تحضير ودراسة بايوكيميائية لبعض مشتقات سكر المانوز

احمد سليمان جمعة[1] ، فراس طاهر ماهر[1] ، فراس شوقي عبدالرزاق[2]

[1] قسم الكيمياء ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

[2] قسم الكيمياء ، كلية التربية ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

الملخص

تم تحضير المركب 1- بروبار جيل -6,5:3,2-ثنائي-*O*-ايزوبروبيليدين-α-D-مانوفيورانوز وتشخيصة بالطرق الطيفية(H^1-NMR, FTIR) وC^{13}-NMR ودلت النتائج المستحصلة علصحة التركيب،واجريت عليها دراسة بايوكيميائية المتغيرات المقاسة داخل الجسم: فعالية انزيمات(كرياتين كاينيز ، الفوسفتيز القاعدي،كلوتاميت-بايروفيت ترانس امينيز ،كلوتاميت-اوكزالواسيتيت ترانس امينيز ، كولين استريز)وقياس تركيز كل من(الالبومين ، البروتين الكلي، الكلوبيولين ، حامض اليوريك) واما المتغيرات المقاسة خارج الجسم فقد تم قياس فعالية الانزيمات التالية(انزيم الفوسفتيز القاعدي، انزيم كلوتاميت-بايروفيت ترانس امينيز ، كلوتاميت-اوكزالواسيتيت ترانس امينيز) .ودلت النتائجداخل الخلية على ارتفاع في مستوى فعالية انزيم كرياتين كاينيز (4.9%) وانزيم الفوسفتيز القاعدي(1.32%) و كلوتاميت-بايروفيت ترانس امينيز (8.47%) و،كلوتاميت-اوكزالواسيتيت ترانس امينيز (11.11%) و كولين استريز (12.6%) وزيادة في تركيز الالبومين(5%) والبروتين الكلي (3.7%) والكلوبيولين(5%) و حامض اليوريك(16.68%) .اما النتائج خارج الخلية فكان انخفاض في فعالية انزيم الفوسفتيز القاعدي وكان هناك ارتفاع في فعالية كل من انزيمي انزيم كلوتاميت-بايروفيت ترانس امينيز ، كلوتاميت-اوكزالواسيتيت ترانس امينيز .وتم دراسة نوع التثبيط وكان من نوع غير التنافسي.

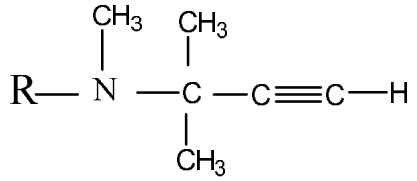
المقدمة:

المانوز: وهو سكر بسيط الديهايدي يتكون من ست ذرات كاربون ويكون الشكل D-مانوز هو السائد يختلف عن سكر الكلوكوزفقط في اتجاه مجموعة الهيدروكسيل في الموقع C-2 حيث تكون في D-مانوز الى اليسار،ويوجد اماعلى شكل حلقي D-mannopyranose اوعلى شكل سلسلة مفتوحةD-mannose. وهو من السكريات الأحادية وجد طبيعياً في نبات التوت البري ،أناناس،وبعض النباتات الاخرى، كذلك فان سكر المانوز يعد مكوناً للسكريات المتعددة Mannan في تركيب النباتات وهو مكون للنوى في كثير من الفواكه وموجود كذلك في تركيب الميوكويدات Mucoids وهي مواد بروتينية كاربوهيدراتية Glycoproteins شبيه بالمواد المخاطية،تختزل مجموعة الكاربونيل للسكريات الاحادية بواسطة الهيدروجين وعامل مساعد معدني في الماء لتكوين الكحولات السكرية حيث يؤدي اختزال D- مانوز الى انتاج المانيتول Mannitol [1].

المشتقات الاستلينيةAcetylenic Derivatives

المركبات الاستلينية تستخدم كمركبات دوائية وذلك بسبب فعاليتها العالية و سميتها الواطئة وسهولة امتصاصها من قبل الجسم [2]، تمتلك المركبات الاستلينية أكثر من استعمال طبي حيث تستخدم تستخدم كعوامل مضادة للسرطان[3,4]،ومثبطة لضغط الدم وأدوية مضادة لمرض البار كينسون[5].مثال ذلك أدوية(Ethchlorvynol)والتي تعرف ب-(1-chloro-3-ethyl-1-penten-4-yn-3-ol)، و(Ethinamate) والتي تعرف ب-(1-ethynylcyclohexanol carbamate) والذي يستخدم كمهدئ ومنوم[6].

في 1961وجد ماكموهون ونيلسون [7] بأن المركبات من نوع (3) مركبات فعالة بايلوجياً ،ويتم دراسة ايضها خارج الجسم(Invitro) ثم وجدوا بأن تفرع ذرة الكاربون المتصلة مباشرتا بذرة النايتروجين،تقلل من فعالية المركب مقابل تأثيرها العصبي.



(3)

وكذلك فأن دواء،N-methyl –N-propargyl benzyl amine والتي تعرف بpargylineوالذي نجح في معالجة انخفاض ضغط الدم[8] .هذا الدواء اكتشف في 1963،وهومثبط ل nonhyrazine monoamine oxidase (MAO) والذي يكون فعال في ضغط الدم العالي وضغط الدم الواطئ بدون تأثير نفسي[6].

طريقة العمل:

الجزءالعضوي:

:تحضير 6,5:3,2-ثنائي-*O*-ايزوبروبيليدين-α-D-مانوفيورانوز[8]

preparation of 2, 3 : 5, 6 – di – *O* – isopropylidene – α – D- mannofuranose

يحضر المركب(6,5:3,2-ثنائي-O-ايزوبروبيليدين-α-D-مانوفيورانوز)(AA) بواسطة التحريك الكفوء للمانوز اللامائي(10gm) المعلق في (500mL) من الاسيتون بوجود حامض الكبريتيك المركز كعامل مساعد(6.8mL) بعد المزج و التحريك السريع لمدة 5ساعات في درجة حرارة الغرفة.ثم تتم اضافة كاربونات الصوديم اللامائية لمعادلة المحلول ،يرشح المزيج ويغسل الراسب بالاستون ،ثم يبخر

المذيب تحت الضغط المخلخل المبخر الدوار rotary evaporator تتم اعادة البلورة بواسطة كمية قليلة من ثنائي اثيل ايثير جاف ،وكمية كبيرة من البترواليوم ايثير ،ويرشح ويغسل الراسب بالبترواليوم أيثر .وترك ليجف فكانت النسبة المئوية (8gm, 80.5%).

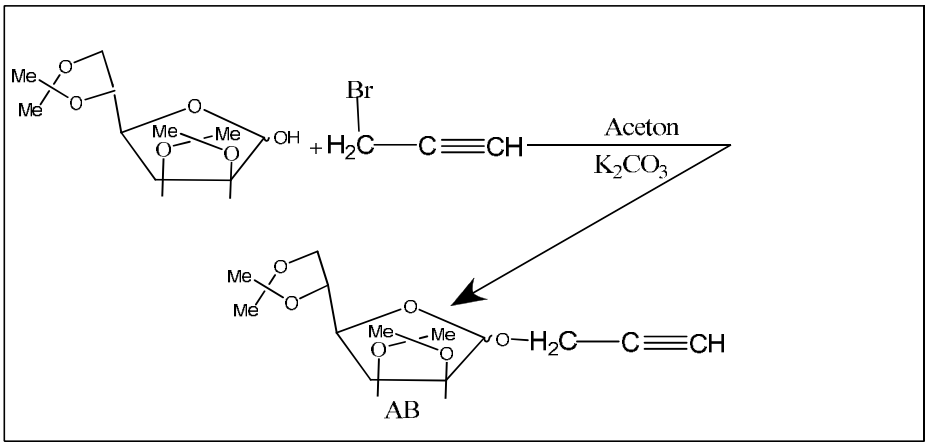
m.p.(122-123 C^0),R_f(0.46)(Diethyl ether :benzene) (4:1) , IR (KBr disc)(U_{max} cm^{-1}),3433(OH),2983-2902(C-H)aliphatic,C-O-C asymmetrical and symmetrical (1377,1066) Elemental analysis ; calculation for C_{12} H_{20} O_6, C 55.38; H 7.69 .

تحضير 1- بروبار جيل -2,3:5,6-ثنائي-*O*-ايزوبروبيليدين-α-D-مانوفيورانوز:

preparation of1-propargyl- 2, 3 : 5, 6 – di – *O* – isopropylidene – α – D mannofuranose

حضر المركب(1-بروبارجيل-2,3:5,6-ثنائي-O-ايزوبروبيليدين-α-D-مانوفيورانوز) (AB) بواسطة اضافة 2,3:5,6-ثنائي-*O*-ايزوبروبيليدين-α-D-مانوفيورانوز (8gm,30mmol)الى مزيج كاربونات البوتاسيوم(4gm،30mmol) اللامائية والاسيتون الجاف (530ml) مع التصعيد لمدة ساعة واحدة ، يضاف بروميد البروبار جيل (2.33ml,30mmol) في الاسيتون الجاف (10ml) على شكل قطرات الى المزيج.ويتم التصعيد في درجة حرارة(60) درجة مئوية مع التحريك لمدة 48ساعة،يبخر المذيب بواسطة المبخر الدوار ويتم الاستخلاص بواسطة الكلوروفورموالماء المقطر (3×100mL) ،ثم تؤخذ الطبقة العضوية وتجفف بواسطة $MgSO_4$ اللامائي ،يرشح المحلول ثم يبخر المذيب تحت الضغط المخلخل وكانت النسبة المئوية للناتج (7gm,87%)

(7gm,87%) Rf(0.46)(Diethyl ether:benzene) (4:1); IR (Film) (U_{max} cm^{-1}) , 2985-2937(C-H) aliphatic ,CH_3),(C-O-C) asymmetrical and symmetrical (1209,1020)succession ,2117 (C≡C)acetylinc , ^{1}H-NMR (DMSO) δ,ppm: ,1.2-1.6 (4s,12H,4CH_3isoprop),3.32(C≡C-H) ,4.11(O-CH_2-C≡C,aliphatic), 5.2 (d,1H,H-1, anomeric) ,^{13}C-NMR:25.2-28.8(4C,isoprop) , 60.3-85.1 (6C , C6 , C5 ,C3 ,C4 ,C2),54(O-CH_2,aliphatic),112.06 (C1 anomeric),76,80 (2C proprgyl)



الجزء الحياتي:

جمع وحفظ النماذج Samples collection and preservation سحب (5 mL) من دم اشخاص غير مصابين باي مرض للدراسة خارج الخلية،وكذلك تم سحب دم(5mL)من ارانب للدراسة داخل الخلية، بمحقنة ذات استخدام واحد فقط (Disposable syringe) ثم وضع الدم في أنابيب بلاستيكية نظيفة ومعقمة وتركت في درجة حرارة الغرفة لحين تخثر الدم ثم فصل المصل باستخدام جهاز الطرد المركزي(4000 r.p.m) لمدة (15 دقيقة) لضمان الحصول على قدر كاف من المصل الخالي من أثار كريات الدم الحمر ، بعد ذلك تمسحب مصل الدم (الراشح) باستخدام ماصة دقيقة (Micro pipette) ، وحفظت في حالة التجميد عند درجة حرارة(20C°−) لحين إجراء الفحوصات الإنزيمية والكيموحيوية.

تقدير فعالية المتغيرات الكيموحيوية في مصل الدم داخل الجسم:

Estimation of biochemical parameters activity in blood serum

لقد تم تقدير فعالية كل من انزيم الفوسفاتيز القاعدي(ALP)[10] و انزيم كلوتاميت-اوكزالواسيتيت ترانس امينيز (GOT)[11] . و انزيم كلوتاميت-بايروفيت ترانس امينيز (GPT)[11]. و انزيم كولين استريز (ChE) [12]. و انزيم كرياتين كاينيز (MB)[11].وتم تقدير تركيز كل من البروتين الكلي(Tp). و الالبومين(Alb). و الكلوبيولين(Glo). و حامض اليوريك(UA).

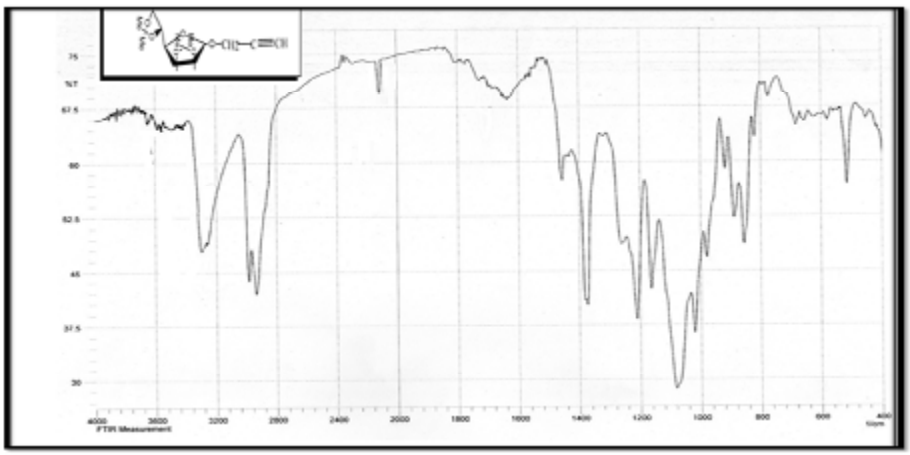
تقدير فعالية المتغيرات الكيموحيوية في مصل الدم خارج الجسم:

Estimation of biochemical parameters activity in blood serum

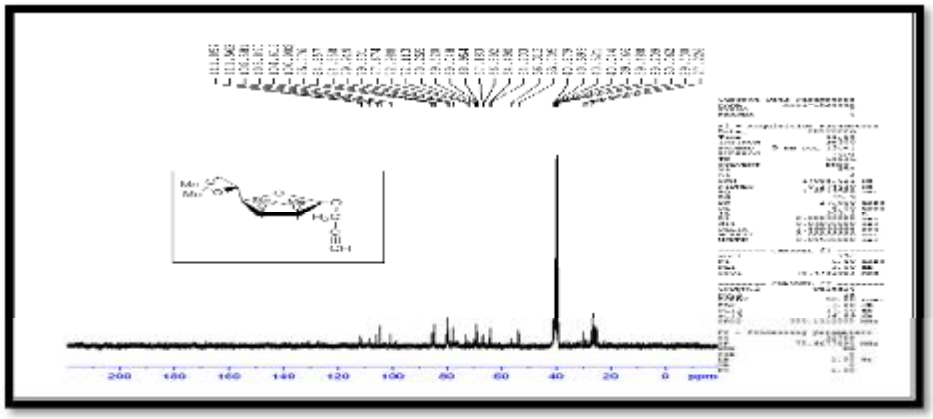
لقد تم تقدير فعالية كل من أنزيم الفوسفاتيز القاعدي(ALP)[10] و فعالية انزيم كلوتاميت-اوكزالواسيتيت ترانس امينيز (GOT)[11]. و انزيم كلوتاميت-بايروفيت ترانس امينيز (GPT)[11]. وتم ايضاًدراسة نوع التثبيط لانزيم الفوسفتيز القاعدي خارج الخلية.

النتائج:

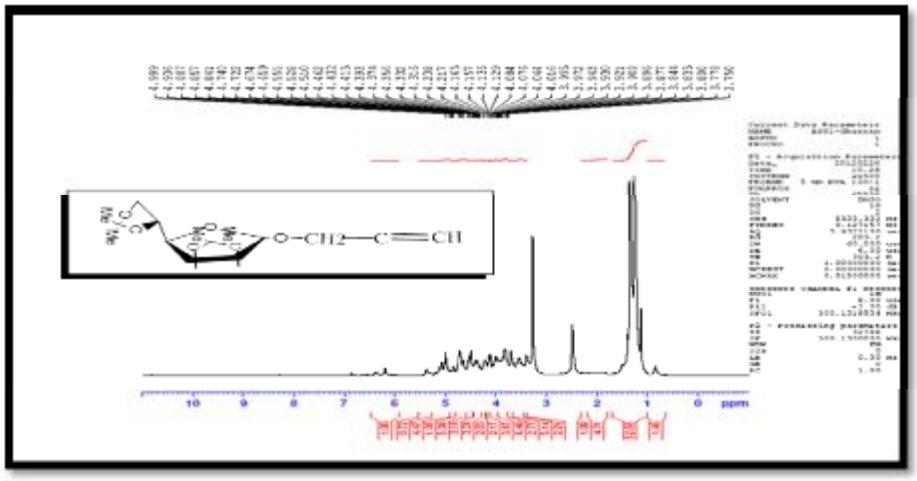
نتائج الجزء العضوي:



شكل يوضح طيف الاشعة تحت الحمراء(IR)للمركب (AB)



شكل يوضح طيف(^{13}C-NMR) للمركب (AB)



شكل يوضح طيف(^{1}H-NMR) للمركب(AB)

نتائج الجزء الحياتي (داخل الجسم):

		العدد	وزن المعطاء لكل ارنب	الفعالية	النسبة المئوية
انزيم الفوسفتيز القاعدي	مجموعة السيطرة	7	0	73.69±1.033U/l	0%
	مجموعة العلاج	7	0.07gm	74.81±1.788U/l	1.35%
انزيمGOT	مجموعة السيطرة	7	0	54.005±2.108U/l	0%
	مجموعة العلاج	7	0.07gm	60.93±2.53U/l	11.11%
انزيمGPT	مجموعة السيطرة	7	0	59.77±1.487U/l	0%
	مجموعة العلاج	7	0.07gm	64.403±1.61U/l	8.47%
انزيم كولين استريز	مجموعة السيطرة	7	0	426.916±17.50U/l	0%
	مجموعة العلاج	7	0.07gm	480.700±14.48U/l	12.6%
انزيم كرياتين كايناز	مجموعة السيطرة	7	0	101.931±10.9U/l	0%
	مجموعة العلاج	7	0.07gm	106.751±11.91U/l	4.9%
البروتين الكلي	مجموعة السيطرة	7	0	81.66±1.07g/l	0%
	مجموعة العلاج	7	0.07gm	84.388±0.966g/l	3.7%
الألبومين	مجموعة السيطرة	7	0	60.80±0.633g/l	0%
	مجموعة العلاج	7	0.07gm	63.88±1.61g/l	5%
الكلوبيولين	مجموعة السيطرة	7	0	19.60±1.09g/l	0%
	مجموعة العلاج	7	0.07gm	20.29±1.61g/l	5%
حامض اليوريك	مجموعة السيطرة	7	0	127.77±7.721µmol/l	0%
	مجموعة العلاج	7	0.07gm	152.520±6.193µmol/l	19.68%

جدول يوضح نتائج الجزء الحياتي(خارج الجسم)

		انزيم كلوتاميت-بايروفيت ترانس اميناز (GPT)		انزيم كلوتاميت-اوكزالواسيتيت ترانس فيريز (GOT)		انزيم الفوسفتيز القاعدي(ALP)	
T	تركيزالمادة المضاف الى المحلل(مولاري)	Activity U/l	Activiation %	Activity U/l	Activiation %	Activity U/l	Inhibitor %
1	0 (Control)	20.01±0.12	0%	67.82±0.2	0%	37.5±0.02	0%
2	$167x10^{-4}$	37.46±7.9	85%	94.01±0.50	40%	20.2±0.200	45.95%
3	$167x10^{-5}$	33.6±5.2	65%	88.76±2.66	31%	23.25±0.250	37.83%
4	$167x10^{-6}$	29.0±1.8	45%	85.32±3.7	26%	27.5±0.768	27.02%
5	$167x10^{-7}$	27.2±2.10	35%	80.08±2.85	19%	30.8±0.642	18.9%
6	$167x10^{-8}$	27.2±2.10	25%	72.95±2.05	7%	32.80±0.80	13.5%
7	$167x10^{-9}$	20.01±0.12	0%	67.82±5.68	0%	37.5±0.50	0%

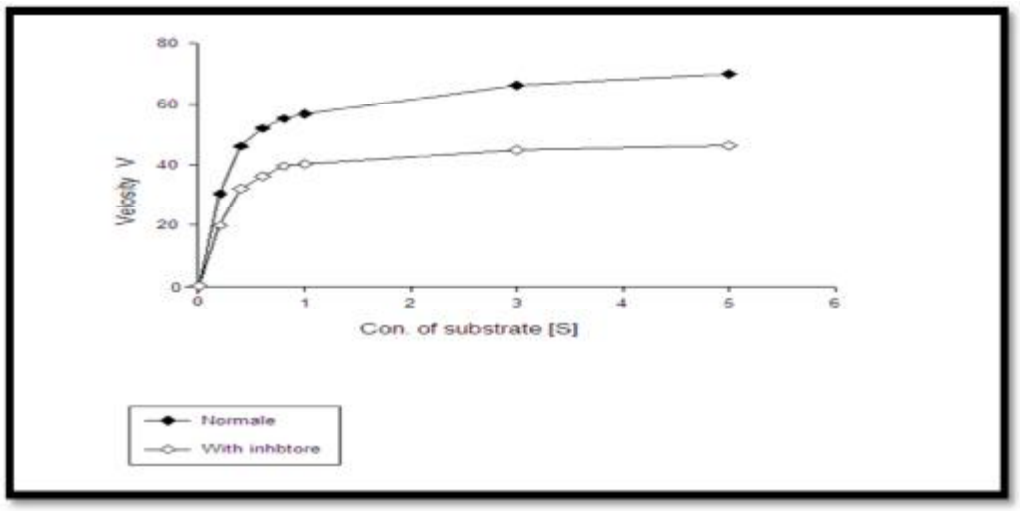
نتائج نوع التثبيط لانزيم الفوسفتيز القاعدي خارج الخلية:

والجدول التالي يوضح قيم K_mوV_{max}وV_{maxi}

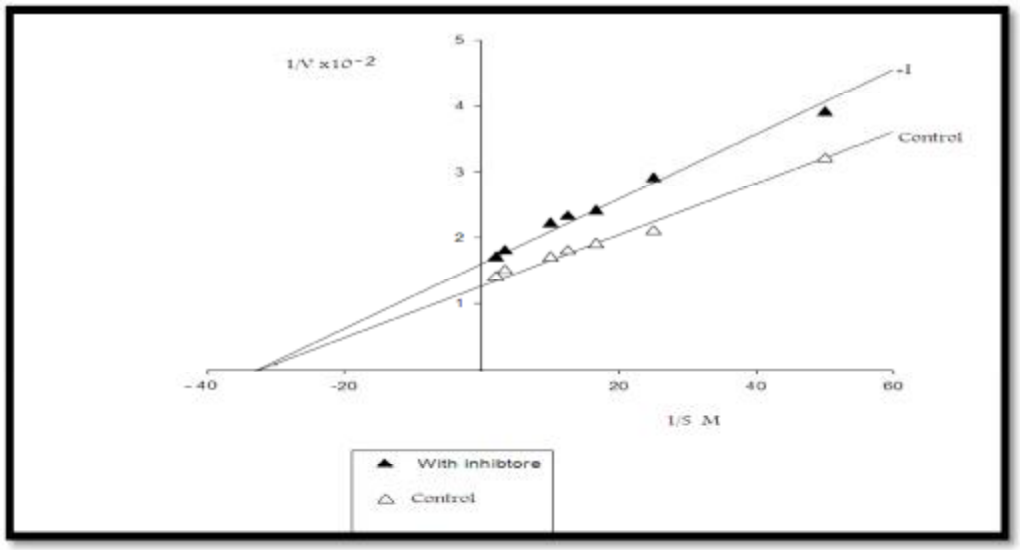
المركب	V_{max}µmol/ml/min	K_m /M	V_{maxi}µmol/ml/min
AB	0.83	0.030	0.625

جدول يوضح التركيز مع السرعة(V).

[S] M	(V)Normal U/l	(V) with (AB) U/l
0.2	31	28.7
0.4	46.8	32.2
0.6	50.9	35.9
0.8	53.8	39.1
1	58.7	40.8
3	66.5	49.2
5	70.5	55.5



شكل يوضح معادلة ميكالس– منتن



شكل يوضح معادلة لاينفر–بيرك

المناقشة:

الجزء العضوي:

لقداضهرطيف (IR)ظهور حزمة($2177cm^{-1}$) وهي حزمة(C≡C) وايضاً ظهور حزمة في منطقة($3277cm^{-1}$) العائدة ل(-C≡ H).وكذلك اظهر طيف البروتون النووي المغناطيسي ظهور قمة واحدة في منطقة (3.31ppm) التابعة لبروتون(C≡C—H)وكذلك ظهور اشارة رنين في منطقة (4.11ppm)التابعة لبروتون($-C\equiv$ H_2 $C-$).وكذلك اشار طيف ^{13}C-NMR حيث اعطى اشارة في منطقة (76ppm) و(80ppm) التابعة (C≡C).

الجزء الحياتي(داخل الجسم):

لقد كان هناك ارتفاع طفيف في مستوى فعالية انزيم الفوسفتيز القاعدي وكذلك ارتفاع في مستوى فعالية انزيم(GPT) وكذلك انزيم(GOT) وكذلك انزيم الكولين استريز وانزيم كرياتين كاينيز كما موضح في جدول نتائج الجزء الحياتي (داخل الجسم) وكذلك كان هناك ارتفاع في تركيز كل من البروتين الكلي والالبومين والكلوبيولين وحامض اليوريك كما موضح في جدول النتائج الجزء الحياتي (داخل الجسم).

الجزء الحياتي (خارج الجسم):

كان هناك ارتفاع في مستوى فعالية كل من انزيم كلوتاميت–اوكزالواسيتيت ترانس امينيز(GOT) وكذلك انزيم كلوتاميت–بايروفيت ترانس امينيز(GPT) لكن ضمن المدى الطبيعي للانزيم كما موضح في جدول نتائج الجزء الحياتي(خارج الجسم).اما بالنسبةلانزيم الفوسفتيز القاعدي (ALP) فكان هناك تثبيط في فعالية كما موضح في جدول نتائج الجزء الحياتي(خارج الجسم).وقد تم دراسة نوع التثبيط كما موضح في جداول والاشكال الخاصة بدراسة نوع التثبيط وكان من نوع الغير تنافسي(Non-Compititive inhibitor)

المصادر

1- J.R. Bronk, (1999), **"Human Metabolism"** Addison Wesley Longman Ltd, England. 1st EdPP 40-42.

2- T. F. Rufledge, (1968) **"Acetylenic Compounds"**, Ed., Reinhold Book Gorporation, N ew York, 314.

3- S .Fujiki and N. Kagaku Zasshi, (1966) "**Chem. Abst**. ", 56 (15215).

4-R .E. Mcmahon, (1966) "**J.Pharm.Sci**".,55457.

5- N.R. Easton, et al. (1966), "**J. Med. Chem.**", 9456.

6- R. F. Doerge, (1982) **"Wilson and Gisvold's Text Book of Organic Medicininal and pharmaceutical Chemistry**", Ed.,J.B.Lippincott Company, London, Mexico City ,New York 8th .ed..

7- Re.Mcmahon and Nelson (1961). **"R. Easton, J. Med. And Pharm. Chem** 41103.

8- A. H. Khutheir, M. Iraqi and Hallstom, (1981)" **Chem.Bio.Inter**.", 34185.

9-Whistwr RL, Wolform (1983) **"ML, *Methods in Carbohydrates ChemistryII"***,Academicpress, New York and London, 318-325, .

10-L. Stryer,., (1997) "**Biochemistry",** Ed. International Student Edition, 4th ed,(Chapter8)211.

11- TaegtmeyerH.,Wilson C.R.,Razeghi P. and Sharma S. (2005) "***Ann.N.Y. Acad .SCI.***" ;1047:208-218.

12-U.Satyanarayana (2002) "**Biochemistry "Chintamonaldaslane**, Kolkata (India) Books and Allied LTD., 2th Edpp.91-99.

Synthesis and Biochemical Study of Some Derivatives of Mannose

Ahmed Suliman Jumaa[1], Firas Taher Maher[1], Firas S. Abdul –Razzak[2]

[1] Chem. Dept. College of Science, Tikrit University, Tikrit, Iraq

[2] Chem. Dept. College of Education, Tikrit University, Tikrit, Iraq

Abstract:

prepration of-1-propargyl- 2, 3 : 5, 6 – di – *O* – isopropylidene – α – D- mannofuranose, While the structure of their compound was confirmed by (FTIR, H^1NMR,C^{13}NMR) and the result obtained given good evidence for structure proposed to their compound. And use in the biochemical study to the parameter at the following:

invivio the measured parameters include: enzymes activity (creatinkinase (MB) , Alkaline phosphatase(ALP) , Gloutamate-pyrovate transaminase (GPT) , Glutamate – oxaloacetate transaminase (GOT) , cholinesterase) , and measured concentration of(albumin , total protein , globulin , uric acid),and invitro the measured parameters include: enzymes activity(, Alkaline phosphatase(ALP) , Gloutamate- pyrovate transaminase (GPT) , Glutamate – oxaloacetate transaminase (GOT).

Statistical data invivo increase in the levels of creatinkinase activity (4.9%) and alkaline phosphatase (1.35%). And Gloutamate- pyrovate transaminase (8.47%). And Glutamate–oxaloacetate transaminase (11.11%).And cholinesterase (12.6%). And increase in the concentration of albumin (5%).and total protein(3.7%).and globulin(5%).and uric acid(19.68%). Statistical data invitro decrease in level of Alkaline phosphatase. And increase in the levels of Gloutamate-pyrovate transaminase (GPT) ,and Glutamate – oxaloacetate transaminase (GOT).and study type of inhibitor (Non-Competitive inhibitor).