد والدماغ من فيروسات الفئران" ضمت هذه الفيروسات الثلاث وتوالت الإكتشافات بعدها حول وجود العديد من الفيروسات التي تنتمي الى هذه المجموعة. [2]

سنة 1960 كانت بداية لإكتشاف فيروسات كورونا البشرية، حيث قام فريق العالم جون تيريل بجمع مسحات من حلق 170 تلميذا مصابين بنزلات البرد فوجدوا فيروسا جديدا سمي بـ B814 ، [3] وفي بحث مستقل قامت دوروثي هامر وجون بروكنو بدراسة عدوى الجهاز التنفسي بين طلاب الطب في جامعة شيكاغو فقاموا بتقديم إكتشافا لفيروس آخر جديد سمي بـ E229 [2] .

لم يكن العلم في ذلك الوقت متطوراً كفاية لتحديد شكل هذه الفيروسات ، ولكن بعد تطور المجهر [4]الإلكتروني تمكن العلماء من تحديد بنية كل هذه الفيروسات الجديدة المكتشفة وقاموا بمقارنتها فوجدوا أن لها صلة ببعضها البعض فتم انشاء مجموعة خاصة بها ضمتها كلها وسميت بمجموعة فيروسات كورونا [4]، و منذ ذلك الحين استمرت فيروسات كورونا بالظهور منها: فيروسات كورونا بشرية المنشأ مثل ( NL63 سنة 2003 ، HKU1 سنة 2004 )، و فيروسات كورونا حيوانية المنشأ وانتقلت إلى البشر مثل ( SARS-CoV سنة 2003 ، MERS-CoV سنة 2013 ، SARS-CoV-2 سنة 2019 ) [5].

## 2-I. التعريف ب Sars-cov-2:

Sars-cov-2 هو اختصار لكلمة Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus وتعني فيروس كورونا المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة، وهو الفيروس المسبب لمرض فيروس كورونا 2019 (Covid-19 اختصاراً ل Corona Virus Disease)، ظهر هذا الفيروس لأول مرة في مدينة ووهان الصينية حيث أبلغت لجنة الصحة لبلدية ووهان عن إصابة 27 شخصاً بالتهاب رئوي فيروسي في 31 ديسمبر 2019 [6] ، وانتشر بعدها الفيروس في أغلب بلدان العالم وأعلنت منظمة الصحة العالمية أن العدوى تحولت إلى جائحة.

سمي الفيروس على أساس شكله بإسم كورونا وهي كلمة لاتينية تعني التاج [7] ، حيث تم بواسطة المجهر الإلكتروني تحديد شكل وبنية الفيروس الذي هو عبارة عن جسيمات كروية الشكل تتميز بوجود أشواك بروتينية على سطحها متوسط قطرها 78 نانومتر وتتكون بنيتها الداخلية من جينوم RNA مفرد السلسلة وموجب الإتجاه أما بنيته الخارجية فهي عبارة عن بروتينات هيكلية وهي كالتالي [8]:

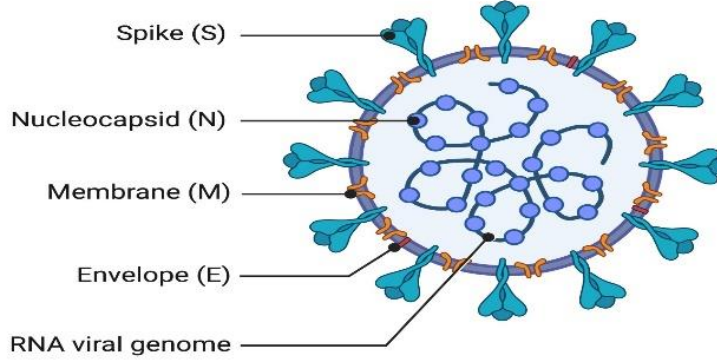
- بروتين سبايك (S): ويلعب دوراً رئيسياً في دخول الفيروس إلى الخلايا البشرية حيث يقوم بالإرتباط بالمستقبلات على سطح الخلية المضيفة .

- بروتين الغلاف (E): يشارك في تجميع وإطلاق الفيروس.

- بروتين الغشاء (M): يساهم في تركيب الغشاء الفيروسي وشكله.

- بروتين النوكليوكابسيد (N): يساعد في تعبئة ال RNA داخل الجزيئات الفيروسية الجديدة .

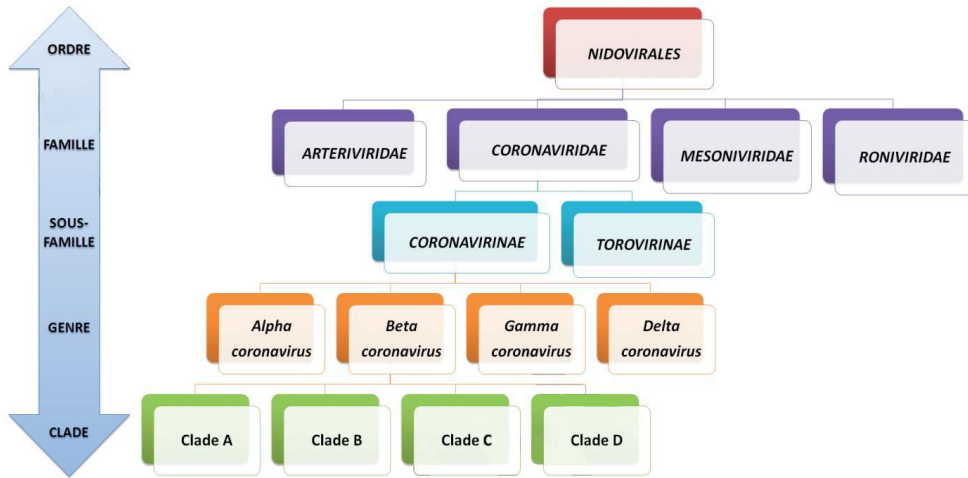
## Coronavirus Structure



الشكل-I-1: بنية فيروس Sars-Cov-2

### 3-I. التصنيف:

الفيروسات التاجية هي فيروسات تنتمي إلى رتبة Nidovirales و فصيلة Coronaviridae، إذ تنقسم فصيلة Coronaviridae بنفسها على قسمين: Coronavirinae و Torovirinae. في التصنيف الحالي، تتألف فصيلة "Coronavirinae" من أربعة أنواع من فيروس كورونا وهي: الفأ، بيتا، جاما ودالتا. تصيب فيروسات كورونا من نوع الفأ وبيتا الثدييات والخفافيش بشكل رئيسي، بينما فيروسات كورونا من نوع جاما ودالتا فإنها تصيب الطيور. [9]

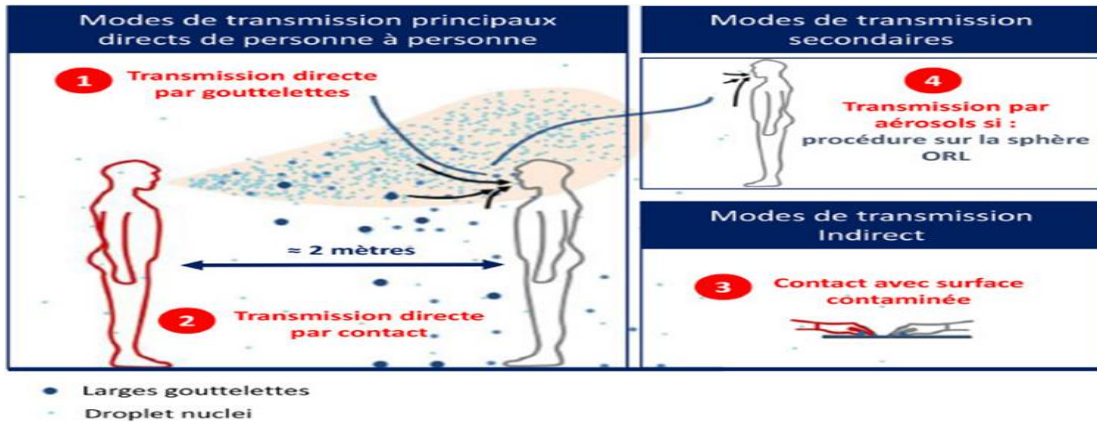


الشكل-I-2: تصنيفات فيروس كوفيد-19

#### I-4. طرق انتقال الفيروس:

شكل انتقال فيروس كورونا تحديا صحيا عالميا أثر بعمق على جميع جوانب الحياة اليومية، لذلك يعد فهم طرق انتقاله أمرا بالغ الأهمية للحد من انتشاره والسيطرة على الجائحة، وتتمثل أهم الطرق الرئيسية لانتشار الفيروس فيما يلي [10]:

- ✓ **الانتقال عبر الرذاذ التنفسي:** ينتقل الفيروس بشكل رئيسي من شخص لآخر عبر الرذاذ التنفسي الناتج عن السعال أو العطس أو التحدث حيث يؤدي ذلك إلى إفرازات تنفسية في الهواء على شكل قطرات تنتقل عبر الهواء على شكل رذاذ.
- ✓ **الانتقال عن طريق الاتصال المباشر:** يحدث الانتقال في هذه الحالة عندما يكون اتصال بين الشخص المصاب والغير مصاب مثل: المصافحة أو العناق أو عبر الدم وسوائل الجسم في حالة التلامس المباشر مع الجروح المفتوحة.
- ✓ **الانتقال عن طريق الهباء الجوي:** تتضمن هذه الطريقة انتشار جسيمات دقيقة ملوثة بالفيروس في الهواء ناتجة عن تحدث، سعال أو عطس مصاب، وتسمى هذه الجسيمات بالهباء الجوي، حيث يمكنها البقاء في الهواء لفترات طويلة مما يزيد من خطر انتقال العدوى.
- ✓ **الانتقال عن طريق الاتصال بالأسطح الملوثة:** يمكن للفيروس البقاء على الأسطح للفترات متفاوتة من الوقت (من ساعات إلى أيام) ويعتمد ذلك على نوع السطح والظروف البيئية، ولمس هذه الأسطح ثم لمس الوجه (الفم الأنف والعينين) يمكن أن يؤدي إلى الإصابة بالفيروس.



الشكل-I-3: طرق انتقال فيروس Sars-Cov-2

## I-5. أعراض الوباء:

في المتوسط، حوالي 40% من البالغين المصابين بفيروس كوفيد-19 لا تظهر عليهم أية أعراض جانبية، بينما 40% من الحالات الأخرى تظهر عليهم أعراض عادية (مماثلة لأعراض الأنفلونزا)، أخيراً حوالي 15% إلى 20% من الحالات تكون فيها الإصابة بفيروس كوفيد-19 حادة جداً. خاصة بين الأشخاص الذين يتزايد أعمارهم عن 75 عاماً، وكذلك الذين يعانون من بعض الأمراض المزمنة التي تجعلهم أكثر عرضة للخطر [11].

## ✚ الأعراض الرئيسية:

تكون الأعراض العامة لفيروس كوفيد-19 متشابهة إلى حد ما مع أعراض التهابات الجهاز التنفسي الحادة الأخرى مثل: الإنفلونزا الموسمية وتتضمن الأعراض الرئيسية التالية:

- التعب
- السعال
- الحمى
- صعوبة التنفس

✚ ويمكن وصف أعراض أخرى مثل:

- الام العضلات أو الام الظهر.
- التهاب الحلق وسيلان الانف.
- الغثيان، القيء والإسهال.

✚ أكثر ما يميز فيروس كوفيد-19 ظهور الأعراض التالية:

- فقدان المفاجئ والمؤقت لحاستي الشم والتذوق.
- إصابات في الرئة (والتي يمكن ملاحظتها بواسطة الفحص بالماسح الضوئي) وتكون مختلفة عن تلك المرتبطة بالأنفلونزا الموسمية.

✚ وفي حالات الشدة البالغة، يعاني المصابين من صعوبة الحصول على الأكسجين في الدم مما يتطلب نقلهم للمستشفى ووضعهم تحت تأثير الأكسجين.

✚ وفي الحالات الأكثر خطورة، قد يضعون في حالة غيبوبة إصطناعية ويتم تنبيههم لتوصيل الأكسجين بشكل أفضل للدم.

سنعرض في الجدول التالي الأعراض الشائعة لفيروس كوفيد-19:

الجدول-I-1: الأعراض الشائعة لفيروس Sars-Cov-2 [12]

أعراض الجهاز الهضمي	أعراض الجهاز التنفسي	أعراض عامة
الغثيان	السعال	الحمى
التقيؤ	صعوبة التنفس	الفقدان المفاجئ لحاسة الشم والتذوق
الإسهال	التهاب الحلق	الإرهاق الشديد
ألم في المعدة	سيلان الأنف أو احتقانه	فقدان الشهية

#### I-6. طرق تشخيص مرض كوفيد-19:

إن التشخيص السريع والدقيق لمرض covid-19 هو المتحكم الأساسي في انتشار الجائحة، حيث تلعب المؤشرات البيولوجية والعرض السريري ووسائل التصوير الطبي دوراً مهماً في تشخيص المرض، ويتم تأكيد الإصابة بهذا الفيروس عبر مرحلتين:

- المرحلة المبكرة من الأعراض المعدية: يتم استخدام تقنية (RT-qPCR) أي النسخ العكسي تليها تقنية تفاعل البوليميراز المتسلسل الكمي، بالإضافة إلى الإختبارات التشخيصية السريعة التي تعتمد على الكشف عن المستضد الخاص بفيروس Sars-Cov-2.
- المرحلة التالية وبعد التعافي: تستخدم اختبارات الكشف عن الأجسام المضادة في الدم واختبارات التدفق الجانبي [13].

#### I-6-1. اختبار RT-QPCR:

تسمح هذه الطريقة بتحديد كمية الحمل الفيروسي في العينة وقياس تغيرها مع مرور الوقت، حيث تعتبر مسحة الانف الطريقة المعتادة والأكثر فعالية لتأكيد وجود فيروس Sars-Cov-2 في الحالات المشتبه بها.

يتميز إختبار RT-qPCR بدقة عالية في تشخيص مرض covid-19 إلا أن حساسيته تتأثر بشكل كبير بنوع العينة وتوقيت جمعها وجودة الإختبار، وفي الحالات التي يصعب فيها الحصول على مسحة انفية بلعومية يمكن استخدام عينة من الحلق كبديل موثوق.

### I-6-2. الإختبارات المناعية أو الإختبارات المصلية:

تستخدم هذه الاختبارات لقياس الأجسام المضادة (IgG-IgM) لدى مرضى covid-19 وتصنف إلى نوعين:

✓ إختبار ELISA: هي تقنية كشف إنزيمي مناعي تجرى في المختبر، وتتيح تصور تفاعل المستضد مع الجسم المضاد من خلال التفاعل اللوني الناتج عن تأثير الإنزيم المثبت مسبقا على الجسم المضاد على ركيزة معينة.

✓ الإختبارات المناعية الكروماتوغرافية السريعة باستخدام شرائط النيتروسيليلوز: يسمح هذا الإختبار بتحديد التشخيص في غضون عدة دقائق (اقل من 15 دقيقة) بعكس إختبارات ELISA، حيث يكشف التفاعل الكيميائي الإنزيمي أو المناعي عن لون مميز يسهل تفسير النتيجة فورا.

### I-6-3. الإختبارات السريعة للكشف عن مستضدات فيروس Sars-Cov-2:

يعتبر إختبار التشخيص " covid-19 Ag Respi-Strip " إختبارا مناعيا كروماتوغرافيا، إذ يستخدم للكشف السريع عن مستضد فيروس Sars-Cov-2 في عينات البلعوم الأنفي، كما يعد بديلا عن إختبار RT-qPCR، مما يسمح لنا إتخاذ قرارات سريرية سريعة.

ومع ذلك، لا توجد إختبارات مثالية لتشخيص مرض كوفيد-19. لذلك يجب التعامل بحذر مع الحساسيات والخصائص المذكورة في الدراسات المختلفة.

### I-7. تدابير وقائية:

للتقليل من خطر تفشي جائحة الكورونا عملت المنظمات العالمية للصحة على وضع إجراءات وتدابير وقائية نذكر منها [13]:

- ✓ الإلتزام بالمسافات الجسدية بين الأشخاص على بعد متر او مترين.
- ✓ تهوية الأماكن المغلقة.
- ✓ إرتداء الكمامة.

- ✓ تغطية الأنف والفم عند العطس والسعال.
- ✓ استخدام مناديل ورقية للتخلص من الإفرازات ورميه بعيدا على الفور.
- ✓ تجنب لمس الوجه خاصة الأنف والفم والعيون.
- ✓ الإكثار من غسل اليدين بالماء والصابون او باستخدام مطهر كحولي.
- ✓ في حالة ظهور الأعراض القيام بعزل ذاتي.

## I-8. علاجات ضد فيروس كورونا:

من المهم ذكر أنه لا يوجد علاج ضد فيروس كورونا محدد وفعال بنسبة كاملة في الوقت الحاضر، إلا أن هناك مجموعة من الطرق العلاجية التي استخدمت للتخفيف من أعراض المرض وتحسين فرص الشفاء، وتشمل هذه الطرق ما يلي [12]:

- أدوية نيرماتريلفير-ريتونافير ومولنوبرافير؛ وريمديسيفير لعلاج مرض كوفيد-19 غير الوخيم.
- الكورتيكوستيرويدات (بما في ذلك الديكساميثازون)؛ وحاصرات مستقبلات الإنترلوكين – 6 (التوسيليزوماب أو الساريلوماب)؛ والباريسيتينيب؛ والريمديسيفير لعلاج مرض كوفيد-19 الوخيم.

ومن بين العلاجات الأكثر شيوعا والأكثر استخداما هو الأكسجين في حالة المرضى الذين يعانون من ضيق تنفس شديد مما يساعد في تحسين مستويات الأكسجين في الدم .

ومع هذا يعمل العديد من الباحثين والمتخصصين في جميع أنحاء العالم بجد على إقتراح وتطوير علاجات فعالة ضد الفيروس، حيث يتم نشر معلومات جديدة حول مدى فعاليتها يوميا. في هذا البحث، قمنا بدراسة مدى فعالية مجموعة من المركبات المستخلصة من نبته الخزامى المسننة في مكافحة فيروس كورونا. نتائج دراستنا تسلط الضوء على الإمكانيات العلاجية لهذه المركبات، مما قد يفتح آفاقا جديدة لتطوير علاجات طبيعية وفعالة ضد الفيروس.

## II. تعريف نبته الخزامى المسننة :

هي شجيرة ذات سيقان خشبية من عائلة Lamiaceae وهي قريبة من المريمية والزعر والنعناع وإكليل الجبل، موطنه الأصلي الجزيرة الأيبيرية والمغرب، وهو نبات ذو مناخ البحر الأبيض المتوسط، جاف جدا في الصيف وحتى في الشتاء. يتكون موطنه الطبيعي من التلال المنخفضة، ويزدهر في التربة

الجيرية و الفقيرة و جيدة الصرف و الرملية إلى الصخرية، وهو خزامى عطري، لكن زراعته حساسة للغاية حيث يموت في درجة حرارة أقل من -5/-6 درجة مئوية، ولا يحب التربة الرطبة و الحارة في الصيف، أو الرطوبة جدا في الشتاء، يمكن زراعته في أصيص لكن يجب إدارة الري بعناية حيث يجب أن يتم توزيعه على فترات متباعدة في الصيف للسماح للتربة بالجفاف بين مرات الري و تقليله في الشتاء [14].



الشكل-I-4: صورة توضيحية لنبته الخزامى

## II-1. خصائص النبتة:

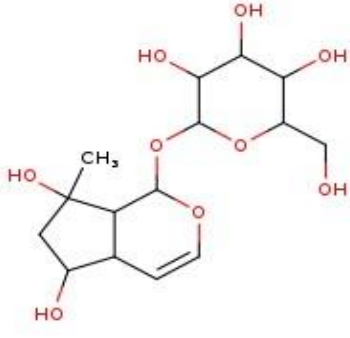
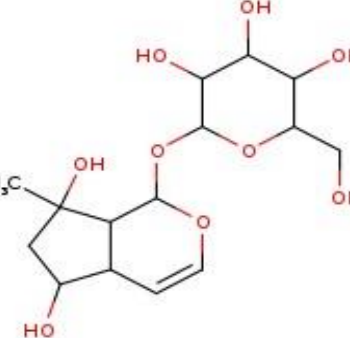
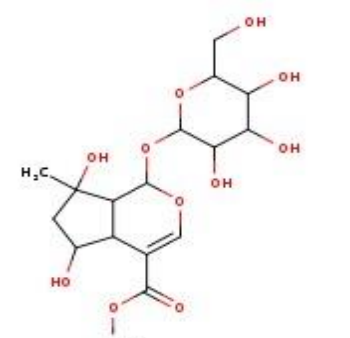
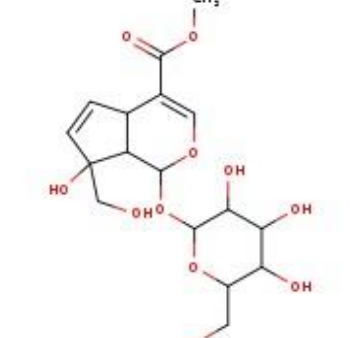
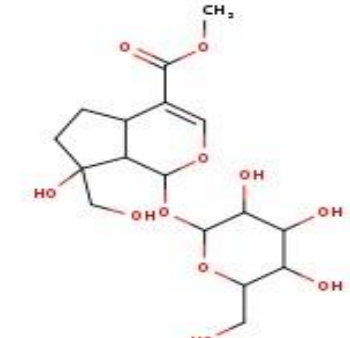
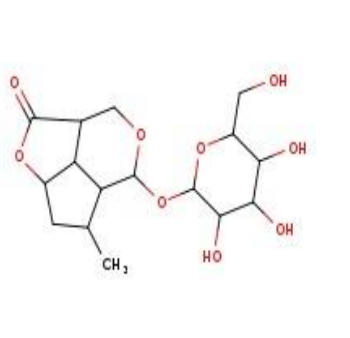
استخدم الطب التقليدي الجزائري العديد من أنواع نباتات الخزامى كمطهر و منشط [15].

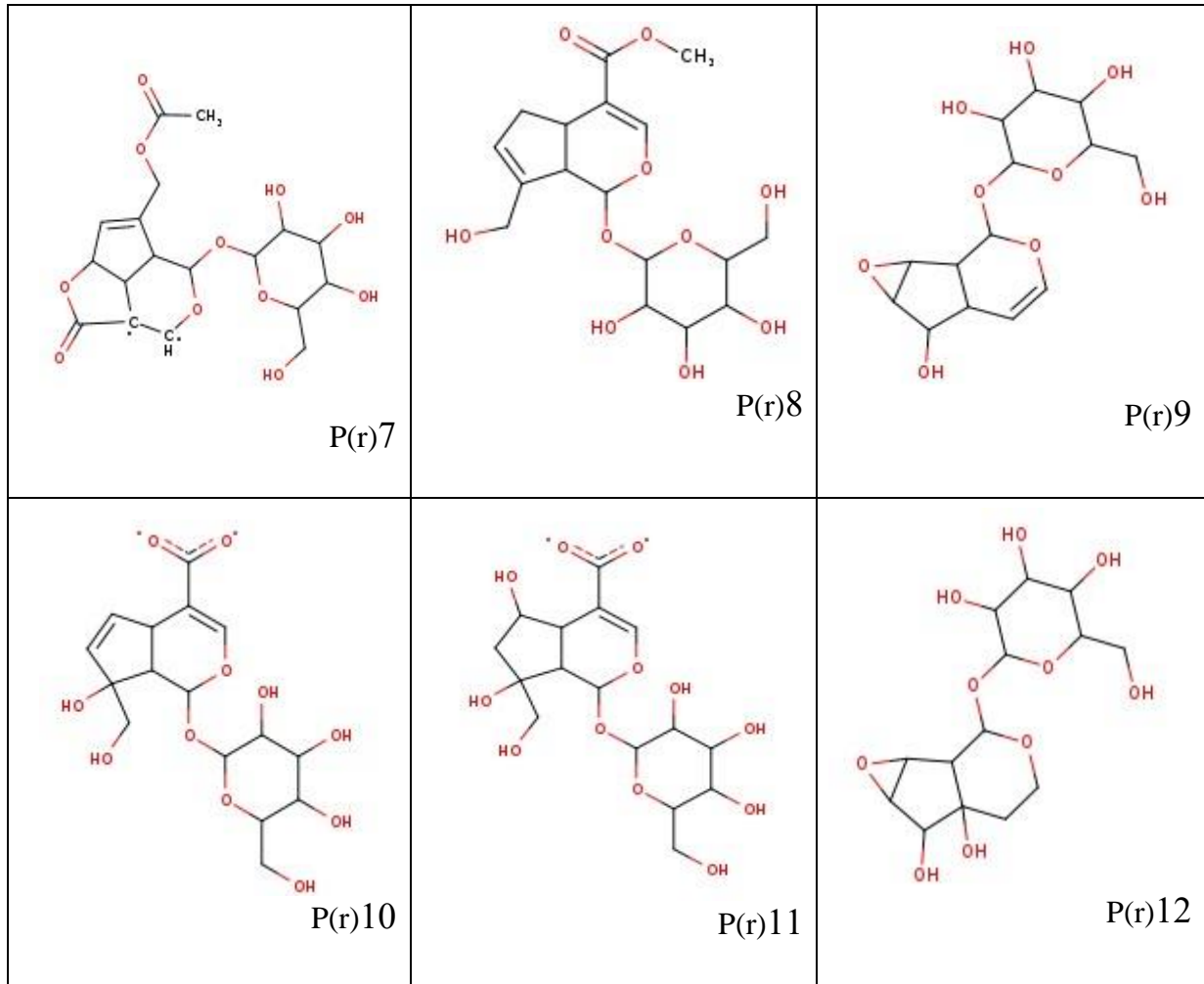
تعتبر الزيوت العطرية مفيدة تقليديا في علاج الحروق و لدغات الحشرات، بفضل خصائصها المضادة للبكتيريا و الفطريات، و المساعدة على استرخاء العضلات الملساء، بالإضافة المهدىء و المضاد للإكتئاب. كما أن هذا النبات معروف بخصائصه المخفضة لمستوى السكر في الدم عند استخدامه كمنقوعة [16] إلى جانب ذلك يشار إلى الخزامى المسننة كعلاج للروماتيزم و تفتيت حصوات الكلى و الإحليل و شفاء الجروح و معالجة إحتباس البول. و يستخدم مستخلص نبتة الخزامى المسننة أيضا لتقليل تكرار نوبات الربو و آثاره الجانبية، و تعزيز دفاعات الجسم ضد هذا المرض [17].

بفضل الخصائص المتنوعة والمميزة التي تمتلكها الخزامى المسننة، أبدى بعض الباحثون على رأسهم الباحثة نجاح بلعطار بمركز البحث في العلوم الصيدلانية في قسنطينة اهتماما كبيرا بهذه النبتة مما دفعهم إلى استخلاص مجموعة من الجزيئات منها بهدف دراسة مدى فعاليتها ضد فيروس كورونا.

في الفصل القادم، سنعرض الطرق التي تستند إليها هذه الدراسة، والتي سيتم تنفيذها باستخدام تقنيات الحوسبة. ستكون هذه الدراسة شاملة ومكثفة، وتهدف إلى تقييم التأثيرات المحتملة لهذه المركبات على مكافحة الفيروس وتحديد فعاليتها العلاجية، سنقوم بالدراسة على 12 جزيء وهي كالتالي:

الجدول I-2: البنية ثنائية الابعاد للجزيئات المستخلصة من نبتة الخزامى المسننة

 <p>P(r)1</p>	 <p>P(r)2</p>	 <p>P(r)3</p>
 <p>P(r)4</p>	 <p>P(r)5</p>	 <p>P(r)6</p>



أسماء الجزيئات المستخلصة حسب UIPAC هي كالتالي:

- Pr(1): (1S,5R,6R,8S,9S)-6,8-Dihydroxy-8-méthyl-1,5,6,7,8,9-hexahydrocyclopenta[c]pyran-1-yl-β-D-glucopyranoside.
- Pr(2): (1S,5R,6S,8S,9S)-6,8-Dihydroxy-8-méthyl-1,5,6,7,8,9-hexahydrocyclopenta[c]pyran-1-yl-β-D-glucopyranoside.
- Pr(3): Carboxylate de méthyl ((1R,5R,6S,8R,9R)-6,8-Dihydroxy-8-méthyl-1-(β-D-gluco-pyranosyloxy)-1,5,6,7,8,9-hexahydrocyclopenta [c] pyran-4-yle).
- Pr(4) : Carboxylate de méthyl ((1S,5S,8S,9S)-1-(β-D-glucopyranosyloxy)-8-hydroxy-8-(hydroxyméthyl)-1,5,8,9-tétrahydrocyclopenta [c] pyran-4-yle).
- Pr(5) : Carboxylate de méthyl ((1S,5S,8S,9S)-1-(β-D-glucopyranosyloxy)-8-hydroxy-8-(hydroxyméthyl)-1,5,6,7,8,9-hexahydrocyclopenta [c] pyran-4-yle).

- Pr(6):(1S,5S,6S,8S,9R)-8-Méthyl-11-oxo-1,5,6,7,8,9-hexahydro-4H-2,12-dioxacyclopenta [cd] indèn-1-yl-β-D-glucopyranoside.
- Pr(7) : Acétate de méthyl ((1S,5S,6S,9S)-1-(β-D-Glucopyranosyloxy)-14-oxo-1,5,6,9-tétrahydro-1H-2,15-dioxacyclopenta [cd] indèn-8-yle).
- Pr (8): Carboxylate de méthyl ((1S,5S,9S)-1-(β-D-glucopyranosyloxy)-8-(hydroxyméthyl)-1,5,6,9-tétrahydrocyclopenta [c] pyran-4-yle).
- Pr(9):(1R,5S,6R,7R,8S,9R)-6-Hydroxy-1-(β-D-glucopyranosyloxy)-1,5,6,7,8,9 hexahydrooxireno [2'',3'':4''',5'''] cyclopenta [c] pyrane.
- Pr(10) : Acide ((1S,5S,8R,9S)-1-(β-D-Glucopyranosyloxy)-8-hydroxy-8-(hydroxyméthyl)-1,5,8,9-tétrahydrocyclopenta [c] pyran-4-yl) carboxylique.
- Pr(11): Acide ((1S,5S,6R,8R,9S)-6,8-Dihydroxy-8-(hydroxyméthyl)-1-(β,D-glucopyranosyl- oxy)-1,5,6,7,8,9-hexahydrocyclopenta [c] pyran-4-yl) carboxylique.
- Pr(12): (1R,5R,6S,7R,8S,9S)-5,6-Dihydroxy-1-(β-D-glucopyranosyloxy)-1,5,6,7,8,9-hexa-hydrooxirèno [2'',3'':4''',5'''] cyclopenta [c] pyrane.

## المراجع

- [1] L. K, «The chronicles of coronaviruses: the bronchitis, the hepatitis,» science vision, mars 2020.
- [2] L. K, «A history of coronaviruses,» WikiJournal of medicine, 2022.
- [3] M. M. E. J. C. KENDALL et M. M. D. A. J. and TYRRELL, «VIRUS ISOLATIONS FROM COMMON COLDS OCCURRING IN A RESIDENTIAL SCHOOL,» British medical journal, 1962.
- [4] «Virology:Coronaviruses,» Nature Publishing Group, vol. 220, p. 650, november 1968.
- [5] N. Zhu , «A Novel Coronavirus from Patients,» The new england journal o f medicine, 2019.
- [6] A. E. e. a. Gorbalenya, «Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group,» BioRxiv, 2020.
- [7] [En ligne]. Available: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/coronavirus>.
- [8] R. L. J.-F. V. A. H. L. MURIELLE GODET, «TGEV Corona Virus ORF4 Encodes a Membrane Protein That Is Incorporated into Virions,» VIROLOGY 188, 1992.
- [9] I. K. e. E. O. ADEHOSSI, CO-infection VIH-SARS-CoV2 au service de maladies infectieuses et Tropicales du CHU Point G., 2022.
- [10] G. S. K. a. J.-C. L. Birgand, «"Modes de transmission du SARS-CoV-2: que sait-on actuellement?,» Médecine et Maladies Infectieuses Formation.
- [11] [En ligne]. Available: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/contamination.html>.
- [12] B. S. e. M. Chayma, «La maladie COVID-19».
- [13] C. I. e. B. CHAIMA, «COVID-19 CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR LES SARTANS,» 2021.
- [14] [En ligne]. Available: <https://www.promessedefleurs.ie/perennials/perennials-by-variety/lavendula-lavendula/lavandula-dentata-lavender.html>.
- [15] Mahmoudi, «La thérapeutique par les plantes communes en Algérie,» Palais du livre.
- [16] F. A. B. F. T. a. J. C. L. Bousmaha, «Advances in the Chemical Composition of Lavandula dentata L. Essential Oil from Algeria,» J. Essent. Oil Res., vol. 17, no. 3, pp., p. 292–295, May 2005.
- [17] Z. N. Almohawes and H. S. Alruhaimi, «Effect of Lavandula dentata extract on Ovalbumin-induced Asthma in Male Guinea Pigs,» *Braz. J. Biol.*, vol. 80, no. 1, p. 87–96, janvier 2020.

# الفصل الثاني

## طرق النمذجة الجزيئية

### I. مقدمة:

يهدف التنبؤ بمجرى التفاعلات الكيميائية التي تحدث بين المركبات المستخلصة والهياكل البروتينية للفيروس، يتم ذلك انطلاقاً من معادلة شرودينغر حيث توفر هذه الأخيرة إطاراً نظرياً لفهم سلوك الجزيئات على المستوى الكمي.

معادلة شرودينغر تعد بوابة أساسية في عالم فيزياء الكمومية إذ تقدم حلولاً دقيقة للظواهر الفيزيائية وخاصة الظواهر البسيطة، لكنها واجهت صعوبات في التعامل مع الأنظمة المعقدة، هذا الفشل أدى إلى استخدام حلول تقريبية من خلال ما يعرف بالنمذجة الجزيئية، والتي تشمل مجموعة متنوعة من الطرق أبرزها [1]:

- الطرق الكمية

- الطرق الكلاسيكية (الميكانيك الجزيئية)

- طرق الديناميكا الجزيئية

### II. الطرق الكمية:

#### II-1. عموميات:

#### II-1-1. معادلة شرودينغر:

في علم ميكانيك الكم يرتكز فهمنا للسلوك الكمي على معادلة شرودينغر التي صاغها الفيزيائي إرون شرودينغر سنة 1925، تمثل هذه المعادلة بنية الإلكترونات وتفاعلها داخل الأنظمة الذرية والجزيئية [2]، وتعطى هذه المعادلة بالشكل التالي:

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \dots \dots (1-I)$$

حيث  $\Psi$  تمثل الدالة الموجية و  $E$  هي طاقة النظام و  $\hat{H}$  هو الهاملتونيان والذي يمثل مجموع الطاقات المختلفة في النظام الفيزيائي الكمي، في حالة غياب الحقل الخارجي يكتب كالتالي [3]:

$$\hat{H} = \hat{T}_e + V_{ee} + V_{eN} + V_{NN} + T_N \dots \dots (2-I)$$

$$\hat{T}_e : \text{الطاقة الحركية للإلكترونات} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2$$

$$V_{NN} : \text{الطاقة الكامنة بين نواة-نواة} = \frac{1}{8\pi\epsilon_0} \sum_I \sum_{I<J} \frac{Z_I Z_J e^2}{r_{IJ}}$$

$$\hat{T}_N : \text{الطاقة الحركية للنوية} = -\frac{\hbar^2}{2m_N}$$

الطاقة الكامنة بين إلكترون-إلكترون :  $V_{ee} = \sum_i \sum_{i>j} \frac{e^2}{r_{ij}}$

الطاقة الكامنة بين إلكترون-نواة :  $V_{eN} = - \sum_I \sum_i \frac{Z_I e^2}{r_{iI}}$

$r_{IJ}$  : هي المسافة بين النواة I و J

$r_{ij}$  : هي المسافة بين الإلكترون i و j

$r_{iI}$  : هي المسافة بين النواة I و الإلكترون i

$m_N$  : هي كتلة النواة

$m_e$  : كتلة الإلكترون

حلول معادلة شرودينغر ممكن فقط من أجل الأنظمة البسيطة كالذرات وحيدة الإلكترون مثل ذرة الهيدروجين أما بالنسبة للأنظمة المعقدة مثل الأنظمة المتعددة الجسيمات فإن حلها يكون مستحيلا لذلك تطلب الأمر استخدام تقنيات تقريبية للتعامل مع مثل هذه الأنظمة [4].

## II-1-2. تقريب Born-Oppenheimer:

في عام 1927 اقترح العالمان بورن وأوبنهايمر تبسيط لحل معادلة شرودينغر للجسيم الكمي [5]، وذلك عبر فصل الجزء الإلكتروني عن الجزء النووي في الدالة الموجية. يستند هذا التقريب إلى حقيقة أن الإلكترونات تتحرك بسرعة كبيرة مقارنة بالنواة، حيث تكون الإلكترونات أخف وزنا بحوالي 1836 مرة من البروتونات، ونتيجة لذلك فإن الطاقة التنافرية بين النوى تعتبر ثابتة وكذلك الطاقة الحركية للأنوية تؤول إلى الصفر [6] ومنه الدالة الموجية الكلية لجزيء يتم التعبير عنها كالتالي:

$$\Psi_{\text{tot}} = \Psi_{\text{electrons}} \Psi_{\text{noyaux}} \dots \dots (3 - \text{II})$$

هذا يؤدي بنا إلى دراسة حركة الإلكترونات في مجال الأنوية الثابتة، فتصبح المعادلة (1):

$$\mathbf{H}_e \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = [\mathbf{T}_e + \mathbf{V}_{ee} + \mathbf{V}_{eN}] \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \dots \dots (4-\text{II})$$

$\mathbf{H}_e$  : حيث يمثل الهاملتون الخاص بالإلكترونات.

هذه المعادلة صعبة المعالجة حيث تكمن الصعوبة في تحديد الحدود  $V_{ee}$  فنستعين بتقريب هارترى-

فوك.

### II-1-3. تقريب هارترى-فوك :

اقترح هارترى سنة 1928 تقريبا يعتمد على طريقة الإلكترون المستقل ذاتيا حيث أن كل إلكترون يتفاعل مع حقل متوسط ناتج عن النواة وبقية الإلكترونات [7]. فيصبح الهاملتون الإلكتروني الكلي للنظام هو مجموع كل هاملتون خاص بالإلكترون المستقل ويكتب من الشكل:

$$H_e = \sum_{i=1}^n H_i \dots \dots (5-II)$$

$H_i$  : هاملتون الإلكترون المستقل ويكتب :

$$H_i = \frac{-\hbar^2}{2m_e} - \frac{1}{2} \sum_j \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0|r_i - r_j|} - \sum_k \frac{z_k e^2}{4\pi|r_i - R_k^0|} \dots \dots (6 - II)$$

$-\sum_k \frac{z_k e^2}{4\pi|r_i - R_k^0|}$  : الطاقة الكامنة للإلكترون  $i$  في الحقل المتوسط  $k$ .

$-\frac{1}{2} \sum_j \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0|r_i - r_j|}$  : الطاقة الكامنة لهذا الإلكترون في الحقل المتوسط للإلكترونات الأخرى (الكمون الفعال لهارترى)

ومنه يكتب شكل دالة الموجة كجداء دوال الموجة لكل إلكترون:

$$\Psi_e(r_1, r_2, r_3, \dots, r_n) = \prod_i^n \phi_i(r_i) \dots \dots (7 - II)$$

وكذلك الطاقة الكلية للنظام هي مجموع طاقات الإلكترونات:

$$E_e = \sum_i^n \epsilon_i \dots \dots (8 - II)$$

الدالة الموجية المطورة في المعادلة رقم (7) لا تحتوي على ما يسمى بالسبين وهو مصطلح يصف دوران الإلكترون حول نفسه وهو خاصية جوهرية للإلكترون ليس لها ما يعادلها في الميكانيك الكلاسيكي فتصفها ميكانيك الكم، لذلك يجب إدخال إحداثياته حيث يأخذ القيمتين  $\frac{1}{2}$  و  $-\frac{1}{2}$ ، سنة 1930 قام العالم فوك بإدراج هذا المصطلح، حيث تصبح الدالة الموجية تتكون من جزئين جزء خاص بالسبين وجزء خاص بالمدار فتكتب:

$$\phi(r, s) = X(r)\sigma(s) \dots \dots (9 - II)$$

$s$  و  $r$  إحداثيات خاصة بالسبين و المدار على التوالي

هذه الدالة لا تحترم مبدأ الإستبعاد لباولي الذي يتطلب عدم قدرة شغل إلكترونين لنفس المدار، قام هارترى وفوك بحل هذا الإشكال عن طريق كتابة الدالة الموجية كمحدد يدعى "محدد سلاتر"

[8].

$$\Psi_{\text{determinant}} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{bmatrix} \phi_1(1) & \dots & \phi_n(1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(n) & \dots & \phi_n(n) \end{bmatrix} \dots \dots (10 - II)$$

: ثابت التعامد  $\frac{1}{\sqrt{n!}}$

## II-2. الطرق الألفبائية ab\_initio

هي طرق معادلاتها مستمدة من المبادئ النظرية ولا تتضمن أي معاملات تجريبية فقط الثوابت الفيزيائية (كتلة الإلكترون، ثابت بلانك، ...) [3]، حيث تعتمد في الأساس على حل معادلة شرودينغر التي ينتج عنها دالة موجية تصف التوزيع الإلكتروني في الجزيء وعن طريق هذا الأخير يمكن تحديد عدة خصائص كقطبية المركب، طاقة الاهتزازات، طاقة الألفة الإلكترونية والعزم ثنائي القطب.. [9] تنقسم هذه الطرق إلى فئتين وهما: طريقة Hartree-Fock وطريقة post Hartree-Fock

[10]

## II-2-1. طريقة Hartree-Fock

شكل الحد الذي يعبر عن التنافر الإلكتروني في المعادلة (II-1) صعوبة في حل معادلة شرودينغر رغم تقريب بورن أوبنهايمر، ومنه فهناك حاجة إلى تقريبات أخرى. نظرية هارترى-فوك من بين الطرق المعتمدة لحل هذا الإشكال وتعتمد هذه الطريقة على إعتبار أن الإلكترون يتحرك في متوسط مجال الإلكترونات والأنوية وتكتب بناء على ذلك الدالة الموجية كناتج لدوال الإلكترون الواحد التي تسمى مدار، كما أنه إذا كانت E هي طاقة الحالة الأساسية للنظام، فإن الطاقة التقريبية المحسوبة لجميع الدوال الموجية المحتملة لهذا النظام أكبر أو تساوي E [3]. تكتب الطاقة الإلكترونية في طريقة هارترى-فوك كالتالي [11]:

$$E = \sum_i \langle \phi_i(1) | H^c | \phi_i(1) \rangle + \sum_i \sum_{j < i} \left[ \langle \phi_i(1) \phi_j(2) | \frac{1}{r_{12}} | \phi_i(1) \phi_j(2) \rangle - \langle \phi_i(1) \phi_j(2) | \frac{1}{r_{12}} | \phi_j(1) \phi_i(2) \rangle \right] \dots \dots (11 - II)$$

بهدف التقليل من هذه الطاقة تم تبسيط معادلات هارترى-فوك مع الأخذ بعين الإعتبار فقط دالة الموجة الخاصة بالمدارات X(r):

$$F_i(1)X_i(1) = \epsilon_i X_i(1) \dots \dots (12 - II)$$

حيث  $\epsilon_i$  هي طاقة المدار الموافق ل  $X_i$  و  $F_i$  هو مؤثر فوك ويكتب كما يلي:

$$F_i(1) = H^c(1) + \sum_j [J_j(1) - K_j(1)] \dots \dots (13 - II)$$

$H^c$  : هو هاملتون القلب الذي يشمل الطاقة الحركية للإلكترون والطاقة الكامنة بين النواة والإلكترون.  
 $K_j$  : هو مؤثر التبادل

$$K_j X_i(1) = X_j(1) \int X_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} X_i(2) dr_2 \dots \dots (14 - II)$$

$J_j$  : هو مؤثر كولوم

$$J_j X_i(1) = X_i(1) \int X_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} X_j(2) \dots \dots (15 - II)$$

وتصبح الطاقة الإلكترونية الكلية في حالة نظام مغلق تكتب كالتالي:

$$E = 2 \sum_{i=1}^n H_{ii} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \dots \dots (16 - II)$$

### 1-1-2-1-1-2-II تقريب CLOA ومعادلات Hartree-Fock-Roothaan :

يتم حل معادلات هارترتي-فوك عددياً في حالة الذرات البسيطة، ولكن بالنسبة للأنظمة متعددة الذرات، فإنها تتطلب إدخال تطويرات إضافية. تم إقتراح تقريب CLOA من أجل حل المعادلة (12)، ويعتمد هذا التقريب على بناء مدارات جزيئية إنطلاقاً من التركيب الخطي للدوال الخاصة بالمدارات الذرية [12].

$$X_i(r) = \sum_{u=1}^n C_{ui} \Phi_u \dots \dots (17 - II)$$

$C_{ui}$  : هي عبارة عن معاملات خاصة بالمدارات الجزيئية

$\Phi_u$  : هي المدارات الذرية

$X_i$  : هي المدارات الجزيئية

تمكن بعد ذلك **Roothaan** من تحويل معادلات هارترتي-فوك إلى معادلات جبرية ومن ثم حلها بطرق المصفوفات [4]

$$FC = SC\epsilon \dots \dots (18 - II)$$

F : مصفوفة فوك

$$F_{uv} = \int \phi_u F \phi_v \dots \dots (19 - II)$$

S : مصفوفة التداخل

$$S_{uv} = \int \phi_u \phi_v d\tau \dots \dots (20 - II)$$

### 3-II. نظرية دالية الكثافة DFT.

اعتمدت الطرق الكمومية الكلاسيكية كطريقة هارترى-فوك على دالة الموجة لوصف خصائص الأنظمة الإلكترونية وفي نظرية دالية الكثافة تم استبدال الدالة الموجية الإلكترونية المتعددة بالكثافة الإلكترونية. في حين أن دالة الموجة المتعددة تتعامل مع  $3 \times N$  متغير فإن الكثافة الإلكترونية هي دالة لثلاثة متغيرات فقط، وبالتالي هي كمية أسهل في التعامل معها.

اقترح هذه النظرية كل من توماس وفيري سنة 1927 لكنها لم تتلقى دعماً لإفتقارها للدقة وعدم قدرتها على التعامل مع الأنظمة الجزيئية، بعد ذلك تم تطويرها عبر مرحلتين سنة 1964 و1965 من طرف Hohenberg، Kohn و Sham [13].

### 1-3-II. نظريات kohn-Hohenberg:

أ- النظرية الأولى: توضح هذه النظرية أن كثافة الإلكترونية  $\rho(r)$  في الحالة الأكثر استقراراً لنظام من الإلكترونات المتفاعلة في جهد خارجي  $V_{ext} = cst$  يمكن تحديدها عن طريق هذا الجهد. [14] وبالتالي يمكن التعبير عن  $V_{ext}$  كدالة ل  $\rho(r)$ :

$$\hat{V}_{ext}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) \hat{V}_{ext}(\vec{r}) d^3r \dots \dots (21 - II)$$

وتكتب الطاقة الكلية:

$$E[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) \hat{V}_{ext}(\vec{r}) d^3r + \hat{F}_{HK}[\rho(\vec{r})] \dots \dots (22 - II)$$

حيث:

$$\hat{F}_{HK}[\rho(\vec{r})] = \hat{T}_e[\rho(\vec{r})] + \hat{V}_{ee}[\rho(\vec{r})] \dots \dots (23 - II)$$

ب- النظرية الثانية: تنص هذه النظرية على أن دالة الكثافة الوظيفية  $E[\rho(\vec{r})]$  تكون أقل ما يمكن إذا كانت الكثافة الإلكترونية  $\rho(\vec{r})$  توافق الكثافة الإلكترونية للحالة الأساسية  $\rho_0(\vec{r})$ . وهذا يؤدي إلى ضرورة تحقق الشرط التالي:

$$\left. \frac{\delta E[\rho(\vec{r})]}{\delta \rho(\vec{r})} \right|_{\rho_0(\vec{r})} = 0 \dots \dots (24 - II)$$

### 2-3-II. نظرية Kohn-Sham:

تعتمد هذه النظرية على دراسة نظام وهمي تكون فيه الإلكترونات غير متفاعلة فيما بينها والتي تتحرك في كمون فعال وتكون هذه الإلكترونات بنفس كثافة النظام الحقيقي، فيصبح  $\hat{F}_{HK}$  يكتب كالتالي:

$$\hat{F}_{HK} = \hat{T}_s[\rho(\vec{r})] + \hat{V}_H[\rho(\vec{r})] + \hat{V}_{xc}[\rho(\vec{r})] \dots \dots (25 - II)$$

$\hat{V}_H$ : الكمون الفعال لهارترى

$\hat{T}_s$ : الطاقة الحركية للإلكترونات الغير متفاعلة

$\hat{V}_{xc}$ : كمون تبادلي - ارتباطي (مصطلح يحمل تصحيح للطاقة الحركية وطاقة التفاعل بين الإلكترونات الحقيقيين)

$$\hat{V}_{xc}[\rho(\vec{r})] = \hat{V}_x[\rho(\vec{r})] - \hat{V}_c[\rho(\vec{r})] \dots \dots (26 - II)$$

$\hat{V}_x[\rho(\vec{r})]$ : كمون التبادلي

$$\hat{V}_x[\rho(\vec{r})] = \hat{V}_{ee}[\rho(\vec{r})] - \hat{V}_H[\rho(\vec{r})] \dots \dots (27 - II)$$

$\hat{V}_c[\rho(\vec{r})]$ : كمون الإرتباط

$$\hat{V}_c[\rho(\vec{r})] = \hat{T}_e[\rho(\vec{r})] - \hat{T}_s[\rho(\vec{r})] \dots \dots (28 - II)$$

ومنه تكتب الطاقة:

$$E[\rho(\vec{r})] = \hat{V}_{ext}[\rho(\vec{r})] + \hat{T}_s[\rho(\vec{r})] + \hat{V}_H[\rho(\vec{r})] + \hat{V}_{xc}[\rho(\vec{r})] \dots \dots (29 - II)$$

$$E[\rho(\vec{r})] = \hat{V}_{eff}[\rho(\vec{r})] + \hat{T}_s[\rho(\vec{r})] \dots \dots (30 - II)$$

معادلة كوهن - شام:

$$\left[ \hat{V}_{eff}[\rho(\vec{r})] + \hat{T}_s[\rho(\vec{r})] \right] \Psi_i = \epsilon_i \Psi_i \dots \dots (31 - II)$$

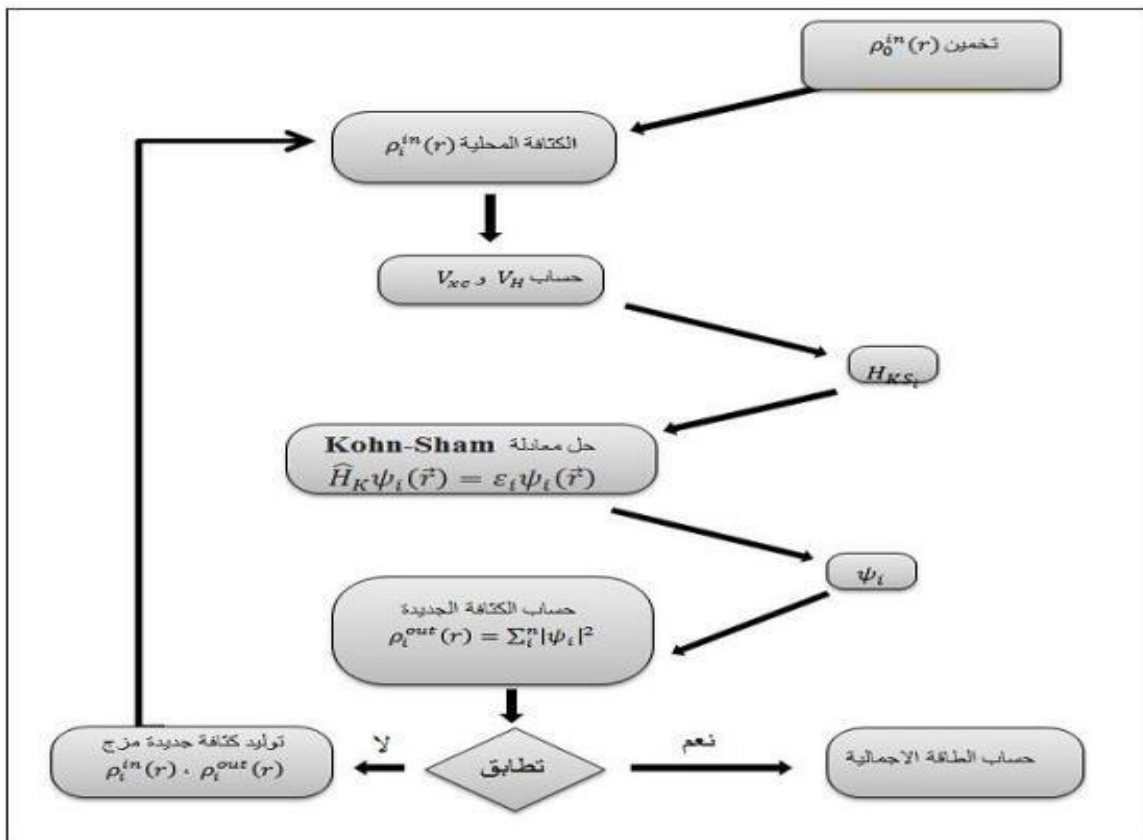
$$H_{KS}(\vec{r}) \Psi_i = \epsilon_i \Psi_i \dots \dots (32 - II)$$

يتطلب حل هذه المعادلة كتابة دالة الموجة  $\Psi$  على شكل مجموعة خطية من المدارات تسمى

مدارات كوهن - شام .

$$\Psi_i(\vec{r}) = \sum_{\alpha} C_{i\alpha} \varphi_{\alpha}(\vec{r}) \dots \dots (33 - II)$$

يتم حل هذا النظام بطريقة تكرارية حيث يتم إنشاء كثافة أولية معينة من أجل الحصول على الجهد الفعال  $\hat{V}_{eff}$  وبالتالي تحدد كثافة إلكترون جديدة وتمكننا من حساب جهد فعال جديد، ويتم تكرار هذا حتى تصبح الكثافة الجديدة مقاربة للكثافة السابقة [15]، مع هذا فإن الصعوبة تكمن في تحديد كمون تبادلي - ارتباط  $\hat{V}_{xc}[\rho(\vec{r})]$  لذلك تم وضع عدة تقريبات لحلها أشهرها تقريب كثافة الموضع LDA وتقريب التدرج المعمم GGA وغيرها.



الشكل-II-1: مخطط حلول معادلة كوهن - شام [16]

### II-3-2-1. تقريب كثافة الموضع LDA:

يعالج هذا التقريب النظام الحقيقي اللامتجانس على أنه نظاما نموذجيا لغاز الإلكترونات المتجانس، فتكون كثافة الإلكترون ثابتة في جميع النقاط في الفضاء [17]، يعطي هذا التقريب نتائج دقيقة في حالة الأنظمة التي تختلف فيها الكثافة ببطء تكتب طاقة تبادل إرتباط:

$$E_{xc}^{LDA}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{xc}^{LDA}[\rho(\vec{r})] d^3\vec{r} \dots \dots (34 - II)$$

حيث:

$$\epsilon_{xc}^{LDA}[\rho(\vec{r})] = \epsilon_c[\rho(\vec{r})] + \epsilon_x[\rho(\vec{r})] \dots \dots (35 - II)$$

يمكن أيضا معالجة النظام بشكل دقيق أكثر وذلك بتمييز الإلكترونات ذات السبين  $\alpha$  عن السبين  $\beta$  عن طريق تقريب يسمى تقريب LDA .

$$E_{xc}^{LSDA}(\rho_\alpha, \rho_\beta) = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{xc}^{LSDA}(\rho_\alpha, \rho_\beta) d^3\vec{r} \dots \dots (36 - II)$$

### II-3-2-2. تقريب التدرج المعمم GGA:

بالنسبة إلى تقريب LDA فهو محدود بالنسبة للأنظمة التي تكون فيها كثافة الإلكترون تختلف بشكل كبير وتوجد فيها روابط طويلة المدى كالروابط الهيدروجينية. لذلك تم دخال تحسينات من أجل هذه النقطة، حيث تصبح طاقة التبادل-ارتباط لاتعتمد على الكثافة الثابتة بل على تدرج الكثافة  $[\nabla\rho(\vec{r})]$ ، [10] ومنه تكتب طاقة التبادل-ارتباط:

$$E_{xc}^{GGA}(\rho(\vec{r})) = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{xc}^{GGA}[\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r})] d^3\vec{r} \dots \dots (37)$$

يتم الحصول على وصف لطاقة تبادل – ارتباط عن طريق الجمع بين دالة التبادل ودالة الارتباط ويرمز لهما حسب العالم الذي قام بنشرها كمثل على ذلك من أشهر الدوال المستخدمة في تقريب GGA دالة التبادل ل Becke88 ويرمز لها ب (B88)، ودالة الإرتباط ل Parr، Lee،Yong ويرمز لها ب (LYP).

### II-3-2-3. الدوال الهجينة:

ترتكز هذا النوع من الدوال على المزج بين دوال تبادل – ارتباط بالنسبة لتقريب GGA ونسبة معينة من دالة التبادل لهارتري – فوك الدقيقة والتي يمكن تحديدها بشكل شبه تجريبي. [18] من الدوال الهجينة الأكثر شيوعا الدالة المعروفة باسم B3LYP الذي يعبر عنها بثلاث معاملات (B3) وتستخدم الدالة (B88) للتبادل وتقريب (LYP) للارتباط وتكتب كالتالي.

$$E_{xc}^{B3LYP} = \alpha E_x^{HF} + (1 - \alpha) E_x^{LDA} + B \Delta E_x^{B88} + c E_c^{LYP} + (1 - c) E_c^{VWN} \dots \dots (38 - II)$$

### II-3-3. القواعد المدارية الذرية:

عند اختيارنا لطريقة الحساب، يتبقى تحديد القاعدة الوظيفية التي ستحلل عليها المدارات الجزيئية أو الذرية للنظام. حيث تستخدم برامج الكيمياء الكمية نوعين من القواعد وهي: قواعد سلاتر والقواعد الغاوسية.

إن اختيار القواعد المدارية الذرية أمر مهم جدا في الحسابات الإلكترونية لأنه هو الذي يحدد دقة الحسابات، ويكمن الاختيار الجيد عند اختيار نموذج نظري يجمع بين دقة النتائج وسرعة الحسابات.

### II-3-3-1. دالة سلاتر:

استوحت الدوال من نوع سلاتر (STO) من الحلول الدقيقة لمعادلة شرودنغر للذرات الهيدروجينية، والتي تعطى بالعلاقة العامة التالية:

$$\psi_{nlm} = N_n r^{n-1} e^{-i\zeta r} Y_{lm}(\theta, \varphi) \dots \dots (39 - II)$$

N : معامل التقويم

n, l, m : الأعداد الكمية الرئيسية، الثانوية والمغناطيسية للإلكترون

ζ : المدار الاسي (أس سلاتر، محدد حجم المدار)

Y<sub>lm</sub> : التوافقات الكروية

يكون للدوال من نوع سلاتر شكل تحليلي بسيط، ولكنها لا تستخدم على نطاق واسع في البرامج الجزيئية الألفبائية (ab\_initio) ، ولكن تظل هذه الدوال صعبة المعالجة وذلك بمجرد ظهور التكاملات ثنائية الإلكترون والتي تتضمن مدارات تتمحور حول ذرات اخرى.

### II-3-3-2. الدوال الغاوسية:

اقترح Boys استبدال دوال سلاتر بدوال غاوسية وذلك من أجل التغلب على الصعوبات التي واجهت دوال سلاتر. تتميز هذه الدوال بانها تقلل من وقت الحساب بشكل كبير وهذا يشمل أيضا وقت حساب التكاملات ثنائية الإلكترون، لكنها لا تمتلك نفس الخصائص الرياضية مثل دوال سلاتر حيث أن:

✓ مشتقاتها معدومة لما  $r$  تؤول للصفر.

✓ تتناقص بشكل سريع لما  $r$  تؤول للمما لانهاية.

$$g(\alpha, \vec{r}) = N x^n y^l z^m e^{-\alpha r^2} \dots \dots (40-II)$$

$\alpha$  : الثابت الذي يحدد حجم الدالة.

$N$  : ثابت التقويم

$m, l, n$  : الأعداد الكمية الرئيسية، الثانوية، المغناطيسية

$m+n+l$  : نوع المدارات الذرية حيث:

✓  $n+l+m=0$  (OA de type s)

✓  $n+l+m=1$  (OA de type p)

✓  $n+l+m=2$  (OA de type d)

يتم استخدام الدوال الغاوسية على نطاق واسع في الحسابات الألفبائية، حيث تمتلك خاصية رياضية تجعل من الممكن تسهيل حساب التكاملات الجزيئية متعددة المراكز إلى حد كبير وهي (حاصل ضرب الغاوسيين المتمركزين في نقطتين A و B يكافئ الغاوسيان الممركز في النقطة C).

عمليا، يتم تقريب مدارات ذرية من نوع سلاتر (STO) من خلال عدة مدارات ذرية غاوسية (GTO) لينتج ما يسمى ب (STO-nG) قاعدة الحد الأدنى.

تعد قاعدة (STO-nG) من أبسط القواعد المدارية ويطلق عليها قاعدة الحد الأدنى، وتعني أن مدارات من نوع سلاتر ممثلة بثلاث دوال غاوسية.

#### ❖ تسميات القواعد الشائعة:

نشير بالرمز (+) عند وجود مدارات الإنتشار، ويشار أيضا الى مدارات الإستقطاب بعلامة النجمة (\*) على سبيل المثال:

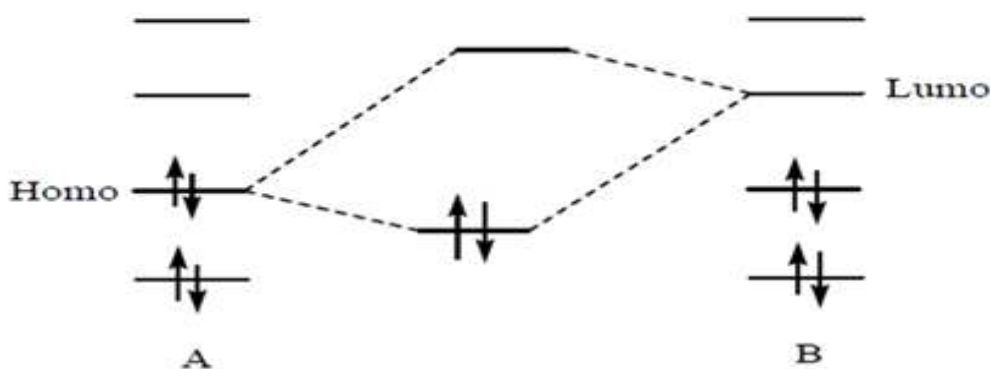
✓ القاعدة (6-31+G\*) تحدد قاعدة تضاعف التكافؤ-زيثا الثنائي (ST-DZ) 6-31G، وتحتوي

على مدارات منتشرة (+) ومدارات مستقطبة (\*).

✓ القاعدة (6-311++G\*) تحدد قاعدة تضاعف التكافؤ-زيثا الثلاثية (ST-TZ) 6-311G، وتحتوي على مدارات منتشرة على جميع الذرات، ومدارات مستقطبة على الذرات الثقيلة. اقترح كل من Huizing و Dunning قواعد غاوسية أخرى. لكن على الرغم من التحسينات التي أدخلت على قاعدة غاوس إلا أن عند استخدام هذه القواعد نجد أن له عيوب عديدة. [19]

### II-3-4. المدارات الحدودية HOMO\_LUMO :

يلعب المداران الجزيئيان اللذان يعرفان بالمدارات الحدودية دورا مهما حيث يعرفان: HOMO- (Highest Occupied Molecular Orbital) أي أن الجزيء يملك صفة المانح إلكتروني (نيكليوفيل)، فكلما كانت طاقة مدار الجزيء أعلى كلما زادت سهولة إنتاجه للإلكترونات. LUMO- (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) أي أن الجزيء يملك صفة المستقبل إلكتروني (إلكتروفيل). حيث تكون طاقة مدار الجزيء منخفضة وهذا يعني أن الجزيء يستقبل بسهولة الإلكترونات.



الشكل-II-2: تقريب المدارات الحدودية HOMO-LUMO

### II-3-4-1. استعمال المدارات الحدودية HOMO و LUMO :

تستخدم طاقات المدارات الحدودية  $E_{HOMO}$  و  $E_{LUMO}$  لحساب ما يسمى بمؤشرات الكفاءة وهي: الكهروسلبية ( $\chi$ )، الإمكانية الكيميائية ( $\mu$ )، الصلابة الكيميائية ( $\eta$ )، مؤشر النيكليوفيلية (S) ومؤشر الإلكتروليلية ( $\omega$ ). وتأخذ هذه الصفات نفس القيمة في أي نقطة من النظام لأنها مستقلة عن المكان، كما تسمح بوصف الإستقرار والتفاعلية العامة للجزيء.

طاقة التآين (I): وهي الطاقة اللازمة لربط الإلكترون بالجزيء، ولها علاقة ب  $E_{HOMO}$  حسب المعادلة: [20]

$$I = -E_{HOMO} \dots \dots (41-II)$$

طاقة الألفة الإلكترونية (A): هي الطاقة المحررة عند أسر إلكترون، وهي مرتبطة ب  $E_{LUMO}$  حسب المعادلة:

$$A = -E_{LUMO} \dots \dots (42-II)$$

الصلابة الكيميائية ( $\eta$ ): وهي مقدار مقاومة الجزيء لنقل الشحنة سواء اكتسب او فقد، لذلك تعتبر مقياسا لإستقرار الجزيء ويعتمد هذا الإستقرار على الفجوة الطاقية بين HOMO\_LUMO والتداخل بين المدارات المتفاعلة.

$$\eta = \frac{1}{2} [ E_{HOMO} - E_{LUMO} ] \dots \dots (43-II)$$

مؤشر الإلكتروفيلية ( $\omega$ ): وهو قدرة الجزيء على اكتساب الإلكترونات لتحقيق الإستقرار. [3]

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \dots \dots (44-II)$$

#### 4-II. الطرق نصف التجريبية (Semi empirique):

هي إحدى الطرق الحسابية المهمة في ميكانيك الكم لحل معادلة شرودنغر بالإعتماد على معادلات هارترى- فوك وروثان بالإضافة إلى بعض التقريبات، وذلك لوصف خصائص الإلكترون في الذرة أو الجزيئية. وبالمقارنة مع طرق الحساب الألفبائية ab initio تعد هذه الطريقة أسهل وأسرع نتيجة لتقريبها لبعض التكمالات وإهمال بعض حدود عوامل الهاميلتوني، كما تقدم قيم مأخوذة من قياسات تجريبية بديلا لبعض التكمالات، ويظهر نجاح هذه الطرق في الحسابات التي تصف الكيمياء العضوية خاصة عند استعمالها لعدد قليل من العناصر والجزيئات ذات الأحجام المتوسطة. [21] خصائص الطرق نصف التجريبية:

- يتم معالجة إلكترونات طبقة التكافؤ بشكل واضح في الحسابات، مع الإعتماد على فرضية أن إلكترونات التكافؤ تساهم في الروابط الكيميائية وبالتالي نحدد خصائص النظام.
- استبدال التكمالات المتبقية بواسطة معاملات تجريبية مما يقلل من التعقيد الحسابي.
- يتم إهمال العديد من التكمالات الثنائية الإلكترونية، وتحديد تلك التي تشمل 3 و 4 مراكز حيث تكون قيمتها غالبا قريبة من الصفر. [4]

❖ من بين هذه الطرق نذكر ما يلي:

✓ **CNDO/2** : (Complète Neglect of Differential Overlep/version 2) (الإهمال

الكامل للتداخل التفاضلي الإصدار 02), طرحت عام 1965 من طرف Pople, Segal و Santry. وهي أول طريقة نصف تجريبية، عانت هذه الطريقة من بعض العيوب أهمها عدم مراعاتها لقاعدة هوند.

✓ **INDO** : (Intermediate Neglect of Differential Overlap) (الإهمال الوسيط

للتداخل التفاضلي), تم اقتراح هذه الطريقة من طرف PopleBeveridg و Dobosh عام 1967. وتهدف الى التمييز بين الحالات الفردية والحالات الثلاثية لنظام ما مع الحفاظ على التكاملات التبادلية.

✓ **MINDO/3** : اقترحت عام 1975 من طرف Dewar،Bingham و Lo , يتم إجراء المعايرة

بإستناد إلى النتائج الإبتدائية ، حيث يستخدم خوارزمية التحسين بكفاءة عالية, و مع ذلك فإنها تفرط في تقدير حرارة تكوين الأنظمة غير المشبعة و تقدر بشكل دون القيمة التجريبية للجزيئات التي تحتوي على ذرات مجاورة لها ازواج حرة.

✓ **MNDO** : (Modified Neglect of Diatomique Overlap) (الإهمال المعدل لتداخل

الذرات الثنائي) طرحت عام 1977 من طرف Dewar و Thiel وهي طريقة تستند إلى تقريب **NNDO** الإهمال التفاضلي لتداخل الذرات الثنائي) حيث يتم إهمال التداخل التفاضلي بين المدارات الذرية لذرات مختلفة. تعاني هذه الطريقة من صعوبات في التعامل مع الفلزات الإنتقالية كما تواجه صعوبات في حالة الأنظمة المترابطة. [3]

✓ **AM1** : (Austin Model 1) طرحت عام 1985 من طرف M. Dewar، حيث حاول

تصحيح العيوب التي كانت موجودة في طريقة MNDO التي تعطي قيم غير مقبولة للروابط الهيدروجينية كما تبالغ في تقدير طاقات التنشيط.

✓ **PM3** : ( Parametric methode 3 ) اقترحت من طرف Stewart عام 1989 وهي

تمديد لطريقة AM1, تستخدم للمركبات العضوية و بعض المعادن الانتقالية. تتميز هذه الطريقة بالفرق في قيم الثوابت التجريبية مقارنة بطريقة AM1، وتعتبر من بين أدق الطرق النصف تجريبية. [4]

✓ **SM1** : (Semi –ab –initio model 1) طرحت عام 1993 من طرف Dewar, حيث

تعتبر أحدث طريقة و تتضمن دراسة التفاعلات الإلكترونية [1] [4] في هذه الطريقة يتم اهمال

بعض التكمالات المدمجة في حسابات HF مما يشمل المدارات d. وتستخدم هذه الطريقة لتقدير معاملات الارتباط في الجزيئات العضوية الكبيرة جدا. تعتبر أكثر دقة بقليل من AM1 و PM3 رغم أن الوقت المستخدم للمعالجة طويل إلا أنه يعزز من دقة طريقة SM1 مقارنة بتقنية الطرق نصف تجريبية. على العموم، يمكن الحصول على القيم التي تستخدم في الحسابات النصف تجريبية من خلال الإعتماد على معلومات طيفية الذرات أو من خلال حسابات (Ab\_initio) أو من خلال أساليب تجريبية أخرى. [22]

### III. الطرق غير الكمية:

#### III-1. الطرق التجريبية (Les méthodes empiriques) :

تعتبر الطرق التجريبية من طرق الميكانيك الجزيئي التي تعتمد على مفاهيم الميكانيك الكلاسيكي، حيث يتم دمج الذرات والإلكترونات في مجموعة من النقاط المادية، تتفاعل هذه النقاط مع بعضها البعض بواسطة مجال جهد تجريبي المعروف ب حقل القوة، يعتمد هذا الأخير على الوضع النسبي للذرات في الفضاء. يتم تمثيل الجزيء داخل الحاسوب بمجموعة من الإحداثيات الذرية، قائمة من الروابط الكيميائية ومجموعة من الدوال والإعدادات التي تشكل الطاقة التفاعلية. [23]

الطرق التجريبية على سبيل المثال طريقة Hückel étendue و Hückel التي تقلل بشكل كبير من وقت الحساب وذلك بسبب إهمالها لجميع التكمالات ثنائية الإلكترون، ما نتج عنه تقليل من دقة النتائج لذلك هذه الطرق ناذرا ما تستخدم. [4]

#### III-1-1. نظرية Hückel :

اقترحها Erich Hückel سنة 1930 لحساب طاقات المدارات الجزيئية للإلكترونات  $\pi$  في الأنظمة الهيدروكربونية المترافقة، مثل (Benzène، Ethylène...)، وتم توظيفها لاحقا في الجزيئات المترافقة التي تحتوي على ذرات تختلف عن ذرات الكربون مثل Pyrrol (pyridine, furane). العيب الأساسي لهذه الطريقة أنها محددة إلا للهيدروكربونات المترافقة. [17]

وتدعى بالطرق الطوبولوجية لأنها تهتم بالصيغة المفصلة للجزيء. [1] تسمح هذه الطريقة بفصل المدارات  $\pi$  و  $\sigma$  في الجزيئات المترافقة المستوية، حيث اقترح Hückel دراسة النظام  $\pi$  لهذه الجزيئات باستخدام نظرية LCAO على أساس المدارات الذرية  $np_x$  المتعامدة مع المستوي الجزيئي. يمكن كتابة المدارات الجزيئية بالشكل:

$$\varphi_i = \sum_{r=1}^n C_{ir} \varphi_r \dots \dots (45 - II)$$

$\pi$  في الذرة المساهمة في النظام  $n p_x$

تحدد طاقة المدارات الجزيئية والمعاملات كلاسيكيا من خلال نظرية التباين (التغاير).

لدينا  $n$  معادلة دورية تعطى كمايلي:

$$\sum_{r=1}^n C_{ir} (h_{rs} - \epsilon_i S_{rs}) = 0 \dots \dots (46-II)$$

حيث:  $S = 1 \dots n$

هذه المعادلة ليس لها حل إلا إذا كان المحدد الدوري ذو الرتبة  $n$  مساويا للصفر.

$$|h_{rs} - \epsilon_i S_{rs}| = 0 \dots \dots (47-II)$$

$$h_{rs} = \langle \varphi_r | h | \varphi_s \rangle \dots \dots (48-II) \quad \text{حيث:}$$

$$S_{rs} = \langle \varphi_r | \varphi_s \rangle$$

في هذه النظرية، يتم التعامل مع الحدود القطرية  $h_{rs}$  كمتغيرات غير معروفة، حيث أن جميع المدارات متطابقة، جميع الحدود القطرية  $h_{rs}$  لها قيمتها المشتركة ويرمز لها ب  $\alpha_i$  وتسمى هذه الكمية بالتكامل الكولومي. يتم استخدام تقريبين لتحديد الحدود القطرية:

❖ إذا كانت المدارات الذرية  $\varphi_r$  و  $\varphi_s$  غير محمولة على ذرات مرتبطة بنظام  $\sigma$  فإن  $h_{rs} = 0$ .

❖ تعد جميع الحدود  $h_{rs}$  (مرتبطتين  $s$  و  $r$ ) مساوية لثابت يسمى تكامل الرنين يرمز له ب  $\beta$ .

بمعنى دقيق، يعتمد هذا التكامل الافتراضي عند تداخل المدارات الذرية على المسافة بين تلك

الذرات. [24]

$$h_{rr} = \alpha_r \dots \dots (49-II)$$

$$h_{rs} = \beta_{rs} \dots \dots (50-II)$$

$$S_{rs} = \delta_{rs} \quad (=1 \text{ Si } r=s, =0 \text{ Si } r \neq s) \dots \dots (51-II)$$

### 2-1-III. نظرية هيكل الموسعة (EHT):

هي طريقة بسيطة وسريعة الحساب، إذ أنها تهمل التكاملات الكولومية، وتحفظ بالتقريبات المدارية الجزيئية ل Hückel. كما تأخذ بالإعتبار جميع مدارات التكافؤ سواء من نوع  $\pi$  أو النوع  $\sigma$ . تم تطويرها من طرف R.Hoffman سنة 1963، هذه الطريقة هي عبارة عن مزيج خطي من المدارات الذرية (LCAO). تعتمد هذه الطريقة على التقريبات التالية:

- تقريب الإلكترون المستقل: يتم استبدال الهاميلتون الإلكتروني الكلي بمجموعة من الهاميلتون الفعال أحادي الإلكترون.

$$H = \sum h_{\text{eff}}(\mu) \dots \dots (52-II)$$

- تقريب LCAO: اقترحها Roothan وتسمح بكتابة المدارات الجزيئية كتركيبات خطية للمدارات الذرية  $\Phi_{ir}$ .

$$\Psi = \sum_{i=1}^n C_{ir} \Phi_r \dots \dots (53-II)$$

- يتم حل المعادلة الدورية  $|h_{rs} - \epsilon_i S_{rs}| = 0$  بعد تعيين قيم عددية للمتغيرات  $h_{sr}$  و  $S_{sr}$ .

يتم استخدام هذه النظرية على المدارات  $\pi$  و  $\sigma$ ، حيث تتطور المدارات الجزيئية  $\Phi_i$  بالإستناد إلى المدارات الذرية لذرات الجزيء المدروس. ونتيجة لذلك تحدث زيادة كبيرة في حجم المحدد الدوري، ويتم بناء هذا المحدد وفقا للتقريبات التالية:

❖ يتم حساب الحدود القطرية  $\alpha_i$  من القيم التجريبية لجهود التأين VSIP (Valence State Ionisation Potential).

❖ لما  $s=r$  فإن العناصر القطرية  $h_{sr}$  تمثل تقريبا طاقة المدار الذري للذرة المعزولة.

❖ يتم حساب الحدود غير القطرية  $h_{sr}$  من صيغ تجريبية. اقترحت أول صيغة من قبل Hoffman وكذلك من طرف Helmolz.

$$\beta_{rs} = K (\alpha_r + \alpha_s) S_{rs} \dots \dots (54-II)$$

K : معامل التناسب ويقدر ب 1,75

$S_{rs}$  : تكاملات التداخل {لما  $s=r$  فإن  $S_{sr} = 1$ } [24]

### 2-III. الميكانيك الجزيئية ( Mécanique moléculaire ) :

الميكانيك الجزيئية هي طريقة حسابية تسمح بالحصول على نتائج لهندسة الجزيئات والطاقات الجزيئية بالإعتماد على الميكانيك الكلاسيكي. ظهرت سنة 1930 وشهدت تطورا واسعا في الستينات، نتيجة لتقدم التكنولوجيا وتطور أداء الحواسيب. تسمح هذه الطريقة بتحديد طاقة الجزيء بناء على احداثيات ذراته والبحث عن الحد الأدنى للطاقة المتناظرة مع الهياكل الجزيئية المستقرة. تعتمد هذه الطريقة (MM) على تقريب Born Oppenheimer حيث يفترض أن حركة الإلكترونات أسرع من حركة الأنوية وبالتالي يعامل الأنوية بشكل ضمني في هذا التقريب.

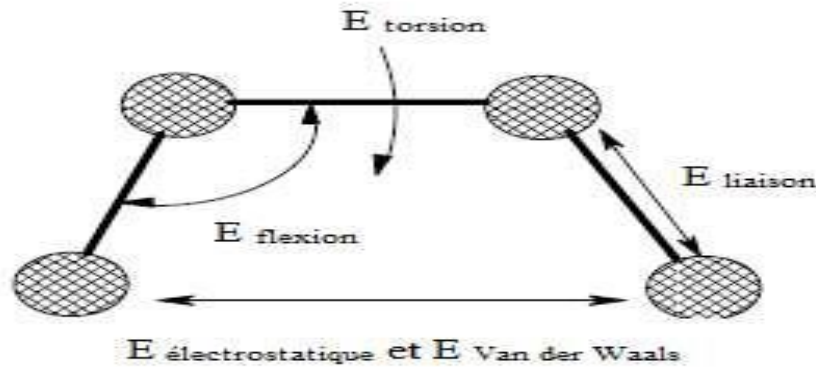
الميكانيك الجزيئية هي أسلوب تجريبي بحيث يمثل الذرات (النوى) بكتل أو كرات والروابط بنوابض ذات قوى متنوعة، تأخذ قيم تلك القوى من البيانات التجريبية لطيف الإهتزاز الجزيئي أو بيانات تشتت الأشعة السينية، أو من القيم التي تم الحصول عليها بواسطة طرق *ab\_initio*. تكمن الفائدة الرئيسية للنموذج الجزيئي مقارنة بالطرق الأخرى في سرعة الحساب وذلك بفضل تبسيط معادلات حقل القوى مما يتيح التعامل مع أنظمة جزيئية ضخمة، هذه الطريقة لا تأخذ بالإعتبار الهيكل الإلكتروني للجزيء لذلك يصبح من المستحيل دراسة الأنظمة التي تكون فيها التأثيرات الإلكترونية هي البارزة. [25]

### III-2-1. دالة الطاقة الكامنة :

تمثل دالة الطاقة الكامنة كسطح فائق الابعاد (6-3N)، وتعرف تجريبيا كمجموع للمساهمات التي تعكس التفاعلات الفيزيائية داخل وبين الجزيئات. يتم وصف دالة الطاقة عادة باستخدام مصطلحات داخلية تربط مباشرة بين الروابط التساهمية للذرات (*interaction liante*) ومصطلحات خارجية تعكس التفاعلات بين الذرات غير المرتبطة بروابط تساهمية (*interaction non liante*).

تستخدم مجموع هذه المصطلحات والمعلمات لوصف كل نوع من الذرات والذي ينتج عنه حقل قوة يتألف من خمس مساهمات رئيسية. [22]

$$E = E_{liaisons} + E_{angles} + E_{torsion} + E_{vdW} + E_{\text{électrostatique}} \dots \quad (55 - II)$$



الشكل-II-3: التحليل الكلاسيكي لطاقات حقول القوة [28]

### III-2-1-1. طاقة الذرات المترابطة :

تمثل طاقة الذرات المترابطة باستخدام إمكانات ذات نفس نوع الإمكانات التي استخدمت في التحليل الإهتزازي، ويتم وصف التشوهات في هيكل الجزيء عن طريق تمدد الروابط وانحراف الزوايا التكافؤ.

$$E_{\text{liante}} = E_{\text{élongation}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{torsion}} \dots \dots (56-II)$$

#### ➤ طاقة التمدد Energie d'élongation :

تحدد الطاقة المتضمنة في تغيرات طول الروابط بعد التمدد أو الإنضغاط اعتمادا على قيمتها في حالة التوازن.



الشكل-II-4: استطالة بين ذرتين

تعطى عبارة طاقة التمدد بالعلاقة:

$$E_{\text{élongations}} = \frac{1}{2} K_r (r - r_0)^2 \dots \dots (57-II)$$

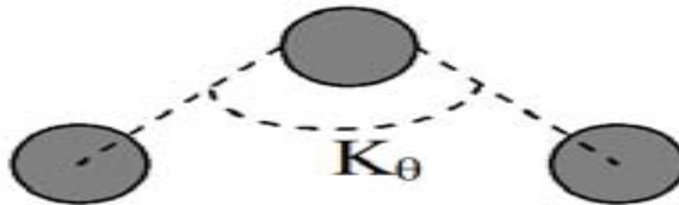
r : طول الرابطة بعد التشوه

$r_0$  : طول الرابطة في حالة التوازن

$K_r$  : ثابت التمدد او ثابت هوك

#### ➤ طاقة التشوه لزوايا التكافؤ Energie de déformation des angles de valence :

يحدد الطاقة المشاركة في تغيرات الزاوية  $\theta$  بين رابطتين متجاورتين حول قيمة التوازن  $\theta_0$ .



الشكل-II-5: تشوه زوايا التكافؤ [26]

تعطى عبارة طاقة تشوه الزوايا بالشكل:

$$E_{\text{angle}} = \frac{1}{2} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \dots \dots (58-II)$$

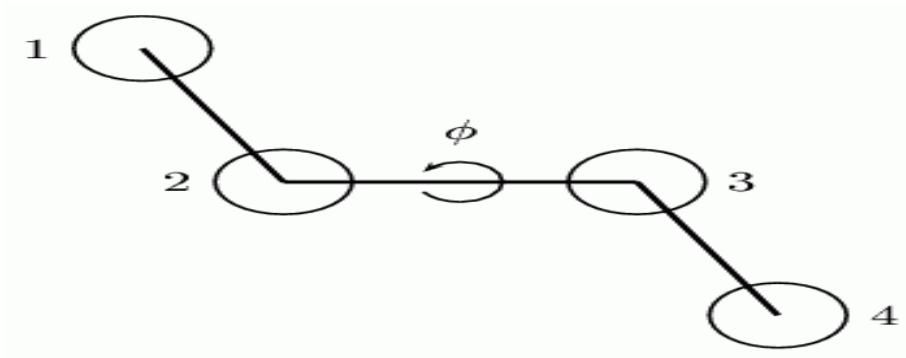
$\theta$ : زاوية التكافؤ في الجزيء

$\theta_0$ : زاوية التكافؤ المرجعية

$K_{\theta}$ : ثابت الانحناء

### ➤ طاقة الإلتواء Energie de torsion :

طاقة الإلتواء هي الطاقة المشاركة في تدوير جزء من الجزيء حول رابطة معينة. [26] ومن أجل أربع ذرات متجاورة (i, j, k et l) والمفصولة بثلاث روابط نعرف طاقة الإلتواء بالمعادلة التالية: [27]



الشكل-II-6: زاوية ثنائية السطوح التي تتكون من الذرات 1,2,3 و4

$$E_{\text{torsion}} = \sum_{n=0} [1 + \cos(n\phi - \gamma)] \frac{V_n}{2} \dots \dots (59-II)$$

$V_n$ : قيمة حاجز طاقة الدوران من الرتبة n.

n: عدد الحد الأدنى من الطاقة.

$\phi$ : زاوية ثنائي السطوح (l'angle dièdre)

### III-2-1-2. طاقة الذرات غير المترابطة :

يعبر عن هذا الحد بالعبارة التالية بالشكل:

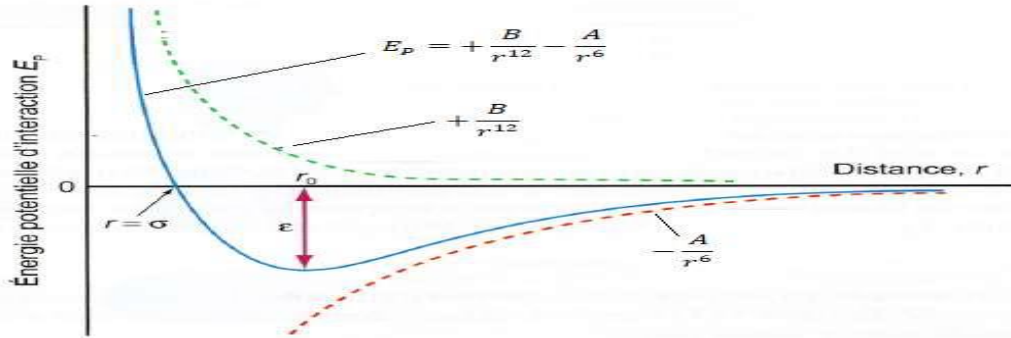
$$E_{\text{atomes\_non\_liés}} = E_{\text{van\_der\_Waals}} + E_{\text{électrostatique}} + E_{\text{liaisons\_hydrogène}} \dots (60-II)$$

➤ طاقة Van der waals :

تمثل دالة الطاقة ل Van der waals تفاعل الجذب والتنافر بين ذرتين تشكلان ثنائي قطب، ويعبر عنها من خلال معادلة Lennard Jones المكونة من حد طاقة الجذب ب:  $(1/r_{ij})^6$  وحد طاقة التنافر ب:  $(1/r_{ij})^{12}$ ، تحدث تفاعلات فاندرفالس بين الذرات عندما تكون قريبة نسبياً، حيث يتفوق الحد التنافري اذا كانت المسافة بين الذرات اقل من مجموع اقطار فاندرفالس والعكس اذا كانت المسافة بينهما اكبر فيتفوق حد التجاذب.

$$E_{\text{van der waals}} = \sum_{i,j} \left[ \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right] \dots(61-II)$$

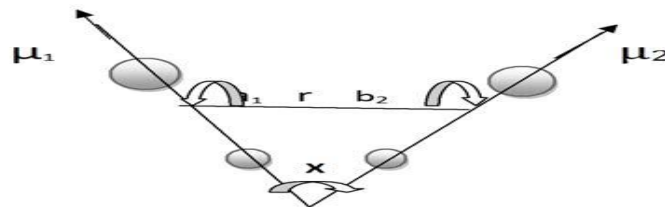
$A_{ij}$  و  $B_{ij}$  : معاملات تعتمد على طبيعة الذرات  $i$  و  $j$  المفصولة بمسافة  $r$ .



الشكل-II-7: منحنى طاقة فاندرفالس [28]

➤ طاقة التفاعلات الكهروستاتيكية :

تكتب طاقة التفاعلات الكهروستاتيكية بين الذرات على شكل جهد كولوم، حيث تعتبر الذرات حاملة لشحنة صافية. [27]



الشكل-II-8: تفاعلات كهروستاتيكية بين ذرتين

وتعطي عبارة الطاقة بالشكل التالي:

$$E_{\text{électrostatique}} = \sum_{i,j} \left[ \frac{q_i q_j}{\epsilon_{ij} r_{ij}} \right] \dots\dots\dots(62-II)$$

$q_i$  و  $q_j$ : شحنات جزئية للذرات  $i$  و  $j$

$\epsilon_{ij}$ : ثابت العزل الكهربائي

### ➤ طاقة الرابطة الهيدروجينية :

تتشكل الروابط الهيدروجينية نتيجة للتفاعلات الكهروستاتيكية (70%) وتفاعلات فاندرالس (30%) بين ذرة كهرو سلبية (عموما ذرة أكسجين أو أزوت) التي تحمل زوجا حرا من الإلكترونات وذرة هيدروجين مرتبطة بذرة كهرو سلبية، تبتعدان الذرتان بحوالي 3Å. إن الطاقة المتضمنة في الروابط الهيدروجينية يعبر عنها من خلال معادلة Lennard Jones حيث يتضمن حدا جاذبا يتناقص بشكل أسرع من تفاعلات فاندرالس.

$$E_{\text{liaison\_hydrogène}} = \sum \left| \frac{A'}{r_{AD}^{12}} - \frac{B'}{r_{AD}^{10}} \right| \dots \dots (63-II)$$

### III-2-2.2. حقول القوة :

حقل القوة هو النموذج الرياضي الذي يمثل الطاقة الكامنة للجزء في الميكانيك الجزيئية. حيث يتم الحصول على معلمات حقول القوة من البيانات البلورية (Momany et al, 1975 ; Sippl et al, 1984) والبيانات الطيفية (Ermer et Lifson, 1973) كما يمكن أن تقدم طرق ab\_initio معلومات حول زوايا اللف أو عن تردد اهتزاز الروابط. الطاقة الكلية للنظام هي مجموع دوال الطاقة الكامنة التي تصف التفاعلات بين الجزيئات غير المترابطة (Non liante) وتفاعلات الجزيئات المترابطة (Liante) التي تحدث داخل جزيء او عدة جزيئات. [27]

$$E_{\text{totale}} = E_{\text{atome liante}} + E_{\text{atome non liante}} \dots \dots (64-II)$$

### III-2-2.1. أنواع حقول القوة :

من الصعب إيجاد حقل قوة عالمي يصلح لدراسة جزيئات عضوية صغيرة، البروتينات والمركبات العضوية، ولهذا تم تطوير عدة حقول قوى لدراسة مختلف الفئات من الجزيئات. [27] سنذكر فيمايلي حقول القوة الأكثر شهرة:

✓ **MM2** : قام Allinger بتطويره سنة 1976, و يعتبر من أكثر حقول القوة استخداما في مجتمع الكيمياء العضوية. كان هذا التصميم الأولي مخصصا للتعامل مع الجزيئات العضوية البسيطة (الألكانات، الألسانات والألسينات، المركبات الكربونيلية، الكبريتيدات والأمينات،

ومع تحسين الإصدارات MM3 (1989) و MM4 (1996) أصبح بإمكانه معالجة الجزيئات العضوية الأكثر تعقيدا.

✓ **MM+** : يعتبر حقل قوة قوي و فعال, حيث يتمتع بالقدرة على احتساب المتغيرات التي يتجاهلها حقول القوة الأخرى, إذ يمكن تطبيقها على الجزيئات الأكثر تعقيدا مثل المركبات غير العضوية.

✓ **AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement** ( تم تطوير هذا الحقل في الميكانيك الجزيئية من قبل Kollman, تم ضبط هذا الحقل لدراسة البروتينات و الأحماض النووية كما تم استخدامه لدراسة البوليمرات و الجزيئات الصغيرة الأخرى.

✓ **OPLS : Optimised Potentials for Liquid Simulatio**) طرحه W.L.Jorgensen و J.Tirado و طورة كل من Karplus و Cal. صمم لتحسين الإمكانيات التي تسمح بوصف خصائص التدويب.

✓ **MMFF94** : تعتبر أحد أحدث حقول القوة في الميكانيك الجزيئية, طورها Tom Halgren, تتطابق شروط طاقة الإستطالة و التكافؤ و الإلتواء في هذا الحقل مع تلك المستخدمة في MM3 (توسع ل MM2), و تتضمن مصطلحات متقاطعة لتكافؤ الرابطة.

✓ **UFF: Universal Force Field**) ( Rappe و Al 1992 ) هو حقل قوة عالمي يستطيع محاكاة الجزيئات التي تحتوي على أي تركيبية من الذرات في الجدول الدوري. [28]

### 3-III. الديناميك الجزيئية Dynamique Moléculaire :

الديناميك الجزيئية هي تقنية محاكاة تسمح بمنمذجه تطور الأنظمة الجزيئية عبر الزمن. ويعتمد ذلك غالبا على استخدام العلاقة الأساسية للديناميك (قانون نيوتن) . كلاسيكيا تعتبر الذرة ككتلة متحركة أي تمتلك سرعة ناتجة عن القوى المطبقة عليها. عند تطبيق معادلات الميكانيك الكلاسيكية على نظام مكون من N ذرة في كل لحظة t, يتأثر كل ذرة i في النظام بقوة F عبارتها كمايلي:

$$F = m_i \alpha_i = m_i \frac{d^2 r}{dt^2} \dots \dots (65-II)$$

$F_i$  : القوة المطبقة على ذرة i كتلتها  $m_i$

$\alpha_i$  : تسارع الذرة i

يعتمد التسارع الذي يؤثر على كل ذرة على كتلتها وعلى القوة المطبقة عليها, حيث تمثل هذه القوة

$F_i$  مشتقة الطاقة الكامنة للذرة i.

$$\vec{F} = -\vec{\nabla}E = -\frac{\partial E}{\partial r} \vec{U}r \dots \dots (66-II)$$

يمكن حساب السرعة وموقع كل ذرة في النظام بناء على طاقتها المعروفة، وذلك باستخدام التكامل

العددي لحل n معادلة ل N ذرة في النظام المدروس. [28]

## المراجع:

- [1] س. ر. و. س. ناريمان، تطبيقات ميكانيك الكم في علوم المادة، 2018.
- [2] E. Schrodinger, «SCRODINGER1926C,» Annalen der physik, 1926.
- [3] R. Mohamed, «Etude par modélisation moléculaire du complexe d'inclusion de 3,3'-diaminodiphenylsulphone avec la  $\beta$ -cyclodextrine,» *Université 08 may 1945*, May 2015.
- [4] A. Y. Ouassila, «Etude théorique du complexe d'inclusion Venlafaxine / $\beta$ -cyclodextrine au moyen de la méthode hybride QM/QM',» Université Badji Mokhtar-Annaba, avril 2010.
- [5] I. N. Levine, « Quantum Chemistry,» *5th edition*, 1999.
- [6] O. Born, « Advances in quantum methods and applications in chemistry».
- [7] D.R.Hartree, «the wave mechanicsof an atom with a non coulomb central field,» cambridge university press, 1928.
- [8] M.Guymont, «M.Guymont,Structure de la matiere atomes ,laisons chimique et cristallographique,» Editions Belin, 2003.
- [9] غ. ج. عساف، "مقدمة في الكيمياء الحسابية". جامعة عزت باسيال.
- [10] A. Yamina, «Étude par modélisation moléculaire des matériaux polymères adaptés à la micro-encapsulation des principes actifs et à leur relargage contrôlé,» may 2021.
- [11] M. N. Benaouda, Etude Theorique des complexes organométhalliques à base de ruthenium par des calculs de chimie quantique, 2012.
- [12] T. T. Nguyen-Dang, « Chimie Quantique CHM-13212,» 2001.
- [13] M. Doublet, « Gallerne 99 : Structure électronique des solides, piriac sur Mer,» 1999.
- [14] M. Orio, «Etude par la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité des propriétés électroniques et magnétiques de complexes de fer. Application aux systèmes de types Catalase et Fer-Soufre,» 2007.
- [15] M. C. H. Wolfram Koch, « A Chemist's Guide to DFT. Second edition wiley VCH Verlag,» *Germany*, 2001.
- [16] A.REGGAD , «Etude calcul Abinito des propriétés structurales et optoélectroniques de Bismuthinite Bi<sub>2</sub> S<sub>3</sub>,» Université Ibn Khaldon Tiarèt, 2013.
- [17] K. K. Errahmane, «Conception de nouvelles molécules bioactives à activité antiémétique par des méthodes basées sur la modélisation moléculaire,» , 2020.

- [18] B. Rida, «Etude théorique de l'aspect microscopique de la capture et du stockage de CO<sub>2</sub> par les zéolites :étude des sous-entités Zn-Omidazole et triazole avec CO<sub>2</sub>,» *Parie et L université Mohammed VRabat*, 2016.
- [19] A.Bouzitouna, «Technique de modélisation moléculaire appliquees a l'optimisation et l'analyse topologique de l'inclusion de 2-chloroethynitrososulfamide par  $\beta$ -cyclodextérine,» *Université Badji Mokhtar-Annaba*, 2017.
- [20] K.Zekri, *Etude par modélisation moléculaire des interactions dans le complexe d'inclusion  $\beta$ -cyclodextérine/acide tolfénamique*, Université 8 mai 1945 Guelma., 2015-2016.
- [21] دراسة بطريقة QSPR للطاقة و السعة الحراريةين بالإضافة الى الانتروبي على الالدهيدات الاروماتية باستخدام الواصفات الجزيئية و تقنية MLR، جامعة الشهيد حمه لحضر-الوادي، 2022.
- [22] F.Bouchareb, *Etude par modélisation moléculaire des mécanismes de complexation*", *Université Abou Bekr Belkaid Telmcen.2016*, Université Abou Bekr Belkaid Telmcen.2016, 2016.
- [23] F. D. d. master, *contribution à la modélisation des biomolécules et leurs interactions : Inhibition de l'Acétylcholinestrase et le Butyrylcholinestrase (AChE/BChE) /par une nouvelle classe des dérivées*, Université Mohamed Khider Biskra.
- [24] L.Tahraoui, *Etude de la structure électronique des composés bimétalliques a ligands riches en électrons*, Université Mohamed Khider-Biskra, .2008-2009.
- [25] F.Zouchoune, *détermination de la structure electronique de clusters de formule [ReIII 3 ( $\mu$ -Cl) 3]*, et *etude de la stabilite de son composemonodimensionnel infini*, Université Larbi Ben M'hidi D'Oum-El-Bouaki, 2002.
- [26] Y.Rouahna, *Thèse de doctorat, "Etude multivariée de plusieurs séries de composées hétérocycliques a intérêt thérapeutique*, Université Mohamed Khider Biskra, 2016.
- [27] R.Mazri, *Nouvelle approche des relations structures-activités dans des molécules antibiotiques*, Université Mohamed Khider Biskra, 2015.
- [28] Y.Abdoune, *Etude par modélisation moléculaire des matériaux polymères adaptés à la micractifs et à leur relargage controlé*, Université Ferhat Abbas Setif.2021, 2021.

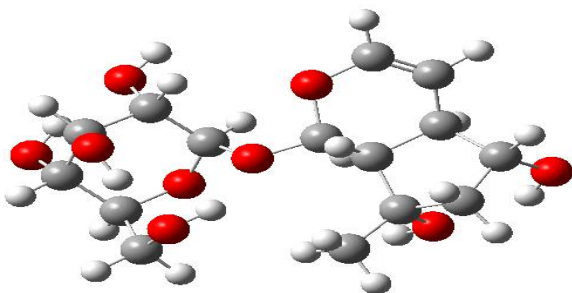
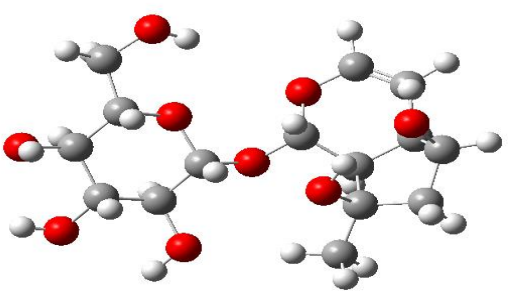
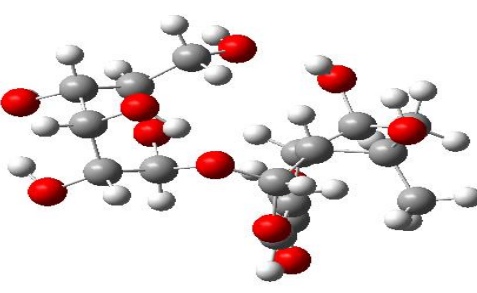
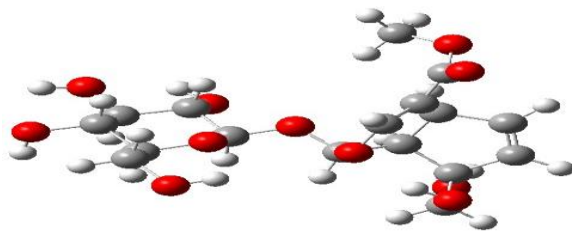
# الجزء العملي

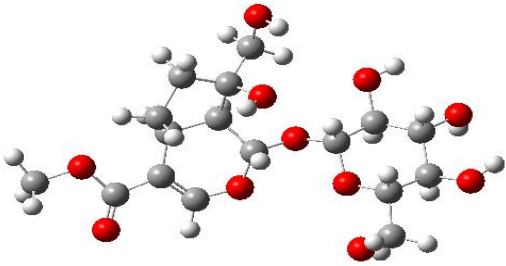
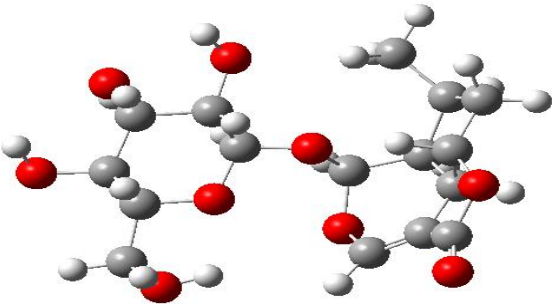
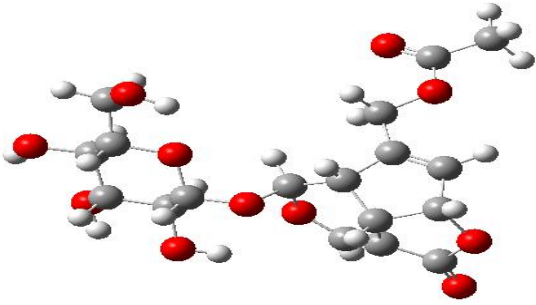
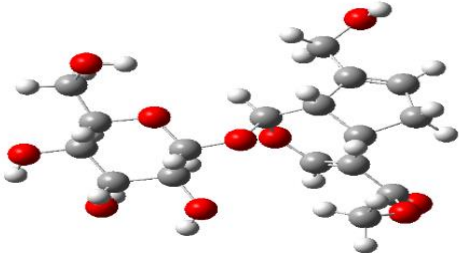
# الفصل الثالث

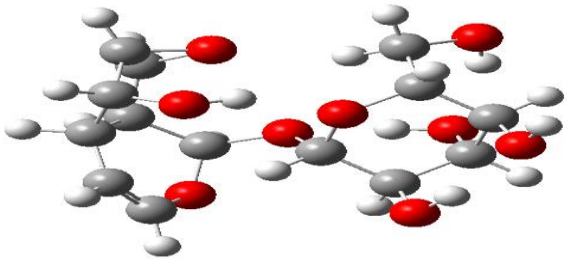
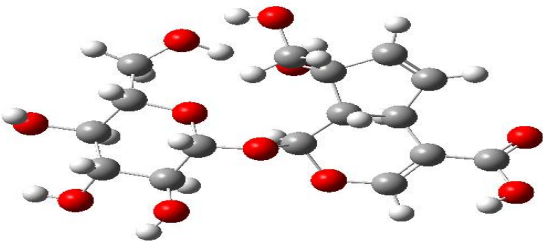
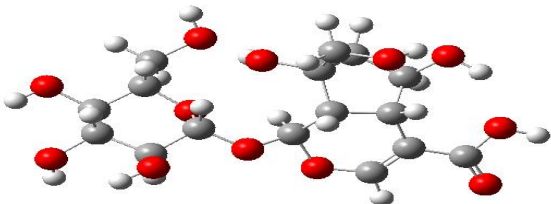
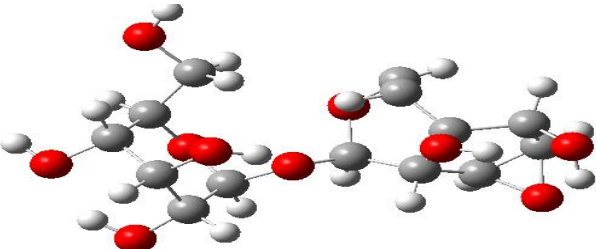
## دراسة و مناقشة النتائج

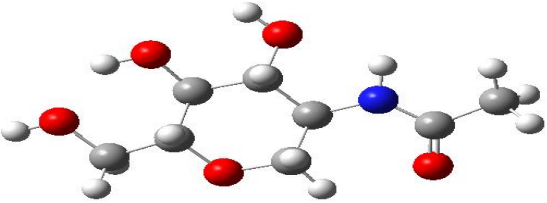


الجدول-III-1: نتائج تحسين الهندسة الجزيئية لليجنادات

صور الليجنادات	E (gaussview) Kj/mol	الصيغة المجملية	الليجناد
	-24208.228	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>9</sub>	P(r)1
	-24203.147	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>9</sub>	P(r)2
	-27617.934	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>11</sub>	P(r)3
	-26968.289	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>11</sub>	P(r)4

	-27615.429	$C_{17}H_{26}O_{11}$	P(r)5
	-24403.377	$C_{16}H_{22}O_9$	P(r)6
	-27395.863	$C_{18}H_{22}O_{11}$	P(r)7
	-26376.917	$C_{17}H_{24}O_{10}$	P(r)8

	-22131.533	$C_{14}H_{20}O_9$	P(r)9
	-25667.295	$C_{16}H_{22}O_{11}$	P(r)10
	-26913.208	$C_{16}H_{24}O_{12}$	P(r)11
	-22496.877	$C_{14}H_{20}O_{10}$	P(r)12

	-14371.400	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>	Lig-ref
---	------------	--	---------

من خلال نتائج طاقة الربط الموضحة في الجدول [1-III] نلاحظ أن جميع الليجنادات أكثر استقرارا مقارنة مع الليجنند المرجعي، كما نلاحظ أن الليجنند رقم 3 هو الليجنند الأكثر إستقرارا من بين بقية الليجنادات.

## 2-II. الدراسة الطيفية:

باتباع نفس الخطوات المذكورة سابقا قمنا بإستظهار منحنيات طيف الأشعة تحت الحمراء الموضحة في الصورة [3-III]، تهدف هذه الدراسة للتأكد من إستقرار الجزيئات عن طريق دمج المعلومات المستخلصة من طيف الأشعة تحت الحمراء مع الحسابات الديناميكية لطاقة جيبس الحرة المدونة في الجدول [2-III].

الجدول-2-III: نتائج قيم طاقة جيبس الحرة لليجنادات والليجنند المرجعي

Molécules	$\Delta G$ (Kj/mol)
1	919.845
2	909.854
3	1005.774
4	938.207
5	994.219
6	869.616
7	892.120
8	928.509
9	796.629
10	881.774
11	954.293
12	784.496
Lig-ref	527.873

نعلم أن كلما كانت دالة جيبس الحرة أكبر كلما كان الليجند أكثر استقراراً، ومن خلال البيانات المدونة في الجدول تم تأكيد الدراسة السابقة.

Job Type | Method | Title | Link 0 | General | Guess | NBO | PBC | Solvation | Add. Inp.

Frequency

Compute Raman: Default | Compute VCD:  | Save Normal Modes:

Compute ROA: No | Read Incident Light Freqs: Default | Skip diag. of full matrix:

Select Normal Modes:  Modes: | Atoms: |

Anharmonic Corrections:  Specify Anharmonic Modes: 1

Compute projected frequencies:

---

Job Type | Method | Title | Link 0 | General | Guess | NBO | PBC | Solvation | Add. Inp.

Multilayer ONIOM Model:

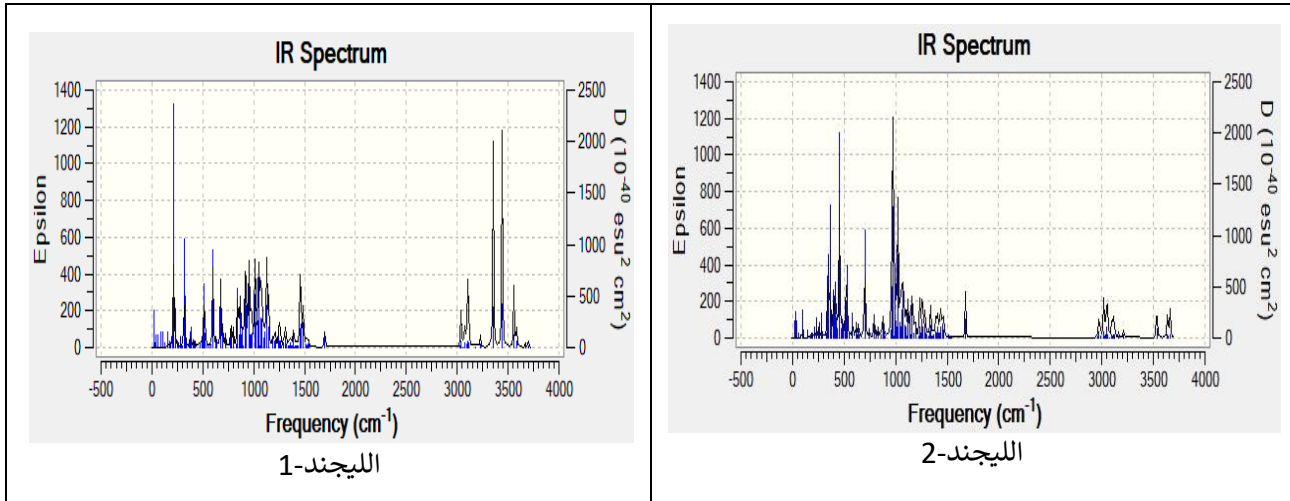
Method: Ground State | DFT... | Default Spin | B3LYP

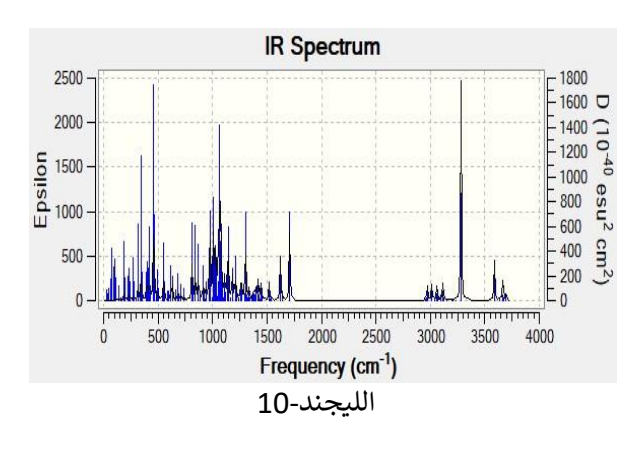
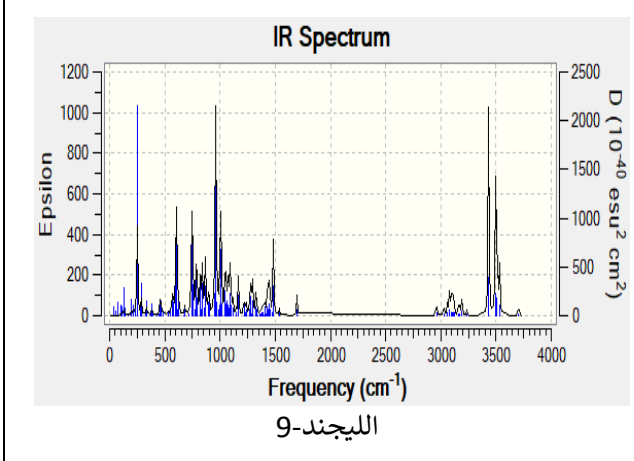
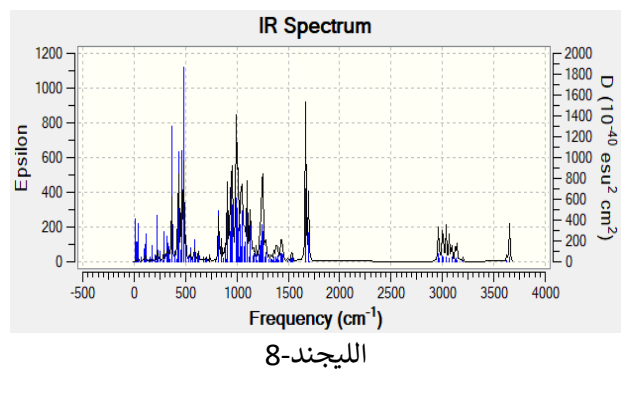
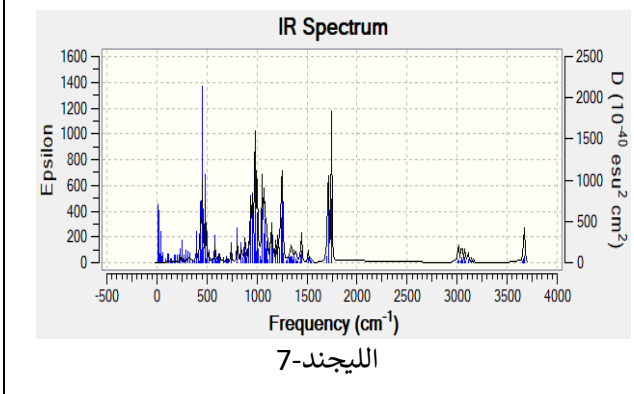
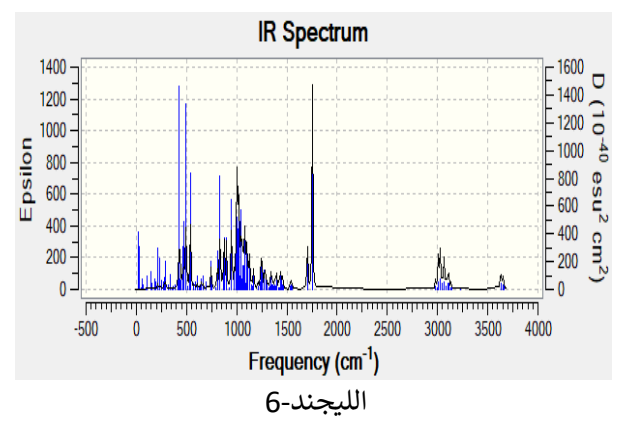
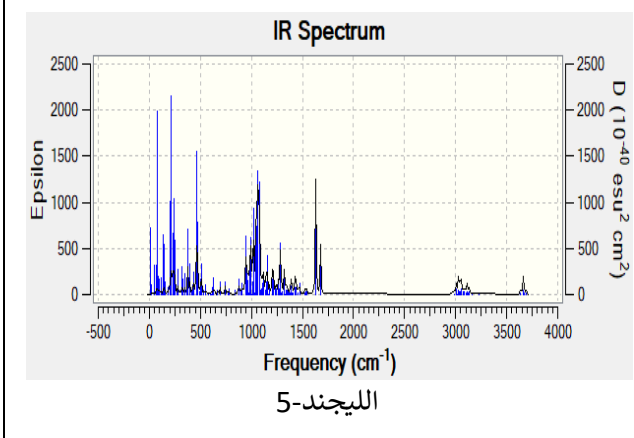
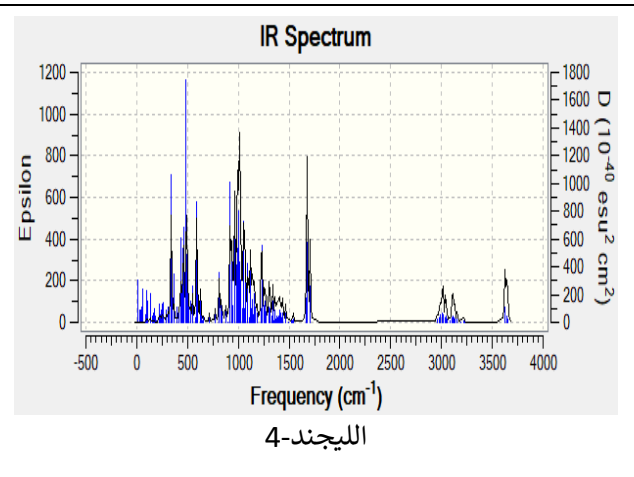
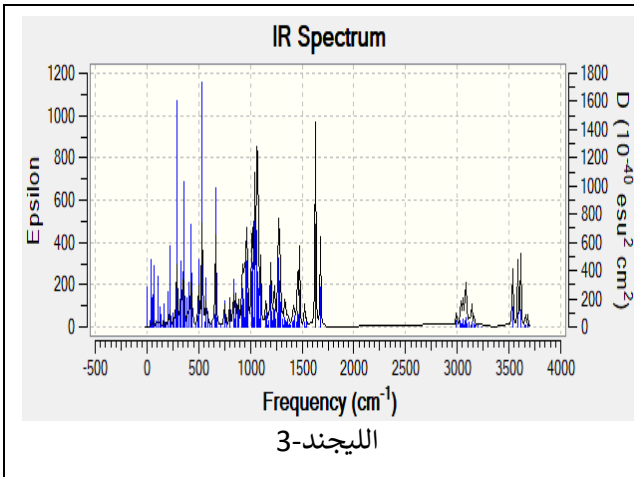
Basis Set: 6-311G | ( | )

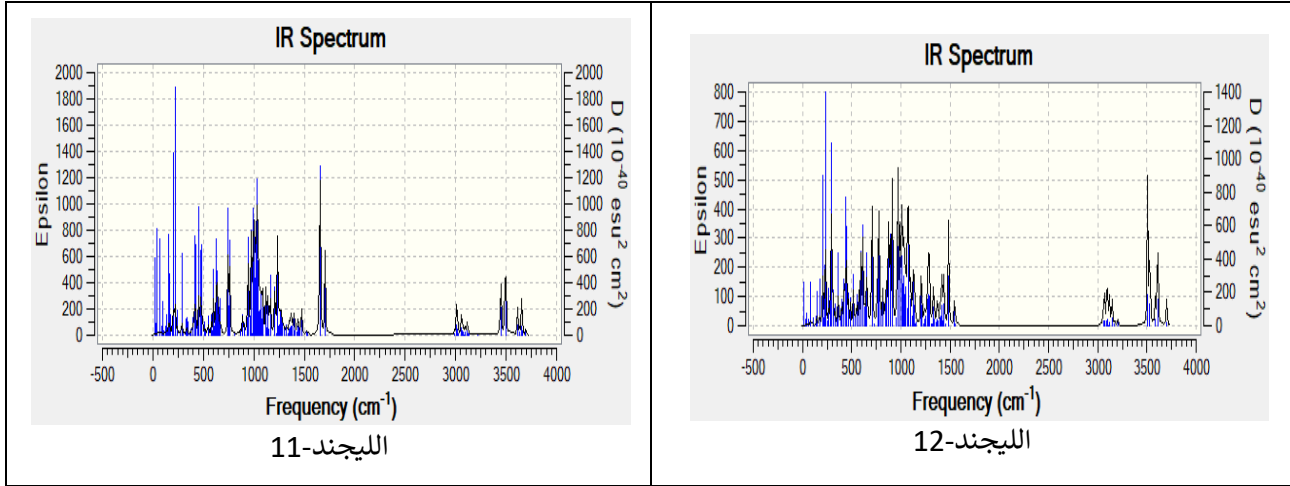
Charge: 0 | Spin: Singlet

الشكل-III-2: طريقة استظهار منحنيات الأشعة تحت الحمراء لليجنات

الجدول-III-3: يوضح منحنيات تغير قيمة الامتصاصية بدلالة الطول الموجي لليجنات

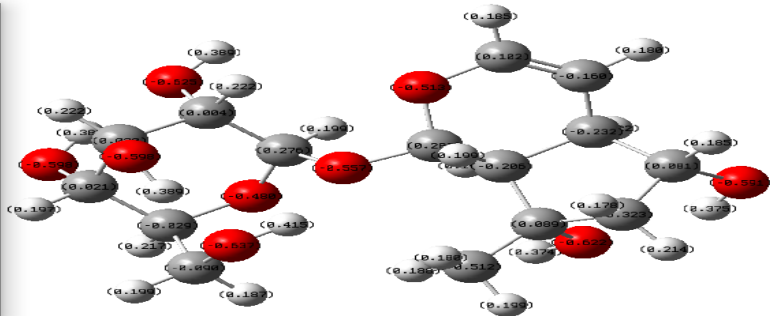
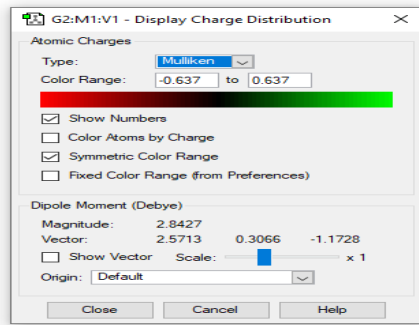




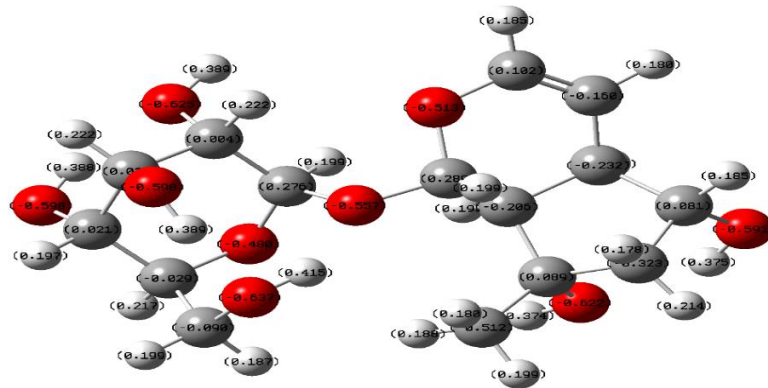


### 3-II. دراسة شحنات ميليكان:

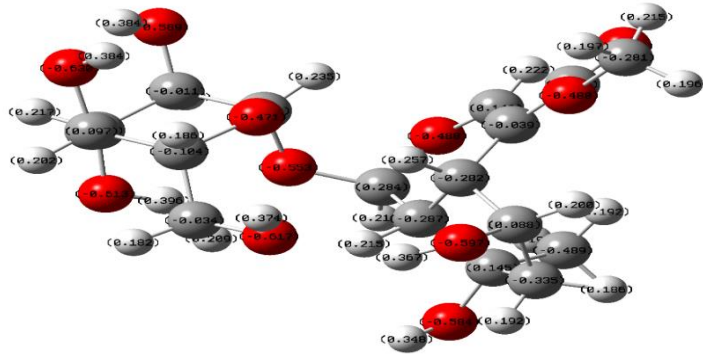
بعد تحسين البنية الهندسية للجزيئات والتأكد من استقرارها، يمكن التنبؤ بالتفاعلات والروابط التي يمكن أن تنشأها تلك الليجنات، وذلك من خلال دراسة شحنات ميليكان، تم استظهار الشحن الموضحة في الصور [4-III... 16-III] بإتباع الخطوات المدونة في الصورة [3-III]:



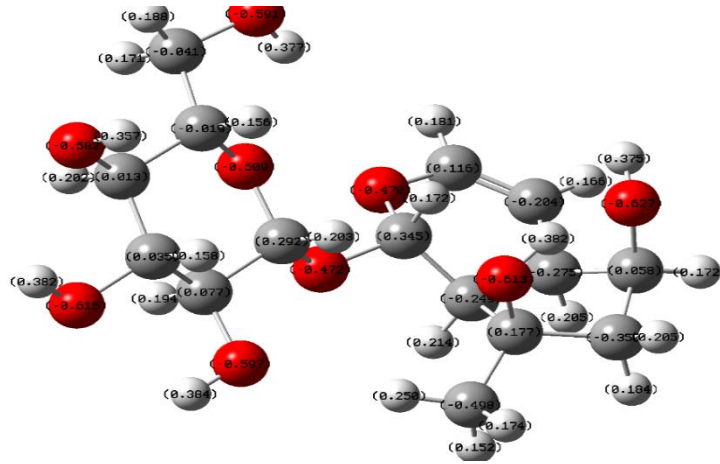
الشكل-III-3: طريقة استظهار شحنات ميليكان



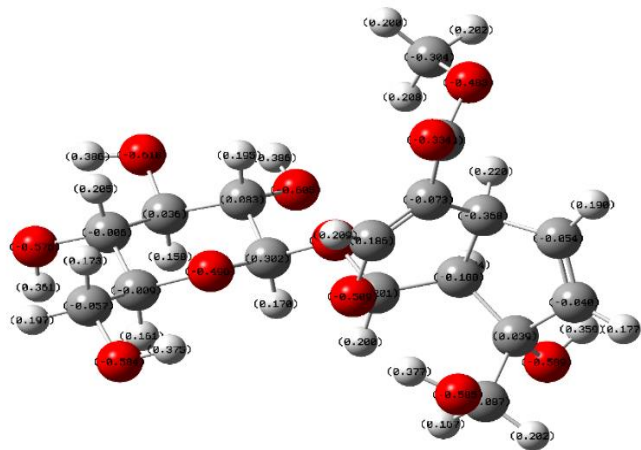
الشكل-III-4: توزيع شحنات ميليكان لليجند الأول



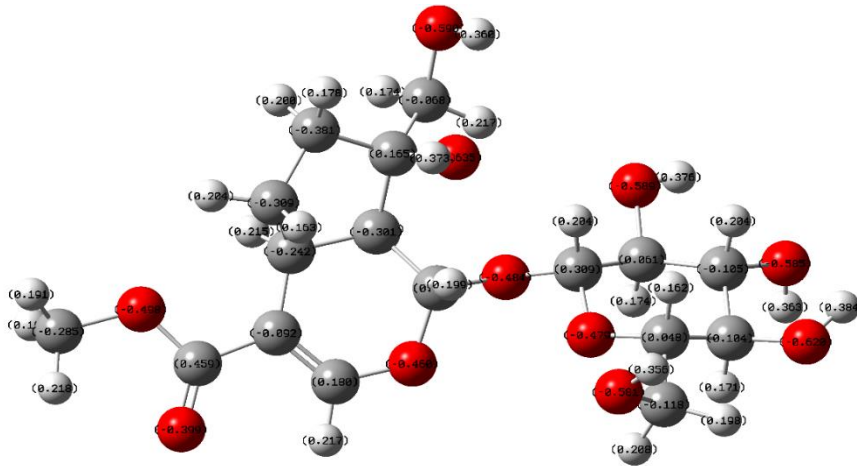
الشكل-III-5: توزيع شحنة ميليكان لليجند الثاني



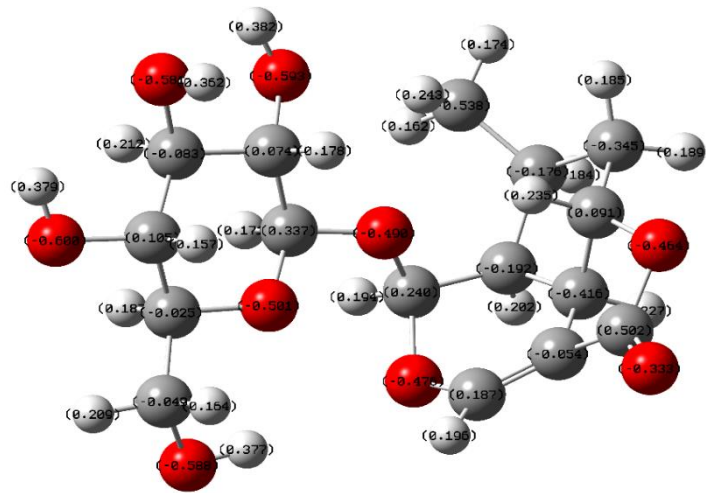
الشكل-III-6: توزيع شحنة ميليكان لليجند الثالث



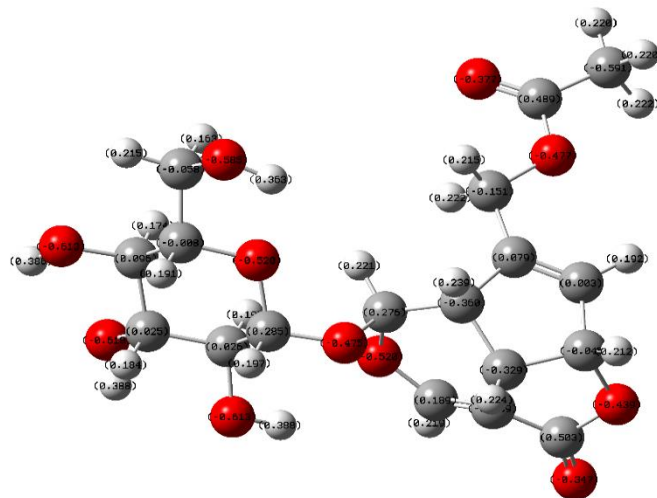
الشكل-III-7: توزيع شحنة ميليكان لليجند الرابع



الشكل-III-8: توزيع شحنة ميليكان للليجند الخامس

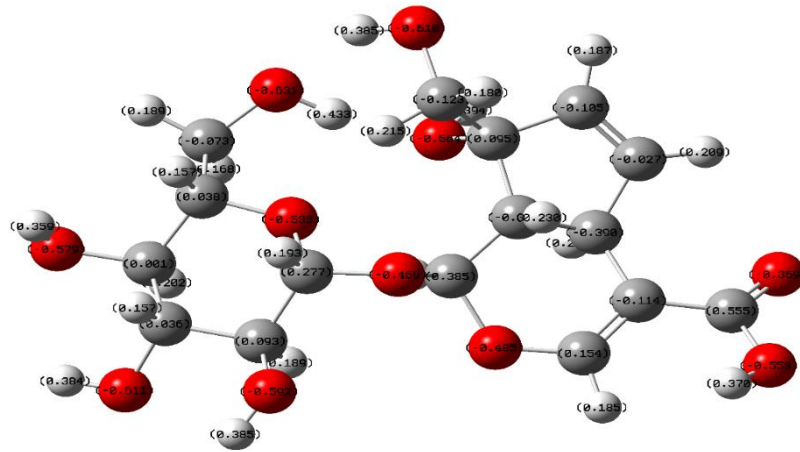


الشكل-III-9: توزيع شحنات ميليكان للليجند السادس

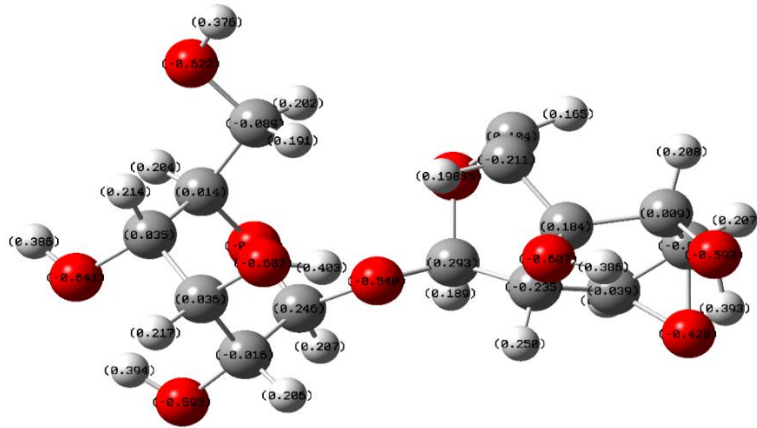


الشكل-III-10: توزيع شحنة ميليكان للليجند السابع

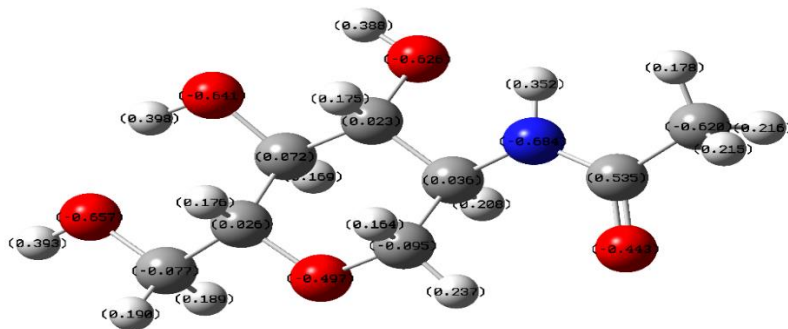




الشكل-III-14: توزيع شحنة ميليكان لليجند الحادي عشر



الشكل-III-15: توزيع شحنة ميليكان لليجند الثاني عشر



الشكل-III-16: توزيع شحنة ميليكان لليجند المرجعي

**II-3-1. مناقشة نتائج شحنات ميليكان:**

نأخذ على سبيل المثال الليجند رقم 3 ونعمم المناقشة على بقية الليجندات.

بعد دراستنا لشحنة ميليكان:

✓ وجدنا أن الأوكسجين الذي يشكل رابطة ثنائية ويحمل شحنة سالبة، يجب أن يشكل رابطة هيدروجينية.

✓ كما نلاحظ أن جميع وظائف الهيدروكسيل المكونة لليجند بإمكانه تشكيل روابط هيدروجينية لأنها تمتلك كثافة شحنة كبيرة.

✓ بالنسبة للأوكسجين المربوط بجذر المثيل فمن المحتمل عدم تشكيله لرابطة بسبب تغلب شحنة الجوار عليه.

**II-4. دراسة مؤشرات الكفاءة:**

قمنا باستخراج طاقتي HOMO و LUMO من نتائج Gaussien-09 وعن طريقهما قمنا بحساب

جميع المؤشرات المدونة في الجدول بالطريقة التالية:

• نأخذ مثال بالنسبة لليجند 1 ونعمم على بقية الليجندات:

$$E_{HOMO} = -0.24139 \dots \dots \dots (1 - III)$$

$$E_{LUMO} = 0.00138 \dots \dots \dots (2 - III)$$

$$I = -E_{HOMO} = 0.24139 \dots \dots \dots (3 - III)$$

$$A = -E_{LUMO} = -0.00138 \dots \dots \dots (4 - III)$$

$$\mu = \frac{-(I + A)}{2} = \frac{-(0.24139 - 0.00138)}{2} = -0.120005 \dots \dots (5 - III)$$

$$\eta = \frac{(I - A)}{2} = \frac{(0.24139 + 0.00138)}{2} = 0.121385 \dots \dots (6 - III)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} = \frac{(-0.120005)^2}{2 \times 0.121385} = 0.05932 \dots \dots \dots (7 - III)$$

$$\chi = -\mu = 0.120005 \dots \dots \dots (8 - III)$$

$$N = \frac{1}{\omega} = \frac{1}{0.05932} = 16.85772 \dots \dots \dots (9 - III)$$

$$S = \frac{1}{\eta} = \frac{1}{0.121385} = 8.23825 \dots \dots \dots (10 - III)$$

$$\begin{aligned} \Delta E &= E_{HOMO} - E_{LUMO} = -0.24139 - 0.00138 \\ &= -0.24277 \dots \dots \dots (11 - III) \end{aligned}$$

الجدول III-4: طاقة Homo و Lumo ومؤشرات الكفاءة

Ligands	E (au)	E(Kcal)	E <sub>HOMO</sub> (ev)	E <sub>LUMO</sub> (ev)	ΔE (ev)	S (ev)
Lig-ref	-744.720	-467318,602	-2.480	0.003	-2.483	0.805
1	-1262.944	- 792508.896	-0.241	0.001	-0.243	8.238
2	-1262.942	- 792507.682	-0.239	0.0001	-0.239	8.342
3	-1490.790	- 935483.916	-0.251	-0.052	-0.199	10.046
4	-1489.538	- 940346.014	-0.253	-0.048	-0.205	9.769
5	-1490.789	-935483.318	-0.253	-0.056	-0.197	10.171
6	-1299.803	- 815637.993	-0.244	-0.046	-0.198	10.099
7	-1526.485	- 957883.080	-0.257	-0.043	-0.214	9.364
8	-1414.330	-887505.046	-0.249	-0.047	-0.201	9.930
9	-1222.356	- 767039.455	-0.246	-0.010	-0.234	8.490
10	-1450.249	- 910044.604	-0.231	-0.104	-0.127	15.697
11	-1526.711	- 958024.862	-0.251	-0.048	-0.203	9.852
12	-1297.478	-814179.0381	-0.226	-0.126	-0.100	19.900

Ligands	$\eta$ (ev)	$\mu$ (ev)	$\omega$ (ev)	A (ev)	I (ev)	$\chi$ (ev)	N (ev)
Lig-ref	1.423	1.24	0.540	2.483	-0.003	-1.24	1.852
1	0.121	-0.120	0.059	-0.001	0.241	0.120	16.858
2	0.120	-0.120	0.059	-0.0001	0.240	0.120	16.714
3	0.100	-0.152	0.115	0.052	0.251	0.151	8.672
4	0.102	-0.150	0.110	0.048	0.253	0.150	9.065
5	0.098	-0.154	0.121	0.056	0.253	0.154	8.251
6	0.099	-0.145	0.106	0.046	0.244	0.145	9.396
7	0.107	-0.149	0.105	0.043	0.257	0.150	9.527
8	0.101	-0.147	0.108	0.047	0.249	0.148	9.215
9	0.118	-0.128	0.069	0.010	0.246	0.128	14.331
10	0.064	-0.168	0.220	0.104	0.231	0.168	4.538
11	0.102	-0.149	0.109	0.047	0.251	0.149	9.134
12	0.050	-0.176	0.308	0.126	0.226	0.176	3.243

تم ترتيب الليجندات حسب قيم مؤشرات الكفاءة ( $\eta, \omega, S$ ) كالآتي:

الجدول-III-5: الترتيب التنازلي لمؤشر النيكلوفيلية لليجندات

S(ev)	Ligands
19.900	12
15.697	10
10.171	5
10.099	6

10.046	3
9.930	8
9.852	11
9.769	4
9.364	7
8.490	9
8.342	2
8.238	1

الجدول-III-6: الترتيب التنازلي لمؤشر الإلكتروفيلية لليجندات

$\omega(\text{ev})$	Ligands
0.308	12
0.220	10
0.121	5
0.115	3
0.110	4
0.109	11
0.108	8
0.106	6
0.105	7
0.069	9
0.059	2
0.059	1

الجدول-III-7: الترتيب التصاعدي لمؤشر الصلابة الكيميائية لليجندات

Ligands	$\eta(\text{ev})$
12	0.050
10	0.064
5	0.098

6	0.099
3	0.100
8	0.101
11	0.1020
4	0.1023
7	0.107
9	0.118
2	0.120
1	0.121

لدراسة مدى قابلية الليجندات على التفاعل نلجأ إلى دراسة مؤشرات الكفاءة حيث:

✓ بالنسبة لمؤشر الصلابة الكيميائية: فالليجند المرجعي له أكبر قيمة مقارنة بالليجندات المستخلصة وهذا يدل على أن هذه الأخيرة لها القدرة على نقل الشحنة سواء اكتسبت أو فقدت أكثر من الليجند المرجعي.

✓ بخصوص مؤشر الإلكتروفيلية: والذي يعبر على قدرة الجزيء على اكتساب الإلكترونات، فإن الليجند المرجعي يملك أكبر قيمة بالمقارنة مع قيم الليجندات المستخلصة.

✓ أما مؤشر النيكلوفيلية: والذي يعبر على قدرة الجزيء على فقد الإلكترونات، فإن الليجند المرجعي يملك أقل قيمة بالمقارنة مع قيم الليجندات المستخلصة.

انطلاقاً من قيم مؤشرات الكفاءة نستخلص أنه من المحتمل أن الليجندات المستخلصة لها القدرة على التفاعل عن طريق فقد الشحنات السالبة وذلك مقارنة بالليجند المرجعي.

### III. تحضير البروتين:

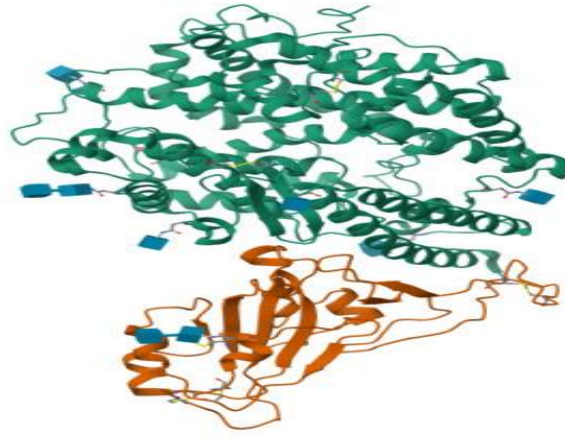
يتم تحضير البروتين وكذلك عملية الرسو ليجند-بروتين بواسطة برمجة MOE وهي عبارة عن منصة برمجية شاملة مخصصة لإكتشاف الأدوية، فهو يدمج إمكانات التصور الجزيئي والنمذجة والمحاكاة. يستخدم في:

✓ تصميم الأدوية: تحديد وتحسين المركبات الدوائية الجديدة المحتملة

✓ دراسة التفاعلات الجزيئية: فهم التفاعلات بين الأدوية وأهدافها البيولوجية

## III-1. الوصف العام للبروتين:

تم أخذ التركيب ثلاثي الأبعاد للبروتين covid-7KMB من بنك البيانات البروتيني PDB. هذه البنية المتبلورة مع المثبط NAG واسمه وفقا ل IUPAC: 2-aciteamido-2-deoxy-beta-D-glycopyranose وصيغته الجزيئية  $C_8H_{15}NO_5$  (الليجند المرجعي) تم الحصول على البنية ثلاثية الأبعاد للبروتين covid-7KMB بواسطة المجهر الإلكتروني بدقة  $3.39\text{\AA}$ .



الشكل-III-17: البنية ثلاثية الأبعاد للبروتين covid-7KMB

## III-2. كيفية تحضير البروتين:

بعد تنزيل البروتين من قاعدة بيانات البروتينات: PDB; rcsb; وفتحته في برمجية MOE قمنا بتقليل الطاقة التي يمكن أن تكون أداة فعالة لإستقرار بنية البروتين والبحث عن هندسة ذات طاقة منخفضة تمثل حالة مستقرة للنظام. تم إجراء عملية تقليل الطاقة من خلال تطبيق طريقة الميكانيكا الجزيئية واستخدام حقل القوة (Amber10:EHT) حيث كانت قيمة طاقة التحسين المحسوبة  $E_{opt}=10345.2\text{Kj/mol}$ .

## الجدول-III-8: خصائص البروتين covid-7KMB

	Chaîne	Résidus	Atomes
Protéine	[F]	596	Nombre d'atome : 4862
(7Kmb)	[G]	201	Nombre d'atome : 1521

## III-3. الكشف عن الفجوات:

يعد تحديد المواقع النشطة ضروريا لفهم وظيفة البروتين وآليات التفاعل، يحتوي سطح البروتينات على العديد من التجاويف أو الجيوب التي ترتبط بها الجزيئات الصغيرة وبالتالي يعتبر تحديد هذه التجاويف غالبا الخطوة الأولى في التنبؤ بمواقع ارتباط البروتين -ليجند مما يساعد في توضيح وظيفة البروتين وتصميم الأدوية المستندة إلى البنية الهيكلية يعد الكشف الدقيق عن الموقع النشط لليجند شرطا أساسيا لإرساء البروتين -ليجند والفحص الافتراضي عالي الإنتاجية لتحديد الأدوية المحتملة في عمليات اكتشاف الأدوية.

تم اكتشاف 17 تجويفا في بروتين 7KMB باستخدام برمجية MOE والذي حددت الفجوة الأولى كأحسن فجوة يمكن أن تحدث فيها عملية الرسو وذلك مع جميع الليجندات.

الجدول-III-9: بقايا الموقع النشط للبروتين

Cavité	taille	Hyd	Résidus
1	309	82	PHE40 SER43 SER44 SER47 TYR50 ASN51 MET62 ASN63 ALA65 GLY66 ASP67 TRP69 SER70 LEU73 LEU95 GLN98 ALA99 GLN102 ASN103 GLY104 SER105 SER113 LEU116 ASN117 LEU120 ASN121 SER124 TYR183 LYS187 MET190 ASN194 TYR196 TYR199 TYR202 TRP203 GLY205 ASP206 TYR207 GLU208 VAL343 HIS345 THR347 ALA348 TRP349 ASP350 LEU359 GLU375 HIS378 ASP382 PHE390 LEU391 LEU392 ARG393 ASN394 GLU398 HIS401 GLU402 PHE504 ASN508 ASP509 TYR510 SER511 ARG514 LYS562

#### IV. دراسة رسو الليجند - البروتين:

بعد تحضير البروتين والليجندات نصل إلى مرحلة الرسو الجزيئي الذي يهدف إلى تحديد طريقة التفاعل لمركب من خلال البحث عن توجيهات في الفضاء وتشكيلات مفضلة لإرتباط الليجند بالمستقبل وذلك بوضع الليجندات في الموقع النشط للبروتين وبمجرد تكوين المركب سنقوم بإجراء حسابات الديناميكا الجزيئية بهدف العثور على التشكيل الأكثر استقرارا ثم تحليل النتائج النهائية.

يولد رسو كل ليجند خمسة تشكيلات، قمنا باختيار أحسن تشكيلة بناء على دالة الترتيب (S) والجذر التربيعي لمتوسط الانحراف RMSD كما يوضحه الجدول [III-11] حيث:

- ✓ دالة الترتيب (S): هي عبارة عن بيانات رقمية مفيدة لقياس الدرجة التي تتجمع بها الرابطة مع المستقبل حيث تكون الروابط ذات اعلى الدرجات هي أفضل الروابط [1].
- ✓ الجذر التربيعي لمتوسط الانحراف RMSD: يمثل مقياسا هندسيا للمسافة بين المواقع الذرية في البنية [2]، أي بين وضعية الليجند المحسوبة باستخدام برمجة MOE ووضعية الجزيء الأصلي. حيث كلما كانت التنبؤات بوضعية الليجند أكثر دقة كان الفرق في المسافة بين البنيتين أقل أي تكون قيمة rmsd صغيرة. كما تشير إلى التماسك الجيد. [3]

الجدول-III-10: قيم RMSD المقدمة من برمجية MOE

RMSD	RMSD<2	2<RMSD<3.5	3.5<RMSD<6	6<RMSD
Structure	parfait	Acceptable	Inadéquat	Inacceptable

الجدول-III-11: قيم RMSD و Score لأحسن التشكيلات المختارة لكل ليجند والليجند المرجعي

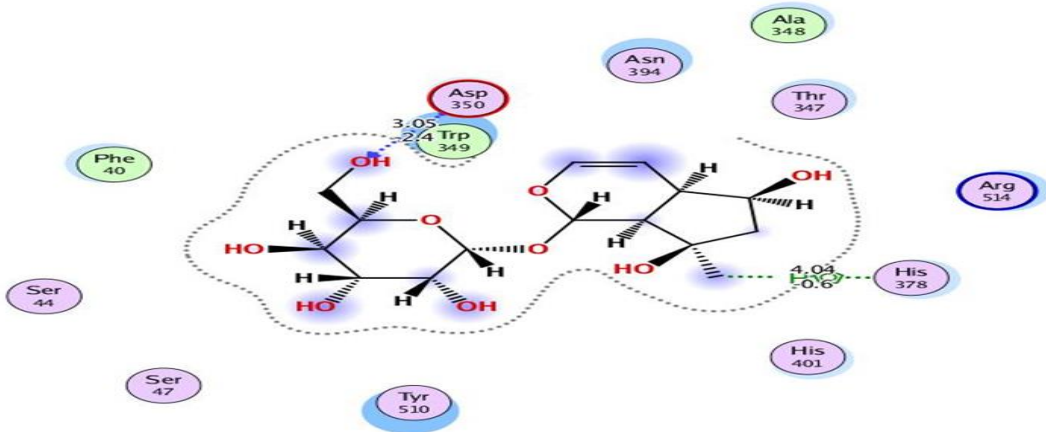
S (Kj/mol)	Rmsd(Å)	رقم التشكيلة	الليجندات
-6.394	1.604	1	P(r)1
-6.161	1.312	2	P(r)2
-7.705	1.235	1	P(r)3
-6.715	1.231	4	P(r)4
-6.949	1.506	2	P(r)5
-6.334	1.784	1	P(r)6
-6.871	1.544	3	P(r)7
-6.704	0.839	1	P(r)8
-6.447	1.210	1	P(r)9
-6.329	1.705	5	P(r)10
-6.922	1.624	1	P(r)11
-5.754	1.681	3	P(r)12
-4.850	1.775	1	Lig-réf

#### IV-1. مناقشة نتائج الرسو ليجند-بروتين:

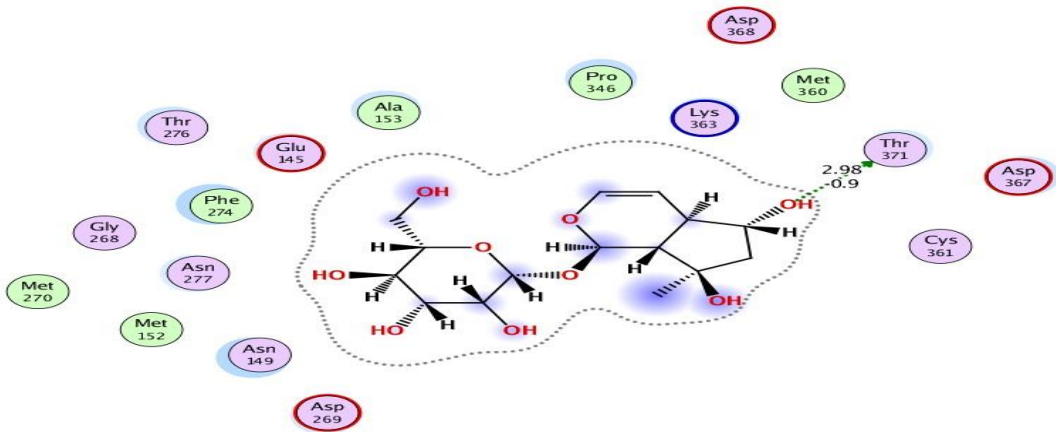
من خلال النتائج المبينة في الجدول [III-11] نلاحظ أن:

- ✓ بالنسبة لقيم rmsd كلها قيم مثالية لأنها أقل من 2 أنغستروم والجزء الأكثر مثالية هو الجزء رقم 8 حيث تبلغ قيمته 0,8399 Å.
- ✓ بالنسبة لقيم S فهي محصورة بين (-7.7045 و -5.7542) Kj/mol، حيث يعتبر الجزء رقم 3 هو الجزء الذي يملك أعلى S بقيمة سالبة هذا يعني أنه من الممكن أن يشكل أحسن الروابط. بعد اختيار أحسن تشكيلة قمنا بإستظهار التفاعلات ليجند-بروتين في الموقع النشط للبروتين لبقية الليجندات و الموضحة في الصور الآتية حيث:

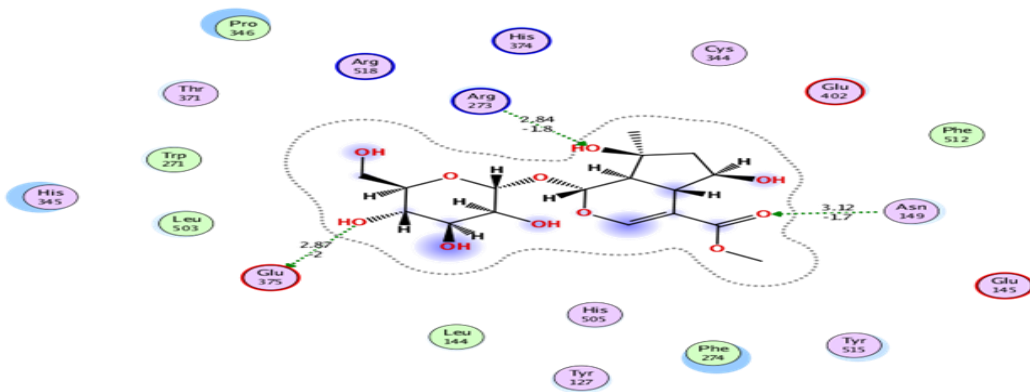
روابط هيدروجينية	-----
روابط كهروستاتيكية	[فراغية]



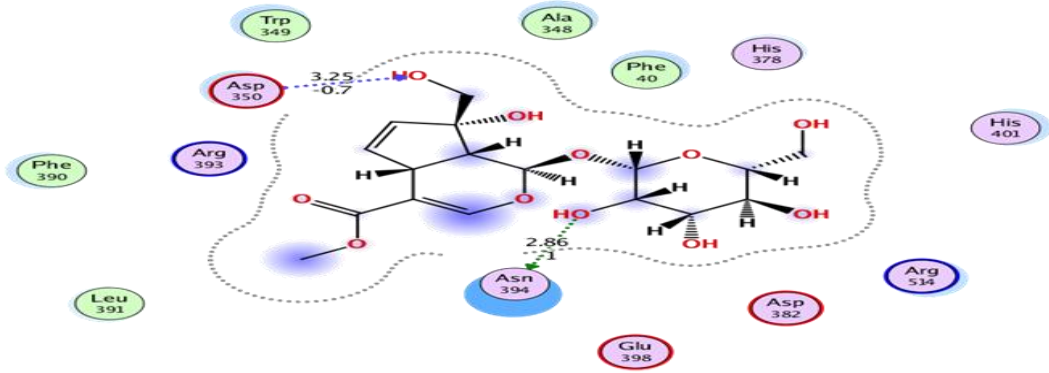
الشكل-III-18: التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 1



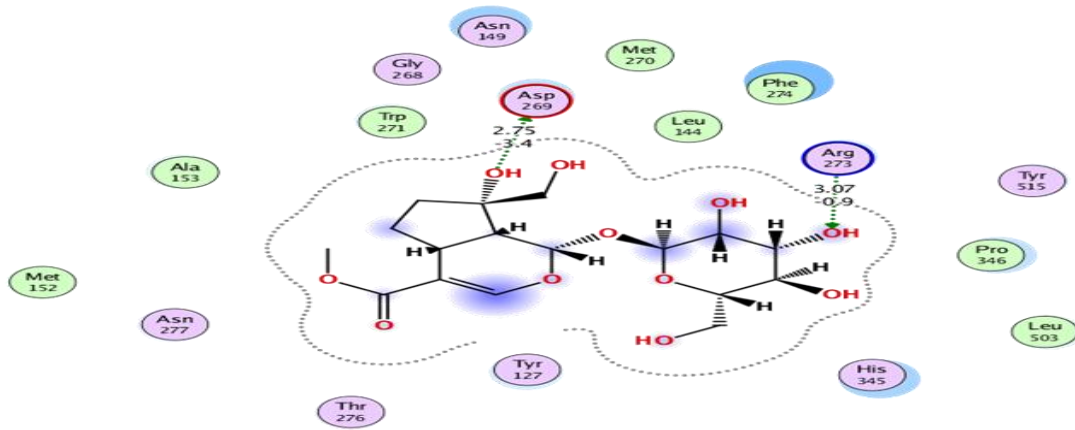
الشكل-III-19: التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 2



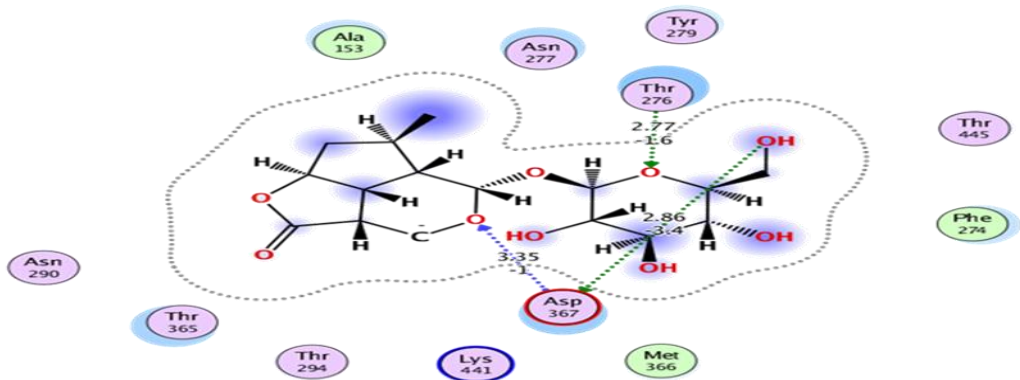
الشكل-III-20: التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 3



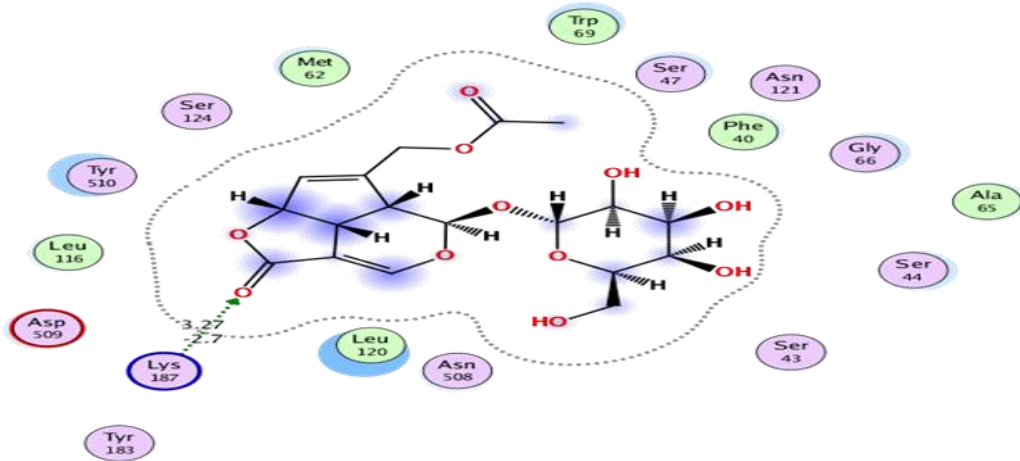
الشكل-III-21: التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 4



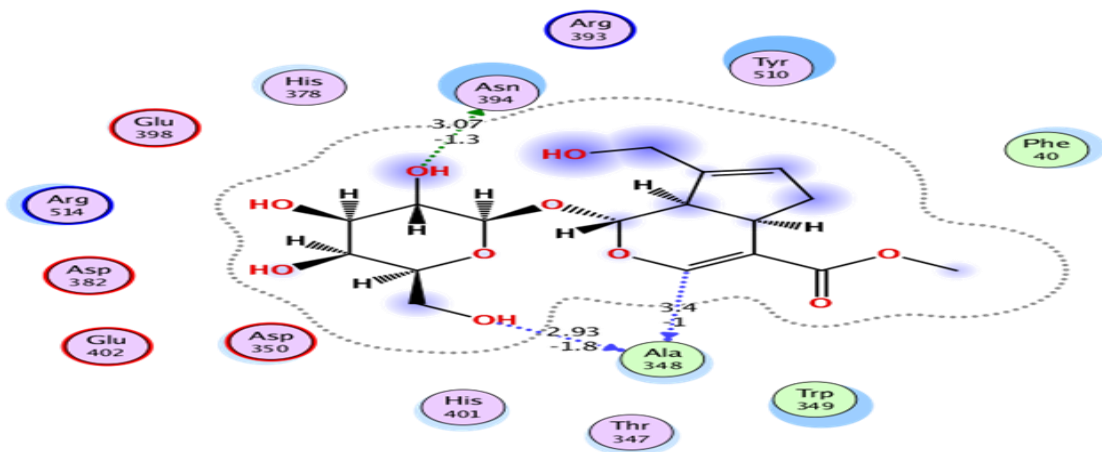
الشكل-III-22: التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 5



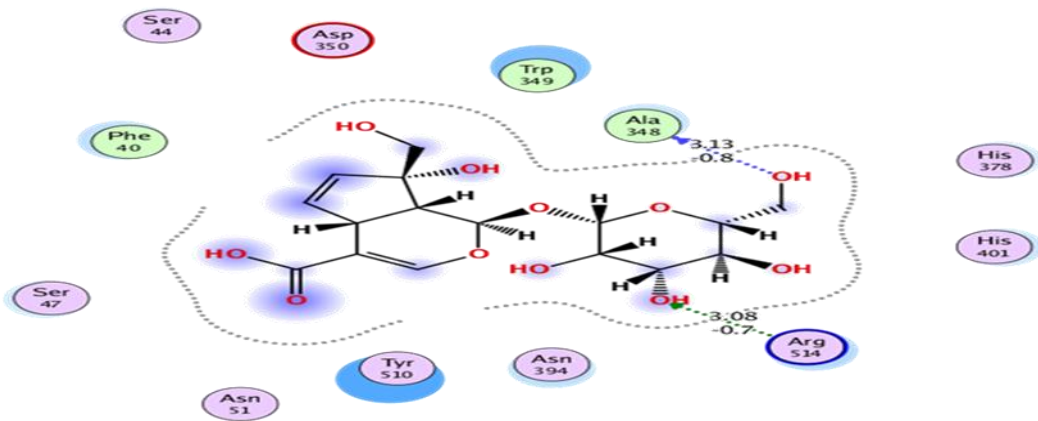
الشكل-III-23: التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 6



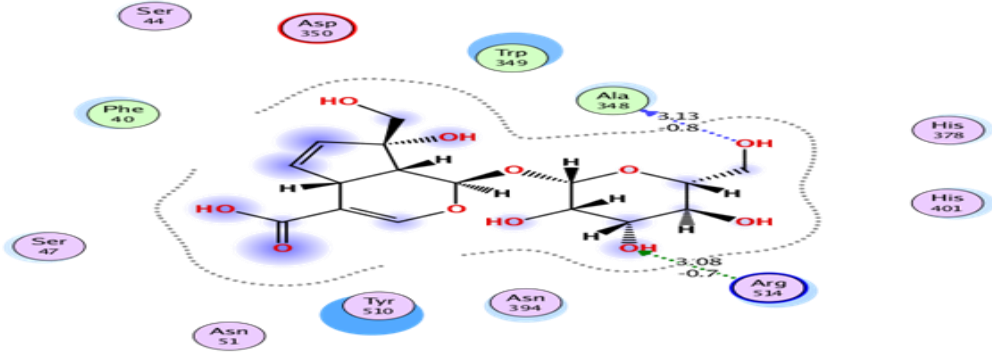
الشكل-III-24: التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 7



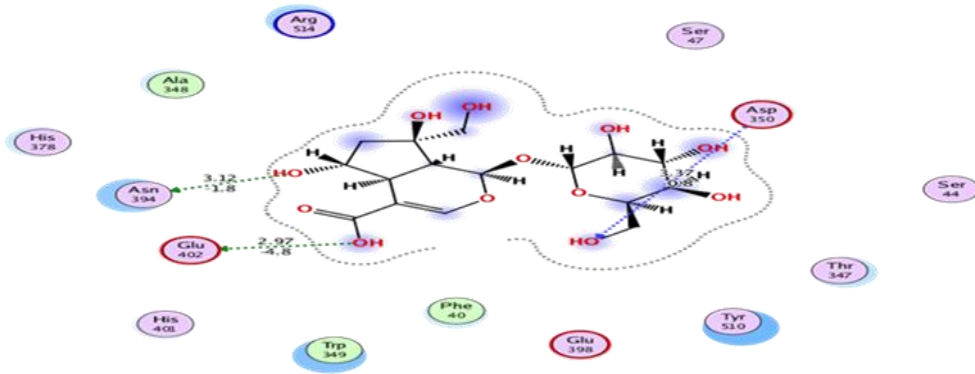
الشكل-III-25: التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 8



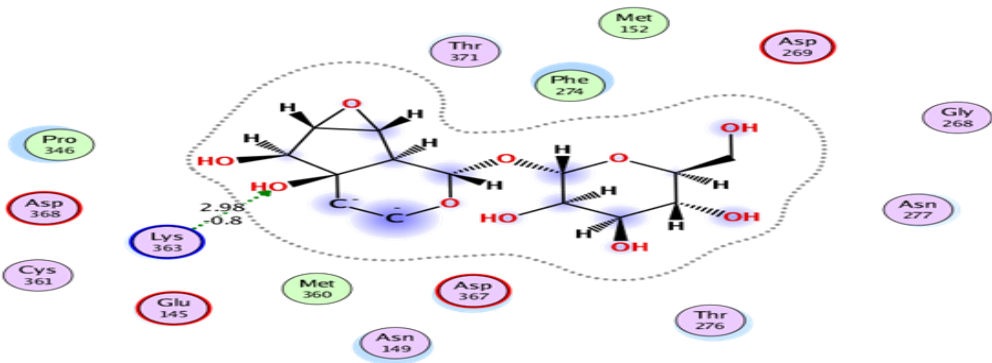
الشكل-III-26: التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 9



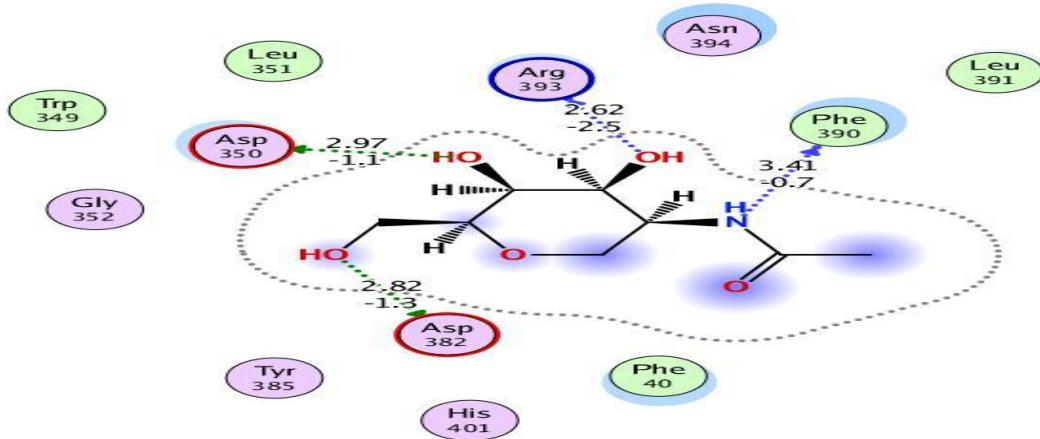
الشكل-III-27: التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 10



الشكل-III-28: التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 11



الشكل-III-29: التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 12

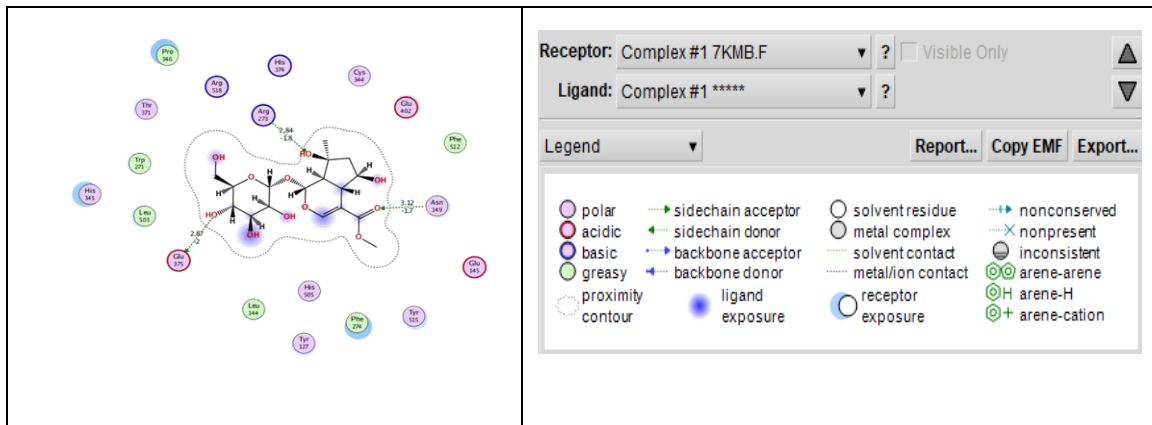


الشكل-III-30: التفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع للنشط والليجند المرجعي

## 2-IV. مناقشة تفاعلات الليجندات مع البروتين

سوف نقوم بمناقشة التفاعل الذي أنشأه الليجند رقم 3 مع البروتين ونعمم المناقشة بالنسبة لبقية

الليجندات:



الشكل-III-31: صورة توضيحية للتفاعلات بين الأحماض الأمينية للموقع النشط والليجند رقم 3

✓ تشكل ثلاث روابط هيدروجينية مع الأحماض الأمينية التالية:

Glu375 وهو عبارة عن حمض أميني حامضي لعب دور المستقبل للهيدروجين مع OH المتصل بالحلقة السادسة و الذي لعب دور المانح للهيدروجين حيث تبلغ طول الرابطة  $2.87\text{\AA}$  و تقدر طاقتها  $-2\text{Kj/mol}$ .

Asn149 هو عبارة عن حمض أميني قطبي لعب دور المانح للهيدروجين مع الأكسجين المشكل للرابطة الثنائية و الذي لعب دور المستقبل حيث تبلغ طول الرابطة  $3.12\text{\AA}$  و تقدر طاقتها 1.7 - .Kj/mol

Arg273 هو حمض أميني قاعدي لعب دور المانح للهيدروجين مع OH المتصل بالحلقة الخماسية و الذي لعب دور المستقبل حيث تبلغ طول الرابطة  $2.84\text{\AA}$  و تقدر طاقتها 1.8kj/mol -.

✓ بالنسبة للأحماض الامينية Phe274، His345، Pro346 شكلت روابط كهروستاتيكية حيث لم تستطع تشكيل روابط هيدروجينية بسبب المسافة الكبيرة بينها وبين المواضع المتواجدة في الليجند المعرضة لتشكيل رابطة وأيضا بسبب الأحماض الأمينية المشحونة المجاورة لها. أطوال الروابط وطاقاتها التي شكلتها بقية الليجندات مدونة في الجدول التالي:

الجدول-III-12: خصائص التفاعلات بين الليجندات والمواقع النشطة للبروتين

Ligand	Récepteur	Type d'interaction	Distance(Å)	Energie de liaison
P(r)1	Asp 350	H-donneur	3.05	-2.4
	His 378	H-phe	4.04	-0.6
P(r)2	Tyr 371	H-accepteur	2.98	-0.9
P(r) 3	Glu 375	H-accepteur	2.57	-2.0
	Arg 271	H-donneur	2.84	-0.7
P(r)4	Asn 349	H-donneur	3.12	-1.7
	Asp 350	H-donneur	1.25	-0.7
P(r)5	Asn 394	H-accepteur	2.86	-1.0
	Asp 269	H-accepteur	2.75	-1.4
P(r)6	Arg 273	H-donneur	3.07	-0.9
	Asp 367	H-donneur	3.35	-1.0
P(r)7	Asp 367	H-accepteur	2.86	-3.4
	Thr 276	H-donneur	2.77	-1.6
P(r)8	Lys 187	H-donneur	3.27	-2.7
P(r)8	Ala 348	H-accepteur	2.93	-1.8
	Ala 348	H-accepteur	3.40	-1.0
P(r)9	Asn 394	H-accepteur	3.07	-0.7
	Ala 348	H-accepteur	3.13	-0.8
P(r)10	Arg 514	H-donneur	3.08	-0.7
	Ala 348	H-accepteur	3.13	-0.8
P(r)11	Arg 514	H-donneur	3.08	-0.7
	Ala 394	H-accepteur	3.12	-1.8
P(r)12	Glu 482	H-accepteur	2.97	-4.8
	Asp 350	H-accepteur	2.37	-0.8
Lig-ref	Lys 363	H-donneur	2.98	-0.8
	Asp 350	H-accepteur	2.97	-1.5
	Asp 382	H-accepteur	2.82	-1.3
	Arg 393	H-accepteur	2.62	-2.5
	Phe 390	H-accepteur	3.41	-0.7

يمكن كذلك الاستنتاج من خلال الجدول [12-III] أن الحمض الأميني Asp350 هو الحمض الأميني المفتاحي.

## V. دراسة الحركية الدوائية عن طريق ADMET:

### 1-V. معنى أختصار ADMET:

✓ **الإمتصاصية (Absorption):** هو العملية التي تُمكن جزيئات المادة الفعالة من الإنتقال إلى الدورة الدموية لتصل إلى موقع تأثيرها بعد التطبيق الطبي. تتضمن هذه العملية ثلاثة عوامل رئيسية [4]:

- **خلية Caco-2 (nm/sec) :** هي سلالة من خلايا سرطان الغدد الپلائية في القولون البشري تستخدم لتوقع امتصاص الدواء في الأمعاء البشرية وغيرها من المركبات [5].
- **HIA % :** يعتبر مؤشراً هاماً لفهم امتصاص الدواء عن طريق الفم [6].
- **تثبيط البروتين P-glycoprotein :** هو عملية تثبيط لمضخة الإفراز التي تنظم توزيع الأدوية في الأنسجة والإخراج الصفراوي. تثبيط هذا البروتين يمكن أن يؤثر بشكل كبير على فعالية وسلامة الأدوية من خلال تغيير تركيزاتها في الأنسجة المختلفة وزيادة نفاذيتها إلى الدماغ. [7]

✓ **التوزيع (Distribution):** هو الطريقة التي تنتشر فيها المادة الفعالة عبر الدورة الدموية إلى مختلف أنسجة الجسم، وتشمل ثلاثة معايير [8] وهي :

- **BBB :** هو بنية تشكل حاجزاً بين الدم الذي يتدفق في الأوعية الدموية والأنسجة الدماغية يتكون هذا الحاجز من خلايا محددة تسمى الخلايا البطانية الدموية والتي تكون مرتبطة بإحكام معا بحيث يتم تشكيل حاجز لا يسمح بسهولة للمركبات الكيميائية بالتحرك من الدم إلى الأنسجة الدماغية والعكس، ويتم تقييم فعالية هذا الحاجز عن طريق قياس نسبة تركيز الدواء في الدماغ مقارنة بتركيزه في الدم [9].
- **خلية MDCK :** هي سلالة من الخلايا المستمدة من الكلية للكلاب والتي تتميز بالنمو السريع. يمكن استخدام هذا النظام الخلوي كأداة فعالة للتحقق السريع من درجة النفاذية. [10]
- **الارتباط بالبروتينات البلازمية:** هو النسبة المئوية للجزء المرتبط من الدواء بالبروتينات البلازمية [11].

- ✓ التمثيل الغذائي (Metabolism): هو العملية التي يتم من خلالها تعديل الدواء كيميائياً في الجسم يمكن أن يشمل ذلك تفكيك الدواء إلى مستقلبات أصغر وغير نشطة أو تحويله إلى أشكال أكثر نشاطاً يحدث ذلك في المقام الأول الكبد. يتم تقييم نشاط إنزيم سيتوكروم (CYP) P450 كمؤشر لهذه العملية يُعتبر إنزيما 2 D6 و3 A4 أكثر الإنزيمات أهمية. [12]
- ✓ الإفراز (Elimination): يتم التخلص من مستقلبات الدواء وكذلك في بعض من الأحيان جزء من الدواء غير المتغير من الجسم عادة عن طريق الكلى (البول) أو الكبد (الصفراء) [13].
- ✓ السمية (Toxicity): هي قدرة الدواء على إحداث ضرر في الجسم، ويتم تقييمها لضمان سلامة استخدام الدواء وتجنب الآثار الجانبية الضارة. لتقييم هذه العملية نتطرق لأربعة معايير أساسية وهي:

- اختبار Ames: هو اختبار مستخدم في مجال الكيمياء الحيوية لتقييم قدرة المزداد الكيميائية على التسبب في تحولات جينية [14].
- تثبيط Herg: يشير إلى التأثير على قناة بوتاسيوم حيوية وهي نوع من البروتينات التي تعمل كقنوات أيونية هذه القنوات تلعب دوراً حاسماً في تنظيم النشاط الكهربائي للقلب [15].
- اختبار السمية المسرطنة: هو اختبار يتيح الكشف عن إمكانية مركب أن يكون مسرطناً.
- LD50 : هو معيار لتحديد الجرعة الدوائية المسموحة [12].

يتم عادة فحص خصائص الحركية الدوائية للجزيئات باستخدام تطبيقات Pro- وPre-ADME و ADMET.Lab و Toxicity وهم أدوات ويب تستخدم لتقييم الفعالية الدوائية للجزيئات المختارة من خلال التنبؤ بالعديد من المعايير المرتبطة بامتصاص الدواء وتوزيعه وتمثيله الغذائي وإفرازه وسميته. حيث يوفر تقييمات شاملة يمكن أن تساعد في تحديد صلاحية الجزيئات كأدوية محتملة قبل إجراء التجارب السريرية.

### 1-1-V. نتائج Pre-ADME:

يتم تقييم الدواء عادة باستخدام نهج شامل يجمع القواعد التوجيهية مثل قواعد ليبينسكي وبين التحليل التفصيلي لخصائص ADME.

#### ❖ القواعد التوجيهية:

- ✓ قاعدة Lipinski: هي قاعدة تركز على الخصائص الفيزيائية الكيميائية التي تتنبأ بقدرة الجزيء على الإمتصاص والنفاذية وتقوم على المعايير التالية:

MW ≤ 500 Dalton-

HBA ≤ 10-

HBD ≤ 5-

Log P ≤ 5-

✓ **قاعدة Ghose:** هي معيار يستخدم في كيمياء الأدوية لتقييم الجزيئات الدوائية المحتملة التي يمكن تناولها عن طريق الفم تعتمد هذه القاعدة على مجموعة من الخصائص الفيزيائية الكيميائية التي يجب أن تتوفر في الجزيء لضمان امتصاصه وتوافره الحيوي المناسب في الجسم تحدد قاعدة غوص الخصائص التالية

160 ≤ MW ≤ 480-

-0.4 ≤ WLogP ≤ 5.6-

40 ≤ MR ≤ 130-

20 ≤ atom ≤ 70-

✓ **قاعدة Veber:** تتحكم في هذه القاعدة المعايير التالية:

Rotable bond ≤ 10- : هي الروابط الأحادية غير الحلقية بين ذرات الهيدروجين التي تسمح بالحركة الدورانية حول تلك الروابط.

TPSA ≤ 140Å<sup>2</sup>- : هي مجموع مساحة السطح الخاصة بالذرات القطبية عادة الأكسجين و النيتروجين و الذرات الهيدروجينية المرتبطة بها.

✓ **قاعدة Egan:** تشمل المعايير التالية:

TPSA ≤ 132-

WLogP ≤ 5-

✓ **قاعدة Megge:** تنص هذه القاعدة على المعايير التالية:

200 ≤ MW ≤ 600-

$$-2 \leq \text{XLogP} \leq 5-$$

$$\text{Num.rings} \leq 7-$$

$$\text{Num.carbon} > 4-$$

$$\text{Num.heteroatoms} > 1-$$

$$\text{Num.rotatable bond} \leq 15-$$

$$\text{H-bond acc} \leq 10-$$

$$\text{H-bond don} \leq 5-$$

الجدول-III-13: نتائج ADME لليجندات المستخلصة والليجند المرجعي

Molécules	MW (g/mol)	nHA	nRB	nHB A	nHB D	MR	TPSA (Å <sup>2</sup> )	I LogP	BS
1	348.35	24	3	9	6	77.67	149.07	0.80	0.55
2	348.35	24	3	9	6	77.67	149.07	0.80	0.55
3	406.38	28	5	11	6	88.57	175.37	1.37	0.11
4	404.37	28	6	11	6	88.09	175.37	1.45	0.11
5	406.36	28	6	11	6	88.57	175.37	1.42	0.11
6	360.36	25	3	9	4	79.76	134.91	1.78	0.55
7	414.36	29	6	11	4	88.62	161.21	0.00	0.55
8	388.37	27	6	10	5	86.89	155.14	2.22	0.11
9	332.30	23	3	9	5	70.63	141.37	1.73	0.55
10	390.34	27	5	11	6	81.26	149.07	-21.11	0.17
11	408.35	28	5	12	7	82.89	169.30	-20.17	0.17
12	350.32	24	3	10	6	72.30	161.60	0.81	0.55
Lig-ref	204.20	14	2	6	3	46.34	99.35	-6.23	0.55

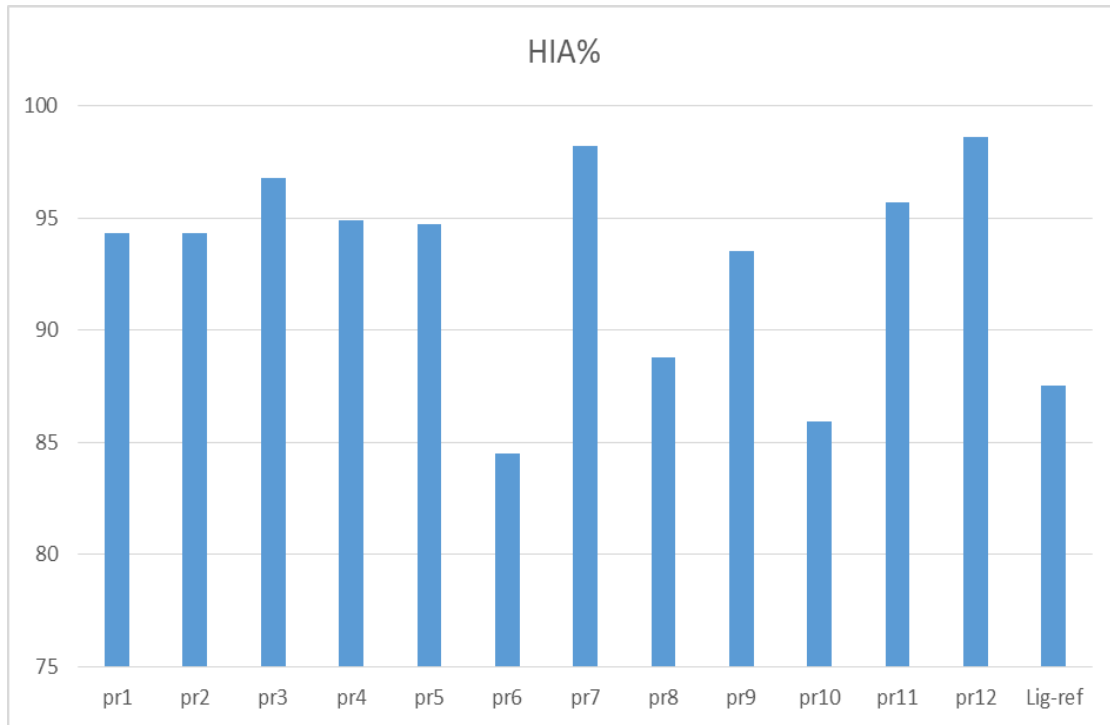
من خلال النتائج الموضحة في الجدول [III-13] يمكن استخلاص مايلي:

✓ الليجند المرجعي انتهك قاعدة واحدة Ghose وتبلغ قيمة توافره الحيوي  $BS=0.55$  .  
 ✓ الليجندات رقم 3, 4, 5, 10 و 11 انتهكت كل القواعد لكن اختلفت في نسبة التوافر الحيوي حيث بالنسبة لليجندات 10 و 11 تبلغ قيمته  $BS= 0.17$  اما لليجندات 3 و 4 و 5 فتبلغ قيمته  $BS=0.11$  .

✓ الليجند رقم 8 حقق كذلك قاعدة Lipinski وتبلغ قيمة توافره الحيوي 0.11.  
 ✓ الليجندات رقم 1, 2, 7, 9 و 12 كلها حققت قاعدة Lipinski فقط من بين القواعد الخمسة. في حين تبلغ نسبة توافهم الحيوية 55%.  
 ✓ الليجند رقم 6 حقق ثلاثة قواعد Lipinski, Veber, Muegge وتبلغ قيمة توافره الحيوي  $BS=0.55$  .

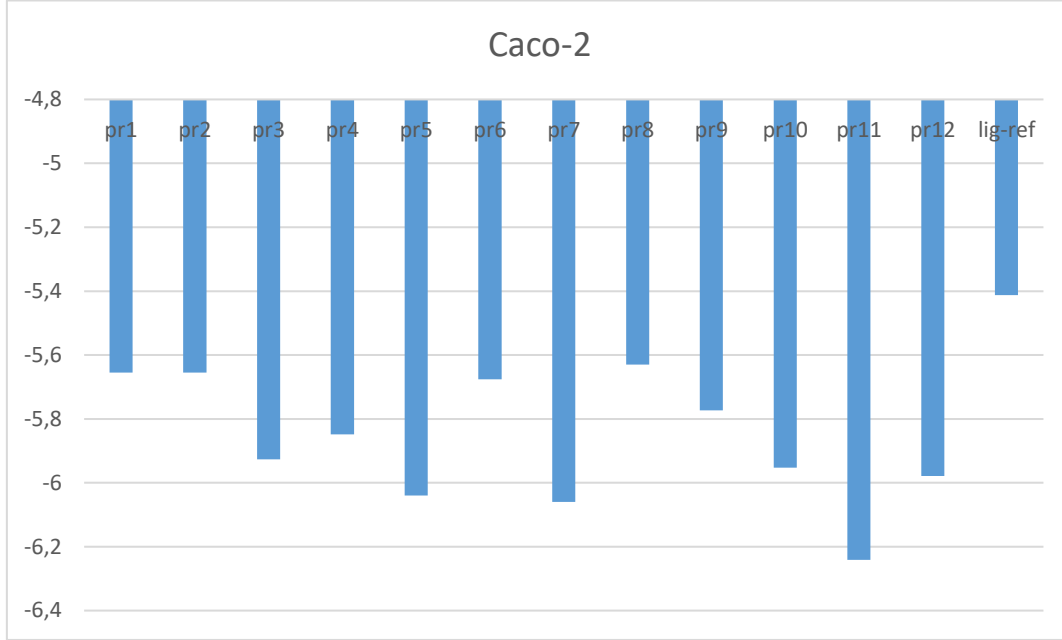
وكنتيجة يمكن القول أن الليجند رقم 6 هو الليجند الأقرب من الليجند المرجعي حسب القواعد التوجيهية.

#### ❖ التحليل التفصيلي لخصائص ADME:



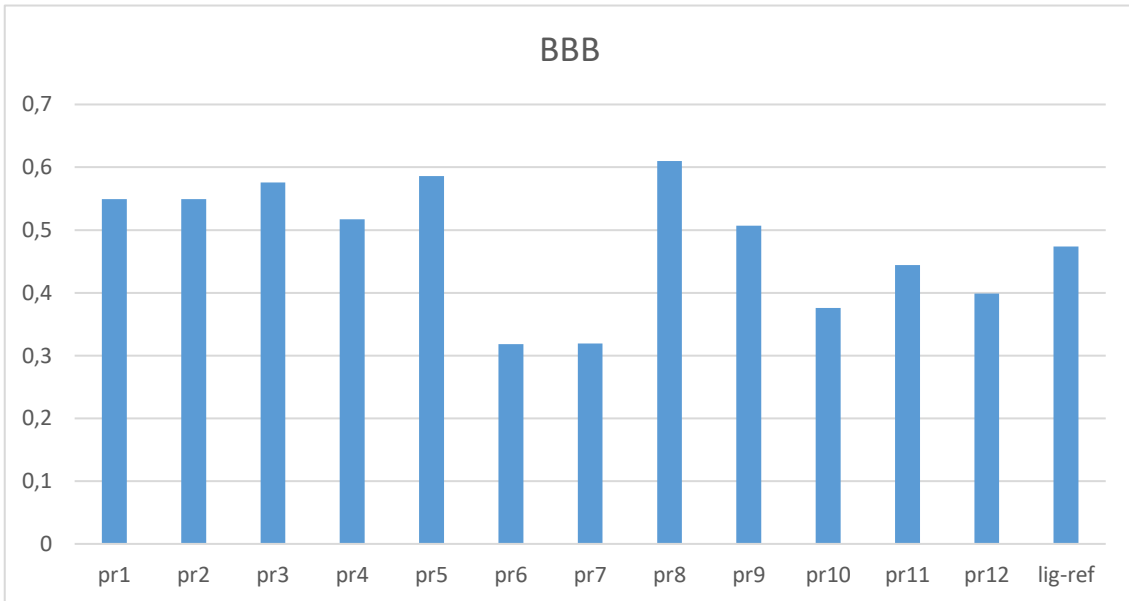
الشكل-III-32: تغيرات قيم HIA لليجندات

من خلال الشكل [32-III] الذي يوضح تغيرات نسبة HIA لليجندات نلاحظ أن معظم الليجندات ذات قيم متقاربة . كل هذه النسب تشير إلى أن احتمال أن يؤخذ الدواء عن طريق الفم هو احتمال ضعيف .



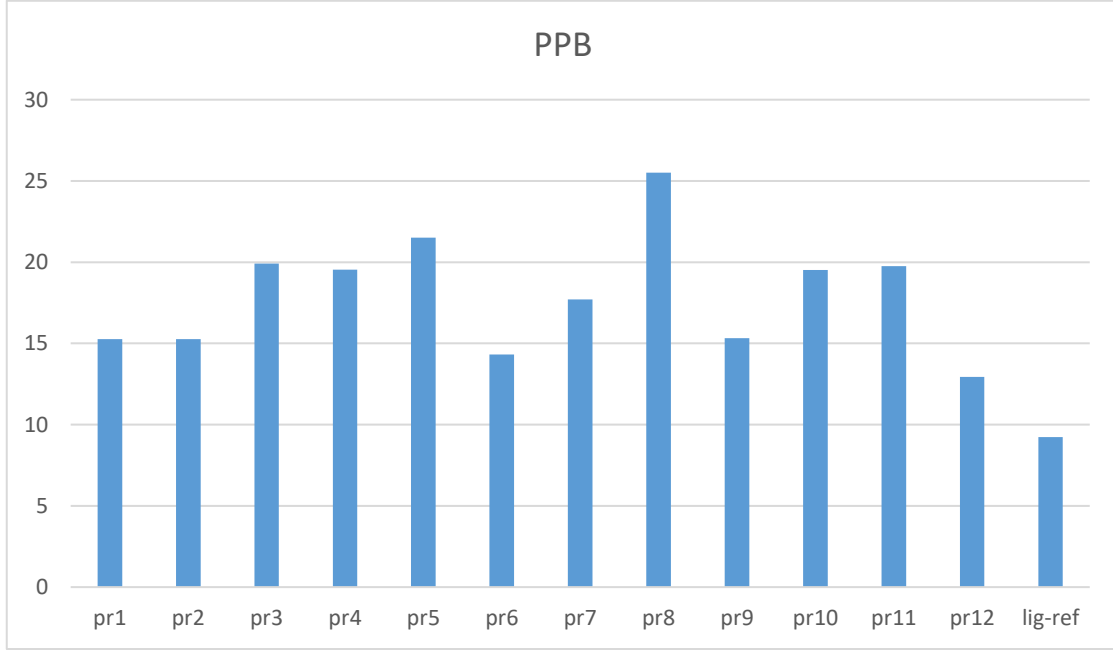
الشكل-III-33: تغيرات قيم Caco-2 لليجندات

حتى تكون نفاذية الليجند في الأمعاء جيدة يجب أن تكون قيم  $Caco-2 > 5.15$ . من خلال الشكل [33-III] الذي يوضح تغيرات قيم Caco-2 لليجندات نلاحظ أن هناك تفاوت في القيم وكلها اقل من 5,15 هذا يعني الامتصاص على مستوى الأمعاء ضعيف.



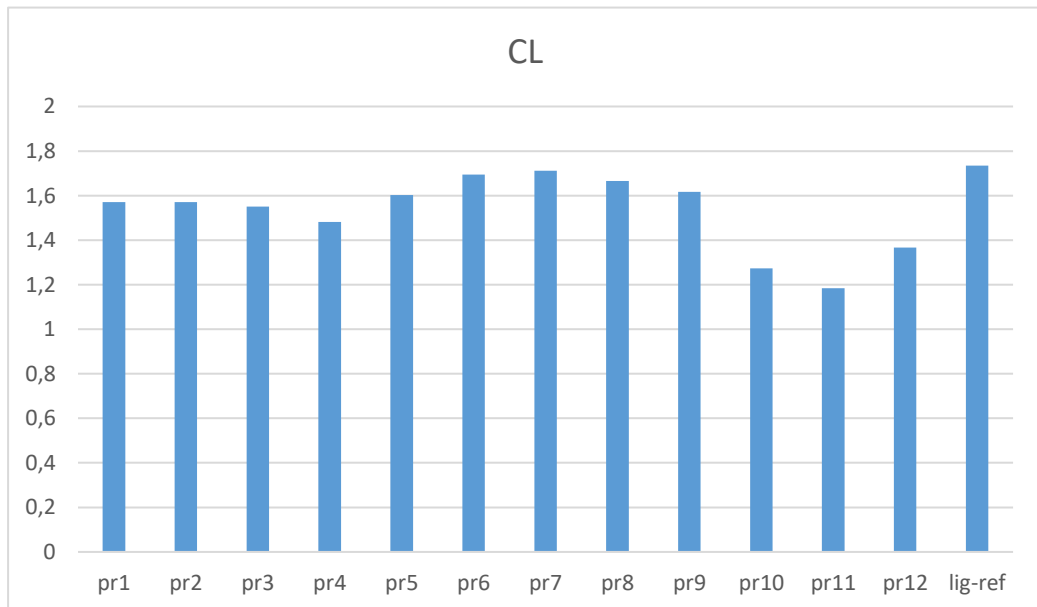
الشكل-III-34: تغيرات قيم BBB لليجندات

من خلال الشكل [III-34] الذي يبين تغيرات قيم BBB لليجنادات تلاحظ أنها تملك قيم متقاربة ومقبولة بالنسبة لمعايير تقييم BBB هذا يعني ان هذه الليجنادات من الممكن عدم تخطيها الحاجز دماغ-دم.



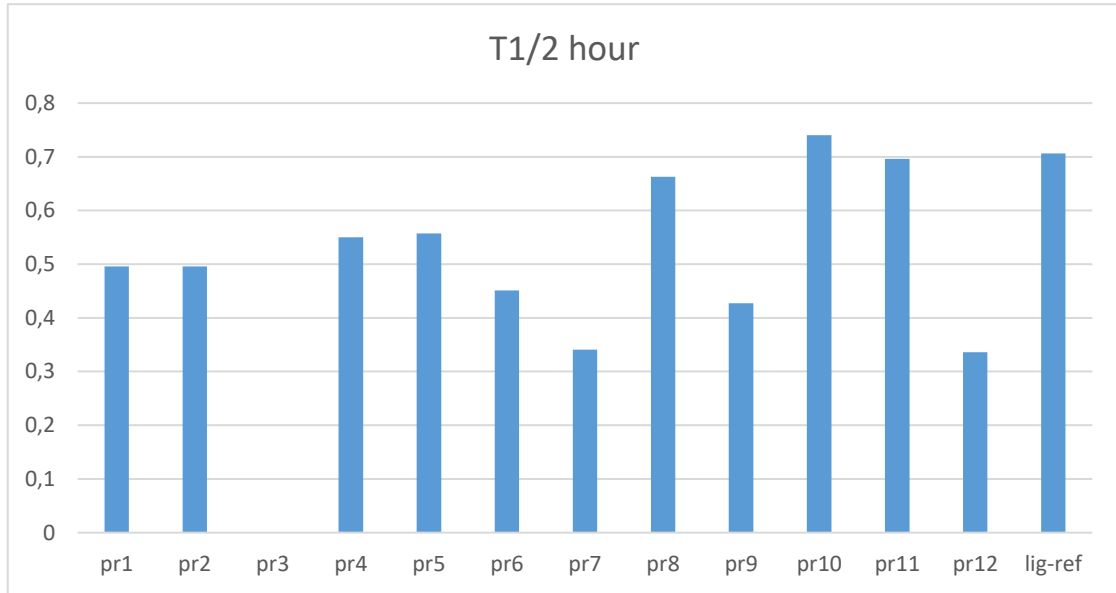
الشكل-III-35: تغيرات قيم PPB لليجنادات

حتى يكون الدواء متاحا في الجسم بصفة أكبر يجب أن تكون قيم PPB أقل من 90% حسب المعايير المنصوص عليها في الحركة الصيدلانية. من خلال الشكل [III-35] الذي يوضح تغيرات قيم PPB لليجنادات نلاحظ أنها تأخذ قيم أقل من 25% هذا يعني أنها من الممكن تتوزع بشكل ملائم في الجسم.



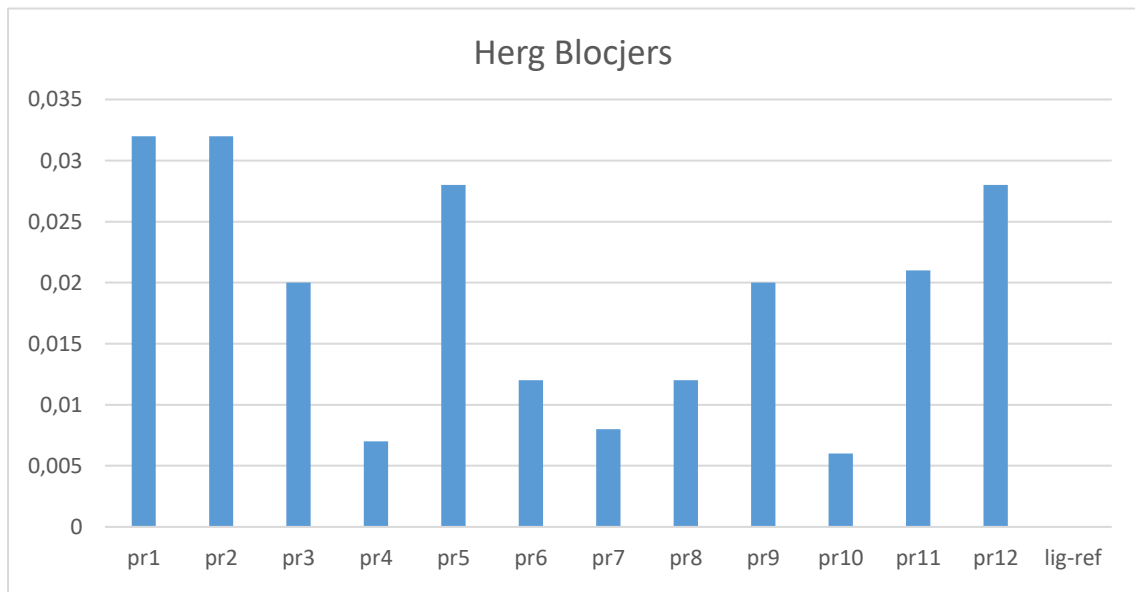
الشكل-III-36: تغيرات قيم CL لليجنادات

يعبر المعيار CL عن معدل إزالة الدواء من الجسم حيث كلما أخذ قيم كبيرة كلما كان أفضل. وهذا ما نلاحظه من خلال الشكل [36-III] الذي يوضح تغيرات قيم CL لليجنادات أن جميع الليجنادات ذات قيم متقاربة و مقبولة بالمقارنة لليجناد المرجعي.



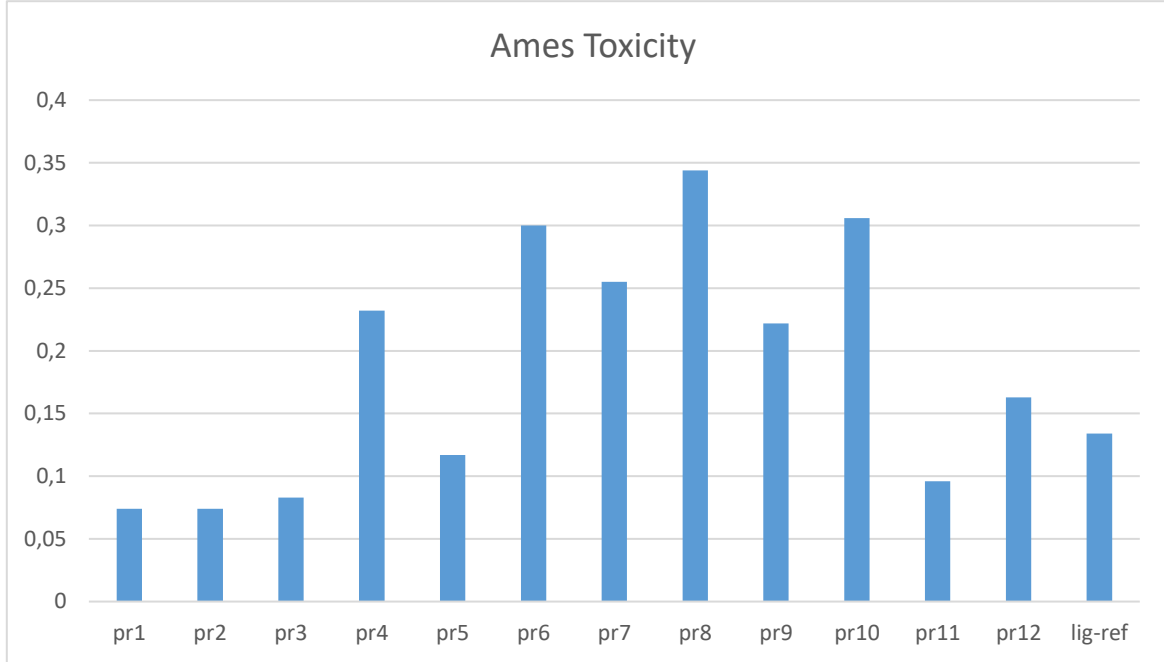
الشكل-III-37: تغيرات قيم  $T_{1/2}$  لليجنادات

يعبر  $T_{1/2}$  عن الوقت اللازم لنصف كمية مادة معينة (مثل الدواء) للتحلل أو الإنخفاض إلى النصف من الكمية الأولية لها. تنص المعايير الحركية الدوائية على أن  $T_{1/2} < 3h$ . وهذا ما نلاحظه من الشكل [37-III] الذي يعبر عن تغيرات  $T_{1/2}$  لليجنادات حيث أن جميع الليجنادات لها قيم أقل من 0,8 ساعة.



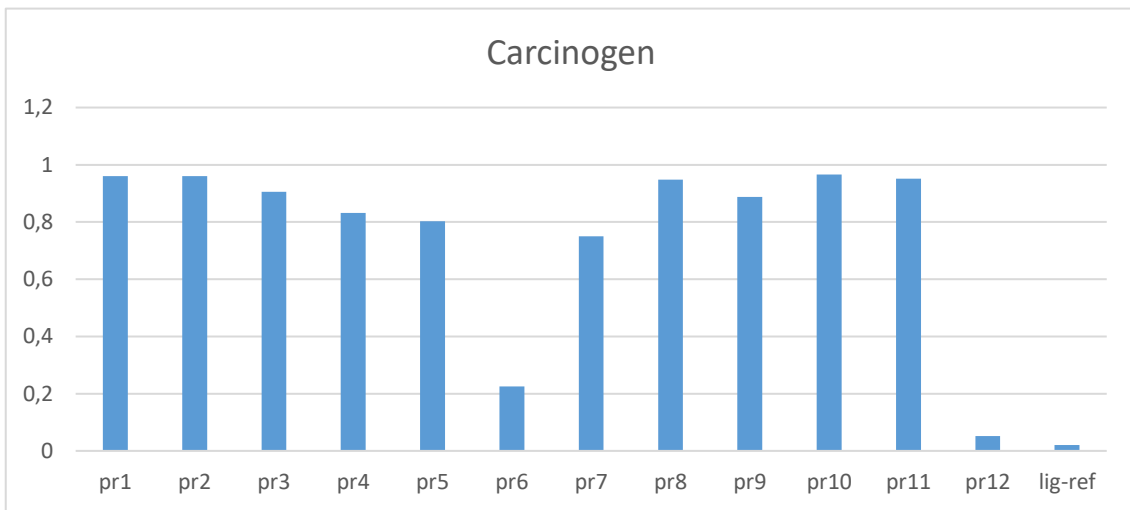
الشكل-III-38: تغيرات قيم اختبار HERG لليجنادات

من خلال الشكل [38-III] الذي يوضح تغيرات HERG لليجنادات. نلاحظ أن الليجنادات رقم 4, 6, 7, 8 و 10 هي الليجنادات المقبولة مقارنة مع الليجناد المرجعي.



الشكل-III-39: تغيرات قيم اختبار AMES لليجنادات

يوضح الشكل [39-III] تغيرات اختبار AMES للجندات، حيث نلاحظ أن الليجنادات رقم 1, 2, 3 و 5 و 11 تأخذ قيم أقل من الليجناد المرجعي، هذا يعني أن هذه الليجنادات لا تؤثر على جينات الانسان.



الشكل-III-40: تغيرات قيم Carcingo لليجنادات

من خلال الشكل [40-III] الذي يوضح تغيرات قيم Carcingo نلاحظ أن أغلبية الليجنادات إحتمال أن تكون مواد مسرطنة بإستثناء الليجناد 12 و 6.

## ❖ استنتاج عام

بعد مناقشة نتائج ADMET توصلنا إلى مايلي:

- من خلال القواعد التوجيهية فإن الليجندات رقم 1, 2, 6, 7 و 12 هي الليجندات الأكثر ملائمة.
- أما من ناحية التحليل التفصيلي لخصائص ADMET فإن جميع الليجندات تتوافق مع أغلبية المعايير ماعدا معياري HIA و Caco-2.
- أما بالنسبة للسمية فان الليجندين رقم 12 و 6 هما الأقل ضررا، إلا أن الليجند رقم 6 جرعاته غير مقبولة حيث  $LD_{50}=44\text{mg/Kg}$ ، ومنه الليجند رقم 12 من المحتمل أن يكون أنسب مشط للبروتين Covid-7KMB حيث تقدر جرعاته الدوائية  $LD_{50}=2300\text{mg/Kg}$ .

## المراجع:

- [1] P. M. I. R. C. K. B. H. S. C. L. L. M. Y. W. W. D. O. C. P. S. J. C. D. C. T. Kollman, «Calculating structures and free energies of complex molecules : combining molecular,» *Chem. Res*, pp. 889-897, 2000.
- [2] R. M. L. T. Kramer B., «Evaluation of the FLEXX Incremental Construction Algorithm for Protein–Ligand Docking. *Proteins : Structure, Function, and Genetics*,» pp. 228-241, 1999.
- [3] R. J. M. P. R. D. Kellenberger E., «Comparative Evaluation of Eight Docking Tools for Docking and Virtual Screening Accuracy. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*,» pp. 225-242, 2004..
- [4] S. Z. A. A. M.A. Rauf, « Ligand docking and binding site analysis with pymol and utodock/vina,» *International Journal of Basic and Applied Sciences*, 2015.
- [5] Y. L. R.B. van Breemen, «Caco-2 cell permeability assays to measure drug absorption,» *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, pp. 175-185, 2005.
- [6] Z. W. Z. C. A. Yan, «Prediction of human intestinal absorption by GA feature selection and support vector machine regression,» *International journal of molecular sciences*, 2008.
- [7] J.-M. S. E. Niel, «Actualité de la colchicine,» *Revue du rhumatisme*, 2006.
- [8] R. Z. S. G. B. J. J.P. Tillement, «Fixation plasmatique et pharmacocinétique des médicaments». *La Revue de Médecine Interne*.
- [9] B. E. S. Liebner, «Development of the blood3brain barrier, The blood-brain barrier and its microenvironment,» *CRC Press*, pp. 23-48, 2005.
- [10] V. K. X. Z. N. M. D. P. A. M. S. Luo, «Functional characterization of sodium-dependent multivitamin transporter in MDCK-MDR1 cells and its utilization as a target for drug delivery,» *Molecular pharmaceutics* 3, 2006.
- [11] U. T. B. T. R.L. Nation, «Concentration-dependent plasma protein binding:Expect the unexpected,» *European Journal of Pharmaceutical Sciences* , 2018.
- [12] B. Canault, «Développement d'une plateforme de prédiction in silico des propriétés ADME-Tox,» *Orléans*, 2018.
- [13] V. MALLO, «SOUS-TRAITANCE ET DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE D UN MEDICAMENT: APPLICATION A LA CONCEPTION D9UN COMPRIME A CROQUER.».
- [14] B. LAHCENE, «Recherche de nouveaux inhibiteurs d'origine naturelle du COVID-19: Etude in silico,» 2021.
- [15] A. L. S. M. P. D. C. R. A. Garrido, «hERG toxicity assessment:Useful guidelines for drug design,» *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020.

الخاتمة

من خلال هذا العمل، أظهرنا أهمية برمجية Gaussien09 في التنبؤ بمدى قابلية تفاعل، الليجندات، أهمية الرسو الجزيئي وتنبؤ ADMET ، في اكتشاف ودراسة مثبطات طبيعية جديدة باستخدام النمذجة الحاسوبية، والتي تُعدُّ إحدى الإستراتيجيات الواعدة لتسريع عملية تطوير الأدوية، وخاصة في المراحل الأولية.

فيروس كورونا المستجد (كوفيد-19) هو جائحة عالمية حديثة وعلاجه لا يزال قيد البحث والتطوير. في هذا السياق استخدام النباتات الطبية يعتبر خيارا واعدة وآمنا. وفي هذا العمل، أظهرنا أهمية الليجندات المستخلصة من نبتة الخزامى المسننة كمصدر محتمل لمثبطات فعالة ضد فيروس كورونا المستجد.

بعد مناقشة النتائج التي أظهرتها برمجية Gaussien 09 وجدنا أنها تتوافق مع نتائج الرسو الجزيئي ليجند-بروتين التي أظهرتها برمجية MOE، وهذا يعني أنه يمكن الإعتماد على برمجية Gaussien 09 في دراسة قابلية تفاعل الليجندات بإعتبارها أكثر دقة في الحساب.

نتائج الرسو الجزيئي أظهرت أن جميع الليجندات قد تكون مثبطات فعالة لبروتين covid-7KMB مع طاقات S دنيا محصورة بين 5.754- إلى 7.705-(Kj/mol). أما تنبؤات ADMET بينت أن الليجند رقم 12 من أنسب المثبطات.

ختاما، يجب الأخذ بعين الإعتبار تكريس هذه الدراسة لإختبار النشاط المثبط لأفضل الليجندات التي تم العثور عليها في المختبر وعلى الكائنات الحية لتأكيد النتائج المتحصل عليها.

الملاحق

## الجدول-III. نتائج موقع Admet.Leb لليجندات والليجند المرجعي

Molécul	Absorption			Distribution			Métabolisme		Elimination	
	HIA%	Caco-2(nm/sec)	PGP	BBB	MDCK	PPB%	CYP2D6 Inhibitor	CYP2D6 substrate	CL (ml/min/kg)	T <sub>1/2</sub> (hour)
P(r)1	94.3	-5.655	0.0	0.549	0.00020	15.26	Probability	Probability	1.571	0.496
P(r)2	94.3	-5.655	0.0	0.549	0.00020	15.26	Probability	Probability	1.571	0.496
P(r)3	96.8	-5.927	0.0	0.576	0.00024	19.92	Probability	Probability	1.551	0.545
P(r)4	94.9	-5.848	0.0	0.517	0.00020	19.54	Probability	Probability	1.482	0.550
P(r)5	94.7	-6.040	0.0	0.586	0.00018	21.51	Probability	Probability	1.603	0.557
P(r)6	84.5	-5.676	0.0	0.318	0.00016	14.32	Probability	Probability	1.695	0.451
P(r)7	98.2	-6.060	0.001	0.319	0.00024	17.71	Probability	Probability	1.712	0.341
P(r)8	88.8	-5.630	0.0	0.610	0.00018	25.51	Probability	Probability	1.665	0.663
P(r)9	93.5	-5.773	0.0	0.507	0.00018	15.32	Probability	Probability	1.617	0.427
P(r)10	85.9	-5.953	0.0	0.376	0.00033	19.51	Probability	Probability	1.273	0.740
P(r)11	95.7	-6.241	0.0	0.444	0.00035	19.76	Probability	Probability	1.184	0.696
P(r)12	98.6	-5.979	0.001	0.399	0.00029	12.93	Probability	Probability	1.367	0.336
Lig-ref	87.5	-5.412	0.0	0.474	0.00171	9.24	Probability	Probability	1.734	0.706

ProTox-3.0 - Prediction of Toxicity of chemicals

Classification	Shorthand	Probability											
		Pr1	Pr2	Pr3	Pr4	Pr5	Pr6	Pr7	Pr8	Pr9	Pr10	Pr11	Pr12
Organ toxicity	Dili	0.86	0.86	0.81	0.80	0.91	0.90	0.76	0.84	0.86	0.80	0.80	0.93
Organ toxicity	Neuro	0.91	0.91	0.88	0.88	0.92	0.92	0.90	0.87	0.89	0.90	0.90	0.93
Organ toxicity	Nephron	0.59	0.59	0.60	0.62	0.62	0.72	0.71	0.72	0.69	0.61	0.61	0.63
Organ toxicity	Respi	0.54	0.54	0.56	0.51	0.50	0.60	0.50	0.55	0.59	0.51	0.51	0.52
Organ toxicity	Cardio	0.68	0.68	0.67	0.73	0.84	0.73	0.63	0.76	0.68	0.73	0.73	0.73
Toxicity end points	Carcino	0.88	0.88	0.85	0.84	0.84	0.87	0.83	0.85	0.82	0.85	0.85	0.82
Toxicity end points	Immune	0.54	0.54	0.82	0.61	0.61	0.63	0.93	0.52	0.69	0.74	0.52	0.79
Toxicity end points	Mutagen	0.58	0.58	0.57	0.60	0.69	0.61	0.55	0.63	0.53	0.63	0.63	0.53
Toxicity end points	Cyto	0.68	0.68	0.64	0.69	0.65	0.63	0.66	0.66	0.64	0.68	0.68	0.67
Toxicity end points	Bbb	0.57	0.57	0.59	0.52	0.58	0.57	0.52	0.53	0.69	0.57	0.57	0.63
Toxicity end points	Eco	0.67	0.67	0.65	0.68	0.68	0.68	0.74	0.68	0.66	0.66	0.66	0.65
Toxicity end points	Clinical	0.55	0.55	0.59	0.60	0.61	0.51	0.59	0.60	0.53	0.57	0.57	0.53
Toxicity end points	Nutria	0.61	0.61	0.85	0.79	0.82	0.55	0.71	0.68	0.56	0.79	0.79	0.57
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	nr_ahr	0.96	0.96	0.94	0.96	0.98	0.96	0.94	0.96	0.97	0.97	0.97	0.98
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	nr_ar	0.94	0.94	0.95	0.94	0.93	0.90	0.95	0.94	0.84	0.93	0.93	0.84
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	nr_ar_lbd	0.92	0.92	0.86	0.88	0.75	0.91	0.91	0.90	0.85	0.86	0.86	0.90
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	nr_aromatase	0.82	0.82	0.74	0.83	0.74	0.93	0.88	0.90	0.95	0.84	0.84	0.88



Molecular Initiating Events	mie_kar	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99
Molecular Initiating Events	mie_ache	0.86	0.86	0.81	0.80	0.9	0.90	0.76	0.84	0.86	0.80	0.80	0.93
Molecular Initiating Events	mie_car	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98
Molecular Initiating Events	mie_pxr	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92
Molecular Initiating Events	mie_nadhox	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97
Molecular Initiating Events	mie_vgsc	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.94
Molecular Initiating Events	mie_nis	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98
Metabolism	CYP1A2	0.98	0.98	0.97	0.97	0.97	0.96	0.93	0.94	0.96	0.97	0.97	0.94
Metabolism	CYP2C19	0.95	0.95	0.91	0.91	0.93	0.95	0.94	0.92	0.92	0.92	0.92	0.91
Metabolism	CYP2C9	0.83	0.83	0.83	0.82	0.89	0.85	0.81	0.83	0.84	0.81	0.81	0.86
Metabolism	CYP2D6	0.84	0.84	0.78	0.76	0.67	0.77	0.76	0.76	0.85	0.76	0.76	0.81
Metabolism	CYP3A4	0.97	0.97	0.97	0.98	0.99	0.99	0.98	0.98	0.97	0.99	0.99	0.97
Metabolism	CYP2E1	0.95	0.95	0.95	0.95	0.97	0.94	0.95	0.96	0.96	0.96	0.96	0.97
	LD50	2000	2000	2000	2000	2000	44	50	2000	2000	2000	2000	2300

## ملخص:

تمحورت دراستنا حول البحث عن مثبطات لبروتين covid-7KMB لعلاج مرض كوفيد-19. الهدف من هذا العمل هو تقييم تأثير تثبيط 12 مركب مستخلص من نبتة الخزامى المسننة على بروتين covid-7KMB. قمنا بدراسة استقرار الليجندات بواسطة برمجية Gaussian 09 ومن ثم قمنا بعملية الرسو الجزيئي بواسطة برمجية MOE بعدها قمنا بفحص خصائص (ADMET) الإمتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والإطراح والسمية من أجل التنبؤ بالحركية الدوائية الخاصة بهذه الليجندات. وكنتيجة تم أخذ الليجند رقم 12 كأحسن مثبط محتمل جديد. هذه النتائج يمكن أن تكون هامة لإكتشاف أدوية جديدة ولكن تتطلب دراسات أخرى مخبرية وحيوية لتأكيد فعاليتها.

الكلمات المفتاحية: مرض كوفيد-19، نبتة الخزامى المسننة، الرسو الجزيئي، ADMET

## Summary :

Our study focused on the search for inhibitors of the COVID-19 protein 7KMB to treat COVID-19. The aim of this work is to evaluate the inhibitory effect of 12 compounds extracted from the Lavandula dentata plant on the COVID-19 protein 7KMB. We studied the stability of the ligands using Gaussian 09 software, followed by molecular docking using MOE software. We then examined the absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity properties (ADMET) to predict the pharmacokinetics of these ligands. As a result, ligand number 12 was identified as the most promising new inhibitor. These results could be important for discovering new drugs, but further laboratory and in vivo studies are required to confirm their effectiveness.