

Molecular modelling of the Garlic compound with the beta-cyclodextrin at the best computer simulation

Mabroukah Mahjoub

Aziza ahwedi

Boubaker Hosouna

Sebha University || Libya

Abstract: The study involved the integration of Alliin with β -cyclodextrin at a different energy levels and angles. A total of 176 computer samples were created using the Gaussian 03 and Hyperchem 08 programs for drawing, integrating, simulating and calculating the potential energy surface value, through which the lowest energy value of (-25.563423661 kcal/mol) was found at the " ninth " level and internal angle 225° . From these results, we have obtained the best inclusion complex between Alliin and β -cyclodextrin which is considered very useful for the industrial application of drug.

Keywords: Alliin, β -cyclodextrin, potential energy surface molecular modelling, computational chemistry.

النمذجة الجزيئية لمركب "الثوم" مع متراكب البييتاسيكلودكسترين عند أفضل محاكاة حوسبية

أبو بكر احسونه

عزيزة اهويدي

مبروكة محجوب

جامعة سبها || ليبيا

الملخص: تم في هذه الدراسة دمج مركب الأليين مع متراكب (بيتا سيكلوديكسترين) عند مستويات طاقة وزوايا مختلفة، وتم تكوين عدد 176 عينة حوسبية بين المركبين باستخدام برنامجي Gaussian 03 و Hyperchem 08 من رسم ودمج ومحاكاة يدوية وذلك من أجل حساب قيم جهد الطاقة الخارجية الكلي بين المركبين، وتم إيجاد أقل قيمة للطاقة عند مستوى " التاسع " وزاوية داخلية 225° ، كانت تساوي (-25.563423661 kcal/mol) ومن خلال هذه النتائج حصلنا علي أفضل معقد مدرج بين الأليين والبييتاسيكلوديكسترين يمكن الاستفادة منه في التطبيق الصناعي للأدوية.

الكلمات المفتاحية: سيكلوديكسترين، الأليين، جهد الطاقة الخارجية، النمذجة الجزيئية، الكيمياء الحاسوبية.

1. المقدمة:

الحوسبة الكيميائية

هي شعبة جديدة تزامن ظهورها مع تطور ميكانيكا الكم في أوائل القرن العشرين وزادت شعبيتها مع التحسينات في تقنيات الحاسوب، تعد الحوسبة نقطة التداخل بين علوم الحاسب وعلوم الكيمياء لإعطاء حلول سريعة وعاجلة لبعض المسائل التي تعترض الكيميائي [1]؛ كما هو الحال في شعب الكيمياء الأخرى تستخدم الكيمياء الحاسوبية أدوات لفهم التفاعلات والعمليات الكيميائية يستخدم هذا الفرع محاكاة الكمبيوتر لابتكار تقريبات رياضية فعالة ووضع خوارزميات وبرامج حاسوبية لحساب خصائص الجزيئات مثل: الطاقة الكلية، العزم ثنائي القطب، العزم رباعي القطب، الترددات الاهتزازية والتفاعلية المطيافية، المقاطع العرضية لتصادم الجزيئات مع جزيئات أخرى بمستويات ذرية وتحت ذرية كما تستخدم في العديد من الحسابات الأخرى.

علي وجه الخصوص تستخدم في تصميم نظام جزئي قبل تركيب ذلك الجزء فالمختبر فالنماذج الحاسوبية تكون مثالية لاستبعاد 90% من المركبات المحتملة بأنها غير مناسبة للاستخدام المقصود، هذه المعلومات مهمة جدا حيث تحضير مركب واحد قد يستغرق شهر من المعاملة والعديد من المواد الخام ويولد المخلفات السامة ويعطي نتيجة سلبية بالتالي الكيمياء الحاسوبية توفر الجهد والوقت وتحافظ علي البيئة وتعطي نتائج دقيقة [2].

فالوقت الحالي أصبحت الدراسات الحاسوبية لأي مركب أو تفاعل من أهم الطرق البحثية لدراسة جميع الجوانب الخاصة به ومعرفة إمكانية تطبيقه والحصول على أفضل النتائج من هذه الدراسات:

دراسة طاقة جزيء H3 الخطي بشكل دقيق كانت النتيجة أن معدل الطاقة المتوقع (0.2_ 0.8)Kcal تم تطبيق هذه الدراسة ومقارنة النتائج حيث ظهر بينها تطابق جيد حيث قدمت هذه الدراسة طريقة لحساب الطاقة للأنظمة الأكثر تعقيدا [3].

دراسة التغيرات في جهد الطاقة الناتجة عن تكسير الرابطة التساهمية وتشكيلها أيضا ما يصحبها من تغيير فالتهجين الذري للهيدروكربونات وكانت النتيجة وصف أفضل بكثير من القياس الكلاسيكي لطاقة الروابط وأطوالها وخصائص المرونة للألماس [4].

تم استخدام الحوسبة في تصميم نموذج رياضي يحاكي الأذين في قلب الإنسان؛ لدراسة تأثير توازن أيون الكالسيوم على الأمراض القلبية واستنادا إلى نتائج المحاكاة تم الوصول إلى أن النموذج يوفر فكرة مهمة عن تأثير النسب المختلفة للأيون مع وصف دقيق من الناحية الفيزيائية لخلايا الأذين تم تصنيف النموذج كأداة فعالة كذلك أفرح تصميم نماذج تحاكي القلب والانسجة [5].

تمت دراسة خصائص جزيئات الكربوهيدرات المرتبطة برابطة (1,4- α) في المحلول استخدم الماء لمحاكاة محلول المالتوز والسيكلو دكسترات (CDs)، ثم تم حساب متوسط المسافات بين ذرات الهيدروجين والهيدروكسيل واختبار مدى تعقيد الحلقة للجزيئات الكبيرة ومدى استقرار الروابط فيها، نتائج الدراسات تم نقلها واختبارها وأظهرت اتفاق ممتاز مع النتائج التجريبية [6].

أجريت دراسة حوسبية وتجريبية علي المعقدات الناتجة من دمج 1-bromoadomant مع أكثر السكلودكسترات شيوعا (α, β, γ CDs) تم إجراء النمذجة الجزيئية ومحاكاة المعقدات المحتملة كذلك حساب طيف NMR لتحديد نسب المركبات في كل معقد، تم تبني نتائج الدراسة وحسابها تجريبيا توافقت النتائج مع الاستنتاجات التجريبية [7].

تضمنت دراسة خصائص المعقد المتكون بين β -CD و 6,2-dinitrophenol حساب ثابت الارتباط للمعقد وحساب ΔG والتي تشير إلى أن التفاعل عملية تلقائية تم وصف المعقد الناتج بواسطة الطرق الشبه تجريبية (sesiempirical) والطرق الكهروكيميائية كذلك بأجهزة XRD وHNMR وUV-Vis نتائج المعقد الذي تم الحصول عليها كانت مطابقة مع النتائج التي تم الحصول عليها من الطرق التجريبية [8].

استنادا إلى ما أثبتته الحوسبة الكيميائية من نجاح نتائجها ودقة قياساتها تجريبيا تم استخدام برامجها وحساباتها في هذه الدراسة التي تشمل مركب بيتا سيكلوديكسترين (β -CD) ومركب الألين.

1.1. مميزات السايكلو دكستراتينات (CDs)

تستخدم (CDs) في الكثير من التطبيقات الزراعية والصناعية والكيميائية والطبية وذلك لما تتميز به من تأثيرات على طبيعة المركبات المضافة أثبتت بالعديد من الدراسات التي يمكن تلخيصها فالآتي:

تعزير القابلية للذوبان: الأقراص المدمجة تزيد من قابلية الذوبان المائي للعديد من الأدوية غير القابلة للذوبان من خلال تشكيل معقدات تتضمن المادة الفعالة (الضعيف) محاطة بجزيئات (CD)، يخفي المعقد الناتج معظم المجموعات الوظيفية ضمن التجويف الداخلي من القرص المضغوط في حين أن مجموعات هيدروكسيل الماء على السطح الخارجي لاتزال معرضة للبيئة مثل تغير ذوبانية 5_ فلورو يوراسيل عند تكوين معقدات مع جزيئات (α β CDs) بشكل ملحوظ أدى لرفع كفاءته كعلاج للقولون وسرطان المعدة حيث كان التأثير الصافي هو تشكيل العقار القابل للذوبان في الماء [9].

تعزير التوافر البيولوجي: عندما يكون الدواء مدمج مع CD، فإن ذلك يؤدي إلى تعزير امتصاصها عن طريق الجلد أو المستقيم [10].

تحسين الاستقرار: دمج المواد الفعالة مع CD هو تطبيق هائل في تحسين الاستقرار الكيميائي والفيزيائي والحراري للأدوية، حيث يتم حماية المواد داخل تجويف القرص المضغوط بالتالي يمنع وصول المتفاعلات إليها مثل الماء والأكسجين والاشعاع والحرارة كما أثبت في دراسة تأثير دمج β -CD مع مضادات الأكسدة في القهوة حيث زاد تكوين المعقدات من استقرارها فالطور المائي [13]: أيضا أثبتت الدراسات الحرارية زيادة الاستقرار الحرارية للـ andrographolide عند تكوين معقد مع β -CD [11].

الحد من تهيج: المواد الفعالة التي تهيج المعدة والجلد أو العين يمكن أن تكون مغلقة داخل تجويف CD للحد من تأثيرها المهيج، حيث ينفصل الـ CD تدريجيا ويتم تحرير الدواء وامتصاصه في الجسم وتركيزه يبقى دائما أقل من المستويات التي قد تكون مزعجة في الغشاء المخاطي؛ مثل الانفصال التدريجي لـ β -CD عن النيترو بنزين [12].
الوقاية من عدم التوافق: العقاقير غالبا ما تكون غير متوافقة مع بعضها البعض أو مع غيرها من المكونات غير النشطة الموجودة في الصيغة، يؤدي تغليف المواد غير المتوافقة داخل جزيء CD إلى تثبيط التفاعل الجانبي من خلال فصل المكونات [13].

إخفاء الرائحة والطعم: الرائحة الكريهة والمذاق المر للأدوية يمكن التخلص منه من خلال الدمج مع CD في الأقراص المدمجة، والأدوية الناتجة لا تحتوي على طعم أو رائحة أو تكون رائحتها قليلة وأكثر قبولا لدى المريض، وتمت الاستفادة من هذه الميزة أيضا في تركيب مواد حافظة للأغذية مثل الكوبوليمر المكون بين β -CD وإيثيلين فينيل الكحول [14].

فوائد مناولة المواد: المواد مثل الزيوت/ السوائل في درجة حرارة الغرفة يمكن أن يكون من الصعب التعامل معها وصياغتها في شكل الجرعة الصلبة المستقرة يؤدي دمجها كأقراص مدمجة مع CD إلى تحويل هذه المواد إلى مساحيق صغيرة أو غير متبلورة يمكن معالجتها بسهولة وصياغتها في أشكال جرعة صلبة من خلال عمليات الإنتاج التقليدية والمعدات الخاصة [15].

يعتبر CD ذو كفاءة عالية لتكوين المركبات المعقدة وخصائص المواد التي تكونه يمكن تعديلها بشكل ملحوظ، وظاهرة التركيب الجزيئي تستخدم بشكل واسع في المنتجات الصناعية والتقنيات والطرق التحليلية فهو مفيد جدا في نقل الجزيئات، ويستخدم للتحكم في اضطرابات الخصائص الفيزيائية والكيميائية للجزيئات العضوية الكارهة للماء فالمحاليل المائية وهو قادر على الاندماج بمعدل عالي مع الجزيئات المضافة المعتمدة على الهيدروفيلك والشكل الهندسي.

النوع المستخدم في هذه الدراسة هو (β -CD) كمركب مضيف وتم استخدام الأئين أحد مكونات الثوم كمركب ضيف بسبب أهميته الطبية.

2.1. الثوم Garlic:

نبات عشبي ثنائي الحول من جنس الثوم من الفصيلة الثومية تتكون نبتة الثوم من فصوص مغلقة بأوراق سلولوزية شفافة تحفظها من الجفاف يعرف علمياً بأنه *Allium sativum* تنتشر زراعته في جميع انحاء العالم [14]. تحتوي حبة الثوم على كبريتات الجليكوسد، زيوت طيارة، خليط متجانس من أكسيد الأليل والكبريت والسيليلوز واليود ومركبات الكبريت كمادة الألين، الأجوين، الأليسين، الأليلبروبيل، الأحماض الأمينية، الأملاح المعدنية ومن أهمها السيلينيوم كذلك مجموعة من الإنزيمات منها ميروسييناز، أليناز وغيرها ويحتوي علي العديد من العناصر الغذائية [15]

1.2.1. أهمية الثوم الطبية:

يعتبر الثوم من أقدم الأعشاب المستخدمة في الطب واستخدم قديماً بكثرة على أساس التجربة حالياً بعد تحليل تركيب الثوم وإجراء التجارب الاختبارية تم إثبات خواص الثوم العلاجية منها: الكوليسترول وضغط الدم: يخفّض من مستوى الكوليسترول الضار في الدم ويخفّض من ارتفاع ضغط الدم [16] عن طريق رفع إنتاج أكسيد النيتريك الذي يعمل على توسيع وارتخاء الأوعية الدموية [17] وتعتبر هذه الميزة العلاجية هي الأكثر شيوعاً للثوم ويساعد على حماية الأوعية الدموية من الانسداد؛ لذلك له قدرة على منع حدوث الجلطات القلبية والجلطات الدماغية، وأيضاً ينظّم دقات القلب فيجعلها تحافظ على معدلها الطبيعي [18].

مكافحة الأمراض المعدية: استخدم الثوم منذ قرون لعلاج الكثير من الأمراض المعدية التي تشمل العديد من أنواع البكتيريا والفيروسات والفطريات، وفي الأبحاث الحديثة وجد أن للثوم أثراً فعالاً في محاربة العديد من أنواع البكتيريا الموجبة والسالبة، حيث إن مادة Allicin تقاوم إنزيمات البكتيريا، ولذلك تستخدم كعلاج لداء الجاريا الطفيلي الذي يصيب الجهاز الهضمي مسبباً العديد من الأعراض، كما وجد له دور فعال في محاربة العديد من أنواع الفطريات [19].

الوقاية والعلاج من السرطان: الثوم يحتوي على العديد من المركبات المحاربة للسرطان منها المواد المحضرة بالمستخلصات الزيتية مثل مادة (دياليل) التي لها دور فعال في محاربة خلايا سرطان الثدي، حيث أن معدّل نمو الخلايا السرطانية يقل باستخدام الثوم، كما استنتج المعهد الوطني الأمريكي أن الثوم هو أعلى المواد الغذائية احتواءً للمواد المحاربة للسرطان [20] في التجارب الحيوانية، وجد أثر الثوم ومكوناته في منع تطور الخلايا السرطانية في الأورام المحفزة كيميائياً في كلّ من: سرطان الكبد والقولون البروستات والمثانة [21]، الغدد اللبنية والمريء والرئة والجلد والمعدة كما أن الثوم يرفع من قدرة جهاز المناعة على محاربة الخلايا السرطانية [22].

الثوم وداء السكري: وجدت العديد من الدراسات على حيوانات المختبر أثراً فعالاً للثوم في تخفيض مستوى سكر الجلوكوز في الدم، وتخفيض كوليسترول ودهون الدم في حيوانات التجارب المصابة بالسكري [25]، غير أن أثر نتائج الدراسات التي أجريت على الإنسان لا زالت متضاربة في أثره على سكر الدم، إلا أنها أوضحت أثراً فعالاً له في محاربة الكوليسترول ودهون الدم في الأشخاص المصابين بالسكري [26] أن تناول مستخلص الثوم مع دواء السكري (الميتفورمين) يخفّض من سكر الدم بشكل أكبر من الميتفورمين وحده، كما أن لمستخلصات الثوم أثراً فعالاً في تحسين حالات مقاومة الإنسولين.

الثوم ومحاربة الصلع: هناك بعض الدلائل العلمية على فائدة الثوم في تحسين نمو الشعر من خلال استخدامه كمستحضر موضعي مع غيره من المستحضرات؛ حيث إنّه يساعد في محاربة مرض الثعلبية.

الثوم وفطريات الجلد: يستعمل البعض زيت الثوم على بشرته لعلاج الالتهاب الفطرية ذلك لأنه يعمل على تجديد الخلايا والأنسجة التالفة في الجلد ويقتل الفطريات [25].

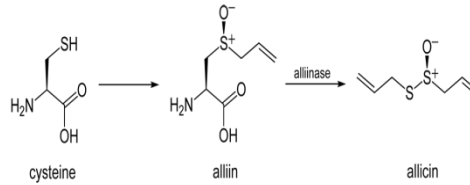
محرارية الشيوخوخة: للثوم دور مثبت كمضاد أكسدة يحمي الخلايا ويحارب شيخوختها المبكرة [26، 27].

1.2.2. التأثيرات السلبية للثوم وتفاعله مع الأدوية:

بشكل عام يعتبر تناول الثوم بكميات متوسطة مع الطعام آمناً ولا تنتج عنه سمية أو آثار سلبية، ولكن هناك بعض الحالات التي تنتج عنها آثار سلبية في حال تناول كميات علاجية أو حبوب مستخلصات الثوم ومن أبرزها: تناول خمسة فصوص من الثوم أو أكثر في اليوم الواحد قد يُسبب حرقاً في المعدة أو شعوراً بالانتفاخ، نظراً للأثر الفعال للثوم على تقليل تكون الجلطات يجب أخذ الحيطة عند تناوله مع الأسبرين أو أي من الأدوية المضادة للتخثر كذلك بسبب التأثير الملحوظ للثوم في تخفيض الكوليسترول والضغط ودهون الدم، يجب أخذ الحيطة عند تناول كميات علاجية منه من قبل الأشخاص الذين يتناولون أدوية الضغط والكوليسترول وأخيراً يجب عدم تناول الثوم أثناء تعاطي دواء فيروس نقص المناعة المكتسبة (ساكوبينافير) حيث يثبط الثوم بمقدار فصين فقط من فعالية هذا الدواء بنسبة 51% [28، 29].

1.3.2. مادة الأليين (C₆H₁₁O₃NS) 2-amino-3-prop-2-enylsulfanylpropanoic acid

هي المكون الأساسي للثوم وأهم المواد الفعالة فيه مشتق من حمض السيستين المكون من الثوم، ويتم تحويله بواسطة إنزيم allinase إلى allicin والذي يضيف رائحة ونكهة لاذعة عند سحق الثوم.



الأليين له خصائص واضحة لمكافحة السرطان [23] وأمراض الكبد [30] والقضاء على عدوى الجراثيم، ومكافحة ارتفاع ضغط الدم، وأنشطة القلب المفرطة والأكسدة [18] وتثبيط التخليق الحيوي للكوليسترول. Alliin وإنزيم alliinase هي مستقرة جداً حرارياً وهي أيضاً مستقرة عندما تجف وبالتالي يمكن الحصول عليها كمساحيق مجففة والاستفادة منها في تركيب الأدوية بعد حساب احتمال تكوينها حوسبياً. للحصول على مركب حوسبي احتمالي كدواء مركب بين الناقل والمادة الفعالة (β-CD-Alliin) تم تطبيق حساب جهد الطاقة الكلية الخارجية.

1.3.1. جهد الطاقة الكلية الخارجية potential energy surface scan:

الطاقة واحدة من أكثر المفاهيم أهمية في العلوم تحليل قيم الطاقة يمكننا من التنبؤ بالعمليات الجزيئية والتفاعلات المحتمل أن تحدث، كل تقنيات الكيمياء الحاسوبية تعطي الطاقة اعتماداً على حقيقة أن النظام الأقل طاقة أكثر استقراراً وهكذا يتوافق شكل الجزيء لتكوين شكل بأقل طاقة [2].

يتم فحص جهد الطاقة باستخدام حسابات النقطة الواحدة والتحسينات الهندسية ومحاكاة الديناميكا الجزيئية حيث يعطي هذا المفهوم الطاقة ومشتقات الطاقة مثل القوة على الذرات التي تكون لازمة لإنتاج وفحص الطاقة الكامنة للسطوح.

يمكن تحليل قيم الحساب لتحديد معلومات عن النظام الكيميائي تعتبر الأكثر اكتمالا لجميع المتطابقات والايزومرات والحركات التي يمكن الوصول إليها بشكل فعال في النظام وكذلك نقطة الانتقال (انظر الملحق). حيث لا يمكن الوصول إلى الجزيء المستقر من خلال حساب نموذج واحد لذلك يجب التحقق في مجموعة من الهياكل المحتملة والقيام بحساب جهد الطاقة للسطح المرتبطة بالمواقع النووية؛ التي تمثل شبكة من النقاط على السطح، ثم يتم تحديد الهيكل الأكثر استقرارا بتحليل النتائج. تم إجراء هذه الدراسة للتنبؤ بإمكانية وظروف تداخل مادة الالين مع مركب بيتاسايكلو ديكسترين عند أكثر الوضعيات استقرارا.

2. طريقة العمل:

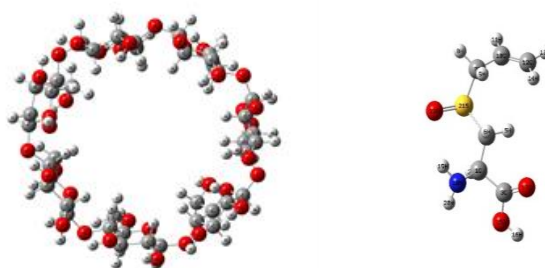
1.2. المرحلة الأولى رسم البنية التركيبية للجزيئات:

الصيغ الكيميائية للجزيئات β -CD وAlliin أخذت من قاعدة بيانات كامبردج للتركيب Cambridge Structural Database (CSD) وتم بنائها وعرضها باستخدام GaussView software والتركيب تم تحسينها حوسبيا باستخدام طريقة العمل Geometry Optimization \rightarrow COMPUTE المتاحة في برنامج Hyper Chem Professional.

التحسين الهندسي:

أن الصيغ المرسومة تحمل نسبة أخطاء عالية من ناحية أطوال الروابط وتموضع المجموعات الوظيفية، بالتالي اجراء الحسابات عليها سيؤدي إلى نتائج غير معتمدة، لذلك يعد التحسين الهندسي من أهم الخطوات لدعم دقة الحساب، بتطبيقه يتم تغيير تموضع الجزيء المرسوم حتى يصل إلى أفضل هيكل مستقر عند أدنى حالة للطاقة ويعتمد التحسين على خوارزميات ومعادلات هندسية صممت خصيصا لتحاكي سلوك الذرات داخل تركيب الجزيئات المختلفة [31].

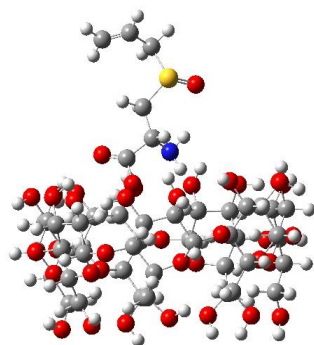
2.2. المرحلة الثانية تكوين العينات الحوسبية:



شكل (1) نماذج مركب الألين والبيتاسايكلو ديكسترين قبل الدمج.

تم دمج المركب المضيف β -CD والمركب الضيف الألين لتكوين المعقد المدمج بينهما (β -CD>Alliin) باستخدام بيئة برنامج Hyper Chem Professional.

تم الدمج في صورة نموذجين النموذج A تم فيه إدخال الألين من المجموعة (OH) داخل تجويف β -CD والنموذج B تم فيه ادخال لألين من المجموعة (CH₂) داخل تجويف β -CD وتم هذا الدمج عند مستويات مختلفة للمسطرة الكيميائية عددها 11 مستوى لكل منها 8 زوايا تم تدوير المعقد حولها بنظام بالتالي اجمالي العينات هو 176 عينة حوسبية.



شكل 2. الدمج النهائي بين المركبين.

عملية تكوين المعقدات تمت بالإعتماد على تثبيت المضيف عند الزاوية صفر للمستوى الأول بحيث تتطابق المحاور (X,Y,Z) على الزوايا الثمانية للمسطرة باستخدام أدوات HyperChem يكون مركز الزوايا والمحاور هو التجويف المركزي للمضيف، جزيئات الألين أدخلت في تجويف المضيف من خلال مجموعة (OH) بطول المحور Z بالنسبة لعينات النموذج A ومن خلال المجموعة (CH₂) للنموذج B لعملية الإدخال تمت لزيادة التفاعل الإلكترونياتيني والتفاعل الكاره للماء بين المضيف والمضيف، نماذج المعقد المتعددة نتجت من حركة المضيف عبر المستويات من 1- 11 والدوران بثمان زوايا من 0° - 315° حول المحاور الداخلية.

3.2. طريقة الحساب:

تمت الحسابات باستخدام برنامج Gaussian03 تم اتباع الخطوات التالية لحساب جهد الطاقة الخارجية.

- Scan ← job type ← Calculate
- PM3 ← Semi empirical ← Method

:Semi empirical (ii)

الطرق الشبه تجريبية تجمع بين فيزياء الكم والقياسات التجريبية المستمدة من التجارب اعتمد فيها عدد من التقريبات من أجل تسريع عملية الحساب هي أسرع من حسابات (ab initio) الرياضية أكثر هذه الطرق استخداما هي (PM3, NNDO, AM1) تستخدم لدراسة الطاقات الجزيئية والذرية والعزم ثنائي القطب وبعض الاطياف الإلكترونية وغيرها من الخصائص، تعد أنسب الأساليب لدراسة الأنظمة متوسطة الحجم (مئات الذرات) والأنظمة التي تحتوي على انتقال الكتروني [2، 34].

:PM3 (iii)

Parameterization method 3 هو مقياس ثلاثي الأبعاد فراغي المحاور (x,y,z) من ضمن طرق Semi empirical الأكثر شيوعا للأنظمة العضوية، يستخدم لحساب المحتوى الحراري للتكوين والطاقة الكلية وأطوال

الروابط وزوايا الروابط الهيدروجينية هو أكثر دقة من طرق Semi empirical الأخرى المستخدمة لنفس هذه الحسابات مثل (MP1, MNDO) [32,2].

لحساب طاقة الترابط للنموذج المحدد تم استخدام نفس القياسات مع تغيير في نوع العمل

• Calculate ← job type ← optimization

تم تكوين طيف الرنين النووي المغناطيسي لأفضل نموذج باستخدام طريقة:

• Calculate ← job type ← NMR

• Method ← Hartree_fock

3. النتائج والمناقشة:

3.1. حساب جهد طاقة الجزيئات المنفردة:

أظهرت النتائج أن جهد الطاقة لجزيء β _CD والألين كانت تساوي (-2.2941256) (-0.1618481) هارترى على التوالي.

غالبا ما تكون قيم الطاقة الأكثر دقة هي الطاقات النسبية التي تم الحصول عليها عن طريق طرح اجمالي الطاقات الأولية من نتيجة الحسابات الابتدائية؛ والنتيجة هو الطاقة النهائية بالتالي فإن الفرق في الطاقة بين المتشاكلات وكذلك طاقات التفكك يمكن حسابها بغاية الدقة.

تم حساب طاقة المعقدات (E) لهياكل الطاقة الدنيا بالمعادلة التالية:

$$E = E_{\text{complex}} - (E_{\beta_CD} + E_{\text{Allin}})$$

حيث تمثل E طاقة الرابطة النهائية E_{complex} طاقة المعقد الابتدائية (أنظر الملحق) E_{β_CD} , E_{Allin} تمثل طاقات جزيء المضيف وجزيء الضيف المنفردة على التوالي. حجم تغير الطاقة هو مؤشر على القوة الدافعة نحو تكوين المعقد وكلما زاد التغير السلبي لتغير الطاقة، كلما كان الدمج عند هذا المستوى هو الأكثر استقرارا [33].

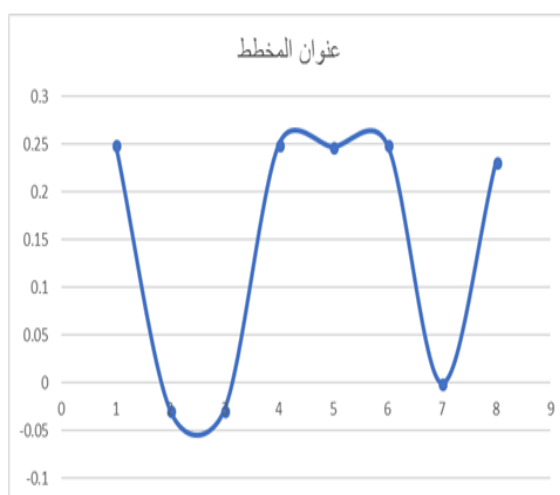
2.3. نتائج حساب جهد الطاقة الخارجية لعينات النموذج A:

أوضحت نتائج جهد الطاقة المحسوبة للنموذج A والموضحة في الجدول 2 والشكل (14) أن أقل قيمة لجهد الطاقة هي (-0.0285553 Ha) في المستوى 1 عند الزاوية 180° . الجدول (1) قيم جهد الطاقة النهائية لمترابك (β _CD) المدمج عبر مجموعة OH (النموذج A) حول الزوايا من 0° - 315° محسوبة بمحاكاة برنامج القاوسيان G03 بوحدة Hartree.

315°	270°	225°	180°	135°	90°	45°	0°	A S
0.2565618	0.2555254	0.2525777	-0.0285553	-0.0279666	0.2591828	0.2498708	0.2558517	1
0.2623484	0.269948	0.2571687	0.2524369	0.2545528	0.2556325	0.2631985	0.369669	2
0.2604389	0.2650065	0.2971971	0.2700108	0.2660412	0.3112471	0.3134541	0.2785443	3
0.2526924	0.2508997	0.2477162	0.2500108	0.2511593	0.2525838	0.2519996	0.2567904	4
0.2514199	0.2522363	0.2526658	0.2521321	0.2511892	0.2505082	0.2500034	0.2505963	5

315°	270°	225°	180°	135°	90°	45°	0°	A S
0.251777	0.2510209	0.2510692	0.2510692	0.2514688	0.2519616	0.2523007	0.2521702	6
0.2514437	0.2516619	0.2514409	0.2514011	0.2515858	0.25156582	0.2521301	0.2521199	7
0.251860	0.2516667	-0.0077975	0.2516373	0.2518056	0.2519697	0.2520694	0.2520355	8
0.2517378	0.2518573	0.2519739	0.2520283	0.2519887	0.2518632	0.2517362	0.2516843	9
0.2518976	0.2517471	0.2517749	0.2528615	0.2519572	0.2519977	0.2519665	0.2518863	10
0.2518976	0.251958	0.2519756	0.2519393	0.2320004	0.2518041	0.2517887	0.2518298	11

من الجدول (1) نلاحظ الاختلافات الدقيقة في قيم جهد الطاقة من مستوى إلى آخر ومن زاوية إلى أخرى، وهذا يوضح تأثير المحاكاة عند زوايا ومستويات مختلفة في الطاقات السطحية الناتجة من التداخل والتجاذب الفيزيائي بين ذرات المعقد، في الشكل (3) سنوضح أقل قيم لجهد الطاقة في النموذج A.



شكل (3) منحني قيم الطاقة لمتراكب (Alliin, β -CD) للمجموعة المدخلة OH عند زوايا من 0° - 315°.

3.3. نتائج حساب جهد السطح المحتمل لعينات النموذج B:

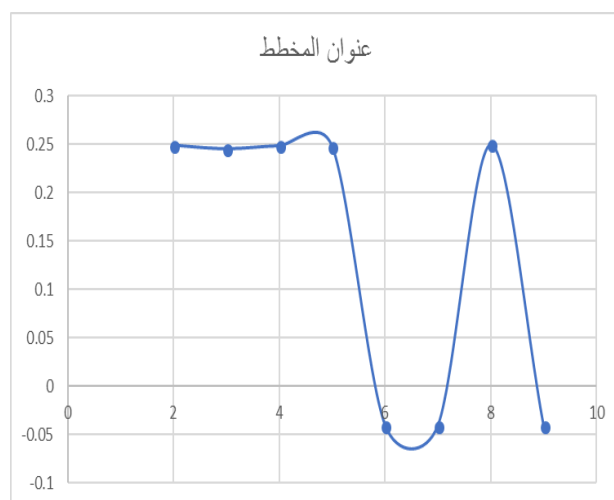
أوضحت نتائج جهد الطاقة المحسوبة للنموذج B والموضحة في الجدول 2 والشكل (4) أن أقل قيمة لجهد الطاقة هي (-0.0407379Ha) في المستوي 9 عند الزاوية 225°
الجدول (2) قيم جهد الطاقة النهائية لمتراكب (Alliin β -CD) المدمج عبر مجموعة CH2 (النموذج B) حول الزوايا من 0° إلى 315° محسوبة بمحاكاة برنامج القواسيان G03 بوحدة Hartree

315°	270°	225°	180°	135°	90°	45°	0°	A S
0.255285	0.250972	0.249876	0.251220	0.255718	0.256403	0.253123	0.259722	1
0.250888	0.246128	0.259161	0.276704	0.261150	0.253665	0.258676	0.259537	2
0.248267	0.248756	0.262757	0.275945	0.259083	0.253392	0.251076	0.249256	3

315°	270°	225°	180°	135°	90°	45°	0°	A/S
0.254349	0.255087	0.256018	0.251999	0.250114	0.252185	0.253779	0.255424	4
0.254091	0.252889	0.251052	0.251316	0.250167	0.250434	0.252070	0.253309	5
0.252496	0.252676	0.040046	0.252153	0.251290	0.250769	0.250984	0.040046	6
0.251216	0.251397	0.251823	0.252248	0.25235	0.252275	0.251908	0.251327	7
0.251534	0.251706	0.251966	0.252156	0.252163	0.252035	0.251802	0.251564	8
0.251703	0.251830	0.040737	0.252079	0.252050	0.251940	0.251793	0.251687	9
0.251789	0.251886	0.251985	0.252030	0.251993	0.251905	0.251810	0.251757	10
0.251833	0.251908	0.251974	0.251997	0.251963	0.251890	0.251826	0.251800	11

الجدول (2) يوضح أيضا الاختلافات في قيم جهد الطاقة من مستوى إلى آخر ومن زاوية إلى أخرى، في الشكل

(4) سنوضح أقل قيم لجهد الطاقة في عينات النموذج B.



شكل (4) منحى قيم الطاقة لمتراكب (Alliin, β -CD) للمجموعة المدخلة CH2 عند زوايا من 0° إلى 315°.

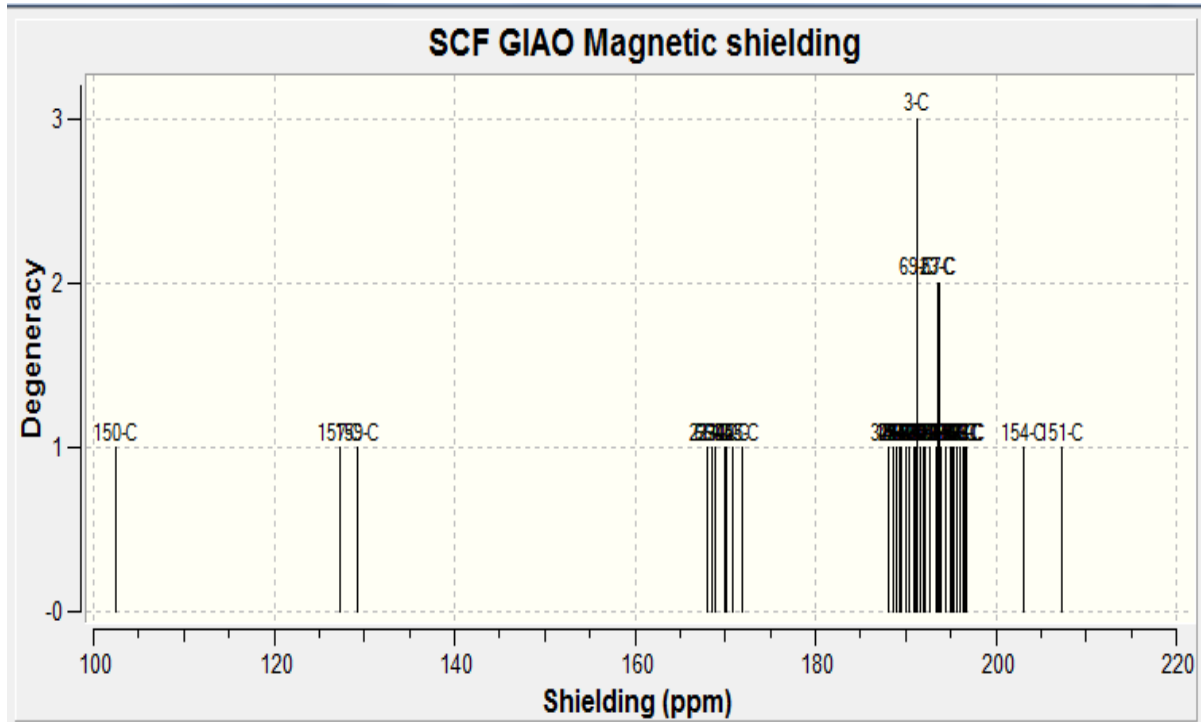
من خلال نتائج الجداول (1) و(2) والأشكال (3) و(4) نجد أن النموذج B في المستوى 9 عند الزاوية 225°

أفضل نموذج للمعقد المدمج (Alliin- β -CD) لأن له أقل جهد سطحي يساوي (-25.563423661 kcal/mol)

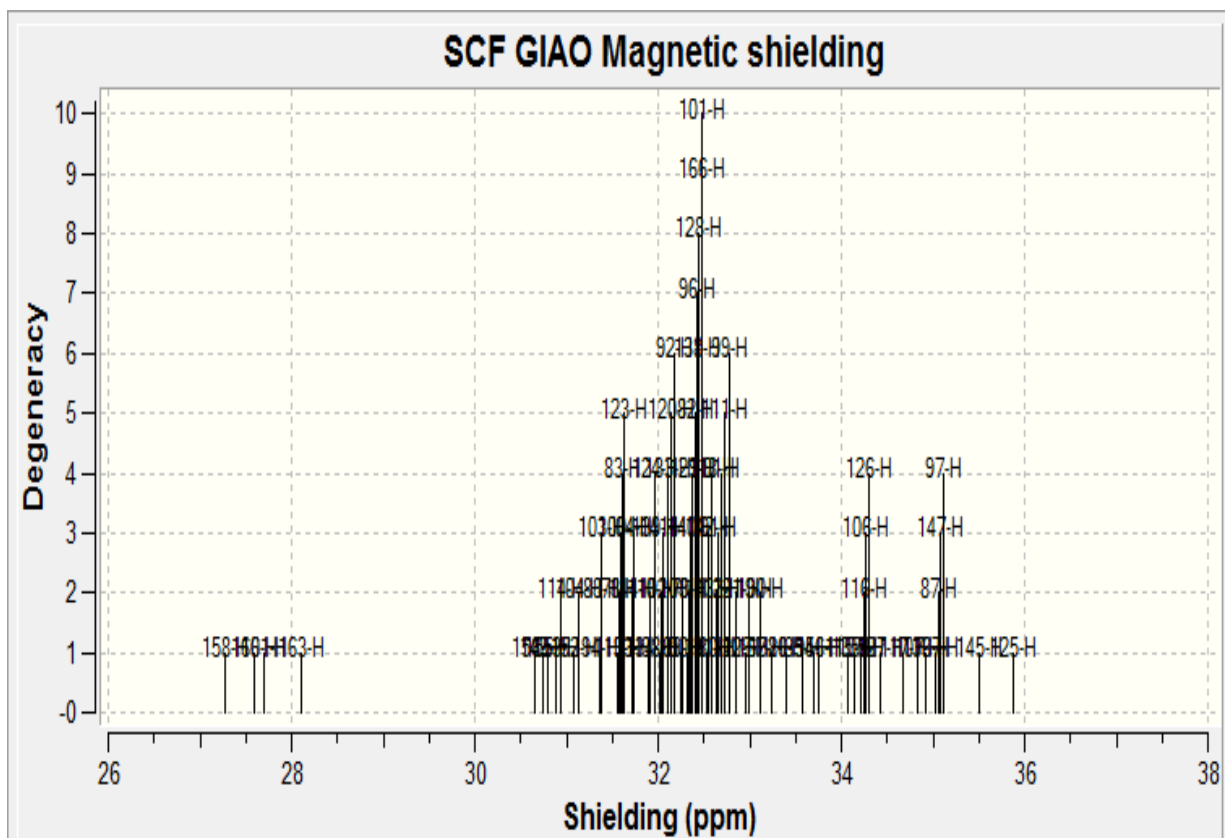
نتيجة حساب طاقة الترابط لنفس النموذج كانت (-2.4622082ha) تساوي (-1545.0593025 kcal/mol)

القيمة المنخفضة تؤكد استقرار المعقد.

الأشكال (5) و(6) توضح أطياف الرنين النووي المغناطيسي (C-NMR) (H-NMR) لنفس النموذج.



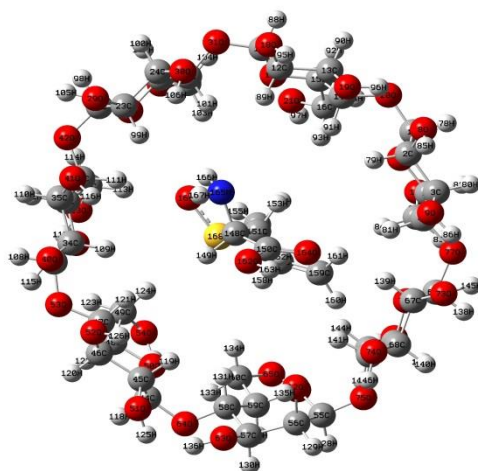
شكل (5) طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون



شكل (6) طيف الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين

حيث يظهر الطيف معقد بسبب كبر حجم المركب، نتيجة تفسير الطيف تعطي البنية الجزيئية والهيئة الفراغية المتوقعة كما فالشكل (18) أيضا هذه النتيجة الحوسبية تشير بوضوح إلى تكوين معقد (Alliin_β_CD) عند هذه القياسات تحت ذرية.

أقرب مسافة تداخل كانت على بعد 8.55034 انجستروم بين ذرة الهيدروجين رقم 147 في β_CD وذرة الهيدروجين رقم 163 في الألين.



6. قائمة المراجع:

1. CHEM, E.N.C.H., *HyperChem Computational Chemistry*, in *Practical Guide Theory and Methods*, I. Hypercube, Editor 1996: CANADA. p. 366.
2. Young, D., *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems*. 2004: John Wiley & Sons.
3. Liu, B., *Ab initio potential energy surface for linear H3*. The Journal of Chemical Physics, 1973. **58**(5): p. 1925-1937.
4. Brenner, D.W., et al., *A second-generation reactive empirical bond order (REBO) potential energy expression for hydrocarbons*. Journal of Physics: Condensed Matter, 2002. **14**(4): p. 783.
5. Koivumäki, J.T., T. Korhonen, and P. Tavi, *Impact of sarcoplasmic reticulum calcium release on calcium dynamics and action potential morphology in human atrial myocytes: a computational study*. PLoS computational biology, 2011. **7**(1): p. e1001067.
6. Momany, F.A. and J. Willett, *Computational studies on carbohydrates: solvation studies on maltose and cyclomaltooligosaccharides (cyclodextrins) using a DFT/ab initio-derived empirical force field, AMB99C*. Carbohydrate research, 2000. **326**(3): p. 210-226.
7. Ivanov, P., D. Salvatierra, and C. Jaime, *Experimental (NMR) and computational (MD) studies on the inclusion complexes of 1-bromoadamantane with α -, β -, and γ -cyclodextrin*. The Journal of organic chemistry, 1996. **61**(20): p. 7012-7017.
8. Srinivasan, K., et al., *Spectroscopic and electrochemical studies on the interaction of an inclusion complex of β -cyclodextrin with 2, 6-dinitrophenol in aqueous and solid phases*. Journal of Molecular Structure, 2013. **1036**: p. 494-504.
9. Di Donato, C., et al., *Alpha-and beta-cyclodextrin inclusion complexes with 5-fluorouracil: characterization and cytotoxic activity evaluation*. Molecules, 2016. **21**(12): p. 1644.
10. Rasheed, A. and S.S. VVNS, *Cyclodextrins as drug carrier molecule: a review*. Scientia Pharmaceutica, 2008. **76**(4): p. 567-598.
11. Zhao, D., et al., *Study of the supramolecular inclusion of β -cyclodextrin with andrographolide*. Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry, 2002. **43**(3-4): p. 259-264.
12. Chen, M., G. Diao, and E. Zhang, *Study of inclusion complex of β -cyclodextrin and nitrobenzene*. Chemosphere, 2006. **63**(3): p. 522-529.
13. Tiwari, G., R. Tiwari, and A.K. Rai, *Cyclodextrins in delivery systems: Applications*. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences, 2010. **2**(2): p. 72.
14. López-de-Dicastillo, C., et al., *Immobilization of β -cyclodextrin in ethylene-vinyl alcohol copolymer for active food packaging applications*. Journal of Membrane Science, 2010. **353**(1-2): p. 184-191.

15. Bayan, L .,P.H. Koulivand, and A. Gorji, *Garlic: a review of potential therapeutic effects*. Avicenna journal of phytomedicine, 2014. 4(1): p. 1.
16. . حسن، أ.د.أ.ع.ا.، إنتاج خضر المواسم المعتدلة والباردة في الأراضي الصحراوية سلسلة العلم والممارسة لإنتاج الخضر في الأراضي الصحراوية 2013، القاهرة: الدار العربية للنشر والتوزيع. 114.
17. Ried, K., *Garlic Lowers Blood Pressure in Hypertensive Individuals, Regulates Serum Cholesterol, and Stimulates Immunity: An Updated Meta-analysis and Review*, 2. The Journal of nutrition, 2016. 146p. 389S-396S.
18. Ilmawati, R.R., A.Z. Amin, and M. Amin, *Alliin as a Natural Bioactive from Single Bulb Garlic (Allium sativum) for Nitric Oxide (NO) Increasing in Atherosclerotic Process Based on Insilico Screening*. Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry, 2017. 6(2): p. 59-62.
19. Lawson, L.D., D.K. Ransom, and B.G. Hughes, *Inhibition of whole blood platelet-aggregation by compounds in garlic clove extracts and commercial garlic products*. Thrombosis research, 1992. 65(2): p. 141-156
20. Ross, Z., et al., *Antimicrobial properties of garlic oil against human enteric bacteria: evaluation of methodologies and comparisons with garlic oil sulfides and garlic powder*. Applied and environmental microbiology, 2001. 67(1): p. 475-480.
21. Nicastro, H.L., S.A. Ross, and J.A. Milner, *Garlic and onions: their cancer prevention properties*. Cancer prevention research, 2015: p. canprevres. 0172.2014.
22. Kim, W.T., et al., *Garlic extract in bladder cancer prevention: Evidence from T24 bladder cancer cell xenograft model, tissue microarray, and gene network analysis*. International journal of oncology, 2017. 51(1): p. 204-212.
23. Arreola, R., et al., *Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds*. Journal of immunology research, 2015. 2015.
24. Uddandrao, V.S., P. Brahmanaidu, and G. Saravanan, *Therapeutical perspectives of S-allylcysteine: effect on diabetes and other disorders in animal models*. Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents), 2017. 15(2): p. 71-77.
25. Oboh, G., et al., *Inhibitory Effect of Garlic, Purple Onion, and White Onion on Key Enzymes Linked with Type 2 Diabetes and Hypertension*. Journal of dietary supplements, 2 :018p. 1-14.
26. Mukthamba, P. and K. Srinivasan, *Hypolipidemic and antioxidant effects of dietary fenugreek (Trigonella foenum-graecum) seeds and garlic (Allium sativum) in high-fat fed rats*. Food Bioscience, 2016. 14: p. 1-9.
27. الحمروني، أ.م. and أ.د.ع.ا.ع.ا. العوزي، الدراسة الكيمياءنباتية والفائدة الغذائية والتأثير المضاد للأوكسدة والتأثير المضاد للميكروبات لنبات الثوم الأسود، 2015، جامعة طرابلس.

28. Abebe, W., *Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs*. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 2002. 27(6): p. 391-401.
29. Izzo, A.A. and E. Ernst, *Interactions between herbal medicines and prescribed drugs*. Drugs, 2001. 61(15): p. 2163-2175.
30. Zou, L., et al., *Garlic and Liver Diseases*, in *The Liver*. 2018, Elsevier. p. 337-347.
31. Lewars, E.G., *Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics*. 2010: Springer Science & Business Media.
32. Tetko, I.V., et al., *Virtual computational chemistry laboratory—design and description*. Journal of computer-aided molecular design, 2005. 19(6): p. 453-463.
33. Frisch, M., et al., *Gaussian 03, revision C. 02*. 2008.