



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية

كلية علوم الحاسوب وتكنولوجيا المعلومات
قسم الرياضيات الطبية

حول الجينات الأنزيمية

بحث مقدم الى قسم الرياضيات الطبية/كلية علوم الحاسوب وتكنولوجيا
المعلومات جامعة القادسية كأستكمال جزئي لمتطلبات نيل درجة
بكالوريوس علوم في الرياضيات الطبية

من قبل الطالبة

هبة ضياء موسى

بإشراف

الدكتور إحسان جبار

ايار ٢٠١٧

الفصل الاول

١- الانزيمات Enzymes (١'٢)

الانزيمات هي بروتينات متخصصة تتصف بالصفات العامة للبروتينات جميعها فهي ذات وزن جزيئي عال و يتراوح وزن الانزيمات الجزيئي من ١.٥ X ١٠^٤ الى ١٠^٦. كما ان الانزيمات التي تذوب في الماء تعطي محاليل غروية ولهذا السبب فهي لا تستطيع النفاذ خلال الاغشية شبه النفاذة ويفاد من هذه الخاصية في فصل الانزيمات عما يخالطها من الالكتروليتات وذلك بوساطة عملية الفرز الغشائي Dialysis وتذوب الانزيمات كذلك في محاليل الكليسيرين والاحماض المخففة ويعد الكليسيرين من المنبيات المهمة بالنسبة للانزيمات اذ انه يعمل مذيباً ومحافظةً على الانزيم في الوقت نفسه.

والانزيمات تتاو بدرجة الحرارة وتصبح غير فعالة عندما يتغير التركيب الطبيعي لها (Dénaturation) وفي هذه الحالة تفقد نشاطها كلياً . و شتاز الانزيمات كذلك بانها بروتينات فعالة حساسة للتغير بالاس الهيدروجيني للوسط الذي تعمل فيه (١). الانزيمات محفزات عضوية تنتج بوساطة خلايا الجسم المختلفة بحسب امكانية و حاجة تلك الخلايا اليها وتختلف هذه المحفزات عن نظائرها من المحفزات غير العضوية بامور متعددة منها الطبيعة الكيميائية و طريقة العمل و حركة التفاعلات التي تحفزها. وتتشابه الانزيمات و العوامل المساعدة الاخرى غير العضوية إذ يقومان باسراع التفاعلات من دون تغيير بعد انائها . و تحصل التفاعلات الكيميائية في الكائن الحي بالعمليات الحياتية (Metabolism) بوجود الانزيمات و تسمى المواد التي تتحول في اثناء هذه التفاعلات بالمواد الاساس (Substrate) فضلاء عن ذلك فهناك المنشطات (Activators) (ايوزات او مواد عضوية معينة) التي تسرع من النشاط الانزيمي وقد يعمل الانزيم عند غيابها و مما يدل على عملها

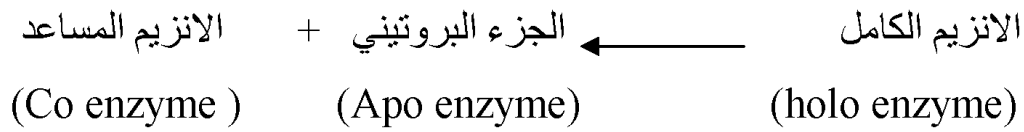
زيادة نشاط الانزيم وهي بعكس الانزيم المساعد (Co enzymes) الذي من دونه لايقوم الانزيم بعمله ابا .

تتركب الانزيمات من مجموعة من الاحماض الامينية المرتبطة مع بعضها بوساطة الاواصر الببتيدية و تبعا لهذا التركيب الكيمياوي فمن الممكن شيمهما الى:

أ- انزيمات مكونة من مادة بروتينية فحسب مثل Lipase (اللايبيز)

ب- انزيمات مكونة من مادة بروتينية مع مجموعة غير بروتينية(الانزيم المساعد Co enzyme)

ج- انزيمات مكونة من مادة بروتينية مع مجموعة غير بروتينية مرتبطة ارتباطا شديدا و يطلق عليها المجموعة الاضافية Prosthetic group كما في المعادلة التالية:



تسمى الانزيمات المتكونة من مادة بروتينية مع مجموعة غير بروتينية مرتبطة ارتباطا شديدا بالجزء البروتيني بالانزيمات المقترنة Conjugated.

١ - ١ - ١ تسمية وتصنيف الانزيمات (٣) Naming and Classification of enzymes

هناك طرق عدة استعملت لدسمية الانزيمات ومن بينها تسمية الانزيمات بناج على الطبيعة الكيمياوية للمادة الاساس(الركيزة) اي ان بعض الانزيمات سميت نسبة الى المواد التي تعمل عليها(المواد الاساس) مع اضافة المقطع (-ase) الى اسم المادة التي يعمل عليها الانزيم ، فمثلا الانزيم الذي يحلل اليوريا يسمى (urase) والانزيم الذي يحلل الارجنين يسمى (Arginase) والانزيمات التي تحلل النشا Amylon تسمى (Amyloses) وغيرها من الامثلة.

ولكن هناك مآخذ عدة على هذه الطريقة وهي:

أ - عدد مواد الاساس التي يعمل عليها الانزيم كبير جدا. ب- يعمل أكثر من أنزيم على مادة اساس معينة مع تكوين نواتج مختلفة . وهناك طريقة نعتمدها في تسمية الانزيمات على طبيعتها الكيمياوية إذ تعتمد هذه الطريقة في التسمية على المجاميع الاضافية التي تدخل في تركيب الانزيمات مثال ذلك سميت الانزيمات التي يدخل في تركيبها الغلافين بالفلافوبروتينات Flavoproteins وهذه الطريقة مختصرة على الانزيمات معروفة المجاميع الاضافية ولهذا فإن هذه الطريقة محدودة الاستعمال . اما الطريقة الاخرى فهي تسمية الانزيمات باعتماد طبيعة التفاعلات التي تقوم بها اي ان التفاعل الذي يقوم به الانزيم هو صغة مميزة له فيوساطته يعكن تمييزه من الانزيمات الاخرى . وبناج على ذلك قسمت الانزيمات الى ستة اصناف (Classes) بحسب طبيعة التفاعل الذي تحفزه هذه العوامل المساعدة وفيما يلي تسمية الأنزيمات النظامية التي وضعت بحسب توصيات الاتحاد العالمي للكيمياءويين الحياديين عام ١٩٧٢.

Oxido – reductases (redox reactions) **١- الانزيمات المؤكسدة – المختزلة**

وهي جميع الانزيمات التي تعمل في تفاعلات الاكسدة

- 1.1 Acting on -CH-OH
- 1.2 Acting on -C=O
- 1.3 Acting on -C=CH-
- 1.4 Acting on -CH-NH₂
- 1.5 Acting on -CH-NH-
- 1.6 Acting on NADH; NADPH

Transferases (transfer of functional groups) **٢- الانزيمات الناقلة**

وهي تشمل جميع الانزيمات التي تعمل على كل مجموعة كيميائية من مادة اساس اخرى.

- 2.1 one carbon groups
- 2.2 aldehydic or ketonic groups
- 2.3 acyl groups
- 2.4 glycosyl groups
- 2.5 phosphate groups
- 2.6 S-containing group

Hydrolases (hydrolysis reactions) **٣- الانزيمات المميئة**

تشمل جميع الانزيمات التي تعمل في تفاعلات التحلل

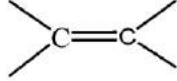
- 3.1 Esters
- 3.2 Glycosidic bonds
- 3.3 Peptidic bonds
- 3.4 Other C-N bonds
- 3.5 Acid anhydrides

4- lyases (addition to double bonds)

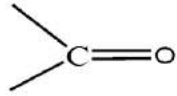
٤- الانزيمات الفاصلة بدون تميؤ

الانزيمات الفاصلة بدون تميؤ : تشمل جميع الانزيمات التي تعمل على حذف مجاميع كيميائية بدون تميؤ

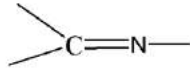
4.1



4.2



4.3



5- Isomerases (isomerization reaction)

٥- الانزيمات المناظرة (المماثلة)

الانزيمات المناظرة (المماثلة): تشمل الانزيمات التي تعمل على تغيير احد متناظرات مركب ما الى متناظر اخر له .

5.1 racemases

6- Ligases (formation of bonds with ATP cleavage)

٦- الانزيمات الرابطة

الانزيمات الرابطة: وهي الانزيمات التي تعمل على ربط (تكوين اصرة) بين جزيئين معا او ربط نهايتي جزيئي واحد لتكوين شكل حلقي .

6.1 C-O

6.2 C-S

6.3 C-N

6.4 C-C

١-١-٢ الموي النشط Active site (٤)

يتخذ موقع الانزيم النشط حيزا صغيرا نسبيا من حجم الانزيم الكلي . ان الموقع النشط ليس نقطة او خطا او حتى مستويا على سطح الانزيم وانما يمتلك بتاج ثلاثي الابعاد يتكون من مجاميع مصدرها مواقع مختلغة في تركيب البروتين الاولي. تجاوز هذه المجاميع في الموقع النشط نتيجة طي السلسلة الببتيدية في البنيان الثلاثي للبروتين. يمثل الموقع النشط موقع ارتباط الركيزة و حصول التفاعل المحفز وقد يحتوي الانزيم اكثر من موقع نشط، فمثلا يحتوي انزيم الترسين على موقع نشط واحد في حين يمتلك انزيم اليورياز مايقدر باربعة مواقع نشطة. لتوضيح أثر ثمالات الحموض الامينية لجزيئة البروتين الانزيمية في عملية التحفيز صنفنا الى:-

أ- الثمالات غير انجوهية (Non-essential residues)

يمكن تعويض هذه الثمالات او حتى ازلتها في بعش الحالات من دون فقدان الانزيم هيئته و وظيفته

ب- الثمالات البينية (structural residues)

ونشمل الثمالات الجوهية للحفاظ على هيئة مرتبة للجزيئة البروتينية السليمة . ج- ثمالات الربط (Binding residues) وتكون مسؤولة عن تاثير الانزيم في ركيزته .

د- ثمالات التحفيز (Catalytic residues)

قد شاش هذه الثمالات او لا شاش ثمالات الربط . تسهم ثمالات الحموض الامينية هذه في تحول الركيزة الكيميائي. يشمل موقع الأنزيم النشط شالات الربط والتحفيز المصونة في منظومة محددة (array) (Localized) ذاتجة عن تاثير شالات البينية التي تكسب الانزيم هيئته السليمة. يتكون الموقع الفعال غالبا على شكل اخدود او جيب في الجزء القريب من سطح الانزيم بحيث يلائم جزيئة المادة الاساس، وبتاج

على هذا فان هناك فرضيتين شائعتين تضمنان اتحاد المادة الاساس مع الموقع
الفعال في الانزيم وهي :

أرضية القش و المفتاح (Lock and key hypothesis)

اقترح فيشر Fisher عام ١٩٠٨ (هـ) انه في التخصص الانزيمي يتوجب وجود
تراكيب مكملة واحدة للآخرى بين الانزيم والمادة الاساس، وهكذا يقترن الانزيم بالمادة
الاساس في اثناء عملية التحفيز بشكل يكون فيه موقع الانزيم الفعال موافقا (مكملا)
تماما للمادة الاساس وهو بهذا يشبه لحد ما توافق (عمل) القفل و المفتاح و في اثناء
هذه العملية يصبح لمعقد (انزيم — مادة اساس) (E-S) تركيب فضائي مجسم جديد
وفعال . وبهذا تتحور المادة الاساس المرتبة لتصبح مادة جديدة (ذاتج) تتحرر بعدها
من الانزيم الذي يستعيد شكله الاصلي .

ب- فرضية كوشلاند (التوافق المستف) Koshland (Induced-fit) hypothesis
اقترح كوشلاند فرضية التوافق (التلائم) المستحث Induced fit عام ١٩٥٨ وهي
تحويل لفرضية القفل والمفتاح . إذ تفترض بان كلا من الموقع الفعال و المادة
الاساس تمتلك نوعا من المرونة وان تركيب الموقع الفعال يكون مقاربا لتركيب المادة
الاساس فحسب. وعند حدوث الاتحاد لتكوين معقد انزيم — مادة اساس يحدث تغير
طغيف للهيئة المجسامية للانزيم يحسن من التلائم مع المادة الاساس ويؤدي الى
تحويل معقد انزيم — مادة اساس الى صورة اكش فعالية، فتؤدي الى تكوين الذاتج
الذي يتحرر من الانزيم وبهذا يستعيد الانزيم شكله الاصلي (٠).

١-١-٣ ب الانزيم Enzyme Inhibition (٦٧)

يمكن تثبيط فعالية الانزيم (خفض سرعة التفاعل أو إيقافه) وذلك برفع درجة الحرارة
او تغيير اد pH او اضافة احدى مرسبات البروتين المختلفة، غير ان هناك عملية
تثبيط للانزيم اكثر تخصصا وذلك باضافة مواد كيميائية معينة تدعى المثبطات
inhibitors وذلك عن طريق تأثيرها في مجاميع معينة للانزيم او للنظام الانزيمي .

ومن دراسة التثبيد يمكن التعرف على المجاميع الوظيفية الموجودة في موقع الانزيم الفعال والية عمل الانزيم في تحفيزه لتفاعل معين، كما تعطي مثبطات الانزيمات معلومات مفيدة في نرضيح المسارات الحياتية المختلفة، وتوضح المثبطات كذلك عمل بعض العقاقير والمواد السامة والمبيدات .

وتؤدي المثبطات فعلها على عامل واحد او اكث من العوامل الاتية

أ- الموقع الفعال active site من الانزيم ب- الجزء البروتيني من الانزيم و المسمى apoenzyme ج- مرافق الانزيم Co enzyme د- المجموعة الرابطة في الانزيم prosthetic group وفيما يأتي نورد أنواع التثبيط الشائعة: - ١- التهدب العكسي reversible inhibition

ان المثبطات العكسية reversible inhibitors هي التي تتحد مع الانزيم مباشرة ويمكن ازلتها بعملية الفرز الغشائي dialysis او بالتخفيف وبهذا تسترجع الفعالية الانزيمية. ومن انواع التثبيد العكسي

أ- التثبيط التنافسي competitive inhibition :

في هذا النوع من التثبيط غالبا ما يكون تركيب المثبط الكيماوي مشابه لتركيب المادة الاساس لذلك الانزيم . وبهذا فان هذا المثبط يتنافس مباشرة مع المادة الاساس لاحتلال موقع الانزيم الفعال المعين وتكوين المعقد EI . مثلا المثبط التنافسي سلفانيل اميد sulfanilamide يكون تركيبه مشابه للمركب حامض لآاميدو بنزويك(عامل لنمو البكتريا) وهو المادة الاساس للانزيمات المشاركة في تكوين المرافق الانزيمي الفعال (تترا هايدرو [^] ^) (tetra hydro folate) في البكتريا . ويعتمد التثبيط التنافسي نركيز الطبط و المادة الاساس فكلما ازدادت نسبة تركيز المثبط الى دركيز المادة الاساس كلما ازداد التثبيط وبالعكس.

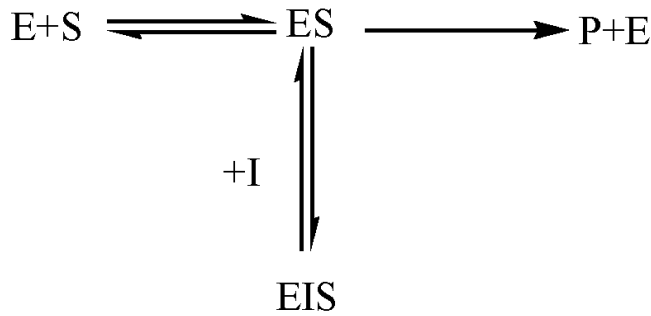


P-amino benzoic acid



Sulfanilamide

ب-التثبيط العكسي غير التنافسي Reversible non competitive inhibition:
 في التثبيط غير العكسي يكون تركيب المثبط لا يشابه تركيب المادة الاساس او قد يشابهه قليلا . يرتبط المثبط غير التنافسي عادة مع الانزيم في موقع آخر يختلف عن الموقع الفعال، وبغض النظر عما اذا كان ذلك الانزيم حراً أو مرتبطاً بالمادة الاساس، وفي هذه الحالة يكون بالامكان تكوين كل من المعقد EI و EIS . ج-
 التثبيط اللاتنافسي Uncompetitive inhibition: يتحد المثبط اللاتنافسي في هذه الحالة مع المعقد ES فحسب لتكوين EIS كما موضح في المعادلة الاتية؛



ويعد المثبط اللاتنافسي جزءاً من المثبط غير التنافسي العكسي إذ إن كلاهما يحتويان على المعقد EIS .

٢- التثبيط غير العكسي (تسمم الانزيم) Irreversible inhibition (poisoning (of enzymes

هناك مثبطات (سموم) غير عكسية للانزيمات مختلفة مثل المركب ايودو اسيتاميد (iodo acetamide) ، ابوذات المعادن الثقيلة (مثل + Ag، Hg) التي تتحد بقوة مع مجاميع ثابول

لبعض الانزيمات، السيانيد و المواد المؤكسدة. ان المثبطات غير العكسية تتحد بقوة مع الانزيم بحيث لا يمكن فصلها عن الانزيم بعملية الفرز الغشائي وهذا الارتباط يؤدي الى تحريف الانزيم و خفض فعاليته ثم توقفه كلياً (٦) .

١-٢ الانزيمات المساعدة (٨) C0enzymes (٤):

درابط هذه المركبات ذات الطبيعة العضوية بانزيمات وقت الدفاع فحسب ولا بد من وجودها لاتمام هذا التفاعل وتشكل هذه المركبات مع الجزء البروتيني Apoenzyme مايسمى بالانزيم الكامل holoenzyme يعمل الجزءان سوية في اثناء التفاعل ولايعمل الجزء البوتيني لوحده ولا الانزيم المساعد كذلك ومن الخصائص المهمة الاخرى لهذه المركبات سهولة فصلها عن الجزء البوتيني بعملية الفرز الغشائي فقط. وان هذه المركبات غالباً ما تكون احد الفيتاميدات، فمثلاً الانزيم المساعد CoA يحتوي حامض Pantothenic الذي يعد احد فيتاميدات B المركبة، وهناك انزيمات مساعدة تحتوي مشتق لفيتامين ٦ (Pyridoxal phosphate) ثم ان فيتامين C يتضمن انزيماً مساعداً. وزيادة لطبيعة هذه المركبات الكيمياوية فأنها ثابتة التركيب وتوجد في وسط التفاعل بعيدة عن الجزء البوتيني ولا تلتصق الا عند بدء النشاط الانزيمي. نتصف مساعدات الانزيمات بالصفات الاتية ؛

١- مرافقات الانزيمات سهلة الانفصال عن الجزء البروتيني (Apoenzyme) إذ بالامكان فصلها بسهولة بوساطة الفرز الغشائي.

٢- غالبا ما يدخل في تركيب مرافق الانزيم احد الفيتاميدات. ولهذه الحقيقة اهميتها إذ توضح مقدار الارتباط بين الفيتاميدات والانزيمات.

٣- مرافقات الانزيمات مركبات ثابتة عضوية التركيب.

٤ - توجد مرافقات الانزيمات في وسط النقايل بعبدة عن الجزء البروتيني (Apoenzyme)

ولا ترتبط إلا عند بدء التفاعل الانزيمي.

٥- قد يستعمل مرافق انزيم واحد بوصفه مرافق أنزيم لأنزيمات عدة مختلفة . وفي هذه الحالة فإن الجزء البروتيني هو الذي يحدد نوع التفاعل الذي يقوم به الانزيم وكذلك نوع المادة التي يؤثر فيها الانزيم.

تقسم مساعدات الانزيمات بصورة عامة قسمين هما :

١ - مساعدات الانزيمات التي تقوم بنقل الهيدروجين وهي :

أ- NADPjNAD

ب- flavin adenine dinucleotide (Fi) ,flavin mononucleotide (FAD)

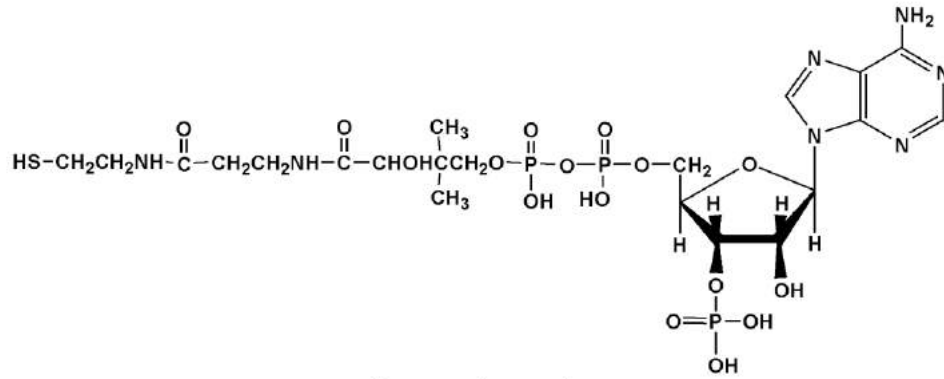
ج- حامض الليبوك Lipoc acid

د- مساعد الانزيم Q (Coenzyme Q)

٢- مساعدات الانزيمات التي تقوم بنقل مجاميع معينة (لا تشمل الهيدروجين) ومنها

أ- راس الاو^١ A (Coenzyme A)

ب- ثنائي فوسفات الثيامين (Thiamine pyrophosphate) ج- فوسفات فيتامين
ب٦ (Vitamin B6 Phosphate) د- مرافقات انزيمات الفولات (Folate
Coenzymes) هـ- البايوتين (Biotin)
و- مرافقات أذيمات ٢ ١ (Cobamide B12 Coenzymes) ز- حامض
الليبيوك (Lipoic acid) ١-٢-١ (Coenzym A) A
تعن العالم Lipmann (١) من فصل مساعد الانزيم A أما تركيبه فقد تم تعيينه في
اواخر الاربعينات ويدخل في تركيب المساعد الانزيمي A حامض البانتوثينيك
Pantothenic acid أما الصيغة البنائية له فهي موضحة في الشكل الاتي :



التركيب الكيماوي للمساعد الانزيمي A

يطلق على مرافق الانزيم A احيانا كواسيتيليز (Co Acetylase) وذلك لاهميته في
عمليات الاستلة Acetylation (يقصد بالاستلة إدخال جذر الاستل في المركب).
والوظيفة الحيوية لمرافق الانزيم A تكمن في إن إسرات الثايو Thioesters التي
تتكون من اتحاد مساعد الانزيم A مع الاحماض الكربوكسيلية تمتلك صفات فريدة
تفسر أثر مساعد الانزيم في الانظمة الحيوية.

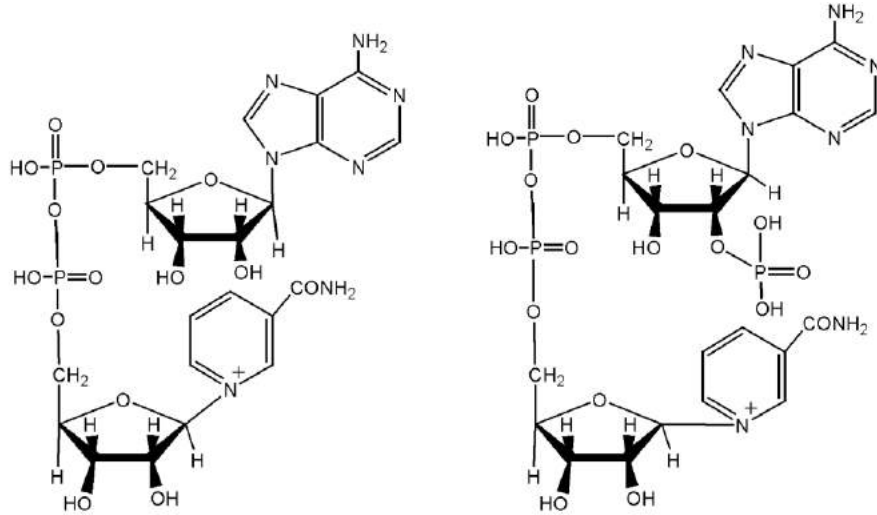
وتضمن صفات هذه الاسترات الاستقرارية العالية وكذلك التعبير الكبير في الطاقة الحرة القياسية لها.

١-٢-٢ نيكوتيناميد أدنين ثنائي النيوكليوتيد والنيكوتيناميد أدنين ثنائي النيوكليوتيد فوسفات

Nicotinamide adenine dinucleotide and Nicotinamide
(١) dinucleotide phosphate

أكتشف العالم Warburg هنين المساعدان الانزيمين واطلق على (NAD) مرافق الانزيم رقم (١) Coenzyme ١ وعلى (NADP+) مرافق الانزيم رقم (٢) Coenzyme II ويدخل في تركيب كل منهما الصورة الفعالة لحامض النيكوتينك Nicotinic acid وهي المشنق الاميدي له (نياسين). والوظيفة الحيوية لكل من NAD+ و NADP+ هي كونهما مرافقات للانزيمات التي تحفز تفاعلات الاكسدة و الاختزال الحيوية التي تتضمن عملية نزع الهيدروجين ويطلق على هذه الانزيمات بالديهيدروجينيزات Dehydrogenases و الانزيمات النازعة للهيدروجين التي تعتمد على المرافقات الانزيمية النيكوتيناميدية تكون متخصصة إما الى NAD. أو NADP+ و إن قسماً منها باستطاعته استعمال أي من المرافقين الانزيمين.

أن الانزيمات النازعة للهيدروجين التي تحتاج إلى NAD. أو NADP+ كمرافقات انزيمية تحفز التفاعلات التي تجري فيها أكسدة الكحولات (أولية أو ثانوية) والالديهيدات والاحماض الكربوكسيلية التي تحتوي على مجموعة هيدروكسيل في الموقع الفا أو بيتا وكذلك الاحماض الاميبية من نوع الفا و هذه التفاعلات جميعها غالباً ما تكون عكسية. الصيغة البنائية لكل من NAD+ و NADP+ كما مبينة مبينة في الشكل الاتي :



الصيغة البنائية لكل من NAD^+ و $NADP^+$

١-٢-٣ مساعد الأنزيم Qio (Coenzyme Qio)

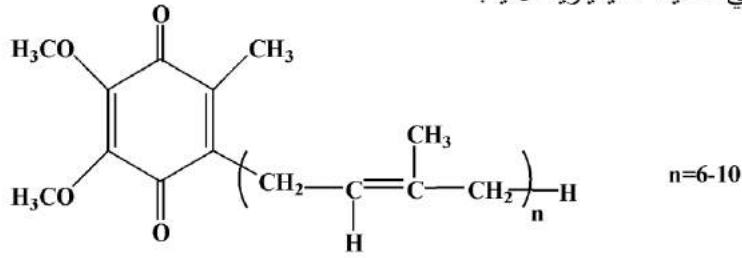
يعد مساعد الأنزيم Qio أحد مشتقات الكوينون الطبيعية () وقد أكتشف بواسطة مورتن Morton (١٠) عام ١٩٥٤م في الدهن الحيواني، لكن التركيب الكيميائي له أثبتته كران Crane بعد سنتين أي عام ١٩٥٧م وذلك يعزله من مايتوكونديريا كبد الغار (١١). وقد أطلق عليه فيما بعد أسم Ubiquinone لكونه واسع الانتشار في الأنظمة البايولوجية جميعها سواء كانت بكتريا أو نباتات أو حيوانات (١١)

وقد لاحظ كل من Crane (١١) Hatefb (١٢) وجود اصناف أخرى من مساعد الأنزيم

Qn في الأحياء المجهرية والخميرة وإنها تختلف فيما بينها بطول السلسلة الجانبية التي يتراوح عدد الوحدات الايزوبيرينية بين ٦ و ٩ في حين يكون عددها ١٠ في الفقريات والاحياء الراقية. وفي عام ١٩٥٨م أقرت الصيغة النهائية له من قبل Folkers ومجموعته (١٣) وعرف بانه P Benzo Quinone- معوض بمجموعتي

ميثوكسيوسلسلة أيزوبرينية تتصل بذرة الكربون رقم ٦ موضح في الصيغة الكيميائية

الآتية:



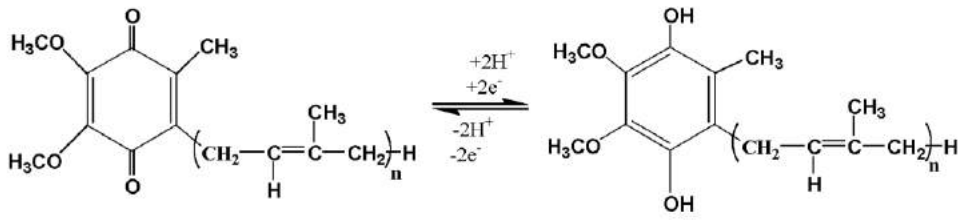
2,3 dimethoxy -5-methyl-1-4- benzoquinones

ويعد مساعد الأنزيم ها() الأكثر توفرا في الثدييات ويوجد في الغشاء الداخلي للمايتوكوندريا وبسبب وجود السلسلة الجانبية الايزوبرينية يطي الصفة اللاقطبية لمساعد الأنزيم ١٠ (أو) إذ بنوب في شحوم الغشاء الداخلي للمايتوكوندريا ().

١-٢-٣-١ فعالية مساعد الانزيم Bio activity for Coenzyme Qio

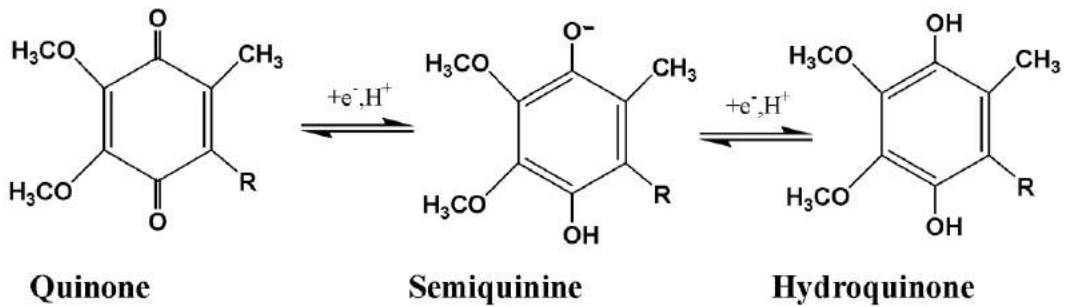
Qio

حصل العالم p.Mitchell على جائزة نوبل لعام ١٩٧٨ ذلك لمساهمته في فهم أثر CoQio في السلسلة التنفسية داخل مايتوكوندريا الخلية () فإن لمساعد الأنزيم Qio أو فعال في نقل الالكترونات و البروتونات في السلسلة التنفسية في المايتوكوندريا وهذا يعطيه أهمية بايولوجية كبيرة كما في المعادلة الآتية :



ويكتسب مساعد الأنزيم Q_{10} هذه الأهمية لكونه يمتاز بما يأتي:-

١- قابليته على الاختزال العكسي الى الهيدروكينون عن طريق تكوين نصف الكينون
semiquinone بوصفه مركباً وسطياً^(١٥)



Quinone

Semiquinone

Hydroquinone

ويكتسب مساعد الأنزيم ها Q هذه الأهمية لكونه يمتاز بما يأتي:-

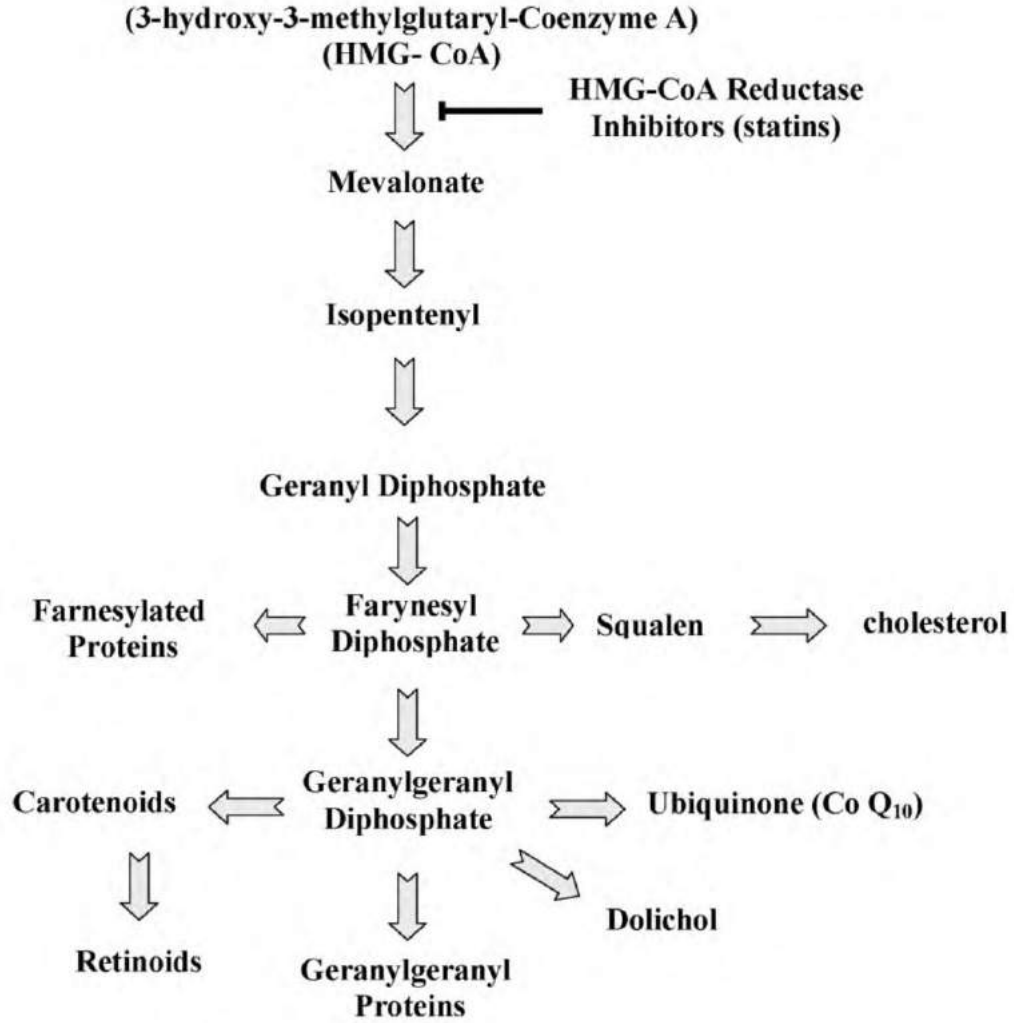
١ - قابليته على الاختزال العكسي الى الهيدروكينون عن طريق تكوين نصف الكينون ل بوصفه مركباً وسطياً (ه١)

٢- قابليته على تكوين معقدات الواهب -الكاسب Donor-acceptor complexes إذ أنه مكتسب جيد للألكتروذات ويعود السبب في ذلك الى الموقع

المنخفض لاوطاً مدار جزيئي غير محجوز بالألكتروذات $\Delta LIO < 0$

ويعد CoQ_{10} المصدر الرئيسي لنقل الطاقة في الجسم لدوره في نقل الالكتروذات في السلسلة التنفسية في المايتوكوندريا إذ إن له أثراً مهما في رفع طاقة الجسم () .

و يعزز نظام الجسم المناعي نظرا لفعاليتيه كمركب مضاد للاكسدة anti oxidants (١٨) أي أنه يوقف انتاج الجسم للجنور الحرة الخطرة عند تعرضه لأحد العوامل المساعدة على عملية الاكسدة كالتعرض للاشعة فوق البنفسجية ٧٧ أو عند كثرة التدخين فإن مثل هذه العوامل تساعد على تكوين الجنور الحرة التي تعرف بخطورتها العالية على الجسم لأنها تؤدي إلى تلف DNA الخلية وبالتالي موتها أي إنها تسبب إصابة الجسم بالامراض الخطرة كأمراض القلب والسرطان (). ويمكن لجسم الإنسان أن وُنتج حيويًا CoQ10 إذ إن المسار الأيضي له يبدأ بالخطوات نفسها التي يبدأ بها أيض الكوليسترول كما في الشكل الاتي:



شكل (١-١) المسار الأيضي لـ CoQ₁₀ أو Ubiquinone^(٢٠)

أو أن يحصل عليه من بعض الأغذية لاسيما زيت السمك أو الكبد لكن عندما يفقد الطعام الكميات الكافية من CoQ₁₀ أو إصابة الجسم ببعض الامراض التي يسبب علاجها ببعض الأدوية كالستاتينات Statins أو عندما يكون الجسم في مرحلة الشيخوخة صبح غير قادر على بناء الكمية الكافية لحاجته من CoQ₁₀ لذا ينصح

الأطباء المرضى الذين يعانون نقصاً من الكمية الكافية من مساعد الأنزيم بأخذ الجرعات المناسبة من CoQ10 وذلك عن طريق كبسولات أو حبوب أو سوفت جيل (). مستويات CoQ10 في مجرى الدم تتغير خلال اليوم لكن مستواه في الانسجة يكون ثابتاً كثيراً. التركيز العار ل CoQ10 يوجد في القلب والكبد والكر والبنكرياس أما أوطاً تركيز له بالنسبة للانسجة هو في الرئة ().

١-٢-٣-٢ الخصائص الغذائية لمساعد الأنزيم CoQ10:

Physical properties for Coenzyme Q10

درس كرين وجماعته (Crane et al) عام ١٩٥٩ م (١٢) الخصائص الغذائية لمساعد الأنزيم Q10 قد أظهرت نتائج دراسته إمتلاك كافة أنواع مساعد الأنزيم اللون الاصغر البرتقالي لإحتوائها عن مجموعة Quinone التي تعد حاملة اللون Chromophore. وجد إن مساعد الأنزيم له صفات الهيدروكاربون المتعادل كإنخفاض درجة انصهاره التي تبلغ ٤٤.٩م وقابلية ذوبانه العالية في المنبيات غير القطبية وتعود الصفات القطبية لمساعد الأنزيم Q10. صفات حلقة Benzo-Quinone التي لها قمة إمتصاص ضمن المنطقة الأشعة فوق البنفسجية ٧٧ ولها قمة إمتصاص رئيسية ضمن المدى (٢٧٠-٢٨٠ nm) تتميز بها أطياف معظم أنواع مساعد الأنزيم التي تتولد نتيجة إانتقالات *JZ-7Z العائدة لألكتروذات حلقة البنزوكوينون. ١-٢-٣-٣ العقاقير الطبية التي تتأثر مع مساعد الأنزيم Q10.

Drug Interaction of Coenzyme Q10 هنالك الكثير من العقاقير الطبية التي نثر مع مساعد الأنزيم Q10 ومن بينها الادوية التي هي موضوع دراستنا وتشمل :

١-٣-٣-١-١ Statins اقبت

وهي مجموعة من العقاقير الطبية المستخلصة من الفطريات fungi التي تستعمل لغرض خفض مستوى الكوليسترول Cholesterol والدهون Lipids في الدم (٢٣).

وإن

الكوليسترول هو المادة التي لها الأثر المهم في تصلب الشرايين Arteriosclerosis و هو السبب الرئيس في امراض القلب heart disease و إن تصلب الشرايين عادة يوصف بشكل مبسط بفقدان الشرايين مرونتها arteries harding لكن في الحقيقة هي عملية معقدة تتداخل فيها عمليات بايولوجية على جدران الشريان (؛ ٢) .

وإن تصلب الشرايين الذي يبدأ بشريط شمعي مصفر يوجد في بطانة أوردة intima ofveins معظم الاطغال في السنة الثالثة من العمر وإن حقيقة هذا الشريط هو تجمع الكوليسترول وشحوم مختلغة ويظهر في معظم الشوايين الرئيسة الأخرى عند عمر ٣٥ . ولا يسبب الشريط نفسه أعراضاً مرضية ولكنه يتطور في اشخاص معينين الى صفائح تحتوي كل صفيحة على مركز الشحوم (الكوليسترول بشكل رئيسي) وهو مغطى بنسيج أوي يمكن أن تنفتح الصفائح القديمة التي قد تحتوي ترسبات كبيرة من الكالسيوم فتحرر محتوياتها الى مجرى الدم ثم تبقى فتحات متقرحة وقد تسبب الصفائح ضرراً كبيراً في عدة اشكال فهي قد تنمو في الحجم وتحدد جريان الدم في الشريان الى الأنسجة tissue وتؤدي الى تلفها أو ربما تكون خوة دموية على السطح الخشن للصفحة ومن ثم تتكسر وتسد الشرايين الضرورية وكما تم نكره ربما تنفتح الصفحة نفسها وتحرر محتوياتها التي يمكن أن تسد جريان الدم في مناطق حساسة في الجسم .وكلما تطورت الصفحة أصبح الشريان متصلباً أو فقد مرونته مما يمكن أن يؤدي إلى إنتفاخ الشريان والذي يدعى شدد الأوعية الدموية الذي قد ينفجر مسبباً النزف أو تلف النسيج الحاد أو الموت .يمكن أن يسبب تصلب الشرايين القلبية cardio-arterial السكتات القلبية cardio attack بسد الشرايين المزودة لعضلة القلب cardio muscle بالكامل.

إن الكوليسترول هو المادة التي لها الأثر المهم في تصلب الشوايين وهذه المادة تعود إلى صنف من المركبات وهي الدهون Lipids و إن الدهون مواد لاتذوب في الماء

ويمكن فصلها من الانسجة باستعمال مذيبات غير قطبية وظيفتها الرئيسية في الخلايا الحية هي تكوين المكونات التركيبية للاغشية وخرن الطاقة للخلية(٢٥) إن ارتفاع مستوى الكوليسترول في الدم hyper cholesterolaemia يمش عامل خطر للاصابة بتصلب الشراض لاسيما الشراض التاجية(٤٨) coronary heart disease.

تقاس نسبة الكوليسترول في الدم بالمليغرام، "A" (mg/dl)ib والكوليسترول يحمل في الدم بوساطة جسيمات دعى او تعرف بالبروتينات الدهنية Lipoprotien وهي تصنف اعتماداً عر كثافتها.

الكوليسترول الذي يحمل بوساطة البروتينات الدهنية واطئة الكثافة low-density lipoprotein (LDL-C) يسمى بالرديءسا والكوليسترول الذي تحمله البروتينات الدهنية عالية الكثافة high-density lipoprotein (HDL-C) ويسمى النوع الجيد وإن مستوى العافى من LDL-C يزيد من خطر الاصابة بامراض الشوايين التاجية CHD اما المستوى العافى من rot-C تقلل من خطر الاصابة بالسكتة القلبية heart attack اما المستويات العالية من الكليسيريدات الثلاثية hypertriglyceridaemia والاحماض الدهنية إذ يستعملها الجسم لخرن الطاقة ويحضرها الجسم بعملية التخليق الحيوي او من الطعام وارتفاع مستوياتها يزيد من احتمالية الاصابة بالسكتة القلبية heart attack (٢٤).

الجدول(١-٢) يبين أصناف الدهون وسثياتها في الجسم(٢٤)

الجدول (٢-١) يبين أصناف الدهون ومستوياتها في الجسم (٢٤)

Total cholesterol ,mg/dl	
<200	Desirable
200-239	Borderline high
≥240	High
LDL-C, mg/dl	
<100	Optimal
100-129	Near optimal /above optimal
130-159	Borderline high
160-189	High
≥190	Very high
HDL-C,mg/dl	
<40	Low
≥60	High
Triglycerides, mg/dl	
<150	Normal
150-199	Borderline high
200-499	High
≥500	Very high

وبسبب إنتشار الامراض المتعلقة بزيادة الكوليسترول والترايكليسيرايد (TG) في الدم عند الأعم الاغلب بين الناس في دول العالم كلها حفز العلماء على العمل الدؤوب لإكتشاف أدوية وعقاقير جديدة تساهم في خفض مستويات الدهون في مجرى الدم وتحافظ على سلامة القلب وأدائه بشكل صحيح.

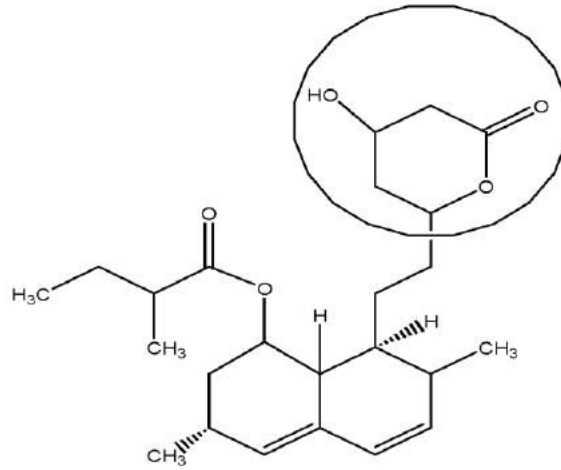
إن مختلف الأدوية المخفضة للكوليسترول والديراكليسيرايد اكتشفت ما بين العامين (١٩٦٠-١٩٥٠م) لكنها جميعاً قد إحتوت بشكل ملفت أعراضاً جانبية غير مرغوبة، لذا وفي عام ١٩٧١مبدأ إندو Masao Kiodabjzz Alkira Endo أبحاثهم من أجل الوصول إلى عقار خال من الاعراض الجانبية لمعالجة اعزقاع نسبة الكوليستيرول في الدم hyper

cholesterolemia (٢٧٠٢٦).

ومن هنا جرت عملية إكشاف عقارات الستاتينات Statins إذ تعد من افضل الادوية المخفضة لمستويات الكوليستيرول والترايكليسيرايد في الدم (). وإن الستاتينات أدوية

اعشتقت من الفطريات Fungal وهي تعد مثبطات إنثائية للأنزيم Hydroxy methyl glutaryl [CoenzymeA[(HMG-CoA) reductase (٢٩) .
وتتضمن الستاتيدات خمسة مركبات شتعمل سريرياً لهذا الغرض وهي مركبات طبيعية (لوفاستاتين Lovastatin والبرافاستاتين Pravastatin والمبفاستاتين Mevastatin) ذات الأصل الفطري بينما السيمغاستاتين Simvastatin مشنق اللوفاستاتين والاتورفاستاتين " ' ' ' والفلوفاستاتين Fluvastatin هي ستاتيدات صناعية صنعت من المبفالوذات والبردين(٣٠).

ينتج اللوفاستاتين Lovastatin بصورة رئيسة من فطر يدعى Aspergillus terreus وينتج المبفاستاتين من فطر Pénicillium citrinum أما البرافاستاتين فينتج من فطر Streptomyces Carbophilus (٣١). وفي ما بي الاسماء العلمية والتجارية والصيغ الوضعية والجزئية والخواص الغيزياوية لعقارات الستاتيدات(٣٢ ٣٣) المستخدمة :

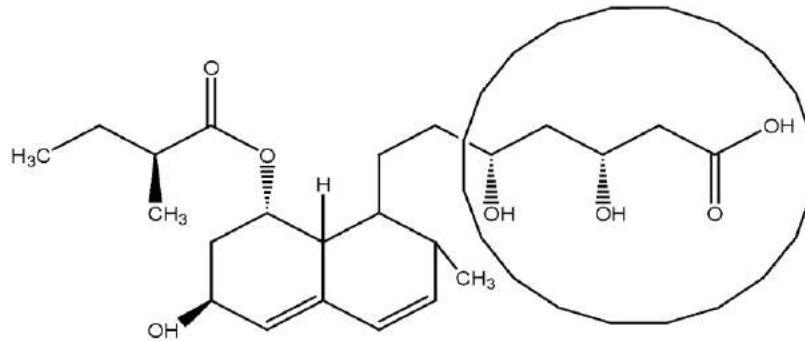


Lovastatin

[1S-[1 α (R*),3 α ,7 β ,8 β (2S*,4S*),8a β]]-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1-naphthalenyl 2-methyl butanoate.

وإن الصيغة الوضعية له $C_{24}H_{36}O_5$

أما صفاته الفيزيائية فإنه يكون بشكل مسحوق بلوري أبيض غير ذائب في الماء ويذوب في الإيثانول والميثانول.

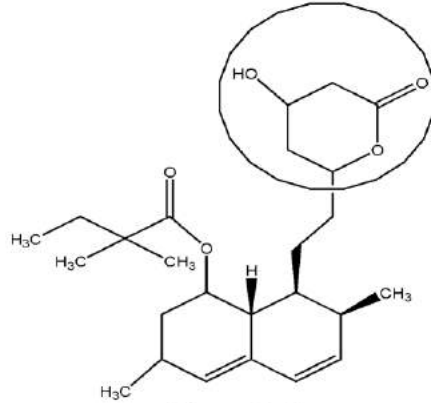


Pravastatin

3,5-dihydroxy-7-[6-hydroxy-2-methyl-8-(2-methylbutanoyloxy)-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl]-heptanoic acid

وإن الصيغة الوضعية له $C_{23}H_{36}O_7$

وإن من خواصه الفيزيائية هو كونه صلباً ذائباً في الماء ووزنه الجزيئي Molecular Weight 424.528g/mol ودرجة انصهاره Melting Point تساوي ٣٢٦م.

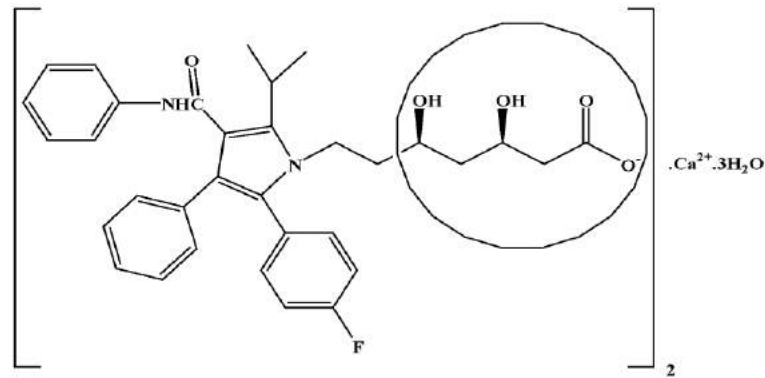


Simvastatin

[(1S,3R,7R,8S,8aR)-8-[2-(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxo-oxan-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl]2,2-dimethyl butanoate.

الصيغة الوضعية له $C_{25}H_{38}O_5$

اما خواصه الفيزيائية فإنه يكون بشكل مسحوق بلوري أبيض غير ذائب بالماء وإن وزنه الجزيئي هو 418.566g/mol M. Wt وينوب في الكلوروفورم والميثانول والإيثانول.



Atorvastatin

[R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenyl amino) carbonyl]-1H-pyrole-1-heptanoic acid, Calcium salt(2:1)trihydrate.

اما الصيغة الوضعية له $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca.3H_2O$

اما من حيث صفاته الفيزيائية فإنه يكون بشكل مسحوق بلوري ابيض غير نائب في المحاليل المائية ذات $PH=4$ فما دون وشحيح الذوبان جدا في الماء المقطر ومحاليل نوات ٤.٧٤ وقليل الذوبان في الإيثانول وشدد الذوبان في الميثانول.

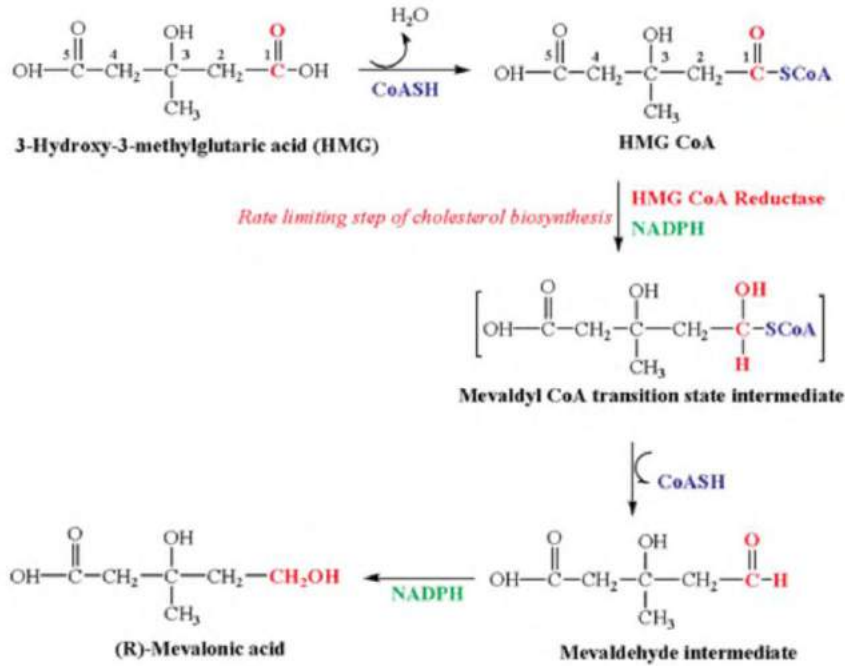
١-٢-٣-٣-١-١ السمات اوالمظاهر السريرية والدوائية للسنتاتيدات

Pharmacology and Clinical Aspects of the Statins

حامض العيفالونيك mevalonic acid المركب السلف لتكوين الكوليستيرول تم عزله من قبل كارل فولكر Karl Folkers وكارل هوفمان Carl Hoffman (٣٤) عام ١٩٥٩ من خلاصة الخميرة.

Pharmacology and Clinical Aspects of the Statins

حامض الميفالونيك mevalonic acid المركب السلف لتكوين الكوليستيرول تم عزله من قبل كارل فولكر Karl Folkers وكارل هوفمان Carl Hoffman (٣٤) عام ١٩٥٩ من خلاصة الخميرة. ويتكون عندما تختزل المادة الاساس Hydroxy methyl glutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) بواسطة nicotinamide adenine dinucleotide phosphate dehydrogenase (NADPH) إلى NADP-CoA وهذه العملية تحفز بواسطة الانزيم HMG-CoA reductase كما في المعادلة الآتية^(٣٥):



و يتكون عندما تختزل المادة تعمل الستاتيذات كمنظمات تنافسية عكسية و Reversible Competitive Inhibitors (^) إذ ترتبط مع الانزيم HMG-CoA

الكوليستيرول cholesterol والدوليكلول dolicol واليويبيكوينون Ubiquinone

فضلاء عن مركبات اخرى مثل

Geranylgeranyl-pyrophosphate (GGPP),farnesyl-

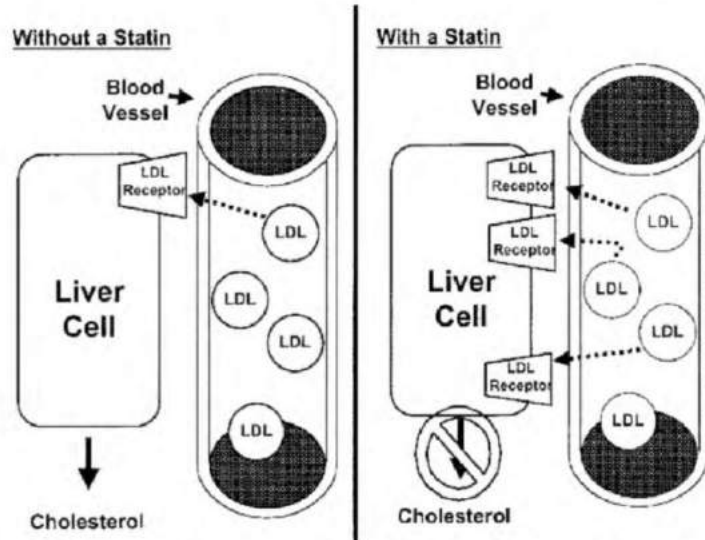
.pyrophosphate(FPP

الكوليستيرول المركب الرئيس في الأغشية الخلوية cellular membrane وايضاً

هو وحدة بناء لتخليق الهرمونات الستيرويدية الـ ٨ اللـ ١ steroid واحماض الصفراء

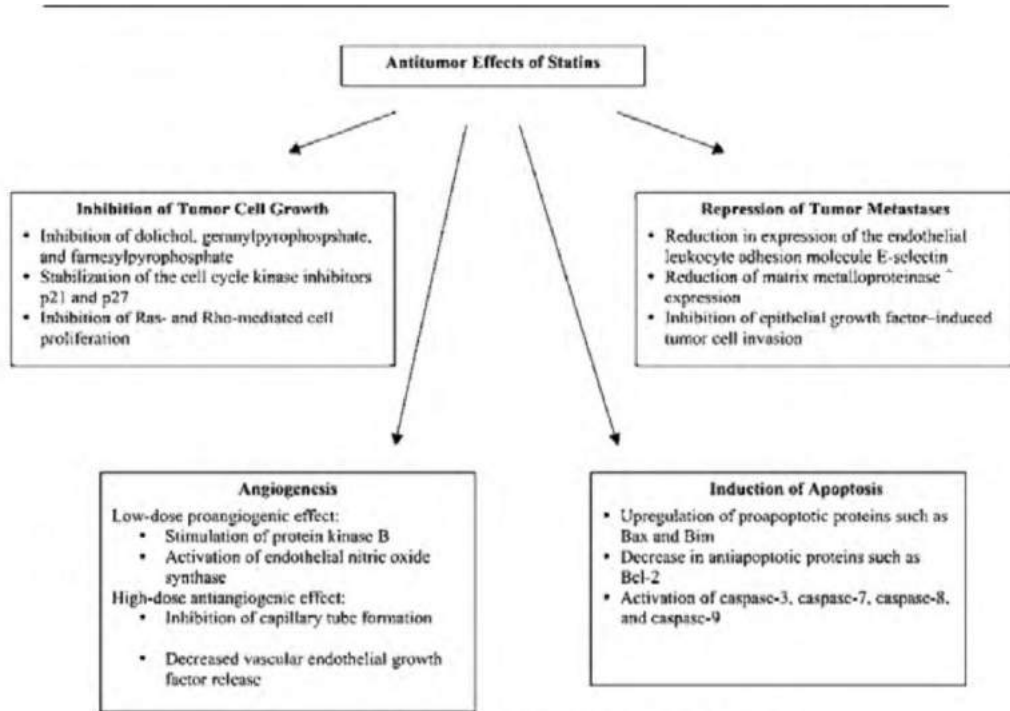
'(٣٩) bile acid

الدولي كول dolicol يعمل بوصفه حاملاً جزئياً molecule carrier للسكريات القليلة oligo saccharides لإنتاج البروتينات السكرية في الخلية⁽⁴⁰⁾. أما اليوبيكوينون فقد وضحت أهميته البايولوجية وأثره في إنتاج الطاقة . يدخل الايزو بنتيل ادنين isopentenyladenine في التخليق الحيوي للبروتين داخل الخلية وكذلك FPP, GPP تعمل كناقلات خلوية cellular transferase توجد على الاغشية الخلوية plasma membrane وتدخل في عملية تصنيع البروتين^(41a). وإن تثبيط مسار تكوين حامض الميفالونيك ينتج عنه إنخفاض في مستويات الكثير من المركبات ذوات الاهمية البايولوجية .
الوظيفية للخلية cellular functions.



الشكل (٢-١) يبين ميكانيكية الستاتينات في خفض مستوى الكوليستيرول في الدم^(٢٤)

كما اظهرت الدراسات الحديثة فعالية الستاتينات كأدوية مضادة للسرطان Anticancer حيث بين كل من كلفين وجماعته Kelvin et al^(٢٠) فعالية الستاتينات كأدوية مضادة للسرطان Anti cancer كما في الشكل (٣-١)



الشكل (٣-١) يبين تأثير الستاتينات كمواد anticancer^(41b)

أظهرت نتائج دراسة Cauley et al تأثير الستاتينات في سرطان الصدر breast cancer وأظهرت نتائج دراسته إنها أوقفت إنتشار الورم بنسبة 72%^(٤٢). وأظهرت دراسة اجراها Blais et al تأثير الستاتينات في سرطان الرحم Uterine cancer وانها أوقفت إنتشار الورم بنسبة 70%^(٤٣) وأظهرت دراسة اجراها Shannon et al تأثير الستاتينات في سرطان البروستات prostate cancer إذ انها أوقفت إنتشار الورم بنسبة 33%^(٤٤) و أظهرت نتائج الدراسات الحديثة أثر وفعالية الستاتينات عند استخدامها مع عقاقير معالجة السرطان كالعلاج الكيماوي chemotherapy كما أظهرت نتائج دراسة اجراها Kozar et al إن السيرفاستاتين Cervastatin يعزز فعالية الادوية المضادة للسرطان لاسيما عند معالجة سرطان الصدر breast cancer عندما يستعمل مع الدوكسوروبسين Doxorubicin أو السيز بلاتين cis platin^(٤٥) كما أظهرت دراسة اجراها Wang et al فعالية اللوفاستاتين lovastatin لمنع إنتشار سرطان الغدة الدرقية Anaplastic Thyroid carcinoma^(٤٦) وبينت دراسة اجراها Cafforio et al فعالية الستاتينات لمعالجة ورم الارومات

اللمفاوية lymphoblasts والورم النخاعي Myeloma^(٤٧) و اظهرت نتائج دراسة اجراها Horiguchi et al فعالية الستاتينات لمعالجة سرطان الكلية^(٤٨) Renal cancer

٢-١-٣-٣-٢-١ تصنيف الستاتينات Classification of statins

يمكن تصنيف الستاتينات اعتماداً على الهيئة الفعالة Specific activity^(٤٩) الستاتينات التي تكون الهيئة الفعالة لها بصيغة حامض acid form

- ١- أتورفاستاتين Atorvastatin
- ٢- فلوفاستاتين Fluvastatin
- ٣- برافاستاتين Pravastatin
- ٤- سيرفاستاتين Cerivastatin

الستاتينات التي تكون بهيئة لاكتون lacton وتتحلل أنزيمياً الى الصيغة الفعالة:

- ١- لوفاستاتين Lovastatin
- ٢- سيمفاستاتين Simvastatin

ويمكن تقسيمها اعتماداً على مصادرها (How they are obtained)^(٣٠)

الستاتينات الطبيعية التي تستخلص من تخمر الفطريات Fungal formentation

- ١- برافاستاتين
- ٢- سيمفاستاتين
- ٣- لوفاستاتين

الستاتينات المنتجة مختبرياً Synthesis

- ١- أتورفاستاتين
- ٢- سيرفاستاتين
- ٣- فلوفاستاتين

وتصنف اعتماداً على الصفات الفيزو- كيمياوية Physical- Chemical properties^(٤٩)

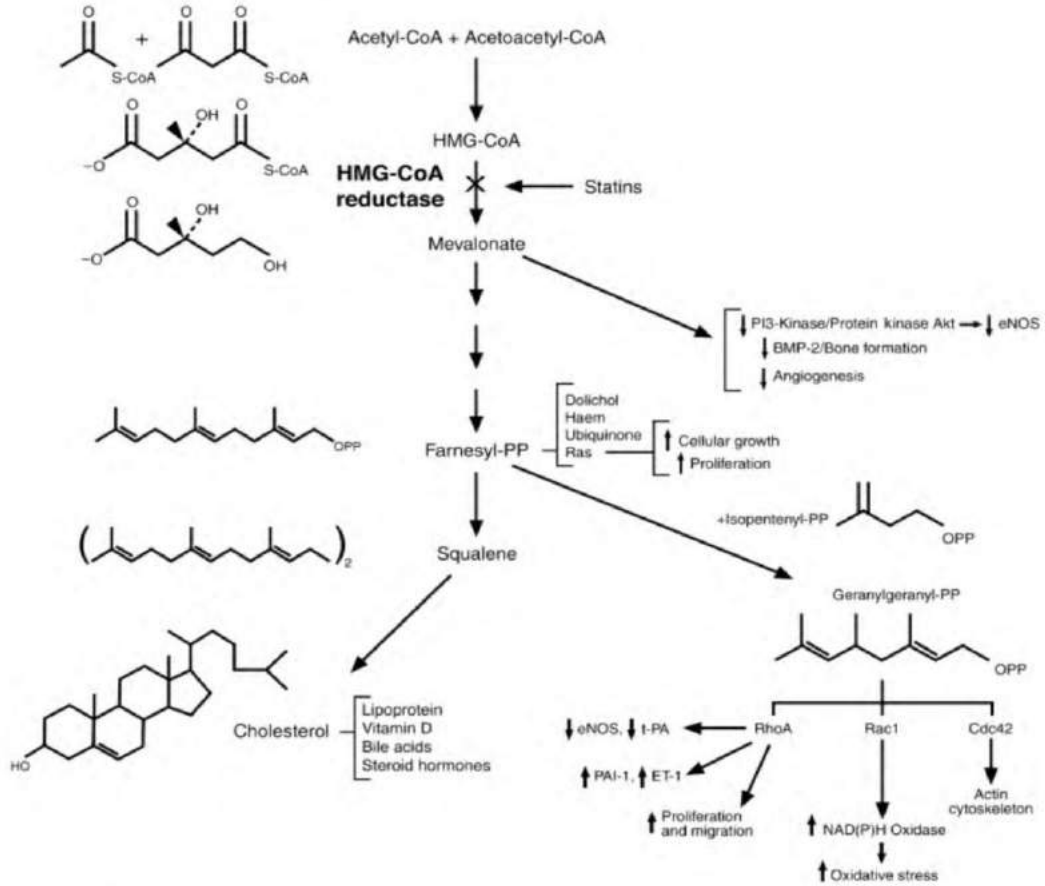
- ١- برافاستاتين pravastatin يكون هايدروفيليك hydrophilic
- ٢- الستاتينات الهيدروفوبيك hydrofopic هي لوفاستاتين lovastatin، سيمفاستاتين simvastatin، أتورفاستاتين atorvastatin، سيرفاستاتين cervastatin.

الستاتينات المتداولة الان في الاسواق هي خمس مركبات فقط هي :-

لوفاستاتين، سيمفاستاتين، برافاستاتين، فلوفاستاتين وأتورفاستاتين أما السيرفاستاتين فقد سحب من الاسواق بعد موت ٣١ مريض عام ٢٠٠١ بسبب الفشل الكلوي renal failur^(٣٠).

3-1-3-3-2-1 الآثار الجانبية للستاتينات Side effects of statins (50a-54a)

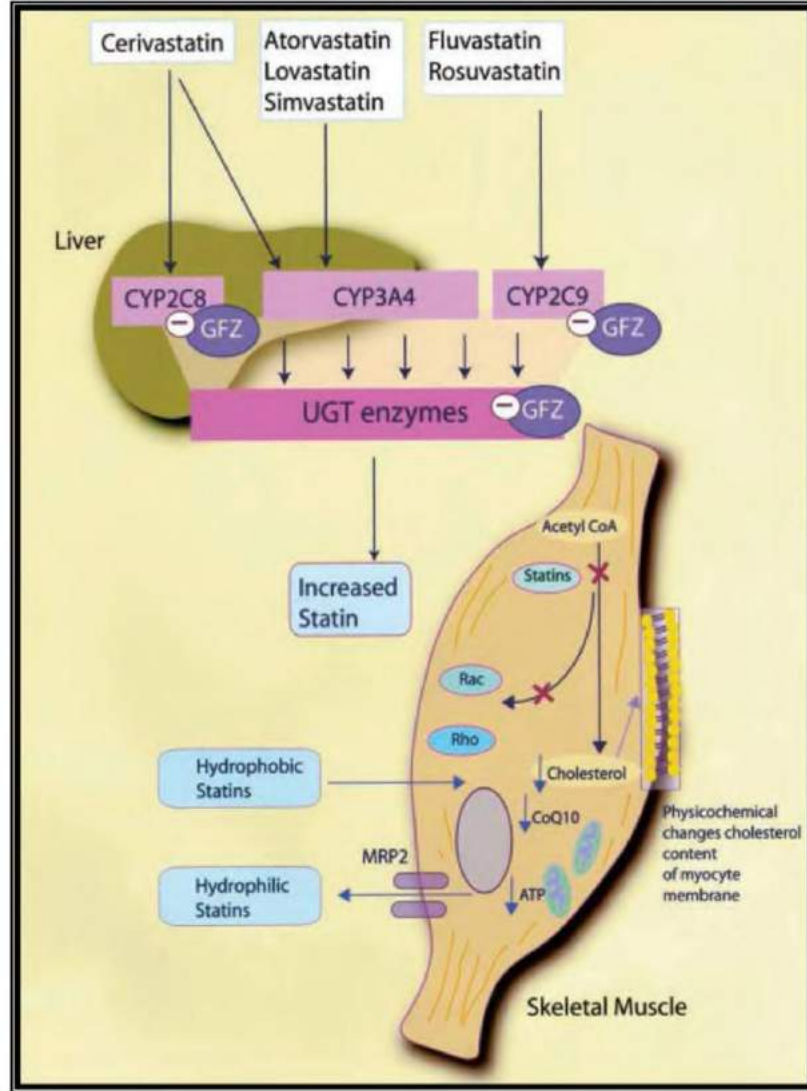
الأعراض الجانبية للستاتينات ناتجة من تثبيطها عمل الأنزيم HMG-CoA reductase وذلك يؤدي إلى انخفاض مستوى حامض الميفالونيك Mevalonic acid المركب الذي يشارك في تخليق الكثير من المركبات ذات الأهمية البيولوجية كما في الشكل (٤-١) الذي يبين تأثير الستاتينات في انخفاض مستوى الكثير من المركبات ذات الأهمية البيولوجية.



الشكل (٤-١) يبين تأثير الستاتينات في انخفاض مستوى الكثير من المركبات ذات الأهمية البيولوجية (50b)

ومن اهم الاعراض الجانبية :

١- ضعف وآلم في العضلات Muscle pain and weakness : ضعف والام في العضلات حالة يقال لها rhabdomyolysis وهي تسمم عضلي Myotoxicity وهذا يتضمن ارتفاع مستوى الكرياتين creatine حوالي عشر مرات اكثر من المستوى الطبيعي وهذا ينتج عن الفشل الكلوي renal failure كما في الشكل (٥-١).



الشكل (٥-١) ميكانيقية التسمم العضلي بالستاتينات (54b, 54c) (statins).

٢- عجز القلب Heart failure: كما سلف نكره أن اعلى مستوى $Co-Qi^A$ يكون في عضلة القلب لما تحتاجه العضلة القلبية من طاقة لاستمرارها في عملها على مدار ٢٤ ساعة وبما إن الستاتيدات statins تسبب إنخفاض مستوى $Co-Qi^A$ كما في شكل (١-١)

في الجسم بسبب تثبيطها لإنتاج حامض الميفالونيك لهذا فإن نقصان تركيز Co-Q10 يسبب عجزاً في عضلة القلب لذا ينصح الأطباء دائماً بأخذ جرعات مناسبة من Co Q10 لسد النقص الذاتي عن العلاج بالاستاتيدات .

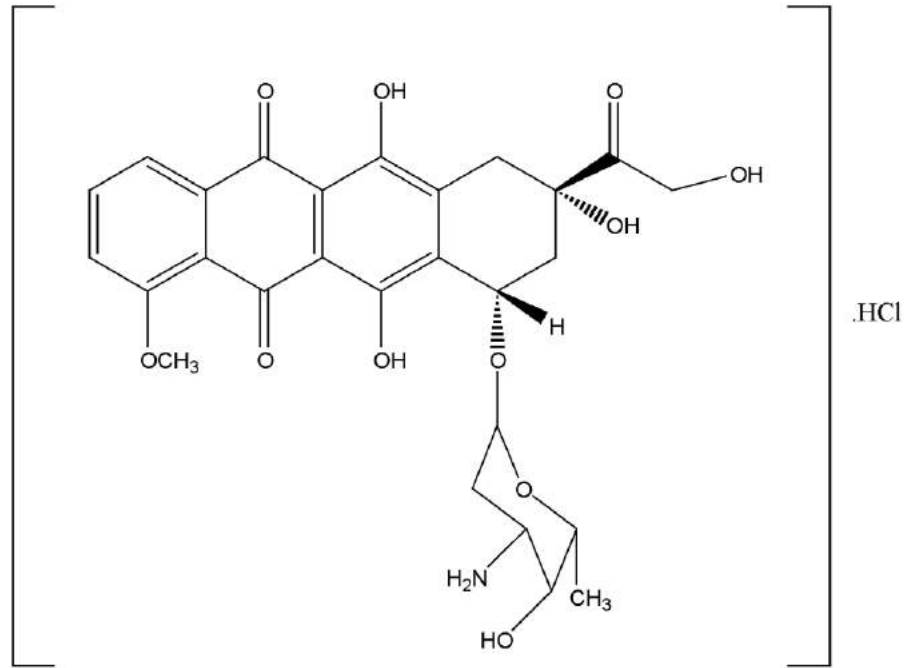
١-٢-٣-٢-٣-٢ دوكسوروبسين Doxorubicin

هو أحد الأدوية Drugs التي تستعمل عقاراً كيميائياً Chemotherapy لمعالجة المرضى المصابين بالسرطان cancer ويعالج مختلف أنواع السرطان كسرطان breast cancer^١ وسرطان المبيض ovarian cancer والاورام الصلبة الأخرى cancer (..) solid .

و العقار الكيميائي هو لمعالجة السرطان بشكل نظامي بحيث يشمل الجسم كله بأدوية مضادة أو قاتلة للخلايا السرطانية Anticancer والغرض من العلاج الكيميائي هو لقتل الخلايا السرطانية malignant cells ويمكن استعماله كمعالجة ابتدائية أو معالجة ملحقة supplement لمعالجات أخرى. علماء إن هذا العلاج يمنع انتشار الورم إلى أجزاء أخرى في الجسم ويستعمل بعد معالجة الورم بإزالته جراحياً Surgery ليمنع نمو الورم من جديد و يساعد في إختزال حجم الورم لكي يتسنى إزالته جراحياً أي يستعمل كعلاج ابتدائي (٦).

الدوكسوروبسين هو cytotoxic anthracycline مضاد حيوي يعزل من الزرع البكتيري لبكتريا Streptomyces Peucetive var. Caesius. يتركب الدوكسوروبسين Doxorubicin من نواة نفثاسينكينون naphthacenequinone ترتبط عن طريق أصرة كلايكوسيدية على ذرة كاربون رقم ٧ في الحلقة الى سكر أميني daunosamine والتركيب

الكيميائي له:



Doxorubicin

(8S,10S)-10-[(3-amino-2hexopyranosyl)oxy]-8-glycolyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,1 hydrochloride.

الصيغة الوضعية molecular formula $C_{27}H_{29}NO_{11}.HCl$: والوزن الجزيئي

.579mg/mol molecular weight

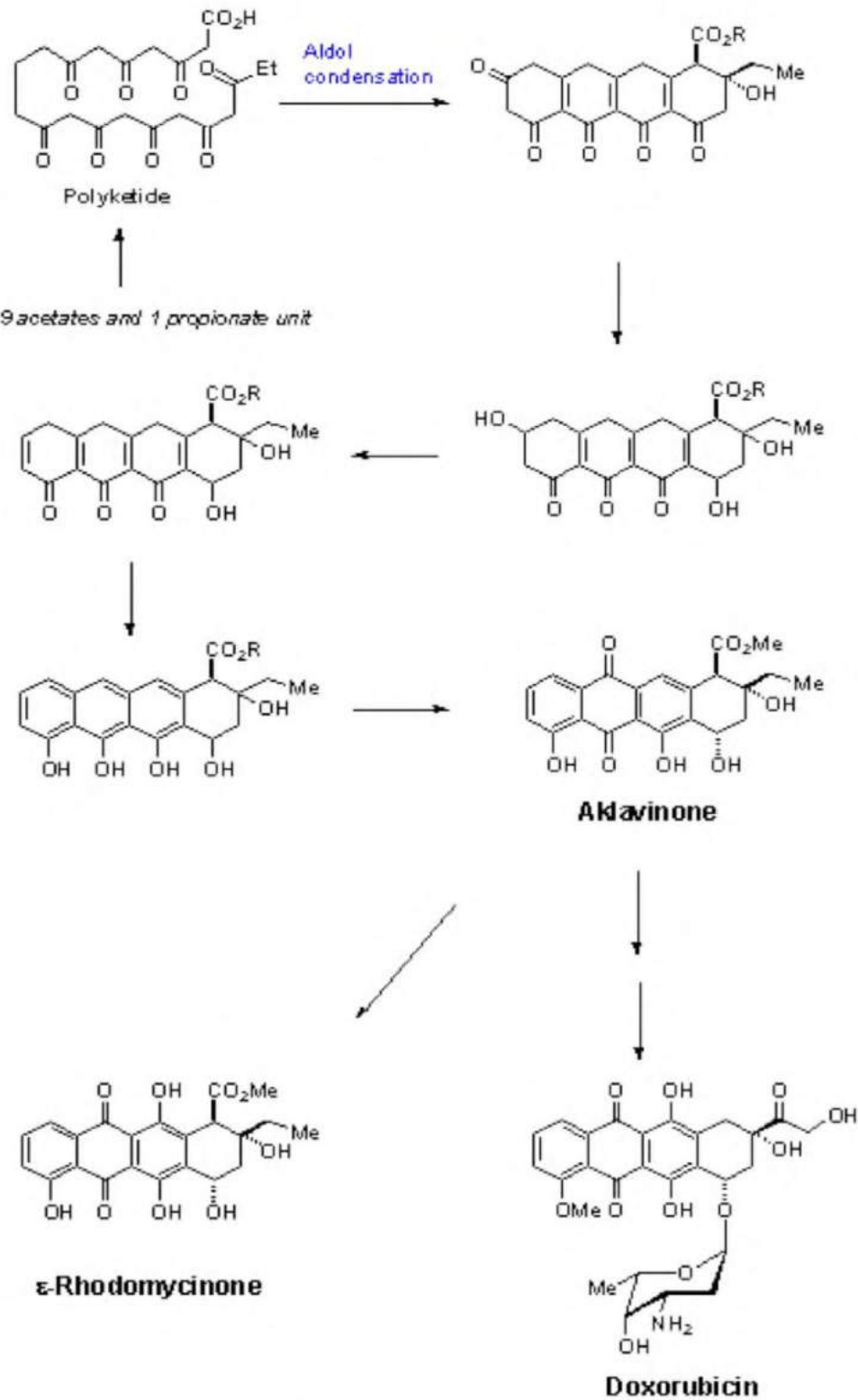
الدوكسوروبسين Doxorubicin مركب أمفوتيري amphoteric إذ تمتلك صفات

حامضية بسبب وجود مجاميع الفينول فضلاً عن الصفات القاعدية من السكر الاميني.

حلقة الانثراسايكلين ليبوفيليك lipophilic ونهاية الحلقة تحتوي على مجاميع

هيدروكسيل hydroxyl مجاورة للسكر الاميني ينتج عنه مركز محب للماء hydrophilic^(٥٧).

اما تصنيعه الحياتي Biosynthesis كما في الميكانيكية الالتيية^(٥٧):



مخطط (١-١) يبين التصنيع الحيوي للدوكسوروبيسين Doxorubicin

Clinical activity of Doxorubicin

إن الدوكسوروبسين له التأثير السمي على الخلايا السرطانية المختلفة فضلاً عن الاعضاء في الجسم.

الاورام السرطانية تتميز بانقسامات خلاياها غير المسيطر عليها بالمقارنة بالانسجة الطبيعية. الخلايا الطبيعية Normal توقف انقساماتها عندما يحدث إرتباط بالخلايا الشبيهة هذه الميكانيكية تعرف بتثبيط الارتباط Contact inhibition الخلايا السرطانية نفقد هذه القابلية لهذا إنقساماتها تكون غير مسيطر عليها وغير محدودة. وإن عملية أنقسام الخلية الطبيعية او السرطانية تحدث أثناء دورة الخلية cell cycle في الاطوار G2,s.

(الطور S : تجري في هذا الطور عملية تصنيع DNA والطور G2: تصنع في هذا الطور المركبات الخلوية المنظمة للانقسام الخيطي).

قابلية العلاج الكيماوي هو قتل الخلايا السرطانية بإيقاف إنقساماتها واعتيادياً تعمل الادوية على تحطيم تركيب DNA و RNA الخلية المسيطرة على عملية الأنقسام وإذا فقدت الخلية قابليتها على الانقسام سوف تموت وبذلك يمكن السيطرة على إننشار الورم وإنكماشه.

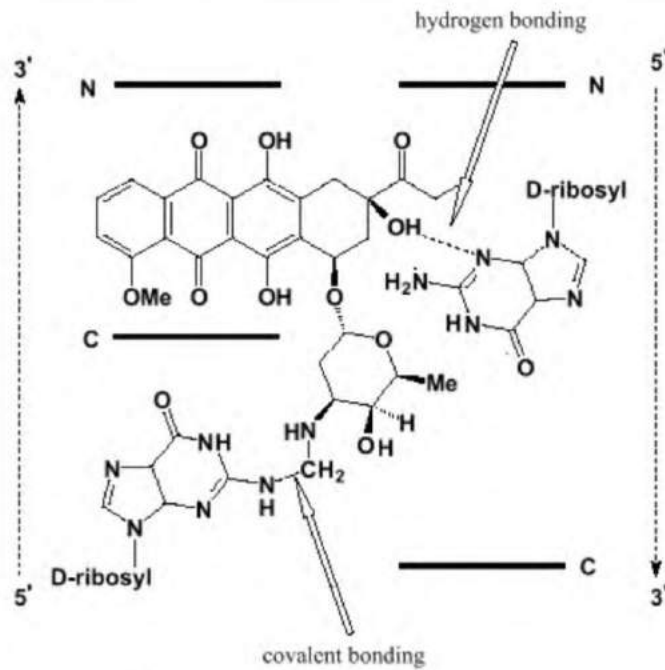
١-٢-٣-٣-٢-١ ميكانيكية تأثير الدوكسوروبسين داخل الجسم(٥٨،٥٦،٥٥هـ)

Mechanism of action

هناك ثلاث فعاليات رئيسة للدوكسوروبسين في معالجة اننشار الورم وتأثيره على الخلايا يحدث عندما تكون الخلايا في الطورين S,G2

١ . إدخال الدواء داخل الحامض النووي DNA DNA Intercalation في
يحدث نتيجة حشر الدواء بشكل غير إنتثائي بين أزواج القواعد النيتروجينية ومن ثم الارتباط بالسكر الفوسفاتي sugar -phosphate (العمود الفقري للحامض النووي

(DNA). تلك العملية تسبب تغييراً في هيئة الحامض اللولبية ويؤدي الى ايقاف وظيفته وبالتالي ايقاف عملية الانقسام. والشكل (٦-١) يبين ارتباط Doxorubicin مع DNA



الشكل (٦-١) يبين ارتباط الدكسوروبسين بالقواعد النيتروجينية في الحامض النووي DNA

٢. يرتبط بالغشاء الخلوي Binding to cell membranes عند إرتبأهله بالفداء

الخلوي سوف يؤثر في العمليات الخلوية وانتقال المواد من والى الخلية.

٣. تكوين جذر الأوكسجين الحر Generation of oxygen radicals

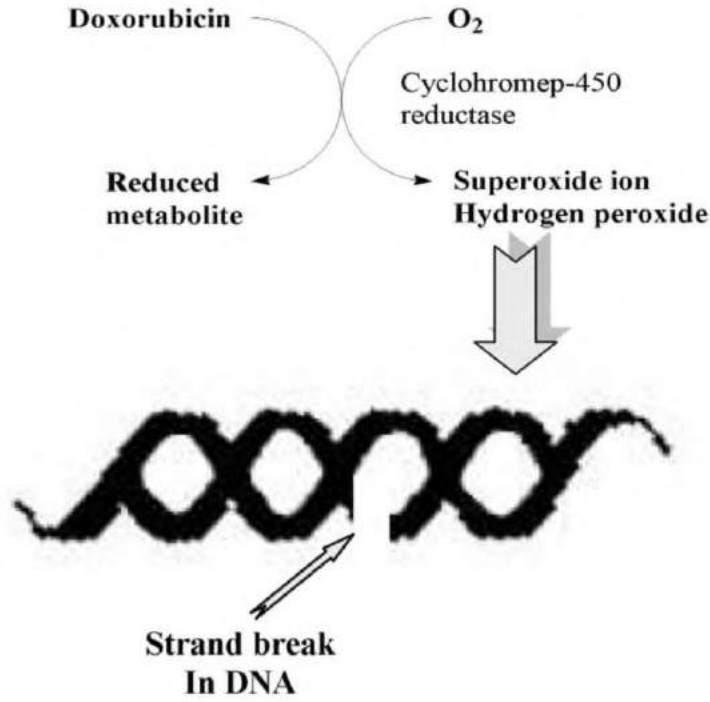
النايتوكرومات هي عبارة عن هيموبروتينات حيث إن بروتين كل منها مرتبط

بيروفين حديدي protoporphyrin وتختلف النسايتوكرومات بعضها عن البعض

الآخر في نوعية البروتين وطبيعة السلاسل الجانبية في بروفيرين كل منهما وكذلك

في طريقة إرباط مجموعة الهيم مع البروتين. ودور السايٲو كرومات يتضمن الاختزال وإعادة الاكسدنا؛).

السايٲوكروم P450 المختزل (Cytochrome P450 reductase) يوجد في الغشاء النووي لنواة الخلية إذ يحفز إختزال الانٲراسايكلين إلى جنر السيمي كوينون الحر semiquinone free radicals وهذا بالمقابل يختزل جزيئة اوكسجين O_2 وينٲج سوبر اوكسايد ايون super oxide ions وبيروكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide. سوبر اوكسايد ايون يسبب كسر لليفة من حامض DNA مما يسبب تغييراً في هيئته وبالتالي تعطيل وظيفته كما في الشكل (١-7).



الشكل (٧-١) يبين تأثير ديكسوروبيسين على الحامض النووي DNA^(٥٦)

ومن الجدير بالذكر إن مهاجمة العلاج للخلايا يكون بشكل غير انتقائي لهذا سوف يسبب
 اضراراً كبيرة لمختلف الانسجة والاعضاء في الجسم كالقلب والكلية والكبد ويتم السيطرة على
 العلاج من خلال الجرعة أو الفترة الزمنية.

٢-١ مقدمة في كيمياء الكم

١-٢-١: ميكانيك الموجة ومعادلة شرودنجر

Wave- Mechanics and Schrödinger's Equation

تكتب المعادلة التفاضلية العامة لحركة الموجة لبعده واحد^(٥٩) كما يأتي:

$$\frac{\partial^2 U}{\partial x^2} = \frac{1}{V^2} \frac{\partial^2 U}{\partial t^2} \quad \text{-----}(١-1)$$

إذ إن:

$= U$ أزاحة الموجة أو انتشار الطاقة.

$x =$ أحداثي البعد.

$t =$ أحداثي الزمن.

$V =$ سرعة الطور.

أستطاع شرودنجر مبتدئاً من المعادلة (١-١) من اشتقاق معادلة الموجة التي سميت بعد

ذلك بمعادلة شرودنجر المعتمدة على الزمن وهي:

$$\left\{ -\frac{\hbar^2}{2m} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) + \underline{V} \right\} \Psi_{(r,t)} = i\hbar \frac{\partial \Psi_{(r,t)}}{\partial t} \quad \text{-----}(٢-1)$$

إذ إن:

$= \underline{V}$ عامل الطاقة الكامنة.

$m =$ كتلة الإلكترون.

$\Psi_{(r,t)} =$ دالة الموجة وهي دالة للمكان والزمان.

يمكن فصل دالة الموجة بالشكل الآتي:

$$\Psi_{(r,t)} = \psi_{(r)} \cdot I(t) \quad \text{-----}(٣-1)$$

يدعى مقدار القوس الكبير في الطرف الأيسر للمعادلة (٣-١) بعامل هاملتون الذي يمثل

جمع عاملي الطاقة الحركية والكامنة؛ ويعود تسميته بهذا الأسم نسبة الى هاملتون [وهو عالم

إيرلندي^(٦٠) (١٨٦٥-١٨٠٥) Sir William Rowan Hamilton] ويكتب عامل هاملتون

بالشكل الآتي:

$$\underline{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + \underline{V} \quad \text{-----}(٤-1)$$

$$\nabla^2 = \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) \text{-----} (٥-١)$$

يمكن إعادة كتابة معادلة شرودنكر (٢-١) بالاعتماد على المعادلتين (٤-١) و (٥-١) كما يأتي:

$$\underline{H}\psi = E\psi \text{-----} (٦-١)$$

تُعرف المعادلة (٦-١) بمعادلة شرودنكر غير المعتمدة على الزمن، وهي معادلة تفاضلية من الرتبة الثانية والدرجة الاولى ذات ثلاثة متغيرات تتضمن المشتقة الثانية للدالة الموجية.

٢-٢-١: تقريب بورن- أوبنهايمر^(٦١)

The Born- Oppenheimer Approximation

لا يمكن تطبيق معادلة شرودنكر كما هي على الأنظمة الجزيئية؛ وذلك لأن الذرات تختلف عن الجزيئات و أنها تمتلك تماثلاً في المجال النووي؛ لذلك أُعتمد في الحل على تقريب بورن- أوبنهايمر الذي ينص على أن كتلة النوية أكبر بـ (١٨٣٦) مرة من كتلة الألكترونات؛ إذن نتوقع أن الألكترونات تمتلك سرعة أضعاف مضاعفة لسرعة النوية، لذلك يمكن عد الألكترونات وبصورة تقريبية تتحرك في مجال كهربائي لنوى ثابتة في الفراغ، وبما أن الدالة الموجية الألكترونية تعتمد على مواقع النوى فقط وليس على سرعتها^(٦٢)، إذن يمكن كتابة الدالة الموجية الكلية كما يأتي:

$$\psi_{tot}(nuclei, electron) = \psi(electron)\psi(nuclei) \text{-----} (٧-١)$$

إن الطاقة الكلية تساوي مجموع الطاقة النووية (طاقة التناظر الكهربائي بين النوى موجبة الشحنة) والطاقة الألكترونية (تشمل الطاقة الحركية والكامنة للألكترونات المتحركة في مجال الكهربائي للنوى مضافاً إليها طاقة التناظر بين الألكترونات).

$$E_{tot} = E(electron) + E(nuclei) \text{-----} (٨-١)$$

٣-٢-١: معادلة هارترزي - فوك

تنص طريقة هارترزي - فوك بان يقع كل لبكترونين في مدار جزيئي واحد وتحتل الالكترونات المدارات الجزيئية ذوات مستوى الطاقة الواطئ ، وما تبقى من المدارات غير .

المشغولة تدعى بالمدارات الافتراضية (Virtual Orbitals)، ويوصف كل مدار جزيئي بوصفه جمعاً خطياً للمدارات الذرية (LCAO) كما في المعادلة (٩-١).

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^k c_{\mu} \phi_{\mu} \quad \text{-----}(9-1)$$

ولأجل إيجاد أوطى طاقة يجب عدّ الحركة الألكترونية المغزلية في الحساب، وذلك بفرض أن الألكترون في مدار الغزل (x_i) موجود في مجال النوى وبقية المدارات نعدّها ثابتة كما في المعادلة الآتية:

$$\left[\underline{H}^{core}(1) + \sum_{j=1}^N (\underline{J}_j(1) - \underline{K}_j(1)) \right] x_i(1) = \sum_{j=1}^N \varepsilon_{ij} x_j(1) \quad \text{-----}(10-1)$$

يمثل القوس الكبير عامل فوك ($\underline{f}_i(1)$) (Fock- Operator) للطاقة الكلية للألكترون (i).

$$\underline{f}_i(1) = \underline{H}^{core}(1) + \sum_{j=1}^N (\underline{J}_j(1) - \underline{K}_j(1)) \quad \text{-----}(11-1)$$

وتكتب معادلة القيمة الذاتية "معادلة هارثري- فوك" بالشكل الآتي:

$$\underline{f}_i x_i = \varepsilon_i x_i \quad \text{-----}(12-1)$$

يمكن حل هذه المعادلة على وفق أسلوب التغيير (Variation Treatment) مستعملين طريقة المجال المنسجم لذاته (Self- Consistent Field (SCF)) لهارثري⁽⁶⁴⁾.

١-٣-٢-١ : معادلات روثان- هال للأنظمة ذوات الأغلفة المغلقة

Closed- Shell System and Roothaan- Hall Equations

تمتلك الأنظمة ذوات الأغلفة المغلقة (N) من الألكترونات، و ($N/2$) من المدارات المحتلة، وكان اشتقاق هذه المعادلات من اقتراح روثان⁽⁶⁵⁾ (C.C.J.Roothaan) سنة (١٩٥١)، ثم تبعه هال⁽⁶⁶⁾ (G.G.Hall) في السنة نفسها. المعادلات الناتجة سميت بمعادلات روثان (Roothaan Equation) أو معادلات روثان- هال (Roothaan- Hall Equation)، التي تأخذ الصيغة الآتية:

$$\sum_{\nu=1}^K c_{\nu 1} \int \partial \nu_1 \phi_{\mu}(1) \underline{f}_i(1) \phi_{\nu}(1) = \varepsilon_i \sum_{\nu=1}^K c_{\nu 1} \int \partial \nu_1 \phi_{\mu}(1) \phi_{\nu}(1) \quad \text{-----}(13-1)$$

هناك تكاملان في المعادلة، تكامل الطرف الأيمن يمثل تكامل التداخل (Overlap Integral):

$$S_{\mu\nu} = \int \partial v_\nu \phi_\mu(1) \phi_\nu(1) \text{-----}(14-1)$$

إذ إن كل من (μ, ν) هي دوال القاعدة، وتكامل الطرف الأيسر من المعادلة يدعى بمصفوفة فوك (Fock Matrix):

$$F_{\mu\nu} = \int \partial v_\nu \phi_\mu(1) f_{\underline{1}}(1) \phi_\nu(1) \text{-----}(15-1)$$

إن المعادلة (13-1) تشبه المعادلة التجريدية (Secular Equation) التي تنتج من الحل بأسلوب التغيير، وإن المشكلة هنا في تقويم عناصر مصفوفة تكامل التداخل ومصفوفة فوك.

إن طريقة الحل الكامل لمعادلة روتهان- هال تدعى بطريقة الحل الشامل (Ab-initio) وهناك طرائق أستعمل فيها تقريبات في معادلة روتهان- هال في الحل تدعى بالطرائق شبه تجريبية (Semi-empirical).

١-٢-٤: طريقة الحل الشامل^(67,68) Ab-initio Method

تعني هذه الطريقة أننا نبدأ من ثوابت الفيزيائية (مثل: سرعة الضوء، وثابت بلانك، وشحنة وكتلة الإلكترون، وموقع وكتلة النواة،.... الخ) لحساب الخصائص الجزيئية والحصول على البنية الإلكترونية للذرات أو الجزيئات المحسوبة بطرائق مختلفة.

١-٢-٥: طرائق شبه التجريبية⁽⁶⁹⁻⁷⁷⁾ Semi-empirical Methods

تعتمد هذه الطرائق على تقريب أو إهمال في مكونات معادلة روتهان- هال والأستعانة بقيم تجريبية بدلاً منها. تتصف هذه الطرائق بأنها تهمل إلكترونات اللب الداخلي وتدرس الإلكترونات التكافؤية في النظام، وتستعمل الحد الأدنى من عناصر القاعدة التي توصف بشكل دوال نوع سليتر (Slater Type Orbitals (STOs))؛ وبذلك نحصل على محددة سليتر مصغرة تساعد على تقليل العمليات الرياضية وأختصار الوقت.

١-٢-٦: طاقة الترابط الإلكترونية^(78,79)

Electron Correlation Energy

عدد كبير من الطرائق أستعملت لتحسين طريقة هار تري- فوك التي تقترح بأن للإلكترونين لهما احتمال الوجود نفسه في الفضاء، وهذا الاقتراح خاطئ؛ لذلك عند استعمال مقدار واسع من عناصر القاعدة فإننا سنصل الى مقدار من الطاقة يسمى بحد هار تري- فوك

(Hartree- Fock Limit (H.F.L.)) وهو مقدار الطاقة الأقرب الى القيمة التجريبية ولا يمكن تجاوزه. في الواقع أن الألكترونيين في المدار الجزيئي يتحركان بطريقة تحافظ على أكبر مسافة تفصلهما عن بعض ولا يفضلان الاقتراب من بعضهما، يدعى هذا التأثير بـ (تأثير الارتباط Correlation Effect)، وأن فرق الطاقة بين القيمة التجريبية وقيمة طاقة حد هار تري- فوك هي طاقة الارتباط (Correlation Energy):

$$E_{(Correlation)} = E_{(Exact)} - E_{(H.F.L.)} \text{ -----(16-1)}$$

ولأجل حساب هذه الطاقة أستعملت الطرائق والنظريات الآتية:

١-٦-٢-١ : طريقة تأثير الهينات الفراغية

Configuration Interaction (CI)

طريقة رياضية لحل تأثير الترابط عن طريق استعمال الأتحاد الخطي لمحددات سليتر وكل محددة منها تستعمل لوصف هيئة ألكترونية مختلفة (Electronic Configuration Different) عن محددة هار تري- فوك:

$$\Psi = \sum_s a_s \Psi_s = a_0 \Psi_0 + \sum_n a_n \Psi_n = a_0 \Psi_0 + \sum_i a_i \Psi_i^a + \sum_{ij} a_{ij} \Psi_{ij}^{ab} + \dots \text{ -----(17-1)}$$

إذ إن:

$$\Psi_0 = \text{دالة الحالة الأرضية لحل هار تري- فوك.}$$

$\Psi_s =$ عندما ($s = 1, 2, 3, \dots$) فهي تمثل محددة سليتر عند هيئة فراغية للحالة المثيجة

(Excited State Configuration).

(i, j, k, \dots) تشير الى تسلسل المدارات المحتملة بالأكترونات.

(a, b, c, \dots) تشير الى تسلسل المدارات الافتراضية.

$\Psi_i^a =$ محددة سليتر للهيئة الفراغية المثيجة جديدة عند تهيج الأكترون من المدار المحتل

(i) الى المدار الافتراضي (a).

$\Psi_{ij}^{ab} =$ محددة سليتر للهيئة الفراغية المثيجة جديدة عند تهيج الأكترون من المدار المحتل

(i) الى المدار الافتراضي (a) وتهيج ألكترون آخر من المدار المحتل (j) الى المدار

الافتراضي (b).

$a_s =$ معاملات الجمع التي نحدد قيمتها عن طريق حل المعادلة التجريدية الآتية:

$$\sum |H_{st} - E_t \delta_{st}| a_s = 0 \quad \text{-----(18-1)}$$

$$t = 0, 1, 2, 3, \dots$$

ولحل المعادلة يجب حل المحددة أولاً:

$$|H_{st} - E_t \delta_{st}| = 0 \quad \text{-----(19-1)}$$

إذ إن:

$$\delta_{st} = \langle \Psi_s | \Psi_t \rangle \quad \text{-----(20-1)}$$

$$H_{st} = \langle \Psi_s | H | \Psi_t \rangle \quad \text{-----(21-1)}$$

تعرف المعادلة (19-1) بقيمة التداخل بين الهياكل الفراغية المختلفة مع إمكانية التبادل

فيها على وفق شرط التعامد وكما يأتي:

$$\langle \Psi_0 | \Psi_t^a \rangle = \langle \Psi_s | \Psi_{ij}^{ab} \rangle = \langle \Psi_i^a | \Psi_{jk}^{bc} \rangle = 0 \quad \text{-----(22-1)}$$

$$\langle \Psi_i^a | \Psi_j^b \rangle = \delta_{ij} \delta_{ab} \quad \text{-----(23-1)}$$

$$\langle \Psi_{ij}^{ab} | \Psi_{kl}^{cd} \rangle = \delta_{ij} \delta_{kl} \delta_{ab} \delta_{cd} \quad \text{-----(24-1)}$$

تعرف المعادلة (21-1) بمصفوفة هاملتون (H_{st}) التي تمثل التأثير بين عناصر

المصفوفة لأثنين من الهياكل الفراغية، ومن دراسة مصفوفة هاملتون نجد أن العناصر القطرية

فيها تمثل طاقات الهياكل الفراغية النقية، ومثال لها نسردها المعادلات الآتية:

$$E_0 = E_{H,F} = \langle \Psi_0 | H | \Psi_0 \rangle \quad \text{-----(25-1)}$$

$$E_t^a = \langle \Psi_t^a | H | \Psi_t^a \rangle \quad \text{-----(26-1)}$$

$$E_{ij}^{ab} = \langle \Psi_{ij}^{ab} | H | \Psi_{ij}^{ab} \rangle \quad \text{-----(27-1)}$$

والعناصر غير القطرية فتمثل التأثيرات بين الهياكل الفراغية المختلفة مثل:

$$\langle \Psi_0 | H | \Psi_t^a \rangle \quad \text{-----(28-1)}$$

$$\langle \Psi_0 | H | \Psi_{ij}^{ab} \rangle \quad \text{-----(29-1)}$$

تمثل المعادلة (28-1) تأثير الهيئة الفراغية للحالة الأرضية مع الهيئة الفراغية للحالة

المتهيجة الأولى. وتمثل المعادلة (29-1) تأثير الهيئة الفراغية للحالة الأرضية مع الهيئة الفراغية

للحالة المتهيجة الثانية.