

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

Ecole normale supérieure d'Enseignement
technologique –Skikda–
Département de physique et Chimie.



المدرسة العليا لأساتذة التعليم التكنولوجي – سكيدة –
قسم الفيزياء والكيمياء.

Mémoire de fin d'étude
مذكرة التخرج

En vue de l'obtention du diplôme : professeur d'enseignement secondaire
لنيل شهادة أستاذ تعليم ثانوي

الموضوع Thème

دراسة نظرية للفعالية البيولوجية لبعض الجزيئات
العضوية.

من إعداد:

❖ بدايدية ريان.

❖ قرين مروى.

لجنة المناقشة:

رئيسا	م ع أ ت ت – سكيدة	كرايم خير الدين
مشرفا	م ع أ ت ت – سكيدة	مسقالجي سمير
عضوا مناقشا	م ع أ ت ت – سكيدة	بوجدير اعتدال
عضوا مناقشا	م ع أ ت ت – سكيدة	جيلاني إيمان

السنة الجامعية: 2024/2023

شكر وعرافان

نحمد الله عز وجل الذي وفقنا في إتمام هذا البحث العلمي، والذي ألهمنا الصحة والعافية

والعزيمة فالحمد لله حمدا كثيرا.

بعد شكر الله عز وجل على توفيقه لنا نتقدم بجزيل الشكر لأستاذنا الدكتور المشرف **"مسقالجي"**

"سمير" على كل ما قدمه لنا من توجيهات ومعلومات قيمة ساهمت في إثراء موضوع دراستنا في

جوانبها المختلفة.

يسرنا أن نتقدم بالشكر إلى أعضاء لجنة المناقشة لقبولهم مناقشة هذا العمل بداية برئيسها

"كرايم خير الدين" وكذلك الأستاذة **"بوجدير اعتدال"** والأستاذ **"جيلاني إيمان"**.

والشكر موصول لكل أساتذة مدرستنا وطاقمها الإداري على رأسهم مدير المدرسة **"بوجعدار جمال"**

ورئيس قسم الفيزياء والكيمياء **"بوبكري هاني"**.

إهداء

الحمد لله حبا وشكرا وامتنانا، الذي بفضلله ها أنا اليوم أنظر إلى حلم طال انتظاره، وقد أصبح واقعا أفخر به.
من قال أنا لها نالها وأنا لها وإن أبت رغما عنها أتيت بها.
إلى نفسي الطموحة أولا على الصبر والاصرار، فاللهم لا تجعله آخر عهد وجعلها خير بداية لطريق أعظم الله بارك لنا
في عملنا وانفعنا بما علمتنا.

إلى عمود استقامتي ونور عمتي، إلى من حارب لتدوم ابتسامتي بطل طفولتي **أبي الغالي**.
إلى ملاكي الحارس، إلى من علمتني أول حروف الهجاء، لمن سقتي أنسا ودعاء **أمي الغالية**.
إلى روح انتزعت من روحي وفجعتني برحيلها، إلى من كانت سندا بكلمات عابرة، دمت بنعيم رب حتى نلتقي، رحمك
الله يا قطعة مني **جدتي**.

إلى رقيقة عمري، إلى غيمة تظلني وتسقيني دون رغبة بردي لجميلها، لمن كبرت في أحضانها وبين حبا
ومخاصمتها، فلذة كبد **أختي روفيدة**.
إلى سكر أيامي، حبيبة قلبي، سبب ابتسامتي وبهجتي، معينتي في كل اختياراتي، أنيسة فؤادي، طبيبتي الصغيرة
أختي أمانى.

إلى صغيري، منارة حياتي، حملي الوديع، ضلعي الثابت الذي لا يميل **حبيبي أخي عبد القدوس**.
محبتي وشكري لمن ساندوني في **الخفاء**، لمن كانوا عوناً ومعيناً لي، رزقهم الله من كل خير يتمنونه.
إلى ربح خفيف لطف الأجواء، زاد المكان طيباً لما أتى لمن كان نصيب غاليتنا ونور بيتنا، لين القلب زوج **أختي عماد**.
إلى كل عائلة **"بدايدية"** فرداً فرداً، إلى من سد الثغور التي لا ترى، لمن له الأجر والفضل بما سخي **عمي الطيب**.
إلى رفاء الليالي الطوال، إلى الذين عاشوا بجوار سريرنا، صنعوا لنا أحلى اللحظات خيلاتي، نقيات القلب **إكرام**،
سماح، آية، بثينة.

إلى الكريمة بنت الكرام، إلى الجميلة الطيبة، إلى روح سكنت الفؤاد فطمأنته، إلى من بقربها أنس وبجبرتها أهناً،
رضى الله عنك غاليتي ولا حرمني الله بسمتك الحبيبة **سندس بلكلحة**.
إلى من صنعوا حلو الذكريات، لمصدر تلك الابتسامات، رفاء الخطوة الأولى والخطوة ما قبل الأخيرة، أخواتي قبل
صديقاتي، تشاركنا الفرح والحزن والكل بقى صامداً ثابتاً وما ترك الحلقة تفتح، دمتن لي شيئاً جميلاً لا ينقضي، ممتنة
لكل الرفقة **ريان نويوة، هبة علوي، نسام بن سالم، ملاك راشدي**.

إلى أخواتي النصوحات، لمن لم يبخلوا باليمن والعطاء لمخفي الليالي الكالحات، لطيبات القلب وهينا الكلام، لمن سبقونا
بالتخرج وكانوا قدوتي في كل الخطوات جميلاتي **أمينة سماعلي، إيمان فزان**.
إلى رقيقة حروف هذه الأوراق، لمن كانت عوناً ومعيناً لا عبناً ثقيلاً، لمن هي زيادة خير لي، عشنا الكثير وتحملنا
الكثير ولكنه بالتعاون مرّ كل مرّ، حبيبة قلبي **صديقتي الغالية مروى**.

بدايدية ريان.

إهداء

إذا كان أول الطريق ألم فإن آخره تحقق حلم، وإذا كانت أول انطلاقة دمة فإن نهايتها بسة، وكل بداية لها من النهاية وها هي السنوات قد مرت والحلم يتحقق فاللهم لك الحمد قبل أن ترضى ولك الحمد إذا رضيت ولك الحمد بعد الرضا.

أهدي هذا النجاح لنفسى الطموحة أولا التي ابتدأت بطموح وانتهت بنجاح

إلى الذي زين اسمي بأجمل الألقاب، من دعمني بلا حدود وأعطاني بلا مقابل، إلى من علمني أن الدنيا كفاح، وغرس في روحي مكارم الأخلاق داعمي الأول في مسيرتي **أبي الغالي عبد الحكيم**.

إلى من جعل الله الجنة تحت أقدامها إلى من كان دعاؤها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي، قدوتي و معلمتي الأولى **أمي الغالية صليحة**.

إلى ضوء عيوني ونور حياتي .. إلى معنى الحب والحنان .. إلى من علمتني العطاء دون انتظار... إلى من ساندتني، وأمنت بقدراتي وتعبت على كل خطواتي ونجاحاتي أمي الثانية **عمتي حورية**.

إلى ملاكي في الحياة إلى من تذكرني بقوتي دائما وإلى من كانت خير عون لي وغمرتني بحنانها ومن كانت لاتكل و لا تمل حبيبتي و صديقي **أمي الثالثة عمتي حسينة**.

إلى رفيقي الأول وسندي وملاذي بعد الله ... معك أكون أنا وبدونك أكون مثل أي شيء **أخي الحبيب نور الدين**

إلى صاحب القلب الحنون ومن معه أنسى الهموم فرحة البيت وبهجة السرور **مدللي أخي يعقوب**

إلى طفلي الصغيرة التي زينت حياتي بقدمها جوهرة روحي وصديقتي الدائمة **أختي الصغيرة رؤية**

إلى أخواتي اللواتي لم تلدهن أمي إلى ينابيع الصدق الصافي إلى من معهن سعدت وبرفقتهن في دروب الحياة الحلوة والحزينة سرت إلى من كانوا معي على طريق الخير والنجاح عائلتي الثانية صديقاتي:

شيدوح إكرام، سهيلي آية، بتيش بثينة ، راشدي ملاك، حلوتي نسام، نويوة ريان، فراشتي علوي هبة ، طويل بلقيس،خلادي أميمة،حبيبة روحي مصباح ريان.

إلى رفاق الخطوة الأولى والخطوة ما قبل الأخيرة أصدقاء الطفولة عشيراتي وصديقات العمر: **قرين نوال، قوري إيمان، قمود أمينة، قرين عائشة، عرعار إيناس، عبد السلام روميسة، بشيري أسماء**

إلى **خالاتي وأخوالي عماتي وأعمامي وجدتي تفاحة** وكل فرد من عائلة قرين و قوري كل باسمه ومقامه أدامكم الله لي خير عائلة وخير سند.

إلى أجمل صدفة من ألف اختيار إلى من كانت خلال السنين العجاف سحابا ممطرا إلى صديقة العمر والمواقف لا السنين شريكتي في هذا العمل وشريكتي في الدنيا صديقتي: **بدايدية ريان**.

إلى من كان فراقهم جرحا لا دواء له: **عمي السبتى وجدتي عرجونة، جدي محمد وابنة عمي وحيدة** رحمهم الله وأسكنهم فسيح جنته

إلى كل من مد يد العون لي في مسيرتي ودعمني شكرا لكم وجزاكم الله خيرا.

قرين مروى.

الملخص:

يعد السرطان أحد أكثر الأمراض خطورة على البشرية، ناتج عن نمو غير طبيعي للخلايا في الجسم، مما يؤدي إلى تدميرها للأنسجة المجاورة وانتشارها في أجزاء أخرى. لهذا يسعى الباحثون لتطوير أدوية جديدة أكثر فعالية بطرق مختلفة من بينها الكيمياء الحاسوبية.

في هذه المذكرة قمنا بدراسة حاسوبية لدراسة الفعالية البيولوجية لبعض الجزيئات المستخلصة من نبتة العطرشة لتثبيط كل من إنزيم بوليميراز وإنزيم 5-ألفا-ريدوكتاز لسرطان الثدي والبروستات على الترتيب، حيث استخدمنا الأساليب النظرية التالية: تحسين الهندسة الجزيئية باستعمال برنامج غوسيان Gaussview09. دراسة الرسو الجزيئي باستعمال برنامج MOE حيث قمنا بدراسة التجاذبات الحاصلة بين هذه الجزيئات والموقع الفعال بالنسبة لكل إنزيم معتمدين على ليغاند مرجعي. وأخيرا توقع حركية الدواء ADMET .

الكلمات المفتاحية: السرطان، دالية الكثافة DFT، نبتة العطرشة، إنزيم بوليميراز وإنزيم 5-ألفا-ريدوكتاز، الرسو الجزيئي، الحركية الدوائية ADMET.

Abstract:

Cancer is one of the most dangerous diseases for humanity, resulting from the abnormal growth of cells in the body, which leads to their destruction of neighboring tissues and their spread to other parts. Therefore, researchers seek to develop new, more effective drugs using different methods, including computational chemistry. In this work, we conducted a computational study to study the biological effectiveness of some molecules extracted from the aromatase plant to inhibit both the polymerase enzyme and the 5-alpha-reductase enzyme for breast and prostate cancer, respectively, where we used the following theoretical methods: Molecular geometry optimization using the Gaussview09 program. . Molecular docking study using the MOE program where we studied the interactions between these molecules and the active site for each enzyme based on a reference ligand. Finally, we predicted the kinetics of the drug ADMET.

Key words: Cancer, DFT density function, aromatase, polymerase and 5-alpha-reductase, molecular docking, ADMET pharmacokinetics.

الفهرس

1	مقدمة عامة
الفصل الأول: عموميات حول مرض السرطان.	
2	1. تعريف السرطان
2	1.1 لغة
2	2.1 إصطلاحا
2	2. تعريف الخلايا
3	3. إنقسام الخلايا
3	4. أنواع الأورام
3	5. أنواع السرطان
4	1.5 سرطان الثدي
4	1.1.5 تعريفه
4	2.1.5 العوامل المسببة له
5	3.1.5 أعراض المرض
6	4.1.5 تشخيصه:
6	5.1.5 علاج سرطان الثدي
7	2.5 سرطان البروستات
7	1.2.5 تعريف غدة البروستات
8	2.2.5 تعريف سرطان البروستات
8	3.2.5 أسبابه
8	4.2.5 أعراضه
9	5.2.5 تشخيصه
9	6.2.5 علاج سرطان البروستات
10	1.6 تعريفها

الفصل الثاني: طرق الكيمياء الكمية ومؤشرات الفعالية الكيميائية.

13	1. مقدمة
13	2. طرق الكيمياء الكمية
13	1.2. معادلة شرودينغر
14	1.1.2. تقريب بورن أوبنهايمر Born-Oppenheimer
15	2.1.2. تقريب هارتري Hartree
16	3.1.2. تقريب هارتري فوك (Hartree Fock)
16	4.1.2. نظرية دالية الكثافة DFT
21	6.1.2. الدالة التابعة الهجينة B3LYP
22	3. الميكانيكا الجزيئية
24	4. ديناميكا الجزيئية
24	5. نماذج الفعالية الكيميائية
24	1.5. نظرية المدارات الحدودية الجزيئية
25	2.5. نظرية الحالة الإنتقالية (ET)
26	6. مؤشرات الفعالية الكيميائية
26	1.6. الصلابة η
27	2.6. الكمون الكيميائي الإلكتروني μ
27	3.6. الكهروسلبية χ
27	4.6. مؤشر الإلكتروني ω
27	5.6. مؤشر النكليوفيلية N
28	6.6. طاقة الألفة الإلكترونية A
28	7.6. طاقة التأين I

الفصل الثالث: دراسة تجريبية ومناقشة النتائج.

29	1. الدراسة الهندسية
31	1.1. شحنة ميلكان
35	2.1. مؤشرات الفعالية الكيميائية

36	دراسة نمذجة رسو الجزيات في الإنزيم
37	1.2. تحضير الإنزيمين
40	2.2. تهيئة الإنزيم
40	1.2.2. إضافة الهيدروجينات
41	2.2.2. تقليل الطاقة الكامنة للإنزيم
41	3.2. اكتشاف الفجوات النشطة في الإنزيم
43	4.2. رسو الليغاندات في الإنزيمين
43	1.4.2. رسو الليغاندات في الإنزيم 7C83
46	2.4.2. رسو الليغاندات في الإنزيم 8C1N
47	5.2. دراسة تجاذبات الإنزيم مع الليغاندات
47	1.5.2. دراسة تجاذبات الليغاند المرجعي مع الإنزيم 7C83
48	2.5.2. دراسة تجاذب الليغاندات مع الإنزيم 7C83
54	3.5.2. دراسة تجاذب الليغاند المرجعي مع البروتين 8C1N
55	4.5.2. دراسة تجاذب الليغاندات مع الإنزيم 8C1N
60	3. الحركية الدوائية
61	1.3. معنى ADMET
62	2.3. النتائج التجريبية
62	1.2.3. تقييم معايير ADMET الدوائية
65	2.2.3. الخصائص الفيزيوكيميائية
66	3.2.3. تطبيق قواعد Druglikeness
69	خاتمة
71	المراجع

قائمة المختصرات:

QM	Mécanique Quantique
MM	Mécanique Moléculaire
HF	Hartree Fock
DFT	Density Functional Theory
LDA	Local Density Approximation
GGA	Generalized Gradient Approximation
B3LYP	Becke Lee–Yang–Prr3
FMO	Frontier Molecular Orbital
ET	Etat de Transition
HOMO	Highest Occupied molecular orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
PDB	Protein Data Bank
MOE	Molecular Operating Environment
ADMET	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity

فهرس الأشكال

الصفحة	العنوان	الشكل
4	بنية الثدي	01
7	موقع غدة البروستات	02
11	عشبة العطرشة	03
23	تمثيل جزئ حسب مبدأ الميكانيكا الكلاسيكية	04
25	انتقال الإلكترونات بين المدارات الجزيئية الحدودية أثناء التفاعل	05
26	مخطط تغير الطاقة أثناء التفاعل	06
30	الجزيئات المستخلصة من نبتة العطرشة	07
30	نافذة التحسين في برنامج Gaussian09	08
31	نافذة تحليل شحنة ميلكان	09
32	شحنة ميلكان لليغاند 1	10
32	شحنة ميلكان لليغاند 2	11
33	شحنة ميلكان لليغاند 3	12
33	شحنة ميلكان لليغاند 4	13
34	شحنة ميلكان لليغاند 5	14
37	التركيب الثلاثي الأبعاد للإنزيم 7C83	15
37	التركيب الثلاثي الأبعاد للإنزيم 8C1N	16
40	نافذة إضافة الهيدروجينات في برنامج MOE	17
41	نافذة تقليل الطاقة الكامنة في برنامج MOE	18
42	الفجوة الخاصة بالإنزيم 7C83	19
43	الفجوة الخاصة بالإنزيم 8C1N	20
44	نافذة قاعدة البيانات لليغاندات الخمسة	21
44	نافذة إنجاز الرسو الجزيئي	22
45	التركيب الثلاثي الأبعاد لليغاند المرجعي	23
47	خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 7C83 والليغاند المرجعي	24
48	خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 7C83 والليغاند 1	25
49	خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 7C83 والليغاند 2	26
50	خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 7C83 والليغاند 3	27

51	خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 7C83 والليغاند 4	28
52	خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 7C83 والليغاند 5	29
54	خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 8C1N والليغاند المرجعي	30
55	خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 8C1N والليغاند 1	31
56	خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 8C1N والليغاند 2	32
57	خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 8C1N والليغاند 3	33
58	خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 8C1N والليغاند 4	34
59	خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 8C1N والليغاند 5	35
61	رحلة الدواء داخل الجسم	36

فهرس الجداول

الصفحة	العنوان	الجدول
31	نتائج طاقة الجزيئات بعد التحسين	01
35	نتائج طاقات HUMO و LUMO	02
35	مؤشرات الفعالية الكيميائية	03
38	التركيب الذري للإنزيم 7C83	04
39	التركيب الذري للإنزيم 8C1N	05
42	الأحماض الأمينية الخاصة بالموقع النشط 7C83	06
43	الأحماض الأمينية الخاصة بالموقع النشط 8C1N	07
44	نتائج الرسو الجزيئي لليغاندات لتثبيط إنزيم 7C83	08
45	نتائج الرسو الجزيئي لليغاند المرجعي لتثبيط إنزيم 7C83	09
46	نتائج الرسو الجزيئي لليغاندات لتثبيط إنزيم 8C1N	10
46	نتائج الرسو الجزيئي لليغاند المرجعي لتثبيط إنزيم 8C1N	11
63	قيم Caco-2 لليغاندات	12
63	نتائج PPB% و BBB% لليغاندات	13
64	قيم $T \frac{1}{2}$ و CL لليغاندات	14
65	نتائج HERG لليغاندات	15
65	الخصائص الفيزيوكيميائية لليغاندات	16
66	قواعد Druglikeness	17
67	نتائج قواعد Druglikeness لليغاندات	18

مقدمة عامة

مقدمة عامة:

يعد السرطان ثاني أكبر قاتل في العالم، حيث يخيم على حياة شخص بين كل ستة أشخاص، ففي عام 2018 حصد أرواح 9.6 مليون [1] شخص متجاوزا عدد ضحايا أمراض خطيرة مثل السل والملاريا والإيدز مجتمعة، ففي الدول المتقدمة يؤدي السرطان إلى فقدان حياة نصف المرضى، بينما ترتفع هذه النسبة إلى 80% في الدول النامية، يسلط هذا الوضع الضوء على أهمية تطوير أدوية جديدة أكثر فعالية لمكافحة هذا المرض، ولهذا يسعى الباحثون لتطوير طرق و أساليب تصميم و اكتشاف الأدوية ومن بينها و الشائعة حاليا هي الكيمياء الحاسوبية، والتي تعتبر فرع من فروع الكيمياء الذي يعتمد على المحاكاة بالحاسوب لفهم السلوك الكيميائي ولحساب خصائص الجزيئات و تفاعلاتها، وهي تعتمد أساسا على أساليب نظرية مختلفة لدراسة التجاذبات البيولوجية بما فيها الميكانيكا الجزيئية والديناميكا الجزيئية والنمذجة الجزيئية أيضا باستخدام مؤشرات التفاعل المستمدة من نظرية دالية الكثافة DFT .

اعتمدنا في بحثنا هذا على دراسة الفعالية البيولوجية لبعض الجزيئات المستخلصة من نبتة العطرشة ضد السرطان تحديدا سرطان البروستات وسرطان الثدي اعتمادا على دالية الكثافة الوظيفية حيث قمنا بتحسين الهندسة الجزيئية لهذه المركبات اعتمادا على برنامج Gaussview09، واستخدمنا طريقة الرسو الجزيئي لدراسة فعالية هذه الجزيئات لتثبيط كل من انزيم بوليميراز وانزيم 5-ألفا-ريدوكتاز. ولتعزيز دراستنا قمنا بحساب الحركية الدوائية ADME، والخصائص الفيزيوكيميائية، وقواعد Druglikeness لمعرفة قدرة هذه اللiganادات المختارة على الوصول إلى مواقع عملها في الجسم بشكل فعال.

هذه المذكرة قسمت إلى جزأين، الجزء الأول هو الجزء البيبليوغرافي حيث قسم إلى فصلين:

الفصل الأول موضوعه عموميات حول مرض السرطان ونخص بالدراسة سرطان الثدي والبروستات.

الفصل الثاني سنطرق فيه إلى أهم طرق الكيمياء الحاسوبية المستخدمة.

أما بالنسبة للجزء الثاني من هذه المذكرة سنتطرق فيه إلى عرض النتائج المتحصل عليها ومناقشتها. في الأخير ننهي مذكرتنا بخاتمة لخصت فيها النتائج المتحصل عليها.

الفصل الأول:

عموميات حول

مرض السرطان .

1. تعريف السرطان:**1.1. لغة:**

تشتق كلمة سرطان في اللغة الإنجليزية من كلمة اليونانية "كارسينوس" التي تعني "سلطعون" ويعود هذا التشبيه إلى الشكل المميز للأورام السرطانية حيث تتفرع وتنتشر أشبه بأرجل حيوان السلطعون.

وقد تم تبني هذا المصطلح اليوناني في اللغة اللاتينية في القرن السابع عشر ليصبح "كونسار" حيث أخذ نفس الدلالة ليشير إلى الورم الخبيث. [2]

2.1. إصطلاحا:

يعرف السرطان بأنه نمو فوضوي مستمر لخلايا غير طبيعية داخل الجسم، مما يؤدي إلى تكاثر غير مسيطر لخلايا خبيثة لا تلتزم بالقوانين الفيزيولوجية التي تنظم وتتحكم في انقسام الخلايا. وتتمرد هذه الخلايا على أجهزة المراقبة مما يؤدي إلى تكون كتلة من النسيج قد تكون موضعية أو غير موضعية.

وتتميز الخلايا السرطانية بخصائص فريدة تميزها عن الخلايا السليمة، أهمها القدرة على التغلغل وغزو الأنسجة الطبيعية المحيطة، حيث تهاجم الخلايا السرطانية وتدمر الخلايا السليمة المجاور مما يؤدي إلى تلف الأعضاء والأنسجة، وكذلك تتميز بقدرتها على تكوين مستعمرات سرطانية جديدة، حيث تنتشر عبر مجرى الدم أو اللمف إلى أجزاء أخرى من الجسم، مما يؤدي إلى ظهور أورام جديدة في أماكن بعيدة عن الورم الأصلي. [2]

في الأخير يمكننا تلخيص تعريف السرطان على أنه خلل في عملية نمو الخلايا وانقسامها مما يؤدي إلى تكوين أورام سرطانية تهدد حياة الإنسان.

2. تعريف الخلايا:

تعتبر الخلية الوحدة الأساسية للحياة، فهي اللبنة التي تبنى عليها جميع الكائنات الحية، تتميز بحجمها الصغير لدرجة أنها لا ترى بالعين المجردة، بل تحتاج إلى الميكروسكوب لتكبيرها مئات المرات حتى تتمكن من رؤيتها. تتكون الخلية من غشاء خارجي يشبه جدارا يحيط بها ويحميها من

البيئة الخارجية، السيتوبلازم والنواة حيث تعتبر مركز التحكم في الخلية، وتخزن المعلومات الوراثية (الشفرة الوراثية) التي تحدد جميع وظائف الخلية، ويتكون الحمض النووي من 26 كروموزوم وكل كروموزوم يتكون من ملايين الجينات. كل جين يمثل معلومة وراثية محددة حيث تحدد الجينات جميع وظائف الخلية بما فيها انقسامها وتكاثرها ونضوجها. [2]

3. إنقسام الخلايا:

تشبه خلايا أجسامنا رحلة الحياة، تبدأ بميلادها وانقسامها لتكوين خلايا جديدة، وتنتهي بموتها الطبيعي، وخلال هذه المرحلة تكلف الخلية بمهام جبارة من بناء الأنسجة وإصلاحها إلى إنتاج الطاقة وتخزين المعلومات الوراثية.

يعد انقسام الخلايا أحد أهم مهامها، حيث تنقسم كل خلية إلى خليتين بنتين، وتشمل هذه العملية خطوات منظمة تضمن نسخ المعلومات الوراثية بدقة عالية، ولكن قد تخرج هذه العملية عن السيطرة أحياناً، مما يؤدي إلى ظهور خلايا غير طبيعية، في حالة السرطان تنمو هذه الخلايا بشكل عشوائي وفوضوي بدلاً من تعويض الخلايا التالفة فقط، فتتكاثر هذه الخلايا بشكل مفرط لتشكل أوراماً. [2]

4. أنواع الأورام:

تنقسم الأورام إلى قسمين:

1.4. أورام حميدة: وهي نمو غير طبيعي للأنسجة، تتكون من خلايا غير سرطانية لا تشكل خطراً على حياة الإنسان، لا تنتشر داخل الجسم ولا تؤثر على الأنسجة المجاورة. [2]

2.4. أورام خبيثة: وهي أورام تتكون من خلايا سرطانية تنمو وتتكاثر بشكل غير طبيعي، مما يدمر الخلايا والأنسجة المجاورة حيث تنقسم وتتكاثر بشكل سريع، تنتشر عبر الدورة الدموية أو الجهاز اللمفاوي. [2]

5. أنواع السرطان:

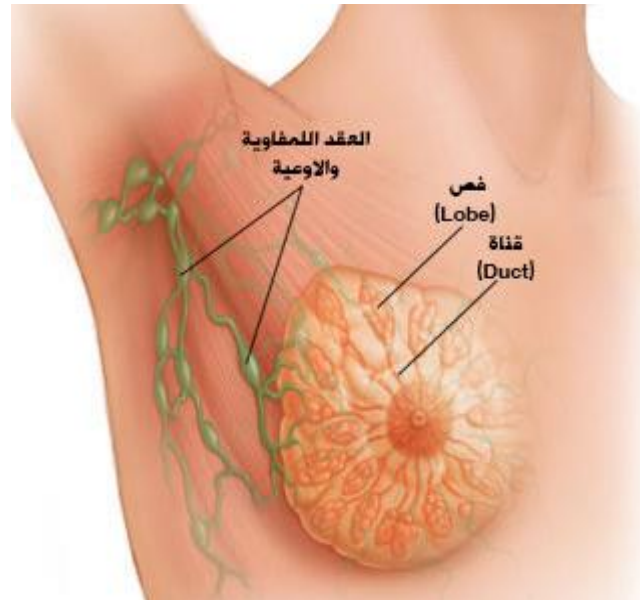
يصنف السرطان حسب نوع الخلايا التي تنشأ منها، وهناك بعض الأنواع الشائعة نذكر منها: سرطان الغدد، سرطان الثدي، سرطان الدم، سرطان الجلد، سرطان البروستات

1.5. سرطان الثدي:

1.1.5. تعريفه:

يعد سرطان الثدي من أكثر أنواع السرطان شيوعاً بين النساء، وهو ورم خبيث ينشأ عن نمو وتكاثر خلايا الثدي بشكل عشوائي وغير طبيعي، تبدأ رحلة هذا المرض عندما تنمو بعض خلايا الثدي بشكل غير طبيعي مشكّلة كتلة أو ورم.

تسبب هذه الخلايا السرطانية دماراً للأنسجة السليمة في الثدي، مما يؤدي إلى انتشارها إلى الأنسجة المجاورة، وأحياناً إلى أعضاء أخرى في الجسم مثل: الكبد، الرئتين، العظام.... [3].



الشكل 01: بنية الثدي

2.1.5. العوامل المسببة له:

مسببات غالبية سرطانات الثدي لا تزال غير معروفة، ومع ذلك قد تكون هناك عوامل كثيرة تشارك في بدأ هذا المرض، نذكر من بينها [4]:

1. **العوامل الوراثية والجينية:** إن وجود تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الثدي يعدّ عامل خطر كبير حيث تصبح المرأة أكثر عرضة للإصابة بسرطان الثدي إذا كانت لديها أم أو أخت تم تشخيصها

بهذا المرض الخبيث. ويمكن أن تساعد اختبارات الجينات في تحديد ما إذا كانت المرأة تحمل طفرات جينية تزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي مثل طفرة جين BRCA1 وBRCA2.

ومع ذلك يجب معرفة أن وجود طفرة جينية لا يعني بالضرورة أن المرأة ستصاب بالسرطان، كما أن عدم وجود طفرة جينية لا يضمن عدم الإصابة بالمرض.

2.العمر: يعد العمر عامل خطر رئيسي للإصابة بسرطان الثدي، حيث تزداد احتمالية الإصابة مع تقدم العمر، وذلك بسبب التغيرات الهرمونية، حيث وفقا للمركز الوطني لغاية الصحة والبحوث " NRS " في الجزائر، فإن 99 من حالات سرطان الثدي في الجزائر لدى نساء فوق سن الأربعين.

3.العوامل الهرمونية: تلعب بعض الهرمونات دورا هاما في نمو الغدة الثديية، لكنها قد تصبح أيضا عامل خطر للإصابة بسرطان الثدي ويمكن تصنيفها إلى هرمونات داخلية (الاستروجين، البروجسترون، البرولاكتين، عامل النمو شبه الأنسولين) وهرمونات خارجية (العلاج الهرموني البديل، المكملات الغذائية التي تحتوي على هرمونات).

4.التغذية والدهنيات: أظهرت العديد من الدراسات أن النظام الغذائي والدهنيات يلعبان دورا هاما في زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي. حيث أشارت بعض الدراسات أن نقص فيتامين "د" في الجسم قد يقلل من قدرته على امتصاص الكالسيوم، مما يؤدي إلى انقسام الخلايا بشكل غير طبيعي ويزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي.

3.1.5. أعراض المرض:

يمكن أن تختلف أعراض سرطان الثدي اختلافا كبيرا من شخص لآخر، وقد لا تظهر أي أعراض على الإطلاق في المراحل المبكرة من المرض. ومع ذلك إليك بعض الأعراض الأكثر شيوعا [3]:

- كتلة أو سماكة في الثدي أو في مكان اخر.
- ألم.
- تغيرات في نظام الحيض أو التبول.
- فقدان الشهية.
- تورم تحت الإبط.
- حدوث تقرحات على جلد الثدي.

4.1.5. تشخيصه:

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطان شيوعًا بين النساء، ويعد الكشف المبكر عن المرض ضروريًا لزيادة فرص الشفاء. تتوفر العديد من الأساليب لتشخيص سرطان الثدي، وسأقوم بشرح أهمها:

- **الخزعة (Biopsie):** هي الطريقة الوحيدة للتأكد بشكل قاطع من تشخيص سرطان الثدي، تتمثل في أخذ عينة من الورم. يمكن أخذ الخزعة بإبرة رقيقة أو من خلال عملية جراحية صغيرة [5].
- **تصوير الثدي (Mammographie):** يساعد في الكشف عن السرطان في مراحله المبكرة، حيث يتمثل تصوير الثدي في فحص بالأشعة السينية يستخدم في الكشف عن التكلسات والأورام، ينصح باستخدامه للنساء من عمر 35-39 سنة [2].
- **تقنية المرسام الحراري:** تعتمد على استخدام كاميرا خاصة لالتقاط صور حرارية لسطح الجسم. تُظهر هذه الصور توزيع درجات الحرارة على سطح الجسم، حيث تظهر المناطق ذات درجات الحرارة المرتفعة بشكل غير طبيعي بلون أحمر، بينما تظهر المناطق ذات درجات الحرارة الطبيعية بلون أزرق. أثبتت هذه التقنية فعاليتها بشكل خاص في تحديد المراحل المبكرة من سرطان الثدي، حيث ترتفع درجة حرارة الجسم في المنطقة المصابة بوجود الورم [5].
- **فحص الدم:** يستخدم للكشف عن أنواع مختلفة من السرطان وتحديد مواقعها داخل الجسم، تم استخدام هذا الفحص لتشخيص سرطان الثدي، البنكرياس، المعدة، وأماكن أخرى [2].
- **الكشف الذاتي الشهري:** يعدّ الكشف الذاتي للثدي خطوة أساسية، وهو فحص بسيط يمكن للمرأة إجراؤه في المنزل كل شهر [5].

5.1.5. علاج سرطان الثدي:

يختلف علاج سرطان الثدي باختلاف نوعه ومرحلة تقدمه وخصائص المريض، لذلك فحتى العلاج يختلف حسب نوع الورم، نذكر منه ما يلي:

- **العلاج الجراحي (La chirurgie):** هي جزء أساسي من علاج معظم أورام الثدي خاصة الصلبة منها، حيث تستخدم لإزالة الورم والأنسجة المجاورة له والعقد اللمفاوية القريبة.

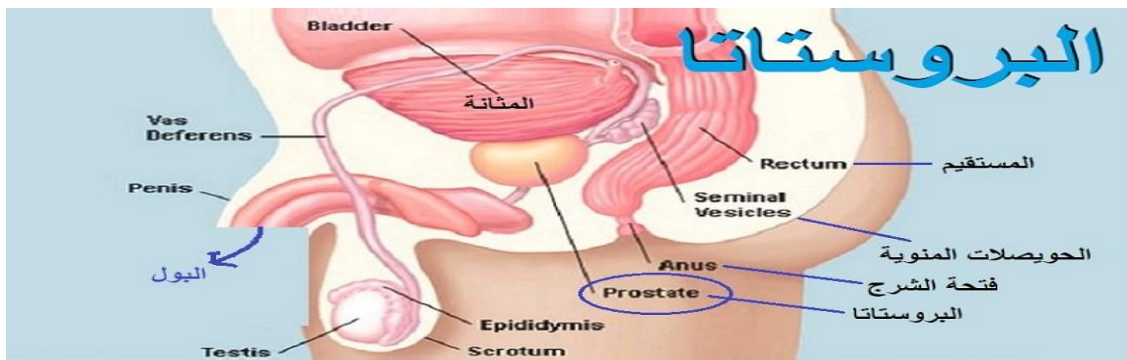
- **العلاج الإشعاعي:** تستخدم أشعة عالية الطاقة لقتل الخلايا السرطانية المتبقية بعد الجراحة أو تقليص حجم الورم قبل الجراحة وتستعمل عادة لقتل المرض، ويكون ذلك في جلسات من 20 إلى 25 جلسة إشعاعية حسب نوع الحالة وتمتد كل جلسة إلى 10 دقائق [5].
- **العلاج الكيميائي (chimio Thérapie):** استخدام أدوية قوية للقضاء على الخلايا السرطانية في جميع أنحاء الجسم، وذلك عن طريق الفم أو في الأوردة أو في العضلة.
- **العلاج الهرموني:** يعتمد نمو وتكاثر بعض أنواع سرطان الثدي على الهرمونات مثل هرمون الاستروجين، لذلك تم اللجوء إلى العلاج الهرموني الذي يعتمد على إيقاف أو إبطاء إنتاج الجسم للهرمونات التي تحفز نمو السرطان بالإضافة إلى منع الهرمونات من الوصول إلى خلايا السرطان وإضعاف قدرة الخلايا على الاستجابة للهرمونات [2].

2.5. سرطان البروستات:

1.2.5. تعريف غدة البروستات:

هي غدة صغيرة تابعة للجهاز التناسلي الذكري تتواجد بين القضيب والمثانة [6] حجمها بحجم حبة الجوز، حيث أن البول ينتقل من المثانة إلى القضيب عبر الإحليل الذي يمر في مركز البروستات.

وهذا يعني أن لها وظيفة بولية ولها دور في الحفاظ على سلامة الجهاز البولي عندما تكون في حالتها الطبيعية، ولها وظيفة جنسية أيضا تتمثل في إفراز السائل المنوي الذي يغذي الحيوانات المنوية ويعمل على حمايتها، وتبلغ البروستات حجمها الناضج في الفترة العمرية من 10 أعوام إلى 14 عاما. [7].



الشكل 02: موقع غدة البروستات.

2.2.5. تعريف سرطان البروستات:

سرطان البروستات ورم خبيث يظهر في البداية في الجزء الخارجي من البروستات، وهو ثاني أكثر السرطانات شيوعاً عند الرجال بعد سرطان الرئة في العالم. نموه بطيء جداً لدى معظم الرجال لذا فإن أعراضه غير ملاحظة في بداية الإصابة ويقتصر في المراحل الأولى (المرحلة الأولى و الثانية) على إصابة غدة البروستات فقط، حيث يمكن لمعظم المصابين به العيش لسنوات دون مواجهة أي مشكل، أما في المرحلة الثالثة فتكون الإصابة بسرطان البروستات في تطور ويصل تأثيرها إلى الأنسجة الخارجية المحيطة بالغدة وفي، المرحلة الرابعة ينتشر المرض إلى أجزاء أخرى من الجسم [8].

3.2.5. أسبابه:

كعدد من أنواع السرطانات لايزال سبب الإصابة بسرطان البروستات غير معروف، إلا أنه حسب إحصائيات الأطباء أنه أكثر شيوعاً لدى الرجال الأمريكيين من أصول إفريقية، وأيضاً الذين توارثوا في تاريخ العائلة الإصابة بهذا السرطان، كما تثبت أن هرمون التستوستيرون الذكري يساهم في نمو سرطان البروستات [8].

4.2.5. أعراضه:

أعراض هذا المرض غير محددة ومشابهة لحالات التضخم الحميد للبروستات، ولا تظهر أعراض هذا السرطان في مراحله الأولى لأنه يتطور ببطيء شديد كما ذكرنا سابقاً ومن العلامات التي تبين أن المريض مصاب بسرطان البروستات ما يلي:

- صعوبة في التبول أو احتباسه.
- التبول المستمر خصوصاً أثناء الليل.
- الشعور بعدم إفراغ المثانة.
- تدفق البول يكون ضعيف، منقطع أو منخفض.
- الشعور بالألم وحرق خلال التبول.
- ظهور دم في البول أو في السائل المنوي.
- ألم أثناء القذف.

وفي مراحل سرطان البروستات المتقدمة تكون الأعراض كالتالي:

- احتباس البول الحاد.
- فقدان المريض الوزن.
- حدوث ضعف جنسي للمريض.

5.2.5.5. تشخيصه:

الفحص الشرجي (TR) : يمكن الكشف عن معظم سرطانات البروستات من خلال شكل وحجم غدة البروستات، حيث يقوم الطبيب بإدخال إصبعه من فتحة الشرج إلى داخل المستقيم ويفحصها . فإن كانت صلابة الملمس وغير منتظمة الشكل ويوجد على مستواها عقيدات، فهذا قد يعني أن المريض مصاب بهذا النوع من السرطان [9] .

تحليل الدم: فحص كمية إفراز الأنتيجي الخاص بالبروستات في الدم **PSA** وهو إنزيم تفرزه غدة البروستات عند الرجال سواء الأصحاء أو المرضى بمعدل لا يتجاوز 4 نانو غرام لكل ميليمتر واحد في الدم وعند الإصابة بالسرطان يتجاوز 10 نانو غرام لكل ميليمتر واحد في الدم [10] .

تحليل البول: يتم أخذ عينة من البول في منتصف عملية التبول، بغرض تحديد مدى استجابة البكتيريا الموجودة فيه للمضادات الحيوية [11] .

أخذ عينة من البروستات (خزعة البروستات): يتم من خلال إدخال إبرة عبر المستقيم لاستئصال عينة من نسيج البروستاتا، وذلك بعد التخدير الموضعي ثم فحصها مجهريا للكشف عن الخلايا السرطانية وتعتبر هذه الوسيلة التشخيصية مؤكدة جدا لإثبات وجود سرطان البروستاتا [10] .

6.2.5. علاج سرطان البروستات:

العلاج الجراحي: نقصد به الاستئصال الجذري أو الكلي لغدة البروستات ويعتبر من أكثر الوسائل العلاجية المستخدمة في المراحل المبكرة للمرض قبل انتشاره في باقي الأعضاء [12] .

العلاج الإشعاعي الخارجي: تستخدم تقنية العلاج الإشعاعي الخارجي لعلاج هذا النوع من السرطان المتقدم محليا أو المحلي في مرحلة عالية الخطورة، ويتم هذا العلاج بواسطة أشعة عالية

الطاقة لتدمير الخلايا السرطانية وتوقيف نموها وانقسامها، مع الحفاظ على الأعضاء والأنسجة السليمة المحيطة بالورم. [13].

العلاج الهرموني: في هذا العلاج يتم منع الخلايا السرطانية من الحصول على الهرمونات الذكرية التي تساعد على تكاثرها، ومن خلال العلاج الهرموني يتناقص إفراز الهرمونات الذكرية عند المريض وبالتالي يتناقص تأثيرها على الخلايا السرطانية القريبة أو المنتشرة في أعضاء أخرى من الجسم ولهذا يعتبر هذا العلاج شامل لا موضعي مثل العلاج الإشعاعي.

وهناك طرق أخرى لإنقاص الهرمونات الذكرية في العلاج الهرموني مثل استئصال الخصيتين أو حقن هرمونات تمنع الخصية من إفراز الهرمون الذكري، أو إعطاء المريض جرعات من الأستروجين ليقف الخصية من إنتاج الهرمونات [12].

العلاج الكيميائي: يعد العلاج الكيميائي أداة قوية لمكافحة الخلايا السرطانية إلا أنه لا يخلو من عيوبه فبينما يشن هجوماً على خلايا الأورام، يلحق الضرر أيضاً بالخلايا السليمة في الجسم مما يسبب العديد من الآثار الجانبية، ونتيجة لذلك يعد استخدام العلاج الكيميائي لعلاج سرطان البروستات أمراً نادراً نظراً لأن فوائده لا تعادل بالضرورة آثاره الجانبية والتي تشمل: تساقط الشعر، الإجهاد المزمن، الغثيان والقيء، الدوار، الاكتئاب. ولذا يفضل استخدام خيارات علاجية أخرى لسرطان البروستات مثل الجراحة أو العلاج الإشعاعي قبل اللجوء إلى العلاج الكيميائي [14].

6. نبتة العطرشة (العطرة):

1.6. تعريفها:

اسمها العلمي (Pélargonium gravelons) ولها مسميات كثيرة مثل: عطرة المدينة والعطرية النفاذية أو اللقلقي النفاذ وهي شجيرة عطرية تمتلك أوراقها رائحة شبيهة للورد، تنتمي إلى الفصيلة الغرنوقية (Geraniaceae) توجد بكثرة في جنوب إفريقيا والقليل منها في أستراليا ونيوزيلندا، وهو نبات دائم الخضرة وسريع النمو ويصل ارتفاعه حوالي 60 سم. وتحتوي هذه النبتة على قيمة غذائية عالية، كما أن زيتها العطري يستخدم في العطور ومستحضرات التجميل [15].



الشكل 03: عشبة العطرشة

2.6. فوائدھا:

- يعمل زيت العطرشة على تثبيط ردّات الفعل الالتهابية خاصة التهاب المفاصل، التهاب الجلد وأمراض القلب الالتهابي.
- تساعد على طرد السموم من خلال خصائصها المدرة للبول.
- مضادة للبكتيريا ولهذا يستخدم زيتها لعلاج بعض الالتهابات.
- تعمل على معالجة المشكلات الجلدية مثل الكدمات، الأكزيما، حب الشباب والتهاب الجلد.
- تساعد على علاج الاكتئاب والقلق والغضب الزائد من خلال خفض ضغط الدم.
- تمتلك العطرشة فوائد مضادة للفطريات ولهذا يتم استعمالها في صناعة الأغذية لحمايتها من التلف.
- تعمل على التخفيف من آلام الأعصاب والتخفيف من آلام العضلات.
- يساعد زيتها على التقليل من التجاعيد [15].

(وأشارت دراسة مخبرية نشرت في مجلة Research Journal of Agriculture and biological Sciences عام 2009 أن الزيت العطري المستخلص من نبتة العطرشة قد يحد من نمو الخلايا السرطانية في الدم وهذا لاحتوائه على خصائص مضادة للأكسدة إلا أن هذا الأخير لا يزال جاري البحث).

الفصل الثاني:

طرق الكيمياء الكمية

ومؤشرات

الفعالية الكيميائية.

1. مقدمة:

تعد الكيمياء الحاسوبية فرعًا متميزًا من فروع الكيمياء، حيث تُوظف تقنيات متطورة لدراسة المواد والتفاعلات الكيميائية من منظور حاسوبي. تعتمد على ثلاث ركائز أساسية وهي معادلات فيزيائية ورياضية، أجهزة الاعلام الالي ونمذجة جزيئية.

حيث تقدم الكيمياء الحاسوبية العديد من الفوائد منها: تسريع عملية الاكتشاف، تقليل التكاليف، تُساعد في فهم آليات التفاعلات الكيميائية على المستوى الجزيئي وتُستخدم في مجالات متنوعة مثل الطب... ينقسم هذا الفرع الى ثلاث أقسام رئيسية أولا ميكانيك الكم (QM) والذي يعتمد على معادلة شرودينغر لوصف سلوك الإلكترونات في الجزيئات، بعدها الميكانيكا الجزيئية (MM) التي تعتمد على قوانين الميكانيكا الكلاسيكية، وأخيرا الطريقة المهجنة (QM-MM) تُستخدم لدراسة الجزيئات الضخمة مثل البروتينات. في هذا الفصل سوف يتم الطرق الى معظم هذه الطرق الحاسوبية مع شرح مبسط لكل منها.

2. طرق الكيمياء الكمية:

1.2. معادلة شرودينغر:

تعتبر معادلة شرودينغر ذات أهمية كبيرة في ميكانيك الكم، وتماثل هذه النظرية في أهميتها قوانين نيوتن في الميكانيك الكلاسيكي. أسسها العالم الفيزيائي النمساوي أروين شرودينغر سنة 1926م [16] حيث تصف هذه المعادلة شكل دوال الموجة التي تحكم حركة الجسيمات الصغيرة (أنوية + إلكترونات) المتفاعلة بالمعادلة الآتية:

$$\hat{H}\psi = E\psi \dots \dots \dots (1)$$

حيث:

ψ : دالة الموجة.

E: طاقة النظام.

\hat{H} : هاملتونيان النظام ويكتب على الشكل التالي:

$$\hat{H} = T_e + T_N + V_{ee} + V_{eN} + V_{NN} \dots \dots \dots (2)$$

$$T_e = \sum \frac{p_i^2}{2m_i} = -\frac{\hbar^2}{2m} \Delta_i$$

الطاقة الحركية للإلكترونات.

$$T_N = \sum \frac{p_\alpha^2}{2M_\alpha} = -\frac{\hbar^2}{2M} \Delta_\alpha$$

الطاقة الحركية للنوية.

$$V_{ee} = \sum_{i,j \neq i} \frac{1}{8\pi\epsilon} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}$$

طاقة التنافر إلكترون-إلكترون.

$$V_{eN} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{\alpha,i} \left(-\frac{Z_\alpha e^2}{|\vec{r}_i - \vec{R}_\alpha|} \right)$$

طاقة التجاذب نواة-إلكترون.

$$V_{NN} = \frac{1}{8\pi\epsilon_0} \sum_{\alpha,\beta} \frac{e^2 Z_\alpha Z_\beta}{|\vec{R}_\alpha - \vec{R}_\beta|}$$

طاقة التنافر نواة-نواة.

حيث:

i, j : معاملات خاصة بالإلكترونات.

α, β : معاملات خاصة بالنوية.

m و M : كتل الإلكترونات والنوية على الترتيب.

$|R_\alpha - R_\beta|$: المسافة بين نواتين α و β .

$|r_i - r_j|$: المسافة بين الإلكترونين.

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$$

مؤثر لابلاس.

معادلة شرودينغر حولها ممكنة إلا في حالة ذرة الهيدروجين ومستحيلة في باقي الذرات بسبب كثرة المتغيرات وتعرف هذه المشكلة في الفيزياء النظرية بمشكلة الأجسام المتعددة ولاستحالة حلها تم اقتراح العديد من التقريبات لتبسيطها.

1.1.2. تقريب بورن أوبنهايمر Born-Oppenheimer :

يعتبر تقريب بورن أوبنهايمر من أهم التقريبات في فيزياء الكيمياء، اقترح من طرف ماكس بورن وروبرت أوبنهايمر عام 1927 مباشرة بعد العام التي نشر فيه شرودينغر معادلته [17] وهو أول التقريبات المستعملة لحل معادلة شرودينغر.

في هذا التقريب يتم فصل حركة الأنوية عن حركة الإلكترونات، حيث يعتبر أن كتلة النواة أكثر بكثير من كتلة الإلكترونات (كتلة الإلكترون اقل من كتلة النواة ب 1836) [18] وبالتالي إهمال الطاقة الحركية للأنوية (T_N) ويؤخذ حد تفاعل الأنوية فيما بينها (V_{N-N}) كثابت. وبالتالي يصبح الهاملتوني من الشكل:

$$\hat{H}_{tot} = \hat{H}_e + V_{N-N} \dots \dots \dots (3)$$

حيث:

$$\hat{H}_e = T_e + V_{N-e} + V_{e-e} \dots \dots \dots (4)$$

\hat{H}_e : هو الهاملتونيان الإلكتروني.

مع ذلك يجب أن نلاحظ أن تقريب بورن-أوبنهايمر لا يكون فعالاً إلا في حالات بسيطة مثل نظام وحيد الإلكترون. بما أنه لا يمكن استخدامه بشكل فعال لحل معادلة شرودينغر في الأنظمة المعقدة، تم البحث عن تقريبات أخرى لتسهيل حسابات النظم الأكثر تعقيداً.

2.1.2. تقريب هارترى Hartree:

تم اقتراحه من قبل وغلاس هارترى سنة 1928 م وسمي بتقريب هارترى، يستعمل هذا التقريب لحل الهاملتونيان متعدد الجسيمات حيث يعتمد على تقريب بسيط للدالة الموجية الحقيقية بافتراضها شكلاً أحادي المحدد للدالة الموجية، وذلك بإهمال الارتباطات بين الإلكترونات حيث استبدل هارترى تفاعل الإلكترون مع الإلكترونات الأخرى بتفاعل يتم بين الإلكترون والحقل الفعال الناتج عن الأنوية والإلكترونات الأخرى [19].

حيث نستطيع بذلك كتابة الهاملتونيان كمجموعة من الهاملتونيات التي تصف إلكترون واحدًا:

$$H_e = \sum_{i=1}^N H_i \dots \dots \dots (5)$$

هاملتونيان أحادي الإلكترون وعبارته من الشكل:

$$H_i = -\frac{\hbar^2 \nabla_i^2}{2m} + V_{ext} + V_i^{Hart} \dots \dots \dots (6)$$

$$- \frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 : \text{الطاقة الحركية للإلكترون } i.$$

$$V_{ext} : \text{الجهد الناتج عن الأنوية.}$$

$$V_i^{Hart} : \text{جهد هارترى للإلكترون } i.$$

وبالتالي تصبح دالة موجة N إلكترون إلى حاصل ضرب لإلكترون واحد وتكتب من الشكل التالي:

$$\psi(r) = \prod_{i=1}^N \psi_i(r) \dots \dots \dots (7)$$

3.1.2. تقريب هارترى فوك (Hartree Fock):

يعد تقريب هارترى فوك تكملة لتقريب هارترى، حيث أظهر العالم الفيزيائي فوك عام 1930 أن الدالة الموجية لهارترى لا تحقق مبدأ الاستبعاد لباولي لأنها ليست متماثلة فيما يتعلق باستبدال إلكترونين [20] وقام بتحسينها وذلك بإدخال السبين على نظام الإلكترونات [21] وكتابة الدالة الموجية على شكل محددات تسمى بمحددات سلاتر (Slater). تتكون هذه المحددات من دوال أحادية الإلكترونات والتي تسمى باللف الذاتي المداري (Orbital-spin).

مصفوفة هارترى فوك من الشكل:

$$\psi(r_1, r_2, \dots, r_n) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \psi_1(r_1) & \psi_1(r_2) & \dots & \psi_1(r_n) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \psi_n(r_1) & \psi_n(r_2) & \dots & \psi_n(r_n) \end{vmatrix} \dots \dots \dots (8)$$

$$\frac{1}{\sqrt{N!}} : \text{ثابت التعامد.}$$

كما نعلم أن هذا التقريب يمهل الارتباطات بين الإلكترونات واحتمال وجود إلكترون في الموضع r يرتكز على وجود الإلكترونات في الموضع r' وبسبب ذلك يتم تقدير الطاقة بشكل مبالغ فيه ونتحصل على حساب غير دقيق.

4.1.2. نظرية دالية الكثافة DFT:

من خلال هذه النظرية يمكننا الحصول على الطاقة E انطلاقاً من الكثافة الإلكترونية الكلية بدلاً من دالة الموجة و هذا الأخير يخفض عدد المتغيرات من 4N إلى 4 متغيرات فقط (x,y,z,spin) [22].

ظهرت الفكرة الأساسية لدالية الكثافة على يد العالمان توماس وفارمي عام 1927م والطاقة الكلية لنظام الإلكترونات في هذا التقريب يأخذ الشكل التالي [23] :

$$E_{TF} = \frac{3}{5} \frac{\hbar^2}{2me} 3\pi^{2/3} \int \rho^{5/3} 3dr + \int V(r)\rho(r)dr + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} \dots\dots (9)$$

العيب في هذا النموذج أنه أهمل الارتباطات بين الإلكترونات لذلك تحصلنا على نتائج ضعيفة وتم تطويره بعد ذلك عبر مرحلتين [23] :

1: نظرية هوهنبارغ وكوهن عام 1964.

2: نظرية كوهن وشام عام 1965.

1.4.1.2. نظرية هوهنبارغ وكوهن:

تعتمد هذه النظرية على نظريتين أساسيتين:

• النظرية 1:

تنص على أنه يتم تحديد خواص الحالة الأساسية لنظام متعدد الإلكترونات بواسطة الكثافة الإلكترونية للحالة الأساسية ρ [22] .

بواسطة هذه النظرية يتناقص عدد الإحداثيات من $4N$ إحداثية إلى 4 إحداثيات. تعطى الطاقة الكلية لنظام الإلكترونات المتفاعلة في كمون الأنوية $V_{ext}(r)$ (كمون خارجي) كدالية وحيدة لكثافة الإلكترونات $\rho(r)$ بحيث [19] :

$$E(\rho) = F(\rho) + \int V_{ext}(r)d^3r \dots\dots\dots (10)$$

$$F(\rho) = T(\rho) + V_{e-e}(\rho) \dots\dots\dots (11)$$

$F(\rho)$: الدالة الشاملة لكثافة الإلكترون ρ .

T : الطاقة الحركية.

V_{e-e} : طاقة تفاعل إلكترون_إلكترون.

• النظرية 2:

بين من خلا لها كوهن وهونبارغ أن الكثافة الحقيقية للحالة الأساسية تعمل على تقليل الطاقة $E(\rho)$ وجميع الخصائص التي تتساوى مع دالة الكثافة [22].

$$E(\rho_0) = \min E(\rho) \dots \dots \dots (12)$$

ρ_0 : كثافة الحالة الأساسية.

2.4.1.2. معادلات كوهن-شام Kohn-Sham:

بما أنه من الصعب وصف حركة الإلكترونات بشكل دقيق انطلاقاً من كثافتها الإلكترونية [24] طور كل من كوهن وشام سنة 1965م نظرية دالية الكثافة وذلك بوضع معادلات حسابية محاكية لمعادلة شرودينغر حددوا من خلالها الدوال الموجبة الموافقة لأصغر قيمة للطاقة الكلية.

وترتكز فكرتهما على تحويل جملة إلكترونات متفاعلة فيما بينها داخل كمون خارجي V_{ext} إلى جملة إلكترونات تتفاعل فيما بينها وتتحرك في كمون فعال [25] حيث أثبت كل من كوهن وشام إمكانية حساب كثافة الحالة الأساسية لجملة تحتوي N إلكترون في وجود كمون خارجي اعتماداً على العلاقة التالية:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N \phi_i(\vec{r})^* \phi_i(\vec{r}) \dots \dots \dots (13)$$

تعطى عبارة طاقة كوهن-شام كالتالي:

$$E[\rho(r)] = T_0[\rho(r)] + V_H[\rho(r)] + V_{xc}[\rho(r)] + V_{ext}[\rho(r)] \dots \dots \dots (14)$$

حيث:

$T_0[\rho(r)]$: الطاقة الحركية للجسيمات الوهمية دون تفاعل.

$$V_H[\rho(r)]: \text{كمونات هارثري وعبارته: (15)} \dots \dots \dots V_H = e^2 \int \frac{\rho(r) d^3 r}{|r-r'|}$$

$V_{ext}[\rho(r)]:$ كمون الأنوية (الكمون الخارجي).

$$V_{xc} = \frac{\partial E_{cx}}{\partial \rho(r)} \dots \dots \dots (16) \quad \text{كمن التبادل والترابط } V_{xc}[\rho(r)] \text{ عبارته :}$$

معادلة كوهن -شام تكتب كما يلي:

$$H_{ks} = T + V_{eff} \dots \dots \dots (17)$$

$$V_{eff} = V_H + V_{xc} + V_{ext} \dots \dots \dots (18) \text{ حيث:}$$

$$H_{ks} = T + V_H + V_{xc} + V_{ext} \dots \dots \dots (19) \text{ ومنه:}$$

وبالتالي تصبح معادلة شرودينغر وفق تقريب كوهن -شام على الشكل التالي:

$$\left[\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 + V_{eff} \right] \psi_i(\vec{r}) = E \psi_i(\vec{r}) \dots \dots \dots (20)$$

بعد تعويض الكمن الفعال بدل الكمن الخارجي نتحصل على المعادلة التالية:

$$H_{ks} \phi_i(r) = (T + V_{eff} V_H + V_{xc}) \phi_i(r) = \epsilon_i \phi_i(r) \dots \dots \dots (21)$$

لحل هذه المعادلة نعتد على طريقة الدورات التكرارية حيث نختار قيمة تخمينية للكثافة الابتدائية ρ^0 و اعتمادا على ذلك نحصل على (H_{ks}^1) لأن مؤثر هارترتي \widehat{V}_H ومؤثر تبادل -ارتباط \widehat{V}_{xc} يعتمدان على الكثافة الإلكترونية و بالتالي هاملتونيان كوهن -شام أيضا يعتمد عليها) وبحل المعادلة نحصل على قيمة $\phi_i^1(r)$ والتي من خلالها نحصل على الكثافة الإلكترونية $\rho^1(r)$ وبذلك يتشكل لنا الهاملتونيان H_{ks}^2 ونواصل بنفس الطريقة حتى نصل إلى القيمة $\rho^f(r)$ المحققة للتقارب المحدد والتي من خلالها نتحصل على H_{ks}^f [23].

3.4.1.2. حلول معادلات كوهن -شام:

حتى نستطيع حل معادلات كوهن -شام يجب اختيار الأساس ϕ_q^b ونكتب دالة الموجة ϕ_m على النحو التالي:

$$\phi_m = \sum_{p=1}^p c_p^m \phi_q^b \dots \dots \dots (22)$$

ثم البحث عن قيم المعاملات c_p^m لوصف ϕ_m في مجموعة الأساس المختار ϕ_q^b [23].

5.1.2. دالية تبادل-ارتباط:

إن دقة دالية الكثافة DFT تعتمد بشكل أساسي على دقة وصف كمون التبادل-ارتباط والعييب في تقريب كوهن-شام هو عدم وضوح عبارة كمون التبادل-ارتباط وهذا الأخير بدوره يجعل حل المعادلات صعبا. وفي الحقيقة لم يتم تحديد عبارة رياضية معينة لدالية تبادل-ارتباط $E_{xc}(\rho(r))$ ومن أجل أن تصبح دالية الكثافة ومعاملات كوهن-شام مستخدمة حسابيا تم اقتراح صيغة ل $E_{xc}(\rho(r))$ ومن أجل ذلك تم استعمال التقريبات التالية [23]:

- تقريب كثافة الموضع LDA.
- تقريب التدرج المعمم GGA.

1.5.1.2. تقريب كثافة الاتزان المحلية (LDA):

هو طريقة تقريبية مستخدمة في نظرية DFT لحساب طاقة التبادل والارتباط في الأنظمة الالكترونية المتعددة. تم اقتراحه لأول مرة من طرف كوهن وشام سنة 1965 [26].

نفرض في هذا التقريب أن كثافة الالكترون يمكن معالجتها على شكل غاز الكترون متجانس. حيث يمكن كتابة طاقة التبادل والارتباط (LDA) على الشكل:

$$E_{XC}^{LDA}[\rho(r)] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}^{LDA}[\rho(r)] d^3r \dots \dots \dots (23)$$

يفترض تقريب LDA على أن طاقة التبادل والارتباط هي دالة محلية بحتة. بمعنى آخر تعتمد في نقطة معينة (r) فقط على كثافة الالكترون في تلك النقطة ولا تعتمد على كثافته في أي نقطة أخرى في الفضاء. تنقسم هذه الطاقة الى قسمين:

$$\varepsilon_{XC}[\rho(r)] = \varepsilon_X\left[\rho\left(\vec{r}\right)\right] + \varepsilon_C\left[\rho\left(\vec{r}\right)\right] \dots \dots \dots (24)$$

حيث:

$\varepsilon_X[\rho(r)]$: تمثل طاقة التبادل.

$\varepsilon_C[\rho(r)]$: تمثل طاقة الارتباط.

في الأنظمة المغناطيسية هناك تقريب يسمى بتقريب كثافة الدوران المحلية (LSDA) وهو امتداد لتقريب كثافة الموضع (LDA)، يأخذ هذا التقريب بعين الاعتبار دوران الإلكترون في حساب طاقة التبادل والارتباط [26].

في LSDA: تعتمد طاقة التبادل والارتباط على كثافتين من السبين، كثافة السبين العلوي $\uparrow\rho(r)$ وكثافة السبين السفلي $\downarrow\rho(r)$.

في هذه الحالة تكتب الطاقة من الشكل:

$$E_{XC}^{LDA}[\rho\uparrow, \rho\downarrow] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}[\rho\uparrow(r), \rho\downarrow(r)] d^3r \dots \dots \dots (25)$$

2.5.1.2. تقريب التدرج المعمم (GGA):

أعطى تقريب LDA نتائج موثوقة في العديد من المرات، بينما هناك حالات أخرى كانت النتائج أقل دقة مقارنة بالنتائج التجريبية. لذلك تم إدخال بعض التصحيحات والتقريبات من بينها تقريب التدرج المعمم GGA.

يعد تقريب GGA تقريبا هاما في تقريب LDA لحساب طاقة التبادل والارتباط للأنظمة الإلكترونية، خاصة بالنسبة للأنظمة التي تتميز بتغيرات كبيرة في الكثافة الإلكترونية.

يقوم تقريب GGA على أن الطاقة لا تعتمد فقط على الكثافة الإلكترونية $\rho(r)$ في نقطة معينة ولكن أيضا على تدرجها $|\nabla\rho(r)|$ [27].

وبالتالي تكتب الطاقة من الشكل:

$$E_{XC}^{LDA}[\rho(r)] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}[\rho(r), |\nabla\rho(r)|] d^3r \dots \dots \dots (26)$$

$\varepsilon_{XC}[\rho(r), |\nabla\rho(r)|]$: تمثل طاقة التبادل والارتباط لكل الكترون في نظام يتفاعل فيه الإلكترونات مع بعضها البعض بشكل غير متجانس [26].

6.1.2. الدالة التابعة الهجينة B3LYP:

في هذا النوع من الدوال التابعة تم دمج نظرية دالية (تابعة) الكثافة DFT مع نظرية هارترتي فوك HF لذلك سميت بالدوال التابعة الهجينة [28] وأول دالة تابعة اقترحت سنة 1993، وهي الدالة (Half and half) حيث أنها تحتوي على 50% من تبادل هارترتي فوك.

وهناك عدة دوال هجينة أخرى أشهرها PW8,PW91,MPWPW9,LYP والأكثر استخداما هي الدوال من الشكل B3LYP [29] وعبرة طاقة تبادل_ارتباط فيها من الشكل:

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_{xc}^{LSDA} + a_0(E_{xc}^{HF} - \epsilon_x^D) + a_X(E_X^{B88} - \epsilon_X^D) + a_c(E_C^{LYP} - E_C^{VWN}) \dots \dots \dots (27)$$

E_X^{B88} : دالة الترابط ل"بيك".

E_C^{LYP} : دالة الترابط ل"لي"،"يانغ"،"بار".

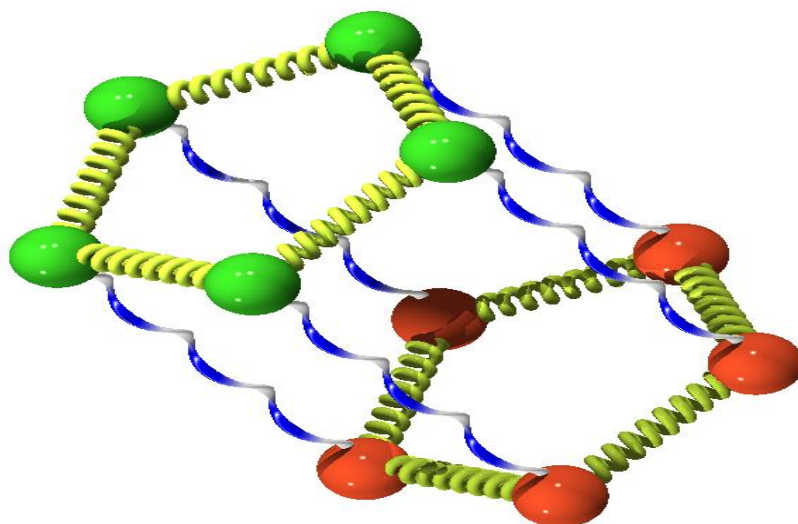
E_C^{VWN} : دالة الترابط ل"فوسكو".

a_0, a_c, a_X : عوامل نصف تجريبية تحدد تجريبيا.

3. الميكانيكا الجزيئية:

الميكانيكا الجزيئية هي طريقة تسمى طريقة حقل القوة [30] وهي طريقة حساب تسمح بالحصول على نتائج هندسية للطاقة الجزيئية بناء على الميكانيكا الكلاسيكية. ظهرت في عام 1930 لكنها تطورت منذ الستينات عندما أصبحت أجهزة الكمبيوتر أكثر سهولة في الوصول إليها وأكثر قوة.

تسمح طرق الميكانيكا الجزيئية بحساب الخواص الهيكلية والحرارة الديناميكية لأنظمة جزيئية تحتوي على ما يصل الى عدة الاف من الذرات. لا يتم التعامل مع الالكترونات بشكل صريح كما في الميكانيكا الكمومية ولكن يتم تمثيل الذرات فيها بكتلة نقطية مشحونة مرتبطة ببعضها البعض بواسطة نوابض [31].



الشكل 04: تمثيل جزيء حسب مبدأ الميكانيكا الكلاسيكية.

طاقة التفاعل في هذه الطريقة عبارة عن مجموع طاقات الترابط واللاترابط ويمكن التعبير عنها رياضيا كالتالي:

$$E_T = E_{bond} + E_{non-bonded} \dots \dots \dots (28)$$

حيث:

$$E_{bond} = E_{\text{الرأس}} + E_{\text{زاوية}} + E_{\text{رابطة}} \dots \dots \dots (29)$$

$$E_{non-bonded} = E_{\text{فاندرفالس}} + E_{\text{كهروستاتيكية}} \dots \dots \dots (30)$$

المتغيرات المستخدمة في الحساب هي احداثيات النظام الداخلية: أطوال الروابط، زوايا التكافؤ، زوايا الرأس. وكذلك المسافات بين الذرات غير المرتبطة التي يتم تمثيل تفاعلات بواسطة إمكانات فان ديرفال وإمكانات كهربائية غالبا ما تكون من نوع كولومبيان [31].

تحسب هذه التقنية طاقة الذرات وليست الإلكترونات باستخدام تقريب شبه كلاسيكي، يؤدي التبسيط الكبير في العمليات الحسابية الناتج عن ذلك الى إمكانية العمل على الجزيئات كبيرة الحجم مثل: الجزيئات الحيوية الكبيرة (البروتينات، الأحماض النووية) أو على أنظمة تحتوي على عدد كبير من الجزيئات.

4. ديناميكا الجزيئية:

هي عبارة عن طريقة محاكاة حاسوبية تهدف الى حساب حركات الجزيئات غالبا من خلال طاقات الميكانيكا الجزيئية، تعتمد على دراسة مسار جزئ ما وذلك بتطبيق قوانين الميكانيكا الكلاسيكية، تبنى على القانون الثاني لنيوتن أو معادلة الحركة.

5. نماذج الفعالية الكيميائية:

تعد كيمياء الكم أداة قوية لفهم ودراسة التفاعلات الكيميائية على المستوى الذري والجزيئي وتوفر هذه العلوم إمكانية تحليل سلوك التفاعلات وتوقع مساراتها باستخدام نظريات متعددة. وتعتمد توقعات النظرية بشكل كبير على:

- حساب الشحنات الذرية.
- حساب طاقات وبنيات الحالة الانتقالية.
- حساب الخصائص الترموديناميكية للتفاعلات.
- التنبؤ بمسارات التفاعل.

في هذا الجزء سنقوم بعرض النظريات الكثر استعمال في دراسة التفاعل الكيميائي وهي نظرية المحطات الحدودية الجزيئية (FMO) ونظرية الحالة الانتقالية.

1.5. نظرية المدارات الحدودية الجزيئية:

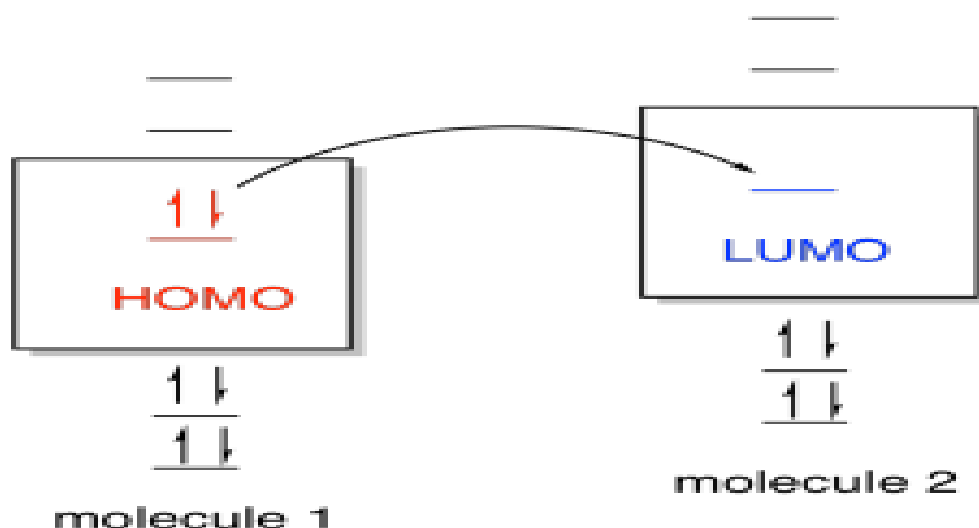
ظهرت نظرية (FMO) عام 1950 على يد العالم كنيشي فوكي، وتهدف إلى شرح الانتقائية الموضوعية، في تفاعلات الإضافة الحلقية والعطرية. تعتمد هذه النظرية على مسلمة فيكي، التي تقترض تفاعل الإلكترونات مع النكليوفيل من خلال تفاعل المدارات الجزيئية الحدودية وانتقال الشحنات التي يحدث بينهما.

حيث أن انتقال هذه الشحنات الذي يحدث في الحالة الانتقالية يكون بين المدار الجزيئي الذي يحتوي على الكترونات ذو الطاقة الأكبر للنكليوفيل (HOMO) مع المدار الجزيئي الفارغ الأقل طاقة للإلكترونات (LUMO). [32]

حيث:

HOMO: هو أعلى مدار جزيئي مشغول، يحتوي على أكبر عدد من الإلكترونات في حالته الأساسية، يتميز بطاقة عالية وقدرة عالية على التفاعل، حيث يمكنه بسهولة إعطاء كثافة الكترونية لتشكيل رابطة أو يمكنه التأكسد، اذن فهو يلعب دور النكليوفيل لذلك يسمى أحيانا باسم المدار الحدودي للنكليوفيل.

LUMO: هو أدنى مدار جزيئي غير مشغول، لا يحتوي على الإلكترونات في حالته الأساسية، يتميز بطاقة منخفضة وقدرة عالية على استقبال الإلكترونات حيث تحدث له عملية ارجاع، اذن فهو يلعب دور الإلكتروليفيل لذلك يسمى أحيانا باسم المدار الحدودي للإلكتروليفيل. [33]



الشكل 05: انتقال الإلكترونات بين المدارات الجزيئية الحدودية أثناء التفاعل.

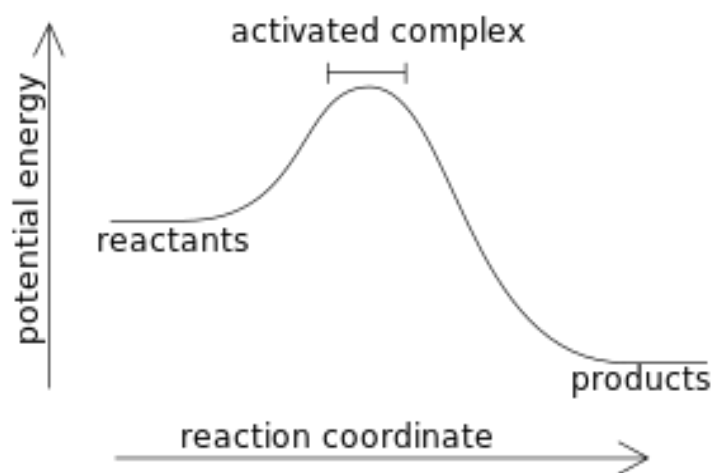
2.5. نظرية الحالة الإنتقالية (ET):

تم اقتراح نظرية الحالة الانتقالية لأول مرة من طرف العالم Eyring سنة 1935 [34] تنص هذه النظرية على إيجاد طاقة حركة الجزيئات واتجاهات تصادمها من أجل إحداث تفاعل كيميائي والحصول على نواتج، وهي النظرية الأكثر استخداما لحساب سرعة التفاعلات حيث تسمح بتفسير النتائج التجريبية انطلاقا من سرعة التفاعلات. تقوم هذه النظرية على مبدأ أن المتفاعلات قبل أن تصبح نواتج يجب أن تمر بحالة وسيطية تسمى الحالة الإنتقالية حيث يتم

خلالها تشكل معقد نشط يتميز بعدم الاستقرار وذو طاقة عالية والذي سرعان ما يتفكك إما ليعطي المواد المتفاعلة فلا يحدث التفاعل أو يحدث التفاعل ويعطي المواد الناتجة [36].

ولكي تتحول المواد المتفاعلة إلى المعقد النشط يجب أن تكتسب المتفاعلات طاقة تعرف بطاقة التنشيط، وعليه تعرف طاقة التنشيط حسب نظرية الحالة الإنتقالية بأنها الحد الأدنى من الطاقة اللازمة لتكوين المعقد النشط، حيث تحسب بالعلاقة التالي [37]:

$$E_a = E_{ET} - E_{réactif} \dots \dots \dots (31)$$



شكل 06: مخطط تغير الطاقة أثناء التفاعل.

6. مؤشرات الفعالية الكيميائية:

1.6. الصلابة η :

انطلاقاً من مفاهيم DFT قدم Parr تعريف للصلابة الكيميائية على أنها المشتق الثاني

للطاقة بالنسبة لعدد الإلكترونات حيث تعطى بالعلاقة التالية [36]:

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right) \dots \dots \dots (32)$$

يمكن حسابها أيضاً بالعلاقة التالية:

$$\eta = E_{LUMO} - E_{HOMO} \dots \dots \dots (33)$$

تعتبر الصلابة الكيميائية عن استقرار المركب، فكلما كان مؤشر الصلابة أكبر كان المركب أكثر استقراراً.

2.6. الكمون الكيميائي الإلكتروني μ :

يمكننا تعريف الكمون الكيميائي الإلكتروني، على أنه عبارة عن مشتق طاقة النظام بالنسبة لعدد الإلكترونات N ، عند جهد خارجي ثابت ويعطى بالعلاقة التالية [36]:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \dots \dots \dots (34)$$

يحسب أيضاً من طاقات المدارات الحدودية E_{LUMO} و E_{HOMO} [38] حسب العلاقة:

$$\mu = \frac{E_{LUMO} + E_{HOMO}}{2} \dots \dots \dots (35)$$

3.6. الكهروسلبية χ :

تم الحصول على الكهروسلبية انطلاقاً من دالية الكثافة، وهي عكس الكمون الكيميائي الإلكتروني [36].

$$\chi = -\mu = -\frac{(E_{LUMO} + E_{HOMO})}{2} \dots \dots \dots (36)$$

4.6. مؤشر الإلكترونيلية ω :

هي قدرة المركب على اكتساب الإلكترونات حيث تعطى عبارته بالعلاقة [39]:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \dots \dots \dots (37)$$

5.6. مؤشر النكليوفيلية N :

وهي قدرة المركب على فقدان الإلكترونات. تعطى بالعلاقة:

$$N = \frac{1}{\omega} \dots \dots \dots (38)$$

6.6. طاقة الألفة الإلكترونية A:

وهي الطاقة المرتبطة ب E_{LUMO} ، ومحركة عند اسر الكترون. تعطى بالعلاقة:

$$A = -E_{LUMO} \dots \dots \dots (38)$$

7.6. طاقة التأين I:

طاقة لها علاقة ب E_{HOMO} ، وهي اللازمة لربط الالكترون بالجزيء. تعطى بالعلاقة:

$$I = -E_{HOMO} \dots \dots \dots (39)$$

الفصل الثالث:

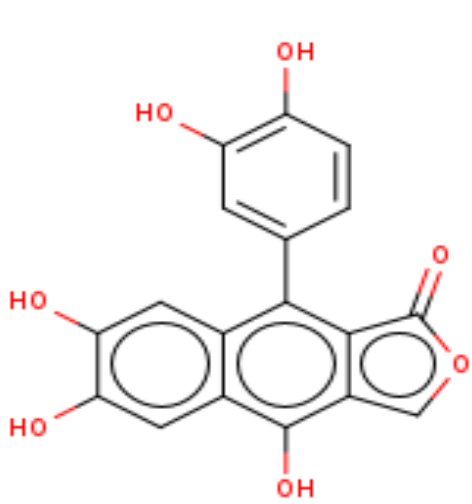
دراسة تجريبية

ومناقشة النتائج.

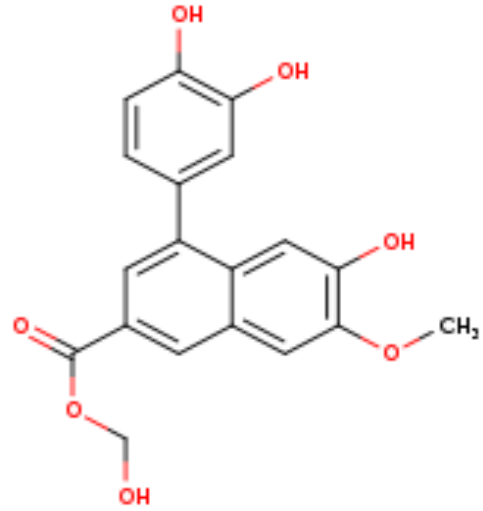
1. الدراسة الهندسية:

انطلاقاً من ملفات الهندسة الجزيئية التي منحتها إياها الدكتورة "نجاح بلعطار" التابعة لمركز البحث

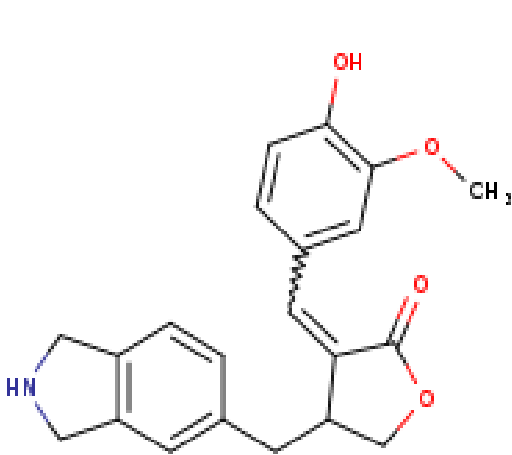
في العلوم الصيدلانية بقسنطينة، تم استخدام الجزيئات المبينة في الشكل التالي:



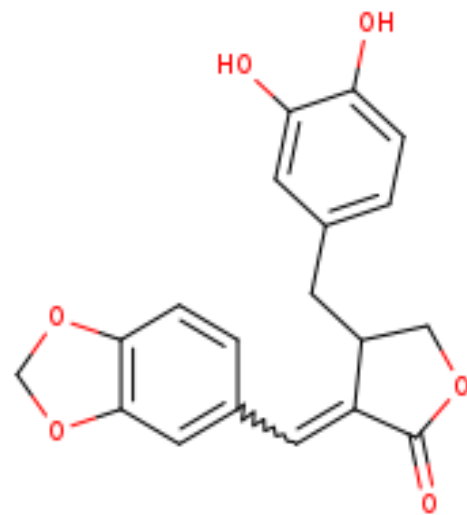
الليغاند 2



الليغاند 1



الليغاند 4



الليغاند 3

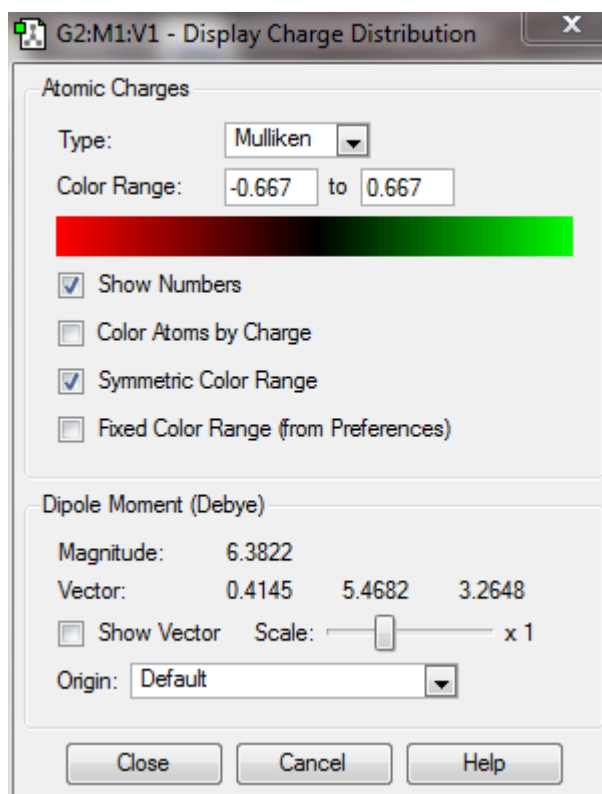
جدول 01: نتائج طاقة الجزيئات بعد التحسين.

E_{bond} (kJ/mol)	E' (au)	E_{tot} (au)	عدد الروابط	عدد الذرات	رمزه	المركب
-20906.163	-7.962	-1259.862	44	42	$C_{19}H_{18}O_7$	1
-22476.744	-8.560	-1219.659	40	37	$C_{18}H_{12}O_7$	2
-23613.632	-8.993	-1184.907	44	41	$C_{19}H_{16}O_6$	3
-25302.000	-9.637	-1168.166	50	47	$C_{21}H_{21}NO_4$	4
-26338.799	-10.031	-1261.522	47	43	$C_{21}H_{16}O_6$	5

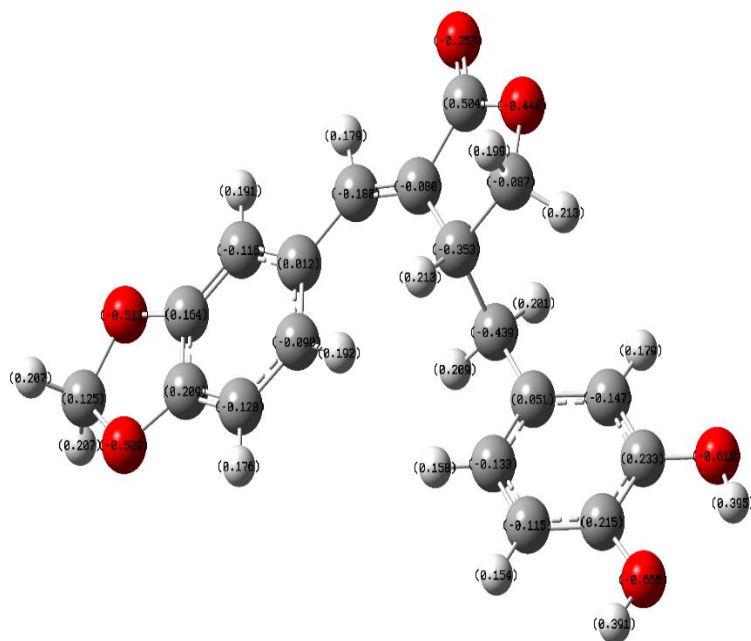
1.1. شحنة ميليكان:

بعد تحسين الهندسة الجزيئية للمركبات نستخرج شحنة ميليكان لكل ليغاند كما هو موضح في

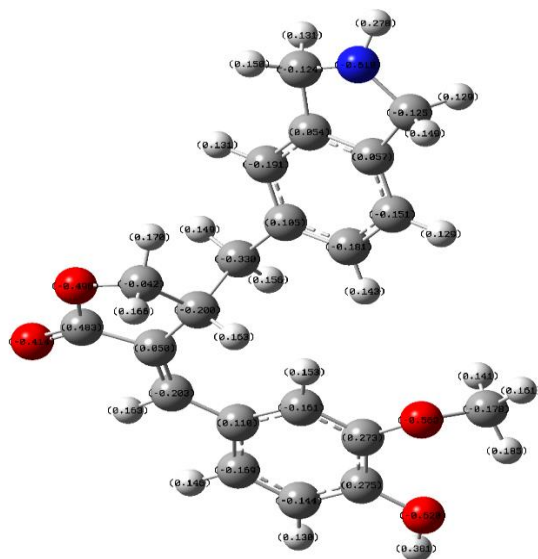
الشكل 09.



الشكل 09: نافذة تحليل ميليكان.



الشكل 12 : شحنة ميليكان لليغاند 3.



الشكل 13 : شحنة ميليكان لليغاند 4.

2.1. مؤشرات الفعالية الكيميائية:

تستخدم هذه الطريقة لتحديد الطبيعة الالكترونية للتفاعل، مؤشرات الفعالية العامة لليغاند

1،2،3،4،5 حسب العلاقات الموجودة في الفصل الثاني وهي مبينة في الجدول 02.

الجدول 02: نتائج طاقات HOMO و LUMO

الليغاند	E_{HOMO} (ev)	E_{LUMO} (ev)	ΔE_{Gap} (ev)
1	-0,143	-0,074	-0,068
2	-0,216	-0,071	-0,144
3	-0,225	-0,061	-0,163
4	-0,217	-0,049	-0,168
5	-0,211	-0,076	-0,135

الجدول 03: مؤشرات الفعالية الكيميائية.

الليغاند	η (ev)	μ (ev)	ω (ev)	A (ev)	I (ev)	χ	N
1	0,034	-0,109	0,174	0,074	0,143	0,109	5,737
2	0,072	-0,143	0,142	0,071	0,216	0,143	6,999
3	0,081	-0,143	0,126	0,061	0,225	0,143	7,924
4	0,084	-0,133	0,105	0,049	0,217	0,133	9,500
5	0,067	-0,143	0,153	0,076	0,211	0,143	6,522

من خلال الجدول وعند مقارنتنا لمعامل الصلابة η لكل من الليغاند 1-2-3-4-5 لاحظنا أن الليغاند 4 له معامل صلابة أكثر من بينهم حيث ($\eta_{Lig4} > \eta_{Lig3} > \eta_{Lig2} > \eta_{Lig5} > \eta_{Lig1}$)، مما يدل على أن الليغاند 4 هو المركب الأقل تفاعل، والليغاند 1 هو الأكثر تفاعل، بالإضافة إلى ذلك نلاحظ أن الكمون الكيميائي μ لليغاند 1 أكبر من الكمون الكيميائي لكل من الليغاند 2-3-4-5 حيث: ($\mu_{Lig1} > \mu_{Lig4} > \mu_{Lig3} > \mu_{Lig2} > \mu_{Lig5}$)، إذا فانتقال الشحنات يكون بنسبة أكثر في الليغاند 1. كما نلاحظ أيضا أن مؤشر النيكليوفيلية N لليغاند 4 أكثر من مؤشر النيكليوفيلية لباقي الليغاند حيث ($N_{Lig4} > N_{Lig3} > N_{Lig2} > N_{Lig5} > N_{Lig1}$) ومنه فالليغاند 4 هو المركب الأكثر الذي سيتفاعل كمركب نيكليوفيلي، بالإضافة إلى أن مؤشر الإلكتروليفيلية ω لليغاند 1 أكبر من مؤشر الإلكتروليفيلية لباقي الليغاند حيث: ($\omega_{Lig1} > \omega_{Lig5} > \omega_{Lig2} > \omega_{Lig3} > \omega_{Lig4}$) إذ فالليغاند 1 هو المركب الأكثر الذي سيتفاعل كمركب إلكتروفيلي .

2. دراسة نمذجة رسو الجزيئات في الإنزيم:

أصبحت عملية الرسو الجزيئي أداة هامة بشكل متزايد لاكتشاف الأدوية، وهي تقنية حاسوبية تعمل على التنبؤ بكيفية ارتباط الليغاند (دواء أو مثبط إنزيم) مع الإنزيم الهدف الخاص بالمرض في موقع ارتباط محدد، والهدف منه هو تحديد أفضل توجيه لليغاند وأفضل تناسق بينه وبين الإنزيم الهدف.

مثبطات الإنزيم: من العوامل التي تؤدي إلى إيقاف أي تثبيط فعالية الإنزيم إضافة مواد كيميائية تدعى المثبطات. وذلك عن طريق تأثيرها على النظام الإنزيمي والإنزيم. ويمكننا بذلك التعرف على آلية عمل الإنزيم والتعرف على الوظيفة الموجودة في موقعه الفعال من خلال دراسة التثبيط. [40]

في بحثنا هذا تم دراسة الرسو الجزيئي لجزيئات مستخلصة من نبتة العطرشة لتثبيط إنزيمات خاصة بسرطان الثدي وسرطان البروستات بواسطة برنامج موي Molecular operating environment (MOE) كبرنامج للنمذجة [41]، حيث يتميز بتقديمه دراسة متكاملة للتنبؤ بتجاذبات بروتين_ليغاند.

1.2. تحضير الإنزيمين:

الإنزيم الخاص بسرطان البروستات: إنزيم 5- ألفا-ريدوكتاز (SRD5A1_7C83).

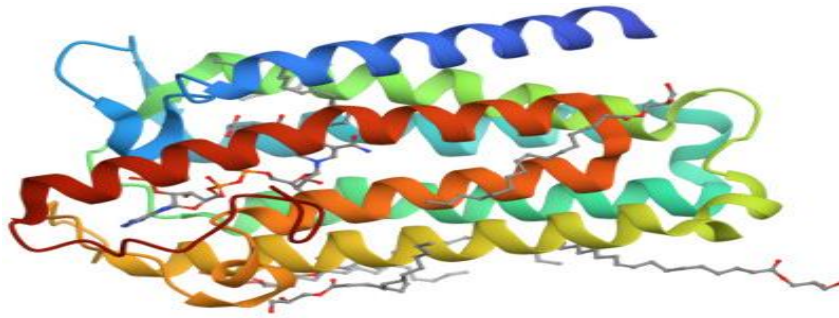
الإنزيم الخاص بسرطان الثدي: إنزيم بوليميراز (8C1N) وهو مشترك مع العديد من السرطانات.

1. تم استخراج التركيب الثلاثي الأبعاد للإنزيمين من بنك البروتينات (PDB) [42].

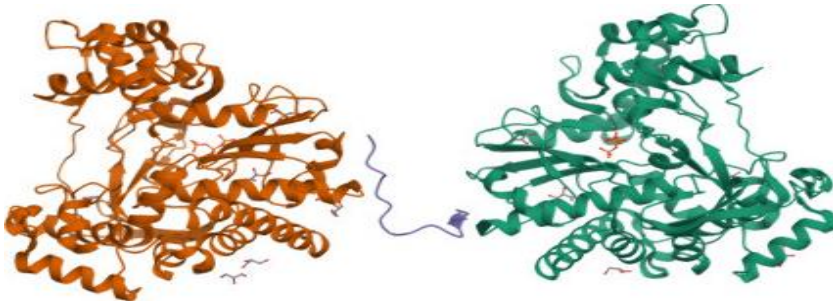
والحصول على التركيب ثلاثي الأبعاد للإنزيم 7C83 عن طريق حيود الأشعة السينية بدقة 2.00 وقيمة R الحرة (0.233) وقيمة R للعمل (0.193) وقيمة R للملاحظة (0.197).

وتم الحصول على التركيب ثلاثي الأبعاد للإنزيم 8C1N عن طريق حيود الأشعة السينية بدقة Å1.70 وقيمة R الحرة (0.238) وقيمة R للعمل (0.220) وقيمة R للملاحظة (0.221).

2. تصحيح وتبسيط هيكل الإنزيمين لجعل استخدامهم أسهل أثناء الرسو الجزيئي وبالنسبة للإنزيم 8C1N الذي يتكون من جزئين قمنا بأخذ الجزء الأول فقط.



الشكل 15: التركيب الثلاثي الأبعاد 3D للإنزيم 7C83.



الشكل 16: التركيب الثلاثي الأبعاد 3D للإنزيم 8C1N.

يحتوي إنزيم 7C83 على 4 أنواع من الجزيئات، وبه 2298 ذرة، ولا يوجد به هيدروجين أو ديوتيريوم. والجدول التالي يلخص معلومات مستخرجة من قاعدة البيانات PDB.

الجدول 04: التركيب الذري لإنزيم 7C83.

الجزيئات	السلسلة	بقايا الأحماض الأمينية	عدد الذرات	
البروتين	A	251	المجموع كربون 1338 أزوت 354 أكسجين 312 كبريت 4	
NDP	A	1	المجموع كربون 21 أزوت 7 أكسجين 17 فوسفور 3	
OLC	A	1	المجموع كربون 21 أكسجين 4	
	A	1	المجموع كربون 21 أكسجين 4	
	A	1	المجموع كربون 17 أكسجين 4	
	A	1	المجموع كربون 21 أكسجين 4	
	A	1	المجموع كربون 9	
	A	1	المجموع كربون 9	
	A	1	المجموع كربون 21 أكسجين 4	
	A	1	المجموع كربون 9 أكسجين 4	
	الماء	A	90	المجموع الأكسجين 90

أما بالنسبة لإنزيم 8C1N يحتوي على 6 أنواع من الجزيئات، حيث يتكون من 8308 ذرة، ولا يوجد به هيدروجين أو ديوتيريوم.

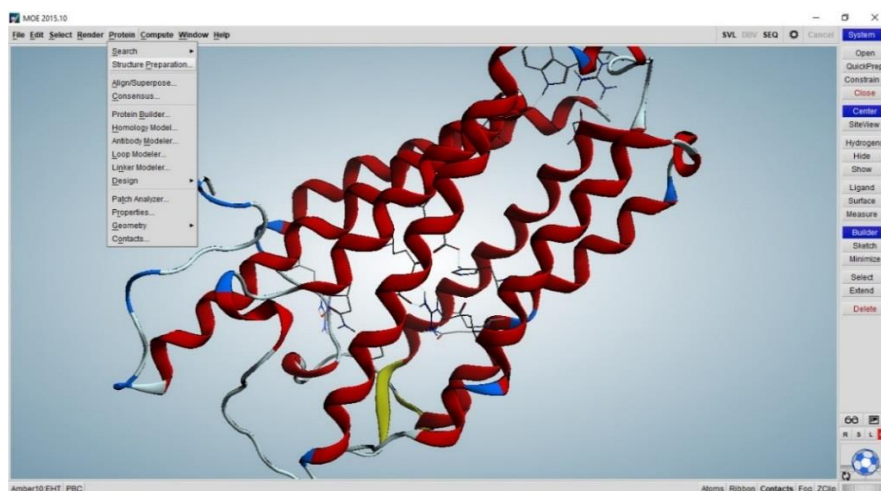
الجدول 05: التركيب الذري لإنزيم 8C1N.

عدد الذرات	بقايا الأحماض الأمينية	السلسلة	الجزئيات
المجموع كبرون أزوت أكسجين فوسفور 3764 2390 654 699 21	474	A	بروتين 3D-POL
المجموع كبرون أزوت أكسجين فوسفور 3709 2358 642 688 21	469	B	
المجموع كبرون أزوت أكسجين 137 86 31 20	17	C	بروتين 3B-1
المجموع كبرون فوسفور 13 10 3	1	A	3PO
المجموع كبرون فوسفور 13 10 3	1	B	
المجموع كبرون أكسجين 6 3 3	1	A	GOL
المجموع كبرون أكسجين 6 3 3	1	A	
المجموع كبرون أكسجين 6 3 3	1	A	
المجموع كبرون أكسجين 6 3 3	1	A	
المجموع كبرون أكسجين 6 3 3	1	B	
المجموع كبرون أكسجين 6 3 3	1	B	
المجموع كبرون أكسجين 6 3 3	1	B	
المجموع كبرون أكسجين 6 3 3	1	B	
المجموع كبرون أكسجين 6 3 3	1	B	

			B	
	المجموع 6	كربون 3	أكسجين 3	
	1	المجموع 4	كربون 2	أكسجين 2
	1	المجموع 4	كربون 2	أكسجين 2
		المجموع 280	أكسجين 280	الماء
		المجموع 313	أكسجين 313	
		المجموع 5	أكسجين 5	

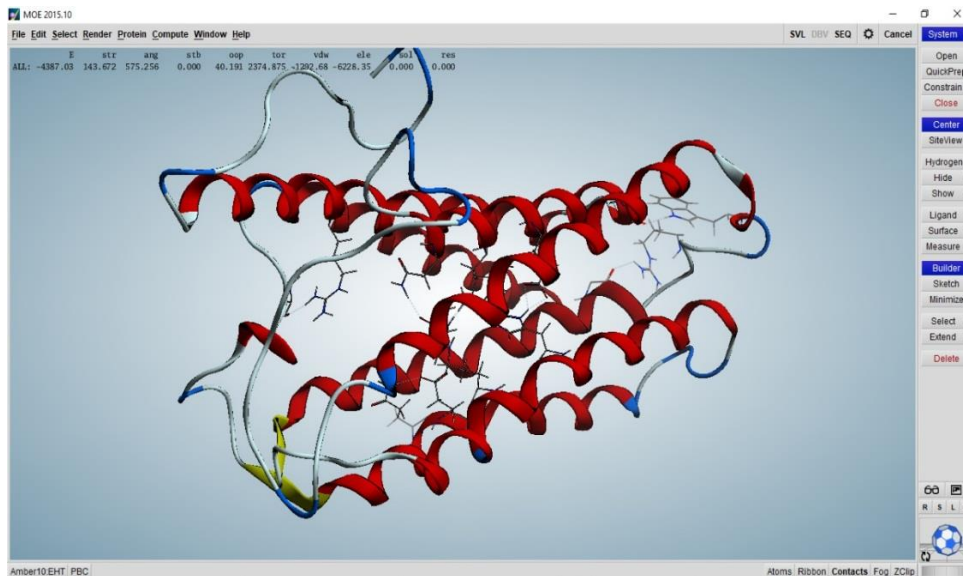
2.2. تهئية الإنزيم:

1.2.2. نزع الماء وإضافة الهيدروجينات: بعد فتح ملف الإنزيم 7C83 على برنامج MOE، نقوم بإضافة الهيدروجينات له مع تصحيح بنيته.



الشكل 17: نافذة إضافة الهيدروجينات في برنامج MOE.

2.2.2. تقليل الطاقة الكامنة للإنزيم: تعد هذه التقنية أداة فعالة لتحسين بنية الإنزيم وفهم وظائفه وتحسين بنيته وتحديد شكله المستقر. لقد تم استخدام حقل (Amber10) في هذه التقنية وقيمة تحسين بروتين 7C83 تعطى: $E_{Opt} = -4387.03 \text{ Kcal/mol}$.



الشكل 18: نافذة تقليل الكامنة في برنامج MOE.

نفس الخطوات تم تطبيقها على الإنزيم 8C1N وقيمة التحسين له تساوي:

$$E_{Opt} = -8535.85 \text{ Kcal/mol}$$

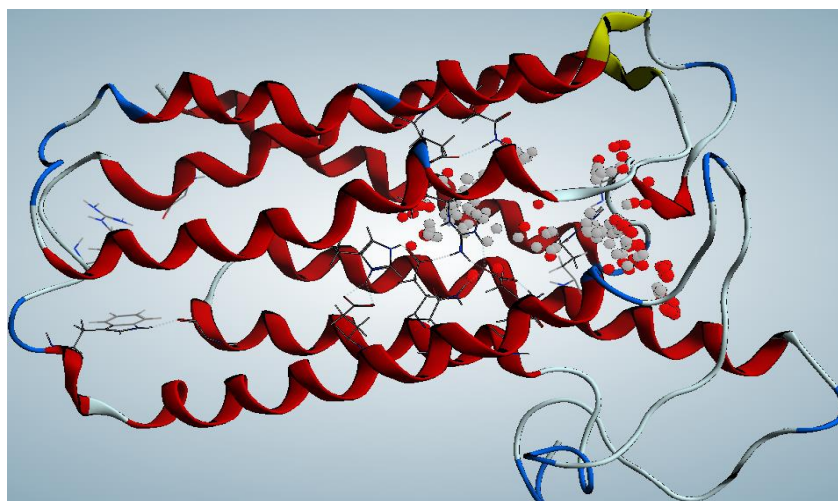
3.2. اكتشاف الفجوات النشطة في الإنزيم:

يحتوي الإنزيم على سطحه العديد من الفجوات التي تسمح بارتباط الليغاند به، ويعتبر تحديد هذه الفجوات النشطة فيه عامل أساسي للتنبؤ بمواقع ارتباط الجزيئات به من أجل تفسير وظيفة الإنزيم وآلية التجاذبات وتحديد الفجوات النشطة ومواقع الارتباط بشكل صحيح، ويعتبر شرط مسبق لاقتران الإنزيم مع الليغاند والفرز الافتراضي عالي التردد لتحديد الأدوية المسندة للهيكل.

- تم اكتشاف 11 فجوة في الإنزيم 7C83 باستخدام برنامج MOE من خلال تقنية البحث الأعمى التي تعمل على استخراج الفجوات المناسبة ومن خلاله تم اختيار الفجوة الأولى:

الجدول 06: الأحماض الأمينية الخاصة بالموقع النشط للإنزيم 7C83.

Cavité	Taille	Hyd	Residus
1	186	68	1:(PHE17 LEU25 ALA30 TYR32 GLY33 ARG34 HIS35 THR46 TRP50 GLN53 GLU54 TYR87 ARG90 PHE94 MET98 ARG99 VAL100 ALA102 THR105 THR109 LEU112 ALA113 PHE116 ASN117 ASN159 ASP163 LEU166 ARG167 ARG168 LEU169 ARG170 ARG176 TYR177 GLU178 ASN192 TYR193 GLU196 TRP200 PHE215 PHE218 THR219 ASN222 LEU223 ARG226 HIS230 TYR234)

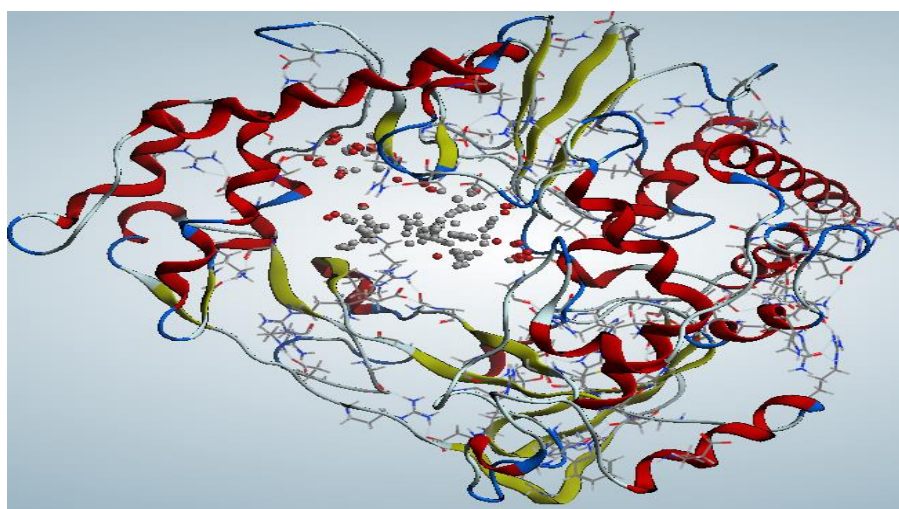


الشكل 19: الفجوة الخاصة بالإنزيم 7C83

- اكتشاف 25 فجوة في الإنزيم 8C1N، وتم اختيار الفجوة الأولى اعتمادا على تقنية البحث الأعمى أيضا.

الجدول 07: الأحماض الأمينية الخاصة بالموقع النشط للإنزيم 8C1N .

Cavité	Taille	Hyd	Residus
1	155	32	1:(PHE34 GLU166 ILE167 ARG168 PRO169 LYS172 LYS177 ARG179 VAL239 ASP240 TYR241 SER242 ALA243 PHE244 ASP245 ASP339 THR365 ALA367 LYS369 LEU386 LYS387 ARG388 MET403 LYS406 THR407 LEU408 ALA41)

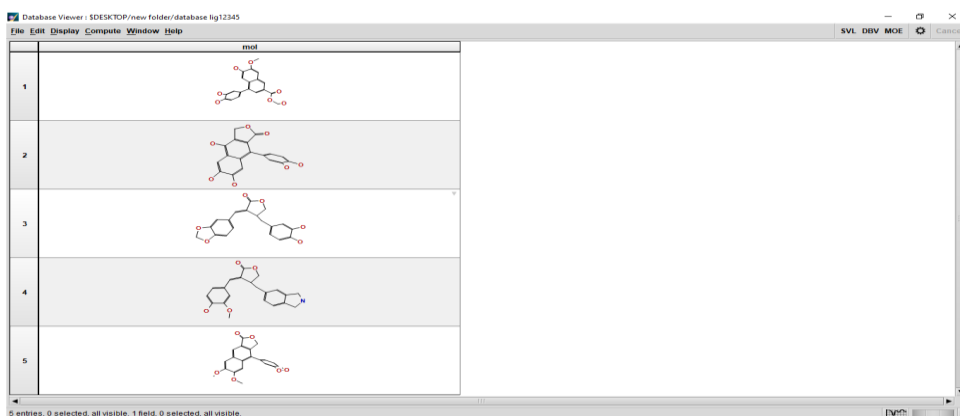


الشكل 20: الفجوة الخاصة للإنزيم 8C1N .

4.2. رسو الليغاندات في الإنزيمين:

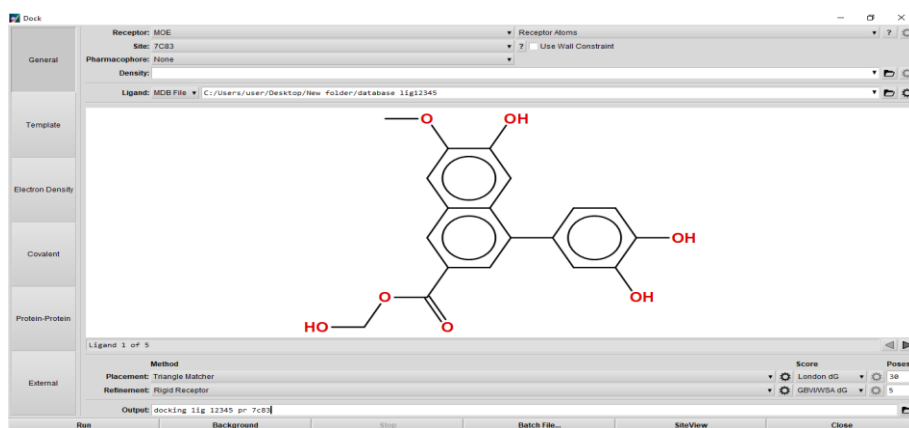
1.4.2. رسو الليغاندات في الإنزيم 7C83:

بعد تهيئة الإنزيم نقوم بفتح الليغاندات في برنامج أفوقادروا، ونعمل على تشكيل قاعدة بيانات في برنامج MOE تحتوي على الليغاندات الخمسة المذكورة سابقا.



الشكل 21: نافذة قاعدة بيانات الليغاندات الخمس.

ثم نقوم بعملية رسو الليغاندات مع الإنزيمات وذلك بفتح النافذة Docking.



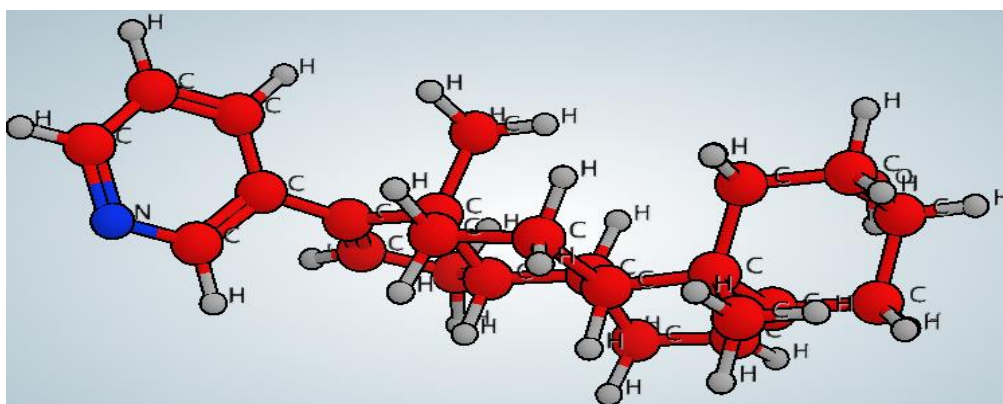
الشكل 22: نافذة إنجاز الرسو الجزيئي.

بعدها نتحصل على 25 تشكيلة أي أفضل 5 تشكيلات لكل ليغاند يمكن فيها التجاذب مع الإنزيم وتم اختيار المواقع التالية:

الجدول 08: نتائج الرسو الجزيئي لتثبيط إنزيم 7C83.

Ligands	Score	Rmsd	E_Conf	E_Place	E_Score1	E_Reffine	E_Score2
1	-6.569	1.666	1.666	-39.085	-8.565	-21.090	-6.569
2	-5.792	1.559	61.193	-78.662	-14.088	-18.332	-5.792
3	-6.254	1.575	94.471	-61.605	-11.997	-18.642	-6.254
4	-6.824	1.456	39.266	-42.551	-9.636	-14.575	-6.824
5	-6.782	1.883	81.824	-48.478	-9.429	-25.110	-6.782

الليغاند المرجعي:



الشكل 23: التركيب الثلاثي الأبعاد لليغاند المرجعي.

بعد نمذجة الليغاند المرجعي مع الإنزيم 7C83 تم الحصول على النتائج التالية:

الجدول 09: نتائج الرسو الجزيئي لليغاند المرجعي لتثبيط الإنزيم 7C83.

	Score	Rmsd	E_Conf	E_Place	E_Score1	E_Reflin	E_Score2
Ligand reference	-5.163	1.138	68.656	-41.305	-7.163	8.084	-5.163

بمقارنة طاقة score لليغاندات الخمس مع طاقة score لليغاند المرجعي نلاحظ أن جميع الليغاندات طاقتها أدنى من طاقة المرجع وبالتالي فهم أكثر استقراراً منه خاصة الليغاند 4 الذي يملك أدنى قيمة للطاقة والتي تقدر -6.824 Kcal/mol وهذا يعني أنه الليغاند الأكثر استقراراً بين الليغاندات الخمس. وقيم الطاقة لليغاندات متقاربة .

قيم Rmsd لليغاندات الخمس جيدة فهي لم تتجاوز 2 \AA وخاصة قيمة Rmsd لليغاند 4 الذي يمتلك أقل قيمة.

2.4.2. رسو الليغاندات في الإنزيم 8C1N:

باتباع نفس الخطوات مع الإنزيم 8C1N نتحصل على النتائج التالية:

الجدول 10: نتائج الرسو الجزيئي لتثبيت الإنزيم 8C1N .

Ligands	Score	Rmsd	E_Conf	E_Place	E_Score	E_Reflin	E_Score2
1	-6.113	1.615	44.455	-64.331	-9.835	-35.287	-6.113
2	-6.012	1.880	14.497	-59.932	-8.922	-24.768	-6.012
3	-6.018	3.114	15.269	-30.261	-8.379	-33.493	-6.018
4	-6.059	2.554	27.284	-37.376	-8.176	-34.868	-6.059
5	-6.414	1.791	40.621	-48.804	-9.499	-37.568	-6.414

الليغاند المرجعي:

تم اختيار نفس الليغاند المرجعي المذكور سابقا وبعد نمذجته مع الإنزيم 8C1N تحصلنا على النتائج الملخصة في الجدول التالي:

الجدول 11: نتائج الرسو الجزيئي لليغاند المرجعي لتثبيت الإنزيم 8C1N.

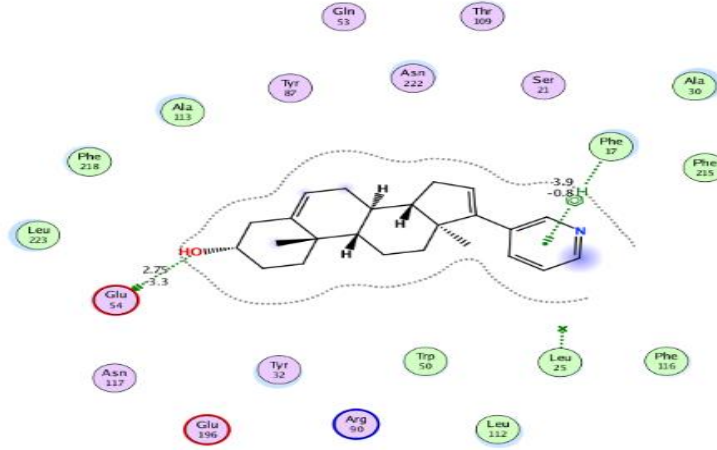
	Score	Rmsd	E_Conf	E_Place	E_Score1	E_Reflin	E_Score2
Ligand reference	-5.957	1.904	39.770	-11.850	-6.615	-25.276	-5.957

بمقارنة طاقة Score أيضا لليغاند المرجعي مع طاقة Score لليغاندات الخمس، نلاحظ أنهم أدنى طاقة منه وبالتالي أكثر استقرار من وخاصة لليغاند 5 الذي يمتلك أدنى قيمة للطاقة بقيمة تقرب: 6.414 Kcal/mol -وبعدها يليه الليغاند الأول، وأيضا النتائج هنا متقاربة .

قيم Rmsd لليغاند 1,2,5، جيدة، فهي لم تتجاوز القيمة 2 \AA حتى أنها أقل قيمة من الليغاند المرجعي، أما بالنسبة لليغاند 3 و 4 فبما أن قيمة Rmsd لهما أقل من القيمة 3.5 \AA فهي تعتبر مقبولة.

5.2. دراسة تجاذبات الإنزيم مع الليغاندات:

1.5.2. دراسة تجاذبات الليغاند المرجعي مع الإنزيم 7C83:



الشكل 24: خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 7C83 والليغاند المرجعي.

شكل الليغاند المرجعي رابطتين هيدروجيتين، الأولى مع الحمض الأميني الحمضي (Glu54) الذي منحت فيها الوظيفة OH هيدروجينا إلى الحمض. والثانية مع الحمض الأميني الدهني (Phe17) منحت فيها حلقة البيريدين هيدروجينا إلى حلقة الحمض، وأيضا شكل معه رابطة إلكتروستاتيكية. وشكل روابط إلكتروستاتيكية مع الأحماض الأمينية الدهنية (Ala113) (Phe218) (Leu223) (Leu112) (Ala30). ومع الأحماض الأمينية القطبية (Tyr32) (Asn222).

بمقارنة طاقة score لليغاند المرجعي مع مجموع طاقة الروابط الهيدروجينية له لاحظنا أن الفعل الهيدروجيني غالب في هذا الليغاند.

الرابطة الثانية بين الوظيفة OH المرتبطة في الكربون والحمض الأميني الحمضي (Asp163)، منح فيها OH هيدروجينا للحمض. طول الرابطة 3.06 Å وطاقتها تقدر ب -3.4 Kcal/mol .

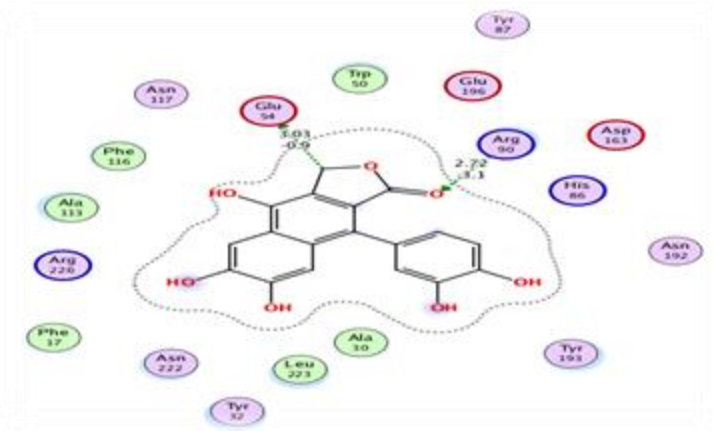
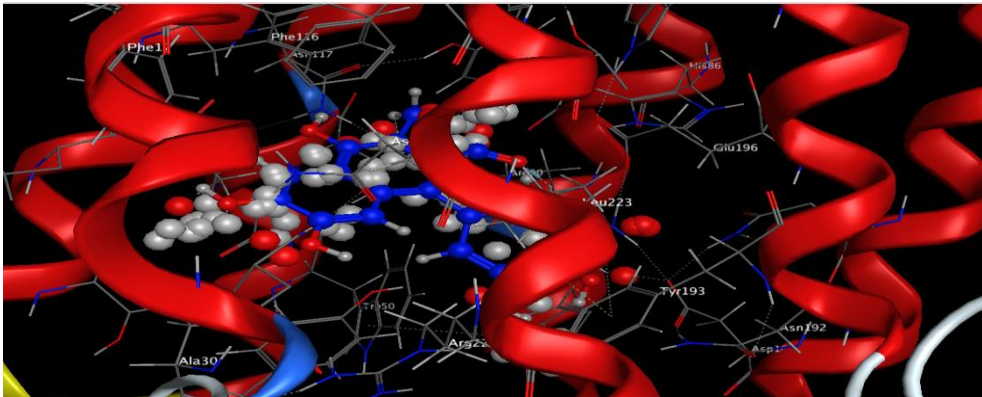
الرابطة الثالثة بين الوظيفة OH الموجودة في حلقة الكاتيول والحمض الأميني الدهني (Trp200) منح فيها OH هيدروجينا إلى حلقة الحمض. طول الرابطة 4.4 Å وطاقاتها تقدر ب -0.8 Kcal/mol وشكل أيضا روابط إلكتروستاتيكية مع الأحماض الأمينية التالية:

الأحماض الأمينية الدهنية (Phe17)، (Phe218)، (Ala113)، (Trp50)، (Leu223)، (Ala30)، (Phe116) والأحماض الأمينية القطبية (Asn222)، (Tyr193)، (Thr109) والحمض الأميني القاعدي (Arg90).

أما الفعل الهيدروجيني فهو الفعل الغالب في هذا الليغاند.

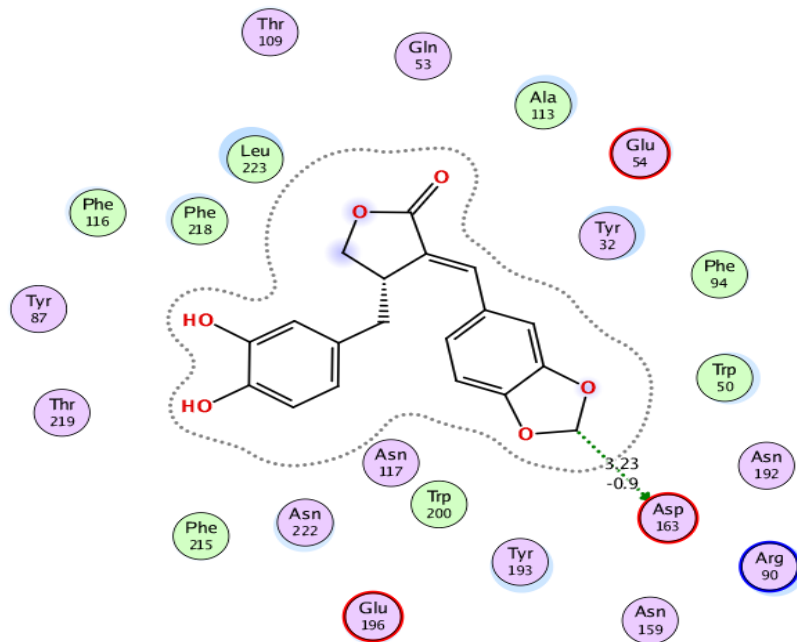
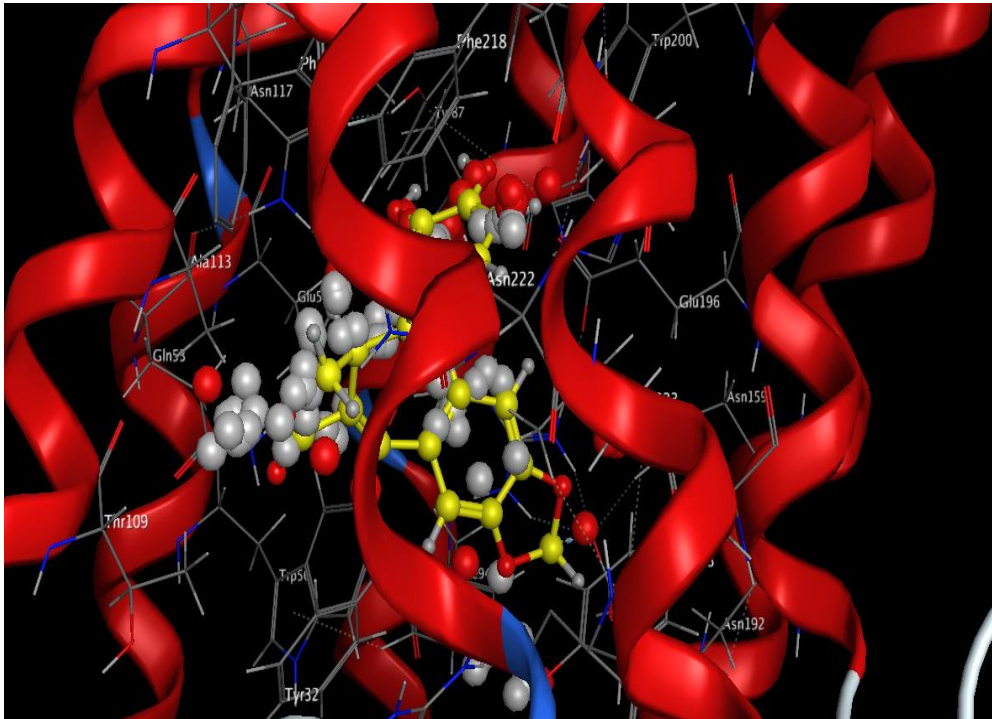
تم تعميم هذه الدراسة على باقي الليغاندات التالية:

الليغاند 2 :



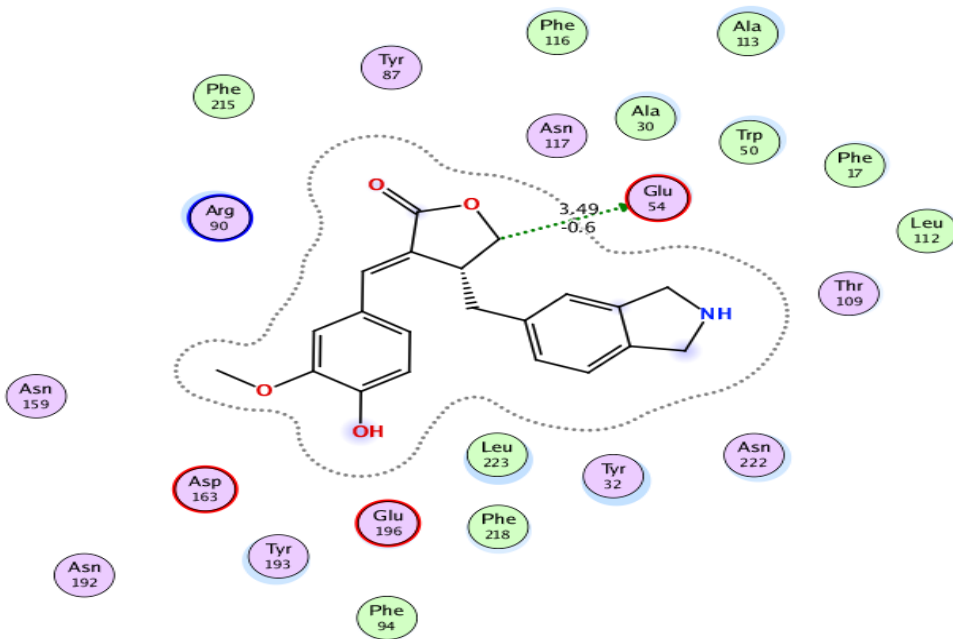
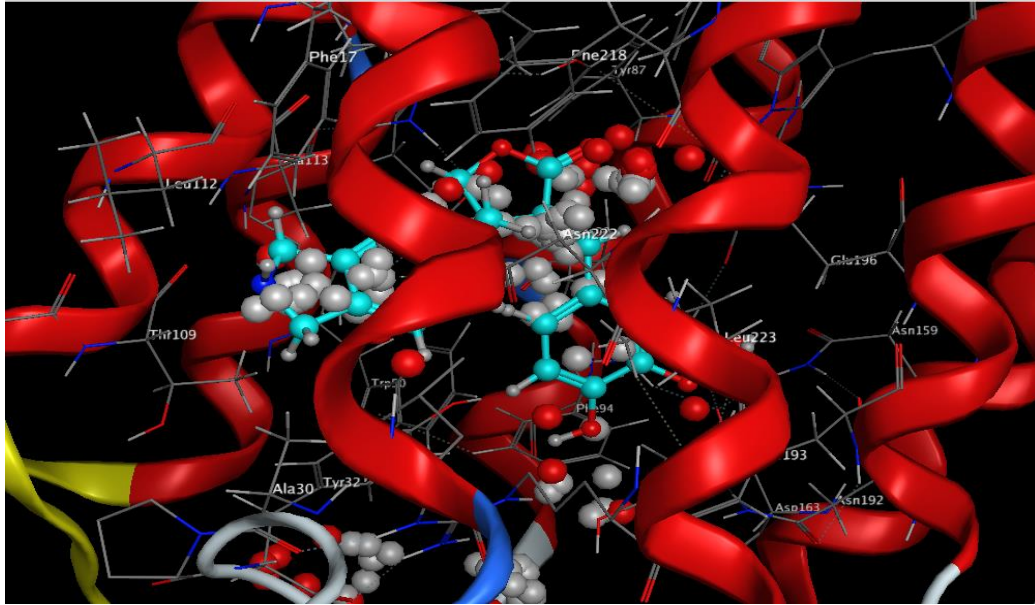
الشكل 26: خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 7C83 والليغاند 2.

الليغاند 3:



الشكل 27: خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 7C83 و الليغاند 3.

الليغاند 4:



الشكل 28: خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 7C83 والليغاند 4.

مناقشة النتائج:

أظهرت الدراسة وبالمقارنة مع الليغاند المرجعي أن جميع الليغاندات الخمس تتفاعل مع الموقع النشط للإنزيم 7C83 والذي يضم الأحماض الأمينية المفتاحية التالية : (Phe17)، (Glu54)، (Tyr32)، (Leu223)، (Ala113)، (Asn222)، (Ala30).

تراوحت المسافات بين كل ليغاند أو جزئي مع موقع الارتباط للإنزيم 7C83 ما بين القيمتين 2.72\AA و 4.4\AA .

الليغاندات الخمس و الليغاند المرجعي يرتبطان بروابط هيدروجينية وإلكتروستاتيكية مع الأحماض الأمينية المفتاحية.

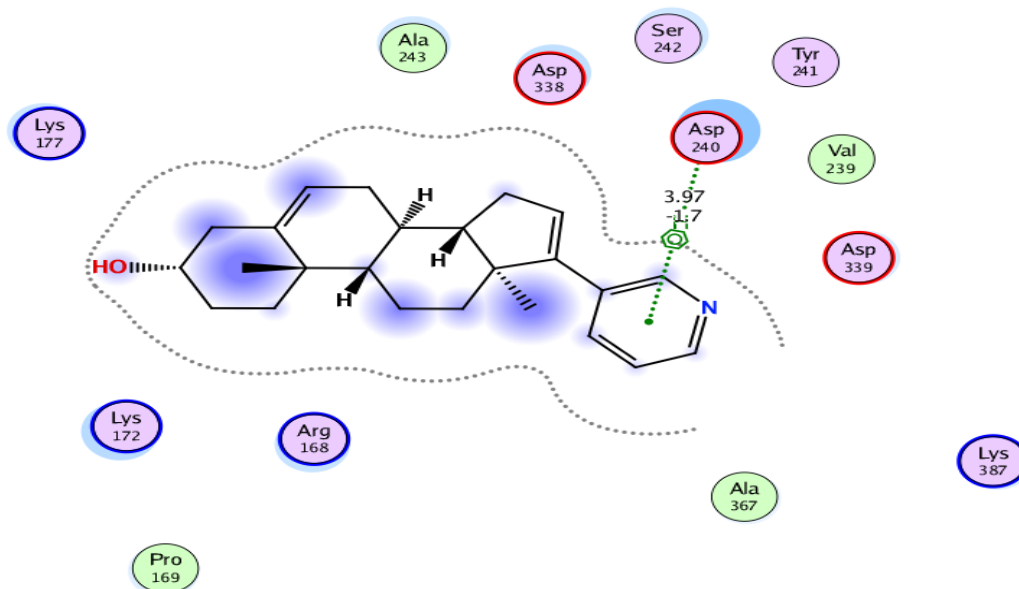
وفقا للدراسات تعتبر الروابط التي تكون مسافتها تتراوح بين 2.5\AA و 3.1\AA روابط قوية، بينما تعتبر تلك التي مسافتها تتراوح بين 3.1\AA و 3.55\AA روابط متوسطة الشدة، أما التي مسافتها أكبر من 3.55\AA فتعتبر روابط ضعيفة.

انطلاقا من هذه الدراسة تم استنتاج ما يلي:

شكل الليغاند 1 أكبر عدد من الروابط الهيدروجينية بحاصل 3 روابط، رابطتين قويتين ورابطة ضعيفة. وشكل الليغاند 2 رابطتين قويتين، أما الليغاند 3 و 5 رابطة وحيدة متوسطة الشدة. والليغاند 4 شكل رابطة ضعيفة.

وانطلاقا من مقارنة طاقة score لليغاندات مع طاقة الروابط الهيدروجينية لها لاحظنا الآتي: أن الليغاند 1 والليغاند 2 يغلب فيهما الفعل الهيدروجيني، وهذا يعني أنهما الأكثر استقرارا بعد الارتباط مع الموقع النشط لهذا الإنزيم. أما في الليغاند 3 و 4 و 5 يغلب فيهما الفعل الإلكتروني.

3.5.2. دراسة تجاذب الليغاند المرجعي مع البروتين 8C1N :



الشكل 30: خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 8C1N والليغاند المرجعي.

الليغاند المرجعي يشكل رابطة هيدروجينية وحيدة طولها 3.97 Å وطاقتها تقدر بالقيمة $-1.7Kcal/mol$ مع الحمض الأميني الحمضي (Asp240) الذي استقبل هيدروجينا من حلقة البيريدين (pyridine) ورابطة إلكتروستاتيكية.

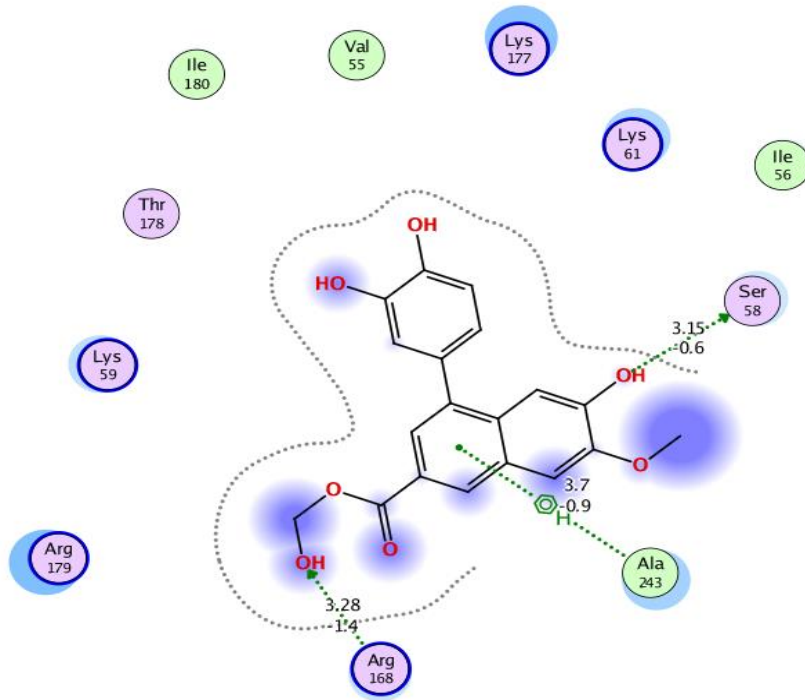
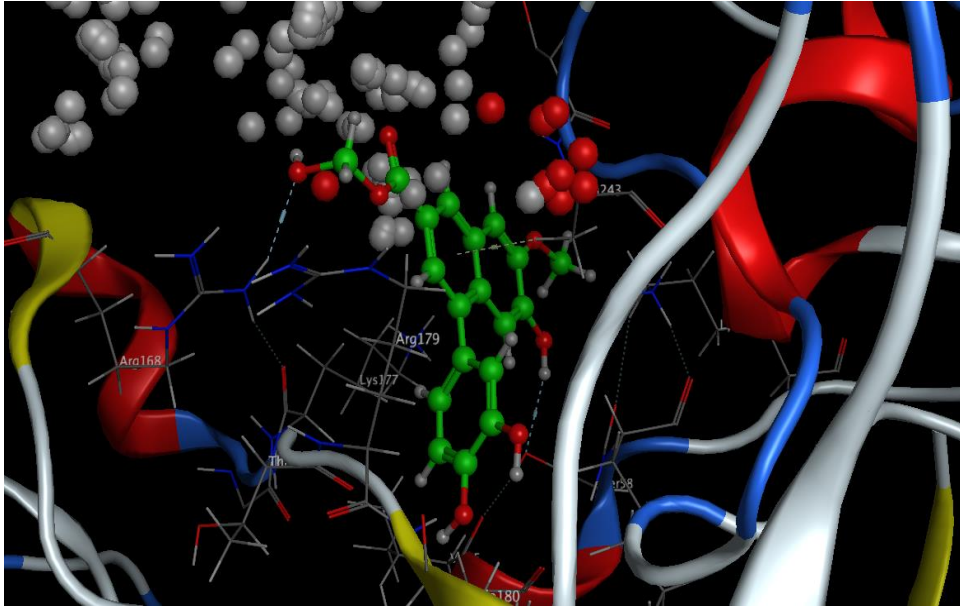
وشكل روابط إلكتروستاتيكية مع الأحماض التالية: الحمض الأميني القطبي (Ser242)، الحمض الأميني الحمضي (Asp338)، الحمض الأميني الدهني (Ala243)، الأحماض الأمينية القاعدية (Arg168)، (Lys177)، (Lys172)، (Lys387).

بمقارنة طاقة Score للليغاند المرجعي مع طاقة الروابط الهيدروجينية لاحظنا أن الفعل الغالب هو الفعل الإلكتروني.

تم تعميم هذه الدراسة على جميع الليغاندات التالية:

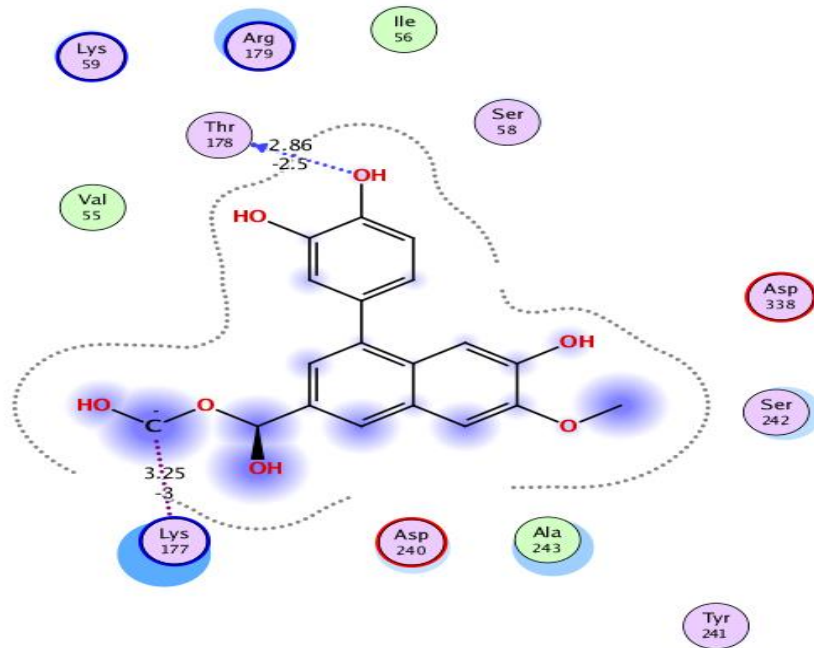
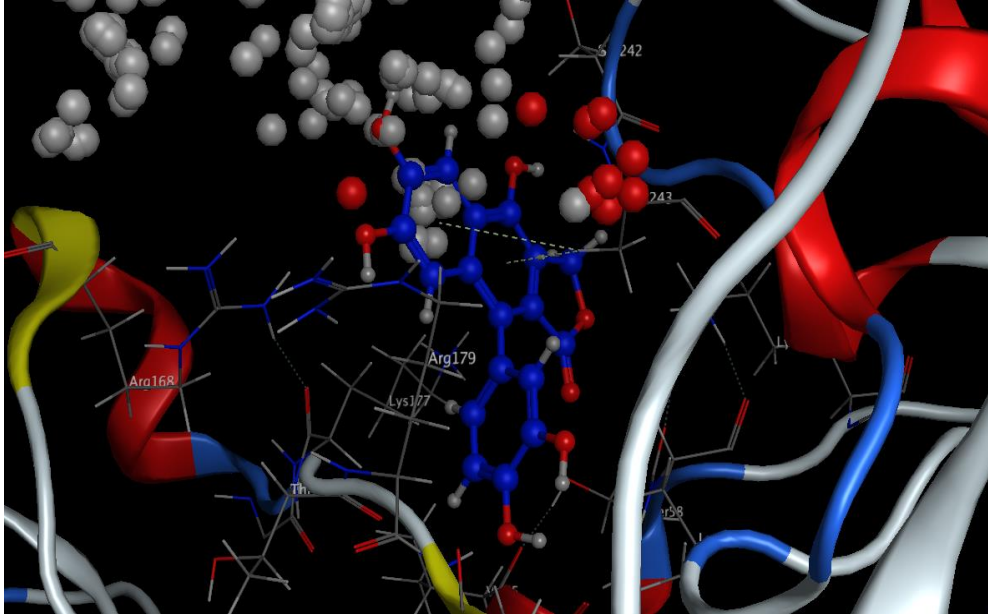
4.5.2. دراسة تجاذبات الليغاندات مع الإنزيم 8C1N :

الليغاند 1:



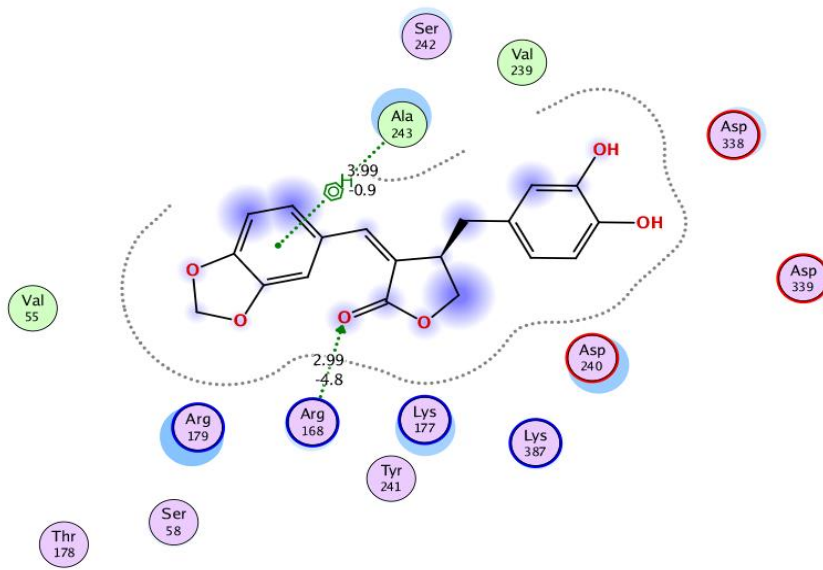
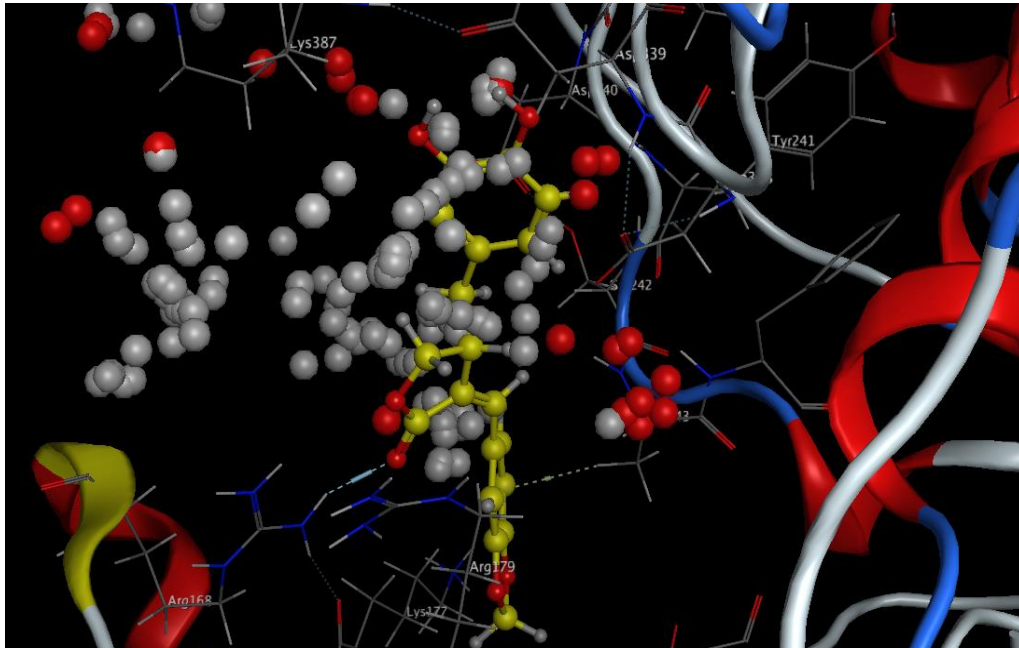
الشكل 31: خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 8C1N والليغاند 1.

الليغاند 2 :



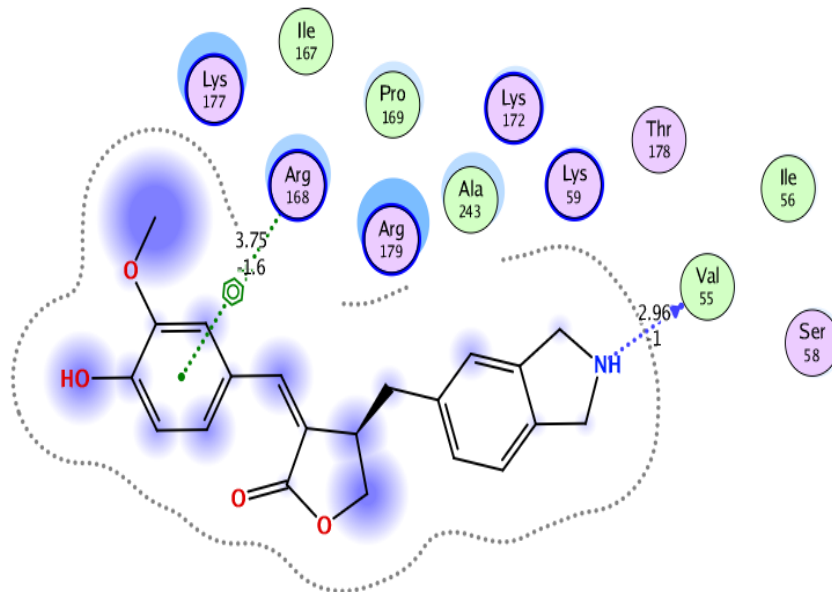
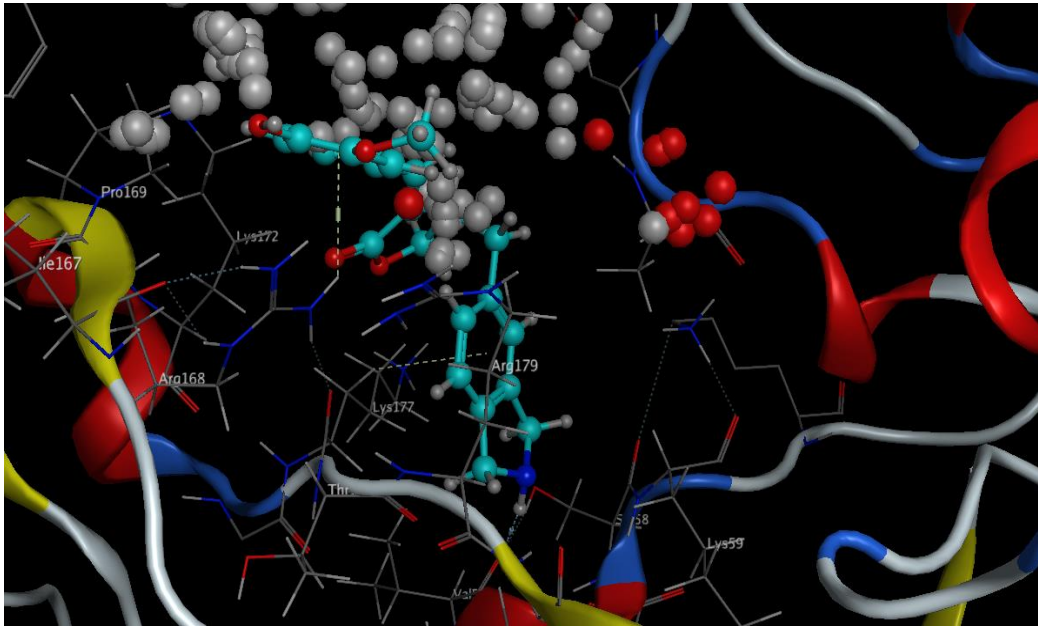
الشكل 32: خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 8C1N والليغاند 2.

الليغاند 3 :



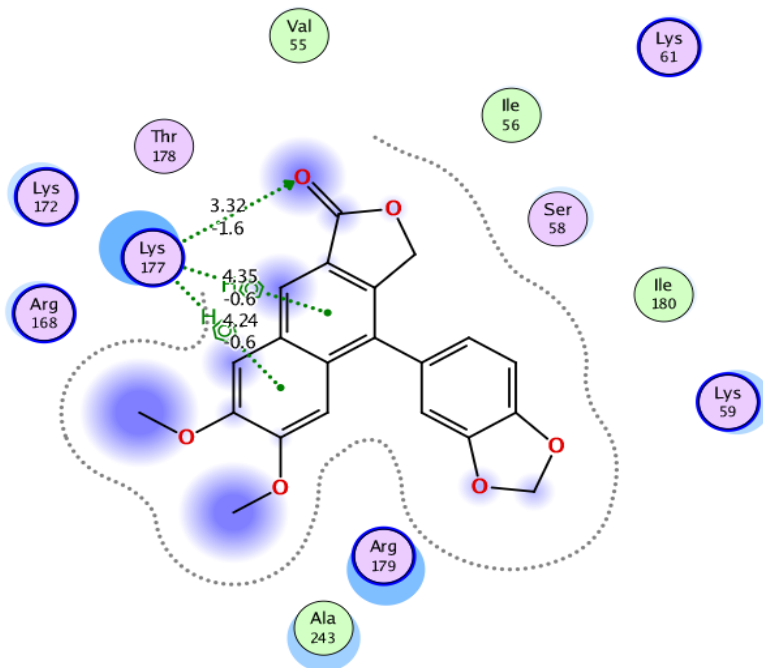
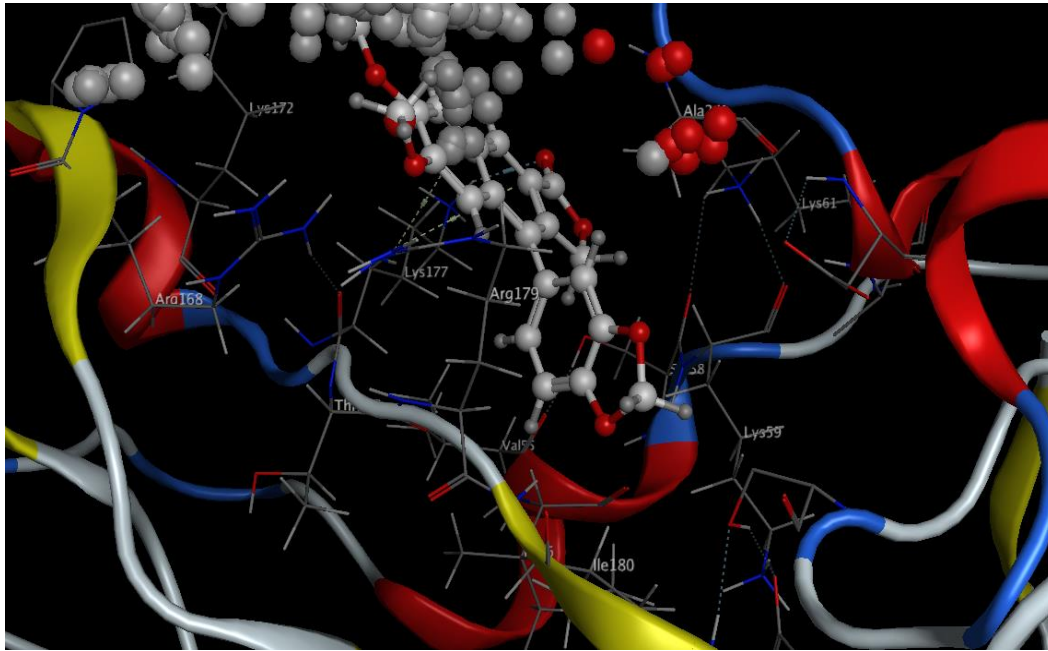
الشكل 33: خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 8C1N والليغاند 3.

الليغاند 4:



الشكل 34: خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 8C1N والليغاند 4.

الليغاند 5 :



الشكل 35: خريطة التجاذبات بين المواقع النشطة للإنزيم 8C1N والليغاند 5.

مناقشة النتائج:

انطلاقاً من دراسة التجاذبات الواقعة بين الليغاندات الخمس والإنزيم 8C1N، وبالمقارنة مع الليغاند المرجعي تبين أيضاً أن جميع الليغاندات تتفاعل مع الموقع النشط للإنزيم الذي يحتوي على الأحماض الأمينية المفتاحية التالية: (Lys177)، (Ala243)، (Arg168)، (Ser242)، (Asp338). تتراوح المسافات بين كل ليغاند ومواقع الارتباط في الإنزيم 8C1N بين المسافتين 2.86 \AA و 4.3 \AA . تشكل الليغاندات والليغاند المرجعي روابط هيدروجينية وروابط إلكتروستاتيكية مع نفس الأحماض الأمينية المفتاحية.

الليغاند 1 و الليغاند 5 يمتلكان أكبر عدد من الروابط الهيدروجينية بحاصل 3 روابط حيث يكتسب الليغاند 1 ثلاث روابط متوسطة أما الليغاند 5 فقد شكل رابطة وحيدة متوسطة و رابطتين ضعيفتين. يشكل الليغاند 3 و 4 يشكلان رابطتان أحدهما قوية والأخرى ضعيفة الشدة. أما الليغاند 2 فيملك رابطة قوية ورابطة متوسطة.

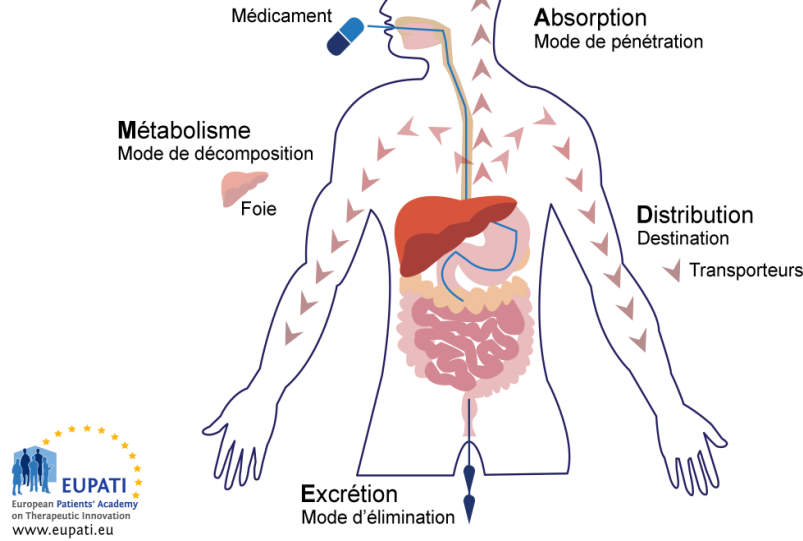
الليغاند 1 و 3 و 4 و 5 يغلب فيهم الفعل الإلكترونيستاتيكي. أما الليغاند 2 يغلب فيه الفعل الهيدروجيني.

3. الحركة الدوائية:

تهدف دراسة الحركة الدوائية (pharmacocinétiques) إلى فهم مسار الدواء داخل الجسم، بدءاً من دخوله حتى خروجه. تعد هذه المعلومات ضرورية لاختيار أفضل طريقة لإعطاء الدواء وتحديد الجرعة المناسبة لكل مريض [43]. حيث يمر الدواء بأربع مراحل رئيسية خلال رحلته داخل الجسم ADME: الامتصاص (A)، التوزيع (D)، عملية التمثيل الغذائي (M)، الإخراج أو التخلص (E)، بالإضافة إلى دراسة مسار الدواء يجب أن يخضع أي دواء لاختبارات السمية (Toxicité) للتأكد من سلامته، حيث تشمل هذه الاختبارات تقييم تأثير الدواء على مختلف أعضاء وأجهزة الجسم.

Pharmacocinétique

Les principes ADME



الشكل 36: رحلة الدواء داخل الجسم.

1.3.1 معنى ADMET:

1.1.3.1 امتصاص الدواء: هي أول خطوة يمر بها الدواء بعد تناوله، حيث ينتقل من موقع الإعطاء (مثل الفم أو الوريد) إلى مجرى الدم. خصائص الدواء وطريقة إعطائه تؤثران على البيوضيائية الكلية للمركب [44].

حيث تعتمد سرعة امتصاص الدواء على العديد من العوامل من بينها: الخصائص الفيزيوكيميائية، شكل الدواء، العوامل الفسيولوجية... [45]

2.1.3.1 التوزيع: بعد امتصاص الدواء في مجرى الدم، يبدأ رحلته عبر الجسم. يطلق على عملية انتقال الدواء من مكان إلى آخر داخل الجسم اسم التوزيع، حيث تنتشر جزيئات الدواء من مجرى الدم إلى السائل بين الخلايا ثم إلى داخل الخلايا نفسها. يعتمد توزيع الدواء على العديد من العوامل أهمها الارتباط بالبروتينات، يرتبط بعض الدواء ببروتينات البلازما أو بروتينات الأنسجة مما يحد من قدرته على الانتشار إلى الأنسجة [45].

3.1.3.1 التمثيل الغذائي: لا يبقى الدواء في الجسم دون تغيير، تقوم الانزيمات الموجودة في مختلف أعضاء الجسم وخاصة الكبد بتحويل الدواء إلى مواد أخرى. تصنف تفاعلات التمثيل الغذائي بشكل عام إلى نوعين رئيسيين. تفاعلات المرحلة الأولى تحدث فيها تغيرات في بنية الدواء، مثل

إضافة أو إزالة مجموعات وظيفية، وتفاعلات المرحلة الثانية يحدث فيها اقتران الدواء أو نواتج تحوله مع جزيئات أخرى مثل الأحماض الأمينية أو السكريات مما يجعلها أكثر قابلية للذوبان في الماء وأسهل للتخلص منها [45].

4.1.3. الإخراج أو التخلص: بعد أن يتم تحويل الدواء إلى نواتج، يتم استخراجها من الجسم

عبر مختلف الطرق كالبول، البراز، العرق... [44]

5.1.3. السمية: هي قدرة المادة على إلحاق الضرر بالكائن الحي، تعد أحد أهم العوامل التي

تؤخذ بعين الاعتبار عند تطوير الأدوية الجديدة، حيث تهدف دراسات السمية إلى تحديد الجرعات الآمنة للدواء، وتقييم المخاطر المحتملة لاستخدامه [46].

2.3. النتائج التجريبية:

تم حساب الحركة الدوائية ADME والسمية T، والخصائص الفيزيوكيميائية، وقواعد Druglikeness، عن طريق إدخال Smile لكل الليغاند 5 المعطاة في خادم ويب ADMETLAB2.0.

1.2.3. تقييم معايير ADMET الدوائية:

تؤكد العديد من الدراسات حقيقة جوهرية في رحلة اكتشاف الأدوية: فمرشح الدواء المثالي يجب أن يتمتع ليس فقط بنشاط عالٍ تجاه الهدف المقصود، بل أيضاً بخصائص ADMET متوافقة مع التطبيق البيولوجي. وحرصاً على تعزيز دراستنا، قمنا بتقييم بعض أهم المعايير الدوائية الحركية التي تحكم معايير ADMET (الامتصاص، والتوزيع، والإخراج، والسمية).

الإمتصاص (A):

إن امتصاص الدواء بسرعة وكفاءة في الدورة الدموية النظامية (الدم) يُعدّ عنصراً حاسماً لنجاحه، في بحثنا هذا تنبأنا ببعض معايير دوائية حركية ذات صلة بقدرة الدواء على الامتصاص أهمها Caco-2 وهي عبارة عن قدرة المركب على عبور حاجز الأمعاء الدقيقة. تم تجميع النتائج في الجدول 12.

الجدول 12: قيم Caco-2 لليغاندات.

5	4	3	2	1	اليغاند
-5.498	-5.834	-5.294	-6.089	-5.988	Caco-2

تحليل نتائج Caco-2:

أظهرت جميع الليغاند 5 قيم $Caco-2 > -5.15 \text{ m/s}$ مما تشير إلى امتصاص جيد، وهذا يعني سهولة عبور الدواء من الأمعاء إلى مجرى الدم.

التوزيع:

يعد تقييم خصائص توزيع الدواء عنصرا حاسما لتحديد فعاليته، فمن الضروري أن يصل الدواء بتركيز كاف إلى موقعه المستهدف دون أن ينحرف عن مساره أو يفقد تركيزها. قمنا بتقييم معيارين دوائيين حركيين هامين يرتبطان بتوزيع الدواء هما: PPB (الارتباط ببروتينات البلازما) و BBB (الحاجز الدموي الدماغي). تم تجميع النتائج في

الجدول 13: نتائج PPB% و BBB لليغاندات.

5	4	3	2	1	Ligand
97.15	69.10	92.85	86.45	88.17	%PPB
نعم	لا	لا	نعم	نعم	BBB

تحليل نتائج PPB:

اليغاند 5 له أكبر قيمة مما يشير على قدرته بالارتباط بشكل قوي ببروتينات البلازما، حيث يعد هذا الارتباط عنصرا أساسيا لضمان توزيع الدواء الفعال في أنسجة الجسم.

اليغاند 4 له أصغر قيمة معناه أن قدرته على الارتباط ببروتينات البلازما تكون ضعيفة.

بالنسبة لكل من الليغاند 1،2،3 لهم قيم جيدة أي لهم قدرة على الارتباط بشكل جيد ببروتينات البلازما.

تحليل نتائج BBB:

أشارت النتائج إلى أن الجزيئات 2،1 و5 أظهرت نتائج إيجابية، مما يدل على أنها مرشحة محتملة للعبور إلى الجهاز العصبي المركزي دون التسبب في أي آثار جانبية ضارة.

الاستخراج:

يعد التخلص الآمن للدواء المرشح شرطاً أساسياً لنجاحه. فمن الضروري أن يخرج الجسم الدواء بشكل فعال دون التسبب في أي ضرر. في هذا العمل قمنا بدراسة خصائص إفراز مجموعة من الأدوية المرشحة ركزنا على معيارين حركيين دوائيين رئيسيين هما: عمر نصف العمر ($T_{1/2}$) والتصفية (CL). الجدول التالي يلخص النتائج:

الجدول 14: قيم $T_{1/2}$ و CL لليغاندات.

الليغاند	1	2	3	4	5
$T_{1/2}$	0.141	0.203	0.235	0.092	0.016
CL	3.048	0.691	2.96	7.737	1.987

تحليل النتائج:

✓ قيمة CL لكل من الليغاند 1،2،3 و5 لهم تصفية أقل من $5\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$. وتشير قيمة تصفية الدواء المنخفضة إلى أن الجسم قد يواجه صعوبة في التخلص من هذا الدواء، مما قد يؤدي إلى تراكمه في الجسم. بينما الليغاند 4 له تصفية أكثر من $5\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$ وبالتالي له تصفية جيدة.

✓ قيمة نصف العمر لكل من المركبات الخمسة أقل من 3 ساعات، مما يعني إفراز ضعيف للمركبات.

السمية:

يعد تقييم سلامة أي دواء مرشح خطوة حاسمة قبل اعتماده للاستخدام الطبي. يتطلب ذلك إجراء دراسات سمية شاملة تضمن سلامة الدواء على مختلف أعضاء الجسم. ومن أجل دراسة سمية

المركبات الخمسة المختارة استخدمنا اختبارات عديدة من بينها: HERG النتائج مبينة في الجدول 15.

الجدول 15: نتائج HERG للبيغاندات.

البيغاند	1	2	3	4	5
HERG	نعم	لا	لا	نعم	نعم

أظهرت نتائج اختبار HERG نتائج سلبية مع كل من المركبات 2 و3، يشير إلى عدم وجود تثبيط لجين HERG، وهذا يقلل من احتمالية حدوث مشاكل قلبية ناتجة عن هذه المركبات.

2.2.3. الخصائص الفيزيوكيميائية:

لتقييم مدى ملاءمة المركبات المقترحة للاستخدام كأدوية موافقة لقواعد druglikeness، قمنا بحساب وتحليل مجموعة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية. حيث قمنا بحساب كل من الوزن الجزيئي (MW)، الذوبان (LogS)، المساحة السطحية القطبية الطوبولوجية (TPSA)، عدد متقبلات الهيدروجين (n.Hacc)، عدد مانحات الهيدروجين (n.Hdon) والانكسار المولي (MR).

الجدول 16: الخصائص الفيزيوكيميائية للبيغاندات.

البيغاند	-MW	MR	nHdon	nHacc	TPSA	LogS	LogP
1	356.09	94.39	4	7	116.45	-3.094	0.362
2	340.06	87.28	5	7	127.45	-3.172	-0.843
3	340.09	89.53	2	6	85.22	-3.423	1.412
4	351.15	102.47	2	5	67.79	-2.872	2.178
5	364.09	98.12	0	6	63.22	-5.543	3.768

تحليل النتائج:

بالنسبة للبيغاند 2,3 ($TPSA < 90 \text{ \AA}^2$) لديهم ميل إلى الامتصاص الجيد والتوزيع في مختلف أنسجة الجسم بسبب طبيعتها الأقل قطبية.

بالنسبة لليغاند 4،1 و5 TPSA ذات قيم معتدلة أي أنها كذلك تميل إلى الامتصاص وتوزيع أفضل.

ملاحظة: المركبات ($TPSA > 140 \text{ \AA}^2$) لديها امتصاص وتوزيع أقل في الجسم لأنها أكثر قطبية، وبالتالي أقل قدرة على اختراق الأغشية البيولوجية ذات الطبيعة شبه القطبية.

3.2.3. تطبيق قواعد Druglikeness:

طالما استفاد الكيميائيون الطبيون وعلماء الصيدلة من خصائص المركبات بطرق متنوعة. إلا أن وضع قواعد "مشابهة الدواء" قدم أداة قيمة لتقييم إمكانات الأدوية الجديدة، في دراستنا قمنا بتطبيق خمس قواعد:

قاعدة Lipinski (2001)، قاعدة Ghose (1999)، قاعدة Veber (2002)، قاعدة Egan (2000)، قاعدة Muegge (2001). تم تلخيص معايير كل قاعدة في الجدول 17، وبناء على خصائص المركبات الموجودة في الجدول 16، قمنا بتطبيق معايير كل قاعدة، وحصلنا على النتائج الموضحة في الجدول 18.

الجدول 17: قواعد Druglikeness

القاعدة	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge
الخصائص	$MW \leq 500$	$160 \leq MW \leq 480$	$R.B \leq 10$	$WLoGP \leq 5.88$	$200 \leq MW \leq 600$
	$MLog P \leq 5$	$40 \leq MR \leq 130$	$TPSA \leq 140$	$TPSA \leq 131.6$	$-2 \leq xLogP \leq 5$
	$N \text{ or } O \leq 10$	$20 \leq n.At \leq 70$			$TPSA \leq 150$
	$NH \text{ or } OH \leq 5$	$-0.4 \leq WLoGP \leq 5.6$			$Num.rings \leq 7$
					$N.carbon \leq 4$
					$N.Heteroatoms \leq 1$
					$N.rotable$
					$bands \leq 15$
					$H.bond \text{ acc} \leq 10$
					$H.bond \text{ don} \leq 5$

الجدول 18: نتائج قواعد Druglikeness لليغاندات.

الليغاند القواعد	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge
1	نعم	نعم	نعم	نعم	نعم
2	نعم	لا (WLoGP<-0.4)	نعم	نعم	نعم
3	نعم	نعم	نعم	نعم	نعم
4	نعم	نعم	نعم	نعم	نعم
5	نعم	نعم	نعم	نعم	نعم

✓ بالنسبة لكل من الليغاند 1,3,4,5 تتوافق مع جميع القواعد الخمسة.

✓ بالنسبة لليغاند 2 هناك عدم توافق مع قاعدة Ghose حيث: $WLoGP_{lig2} = -0.96$

وشرط القاعدة: $WLoGP < -0.4$ ، لكن هناك توافق مع باقي القواعد وباقي الشروط.

تشير نتائج تطبيق قواعد Druglikeness إلى أن جميع الليغاند الخمسة تمتلك خصائص جيدة ليكونوا أدوية محتملة. وتعتبر هذه النتائج إيجابية، حيث توفر هذه النتائج مؤشرات إيجابية حول قدرة هذه المركبات على الوصول إلى مواقع عملها في الجسم بشكل فعال عند تناولها عن طريق الفم، مما يعد عاملاً هاماً في تصميم وتطوير الأدوية، ومع ذلك من المهم ملاحظة أن هذه قواعد هي أداة واحدة فقط لتقييم إمكانيات الدواء. يجب مراعاة عوامل أخرى، مثل الامتصاص والتوزيع الغذائي والسمية وغيرها قبل اتخاذ أي قرار بشأن من هو الليغاند الأكثر فعالية.

الخاتمة

الخاتمة

تعد تقنية الرسو الجزيئي نظرية حديثة تعمل على دراسة آليات التفاعل وتعتبر تقنية سريعة وغير مكلفة بالمقارنة بالطرق التجريبية، في عملنا هذا تم تطبيق هذه الطريقة أي القيام بدراسة نظرية من أجل تحديد الفعالية البيولوجية لخمس جزيئات عضوية مستخلصة من نبتة العطرشة لتثبيط إنزيم كل من سرطان البروستات وسرطان الثدي.

في الجزء الأول من العمل قمنا بتحسين الهندسة الجزيئية لجزيئات منحتنا إياها الدكتورة بلعطار نجاح بواسطة برنامج (Gaussian09) وذلك بإجراء نظرية دالية الكثافة DFT واستخراج شحنة ميليكان لكل جزيء أو ليغاند لمعرفة توزيعه الشحني والتنبؤ بمواقع الارتباط مع الإنزيمات، ومن خلال الدراسة باستخدام مؤشرات الفعالية الكيميائية تم الاستنتاج أن الليغاند 1 هو الليغاند الأقل صلابة ، كما حددنا الطبيعة الالكتروفيلية والنكليوفيلية للجزيئات.

وفي الجزء الثاني من العمل تم نمذجة رسو الجزيئات لتثبيط إنزيمي 5_ألفا ريدوكتاز وبوليميراز بواسطة هذه الليغاندات وانطلاقاً من هذه الدراسة تم التحصل على النتائج التالية:

✓ قيم Rmsd المتحصل عليها في إنزيم 5_ألفا ريدوكتاز أقل من 2 Å ، وفي إنزيم بوليميراز تتراوح بين القيمتين 2 Å و 3.5 Å وهذا يدل على كفاءة برنامج MOE وقدرته على إعطاء نتائج قريبة من الواقع.

✓ قيم الطاقة Score المتحصل عليها في الإنزيم 5_ألفا ريدوكتاز تتراوح ما بين $-5.792Kcal/mol$ و $-6.824Kcal/mol$ وهي قيم متقاربة وفي الإنزيم بوليميراز تتراوح بين $-6.012Kcal/mol$ و $-6.414Kcal/mol$ وهي متقاربة أيضاً ولوحظ أن الليغاندات طاقتها أحسن من الليغاند المرجعي.

✓ وانطلاقاً من دراسة تجاذبات الليغاندات و الإنزيمين تبين التالي:

✓ في الإنزيم 5_ألفا ريدوكتاز نوع الربط الهيدروجيني في الليغاند 1 و 2 وهذا دليل على استقرارها بعد الارتباط بالموقع النشط للإنزيم، أما بالنسبة للإنزيم بوليميراز فنوع الروابط الهيدروجينية غالب في الليغاند 2 فقط.

✓ انطلاقاً من هذه الدراسة وجد أن جميع الليغاندات صالحة لتثبيط إنزيمي 5_ألفا ريدوكتاز و بوليميراز .

✓ بالاعتماد على إحصاء عدد الروابط المتشكلة ومعرفة شدتها تم اختيار الليغاند 1 كأحسن مثبط لهذين الإنزيمين ويليه الليغاند 5 لثبیط إنزيم بوليميراز.

وفي الأخير تم دراسة الحركية الدوائية لليغاندات:

✓ أشارت الدراسات أن جميعها تميل إلى الامتصاص الجيد وهذا يعني سهولة عبورها من الأعماء إلى مجرى الدم.

✓ أما بالنسبة ل PPB ربط البروتين البلازمي فإن الليغاند 5 هو الذي له القدرة للارتباط به بشكل قوي

✓ نتائج الحاجز الدموي الدماغي BBB تشير إلى أن الليغاندات 1،2 و 5 أظهرت نتائج إيجابية بعكس باقي الليغاندات .

✓ بالنسبة لليغاند 1،3،4،5 لم تسجل أي مخالفة بالنسبة لقواعد مشابهة الدواء مما يبين توفرها البيولوجي عن طريق الفم.

وانطلاقاً من هذه النتائج تم اختيار الليغاند 1 و 5 كأحسن مرشحين ليكونوا دواء

على ضوء هذه النتائج النظرية الأولية و كتكملة للعمل نتمنى أن تؤخذ نتائجنا بعين الاعتبار والقيام بعملية تدقيق أعمق بالأخذ بعين الاعتبار جزيئات المذيب «الماء» وكذلك تشوهات البروتين و الليغاند باستخدام هذا البرنامج الذي يساعد على إيجاد نتائج أفضل و أكثر دقة.

المراجع

- [1] خ. ن. س. إيمان, نمذجة جزيئية ودراسة التجاذبات لمشتقات قواعد شيف مع كيناز الأورورا B/لمكافحة مرض السرطان, مذكرة لنيل شهادة أستاذ تعليم ثانوي :.المدرسة العليا لأساتذة التعليم التكنولوجي -سكيكدة. 2020. ,.
- [2] م. دايدي, النمط السلوكي (ج) (ونوعية الحياة المرتبطة بالصحة عند مرضى سرطان الثدي وسرطان الرئة في ضوء بعض المتغيرات السوسيوديموغرافية, أطروحة لنيل شهادة دكتوراه : جامعة أبو القاسم سعد الله "الجزائر". 2017-2018. ,
- [3] م. خاوص, «العوامل الثقافية الصحية المؤثرة على إصابة المرأة بمرض سرطان الثدي في المجتمع الجزائري و«مجلة الأسرة و المجتمع» vol. ,جامعة أكلي محند اولحاج بويرة, (الجزائر. 2021.),
- [4] M. B. B. Amina, *Etude de l'hétérogénéité moléculaire des cancers du sein dans la région du nord-ouest de l'Algérie et identification de RAB25 comme cible thérapeutique potentielle du soustype luminal B.*, أطروحة :دكتوراه Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes, 2016-2017.
- [5] ف. ع. ا. شكر اوي, دراسة نوعية التوظيف النفسي من خلال الرور شاخ عند المرأة المصابة بسرطان الثدي بعد عملية استئصاله, أطروحة الدكتوراه :جامعة الجزائر 2 -أبو قاسم سعد الله , 2016-2017.
- [6] F. Cabane ., A. Pagés ., CL.Billery ., A.Oppermann ., J –P. Carbillet., 1993.
- [7] *petite la rousse de la médecine*, 2003 professionnel.
- [8] «كليكلا ند كلينيك أبو ظبي» [En ligne]. [Accès le 06 ماي 2024].
- [9] O. R. K. H. M. e. a. Okotie, *Characteristics of prostate cancer detected*, 2007.
- [10] أ. الحسيني, متاعب الرجل السرية مع البروستاتا وتأثيرها على الحياة الزوجية .
- [11] N. Mottet, *Adénome de la prostate*.Masson,paris,pp.54-71, 1990.
- [12] B. Debré, *peyromoure*,M. Urologie.Paris,pp.54-71, 2004.
- [13] C. Teyas, *nutrition et cancer de la prostate quelle prévention et quelles risques?*Science pharmacétique, 2016.
- [14] نشيت كفيد نهام, 2007, كل شئ عن البروستاتا, الطبعة الأولى, المملكة العربية السعودية ..

- [15] «'nabataty'-com,» [En ligne]. [Accès le 05 mai 2024].
- [16] E. Shrödinger. *Ann. Physik*, 1926, 79, 361 ; 1926, 79, 489..
- [17] M. (. B. A. J. C. P. 6. 2.-2. Sunder.
- [18] Hagedorn, G. A., & Joye, A. (2007). *Born–oppenheimer approximations. Spectral Theory and Mathematical Physics: Quantumfield theory, statistical mechanics, and nonrelativistic quantum systems*, 76, 203.
- [19] ب. السعدي, مساهمة في دراسة الخصائص الفيزيائية ل, أطروحة دكتوراه :جامعة فرحات عباس سطيف 1, 2013.
- [20] W.Pauli Jr., *Z.Physik*, 1925, 31,765..
- [21] V. Fock, *Z. Physik*, 61 (1930)126.
- [22] M. Samir, *Étude théorique des propriétés physicochimiques de complexes d'éléments f*, Pour l'obtention du Diplôme de DOCTORAT EN SCIENCES: L'UNIVERSITE MENTOURI DE CONSTANTINE, 2012.
- [23] ع. جمال, مساهمة في دراسة الخواص البنوية الالكترونية, الضوئية, المرنة والترموديناميكية لمواد السبينية, أطروحة دكتوراه :جامعة فرحات عباس سطيف 1, 2017.
- [24] S.-c. E. I. E. a. C. E. p. W.KOHN and L.J.Sham.
- [25] M.H.Cohen,D.Frydel, K.Bruke and E.Engel,*J.Chem.Phys*Vol113,(2000).
- [26] K. H. A. L. F. A. M. O. H. A. M. E. D, *Etude ab initio des propriétés structurales, mécaniques, électroniques et thermiques des composés Fe₂VX (X = Al, Ga) sous pression.*, these de DOCTORAT: UNIVERSITE DJILLALI LIABES FACULTE DES SCIENCES EXACTES SIDI BEL ABBES, 2016.
- [27] G. Youcef, *Magnetic properties of Heusler alloys Ni₂XY (X= Mn, Co. Y=Al, Ga, Sn).*, these de doctorat: UNIVERSITE DJILLALI LIABES FACULTE DESSCIENCESEXACTES SIDI BELABBES, 2018.
- [28] B. Rida, *Etude théorique de l'espect microscopique de la capture et du stockage de CO₂ par les zéolites:étude des sous-entités Zn-I midazole et triazole avec CO₂*, these doctorat: l'université paris -EST Marne la vallée,Parie et l'université Mohammed VRabat Maroc, 2016.
- [29] A.D.Becke,*J.CHEM, Density-functional thermochemistry,The role of*

- exact exchange, phys.98(1993)5648.*
- [30] B. F. E. p. m. m. d. d. m. Zohra.
- [31] S. & C. S. (. E. d. p. d. l. r. s.-a. d. d. n. m. à. p. a. p. l. m. m. (. d. u. i. k.-t. MEBTOUCHE.
- [32] K. Fukui, T. Yonezawa, and H. Shingu, *A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons, The Journal of Chemical Physics*, 20, 722-725, 1952..
- [33] A. Rauk, *Orbital interaction theory of organic chemistry, John Wiley and sons*, 73, 1994..
- [34] H. Eyring.; M. Polanyi. *Phys, Chem*, 1931, 12 :279..
- [35] H. Eyring. *J. Chem.Phys. J. Chem.Phys*, 1935, 3: 107..
- [36] Parr, R.G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules; Oxford University Press: New York, NY, USA, 1989..*
- [37] S. Arrhenius. *Z. Physik*, 1889, 4 :228..
- [38] (a) Pearson R. G., *J. Am. Chem. Soc*, 1983, 105, 7512..
- [39] Domingo, L.R.; Chamorro, E.; Pérez, P. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4615–4624..
- [40] ش. ف. الزهراء, نمذجة جزيئية ودراسة آلية التجاذبات لمشتقات الشالكونات مع المعقد الإنزيمي توبوايزوميراز ADN - I لمكافحة مرض السرطان, مذكرة تخرج لنيل التعليم الثانوي فيزياء: المدرسة العليا لأساتذة التعليم التكنولوجي -سكيكدة. 2019 ,
- [41] *Molecular Operating Environment (MOE)*, 2015.10; *Chemical Computing Group*.
- [42] «<https://www.rcsb.org/>,» [En ligne].
- [43] Pozzan, A. ; «chapter 18 : QM Calculations in ADMET Prediction» in «*Quantum Mechanics in Drug Discovery, Methods in Molecular Biology*, 2114, 2020..
- [44] Dowty, M. E.; Messing, D. M.; Lai, Y.; Kirkovsky, L. L.; « *In ADMET for Medicinal Chemists* », Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2010..

- [45] Talevi, A.; Quiroga, P. A. M.; « *ADME Processes in Pharmaceutical Sciences: Dosage, Design, and Pharmacotherapy Success* » Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2018..
- [46] Wang, Y.; Xing, J.; Xu, Y.; Zhou, N.; Peng, J.; Xiong, Z.; Liu, X.; Luo, X.; Luo, C.; Chen, K.; Zheng, M.; Jiang, H. *Quart. Rev. Biophys.* 2015, 48, 488–515..