

دراسة العلاقة بين البنية الكيميائية والنشاط البيولوجي لبعض المركبات الكيتونية المقترحة كعلاج لأمراض القلب الوعائية

تهاني عبدالسلام أبوراوي، د. مفتاح محمد ابشير*

ملخص البحث:

أمراض القلب الوعائية من أخطر الأمراض التي تفتك بالبشرية حيث صنف هذا النوع من المرض على أنه المسبب الأول للموت على مستوى العالم، إذا ما قورنت بالأمراض الأخرى، وعلى هذا الأساس تم اختيار ستة مركبات كيتونية من بين العديد من هذه المركبات المقترحة كعلاج لأمراض القلب الوعائية.

أجريت حسابات الكم على هذه المركبات للحصول على قيم خصائصها الفيزيوكيميائية ثم أستخدم التحليل الكيمومتري لتحليل هذه النتائج، بهدف إيجاد العلاقة بين هذه القيم والنشاط البيولوجي لهذه المركبات. من خلال هذا البحث لوحظ أنّ المركبات الستة المختارة قد انقسمت إلى مجموعتين، الأولى وتحتوي على المركبات من (3-1)، أما الثانية فتحتوي على المركبات من (4-6)، هذا الانقسام ناتج عن تشابه هذه المركبات في خواصها الفيزيوكيميائية.

من جهة أخرى ويهدف دراسة تأثير البديل على هذه المركبات تم إجراء استبدال نظري لمجموعتي المثل على بنية المركب 3 ببدائل حلقيّة وأيضاً غير حلقيّة، نتج عنها عشر مركبات أخرى، أجري عليها أيضاً حسابات الكم ثم التحليل الكيمومتري، حيث لوحظ أنّ المركب المتضمن على مجموعتي إيثيل كبدل كان أقرب ما يكون إلى المركب 3، ذا النشاطية العالية، بينما المركبات الأخرى تقل نسبة تشابهها بالمركب 3 كلما زاد طول السلسلة الكربونية للبديل، أما عندما تكون البدائل عبارة عن حلقات، فإنّ

* قسم الكيمياء - كلية التربية - جامعة مصراتة.

نسبة تشابهها بالمركب 3 تتخفض، لوحظ أيضاً أنّ لحالة التشيع وعدم التشيع والأروماتية دور هام على النشاط البيولوجي لمثل هذه المركبات. كلمات رئيسية: أمراض القلب الوعائية، المركبات الكيتونية، الكولسترول LDL، الخصائص الفيزيوكيميائية، الحسابات النظرية، التحليل الكيمومتري.

1. مقدمة البحث:

أصبحت البشرية اليوم في مواجهة كبيرة ضد العديد من الأمراض الناجمة عن الكوارث الطبيعية أو عن الممارسات الخاطئة من قبل الإنسان، ولهذا كانت هناك محاولات عديدة من قبل العلماء والبُحاث في جميع أنحاء العالم لإيجاد حلول ناجعة للتقليل من وطأة هذه الأمراض إن لم يكن القضاء عليها نهائياً، وعلى هذا الأساس برزت العديد من فروع العلوم المتشعبة في جميع التخصصات؛ فعلى سبيل المثال، علم الكيمياء بجميع فروعه يُحاول جاهداً إيجاد مخرجٍ من بعض هذه الأزمات كغيره من فروع العلوم الأخرى، فالكيمياء الصيدلانية مثلاً أحد اهتماماتها دراسة ووضع تصاميم لمركبات دوائية جديدة، ليتم في مراحل متقدمة إجراء اختبارات تفصيلية دقيقة عليها حتى إذا ما تبنت فاعليتها يتم إدخالها كنوع جديد من الأدوية لتصرف كعلاج فيما بعد، كذلك هناك العديد من التقنيات المختلفة كتقنيات التطبيقات الحاسوبية التي تعنى بدراسة العلاقة بين بنية المركبات ونشاطها البيولوجي كهدف من أهدافها، فعن طريق هذه التقنية بإمكاننا الحصول على معلومات قيمة ومهمّة بأقل تكلفة وأقل زمن لتحديد أسباب النشاطية البيولوجية من عدمها لهذه المركبات. [1-4]

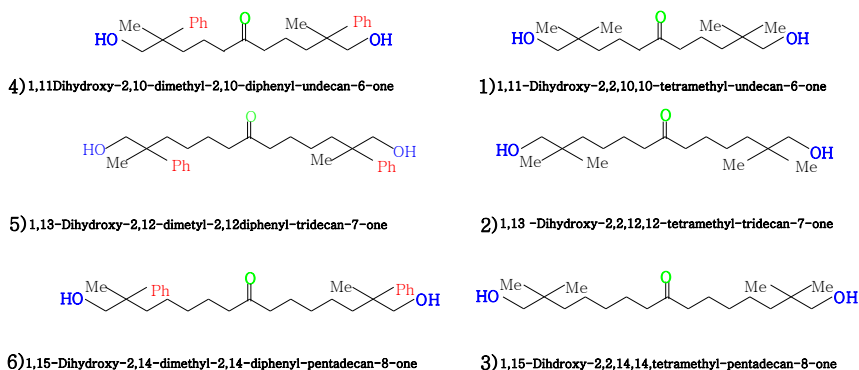
الجدير بالذكر هنا، أنّ هناك العديد من الأمراض التي تفتك بالبشرية اليوم كأمرض القلب، والسكتة الدماغية والسرطان والسكري وهي أمراض غير سارية ومسؤولة عالمياً عن العديد من الوفيات سنوياً، فأمرض القلب الوعائية

Cardiovascular disease (CVD) مثلاً مسؤولة لوحدها عن 46% من عدد وفيات العالم لعام 2002 ويتوقع بحلول عام 2020 أن تصل هذه النسبة إلى 56%، [5] لذا فهي تعتبر علمياً السبب الأول للموت، فحوالي 17 مليون شخص ماتوا بأمراض القلب الوعائية (CVD) على مستوى العالم، ففي الولايات المتحدة الأمريكية وحدها أكدت جمعية القلب الوعائية بأن أكثر من 50% من الوفيات لعام 2005 كانت تتعلق بأمراض القلب الوعائية، التي من أبرزها السكتة والنوبة والجلطة [5-7]، علاقتها الوطيدة بارتفاع الكوليسترول والسمنة، والسكري، وارتفاع ضغط الدم، والتدخين، والخمول البدني، وكذلك الحمية الغذائية غير الصحية [5، 8-19] فأمراض القلب الوعائية ناتجة من انسداد في الأوعية الدموية لوجود بروتينات منخفضة الكثافة *Low Density Lipoproteins (LDL)* بشكل كبير يفوق الحد الطبيعي [10، 19-21]، علماً بأن هذا النوع من الأمراض؛ يمكن أن يورث جينياً (أمراض وراثية) [5، 12، 13، 17] ومن هنا أتت أهمية علاج هذا النوع من الأمراض، حيث كان الأسبرين أول الأدوية المستخدمة من قبل المختصين بهدف زيادة سيلان الدم والتقليل من الإصابة بأمراض القلب الوعائية، أما عمليات الانسداد المعقدة، فاستخدمت لها أدوية أكثر فعالية وذات قدرة عالية على تفتيت الكتل المتصلبة من البروتينات الدهنية داخل الأوعية الدموية، كالهيبارين *Heparine*، والأدرينالين *Adrenaline* والتروفين *Altrovin* حيث يعطي الأدرينالين للمصابين بالسكتة القلبية كجزء من العلاج لإنعاش القلب، أما الهيبارين فيستخدم كمضاد لمنع تخثر الدم [22، 23]، ومع ذلك لا زالت الأبحاث في هذا المجال مستمرة لإيجاد علاجات تنهي أو تقلل بشكل كبير وطئاً هذا المرض واسع الانتشار عالمياً، ففي عام 2012 تمكن العالم الأمريكي *Louis* من تحديد نشاطية بعض المركبات الكيتونية في التقليل من مستوى الكوليسترول لدى حيوانات التجارب (*Rat*) [20، 21] حيث لوحظ من خلال هذه الدراسة الاختلاف، الواضح في النشاط البيولوجي بين هذه المركبات دون أن

يتطرق لأسباب هذا الاختلاف، لذا كان هدف هذا البحث هو محاولة إيجاد تفسير علمي لهذا التباين، والذي بدوره قد يساعد في تطوير هذا النوع من العقاقير مستقبلاً، حيث اختيرت ستة من المركبات الكيتونية من بين العديد من المركبات التي درسها لويس وفريقه البحثي ليتم دراستها بشكل مفصل باستخدام حسابات Semi-empirical (AM1) وحسابات ab initio للحصول على قيم الخصائص الفيزيوكيميائية لهذه المركبات، ليتبعها فيما بعد التحليل الكيمومتري *Chemometric analysis* بهدف إجراء التحليل الإحصائي لإيجاد العلاقة بين هذه الخصائص والنشاطية البيولوجية للمركبات الستة المختارة.

2. المركبات الكيتونية:

تم اختيار المركبات الكيتونية الستة من بين العديد من المركبات التي اختبرت بيولوجياً عن طريق لويس وفريقه البحثي [20، 21] وذلك بناءً على نشاطها البيولوجي وتركيبها الكيميائي كطول السلسلة الكربونية على جانبي مجموعة الكربونيل وأيضاً البدائل المرتبطة بالسلسلة الكربونية، كما هو موضح في الشكل (1).



شكل (1): التركيب الكيميائي للمركبات الكيتونية الستة التي هي تحت الدراسة

هذه المركبات اختيرت وصنفت على هذا الأساس ليسهل دراسة تأثير طول السلسلة الجانبية، وكذلك تأثير البدائل على الخصائص الفيزيوكيميائية التي من المتوقع

أن تؤثر بدورها على نشاطها البيولوجي. من خلال الشكل (1) لوحظ أنّ هذه المركبات لها شكل متناسق، بحيث تستقر مجموعة الكربونيل في منتصف السلسلة الكربونية وهكذا وبغض النظر عن البدائل، وعن مجموعة الكربونيل فإنّ المركب الأول والرابع يحتويان على عشرة ذرات كربون والثاني والخامس يحتويان على اثنتي عشرة ذرة كربون، أما الاخران فيحتويان على أربع عشرة ذرة كربون، مع ملاحظة أنّ كل هذه المركبات تحتوي على مجموعتي هيدروكسيل في نهاية طرفي السلسلتين الجانبيتين، أما الاختلاف الموجود بين هذه المركبات (1-3) و (4-6) فيكمن في البدائل المتواجدة على السلسلة، شكل (1).

3. الطرق النظرية:

الخصائص الفيزيوكيميائية للمركبات المعنية بالدراسة شكل (1) تم الحصول عليها بمحاكاة هذه المركبات في الطور الغازي والسائل عن طريق حسابات semi-empirical و ab initio نتيجة لعدم توفر قيم تجريبية لهذه الخصائص في النشرات العلمية؛ حيث تمت دراسة التركيب الإلكتروني للمركبات الكيتونية المختارة بهدف إيجاد أفضل شكل هندسي ذي أقل طاقة كلية في الحالة المتعادلة لكل مركب من هذه المركبات، ليتم فيما بعد حساب طاقات المدارات الحدودية HOMO و LUMO والفرق في الطاقة بينهما والحجم (V) وأيضاً طاقة التأين Ionization Energy (IE) بعد حساب الطاقة الكلية لكل مركب في الحالة الكاثيونية. الجدير بالذكر أنّ كل الخصائص أعلاه تم حسابها عن طريق B3LYP/6-31G، أما حرارة التكوين Heat of formation (ΔH_f°)، فقد تم الحصول عليها مباشرة عن طريق حسابات AM1، أما تأثير المذيب (الماء) على المركبات الستة فقد تم محاكاته من خلال طريقة Onsager [24] مستخدمين b3lyp/6-31+G**، مع ملاحظة أنّ كل هذه الحسابات أنجزت باستخدام برنامج Gaussian 03 [25].

4. التحليل الكيمومتري: لإيجاد العلاقة بين البنية والنشاطية البيولوجية للمركبات الكيتونية المختارة، كان من الضروري تصنيف نتائج حسابات الكم باستخدام التحليل الكيمومتري *Chemometric analysis* من خلال HCA: *principal component analysis* و *hierarchical cluster analysis* PCA: *analysis* [26].

5. النتائج والمناقشة:

بناءً على الدراسة التي أجراها لويس وفريقه البحثي فإن المركبات الكيتونية الستة التي تم اختيارها في هذا البحث تظهر تبايناً واضحاً في نشاطها البيولوجي (IC_{50}) تجاه مستويات الكولسترول العليا بحيوانات التجارب (Rat) حيث يمتلك المركب (1) $(1,11-Dihydroxy-2,2,10,10-tetramethyl-undecan-6-one)$ نشاط يعادل $M\mu 27$ أما المركب (2) $(1,13-Dihydroxy-2,2,12,12-tetramethyl-tridecan-7-one)$ فله قدرة تعادل $M\mu 4$ بينما المركب (3) $(1,15-dihydroxy-pentadecan-8-one)$ له نشاط بقيمة $M\mu 03$ أما المركب (4) $(1,11-Dihydroxy-2,10-dimethyl-2,10-diphenyl-undecane-6-one)$ والمركب (5) $(1,13-Dihydroxy-2,12-dimethyl-2,12-diphenyl-tridecan-7-one)$ لهما نشاط بيولوجي من $M\mu 300-100$ أما المركب (6) $(1,15-dihydroxy-pentadecan-8-one)$ يمتلك نشاطاً بيولوجياً تعادل $M\mu 93$ ، وكنتيجه لذلك أنت أهمية إيجاد تفسير علمي لهذا التباين؛ للاستفادة من ذلك مستقبلاً في تطوير هذه المركبات من الناحية البيولوجية.

1.5 قيم الخصائص الفيزيوكيميائية للمركبات الكيتونية المختارة:

تم حساب مجموعة من الخصائص الفيزيوكيميائية لهذه المركبات، جدول 1، كحرارة التكوين (ΔH_f^0) والحجم (V) وطاقتي HOMO و LUMO وفرق الطاقة بينهما

LU-HO وطاقمة التآين (IE) وأيضًا تأثير المذيب (SE) مع ملاحظة أن معظم هذه الحسابات أجريت بمحاكاة هذه المركبات في الطور الغازي والسائل المتمثل في الماء كـمذيب.

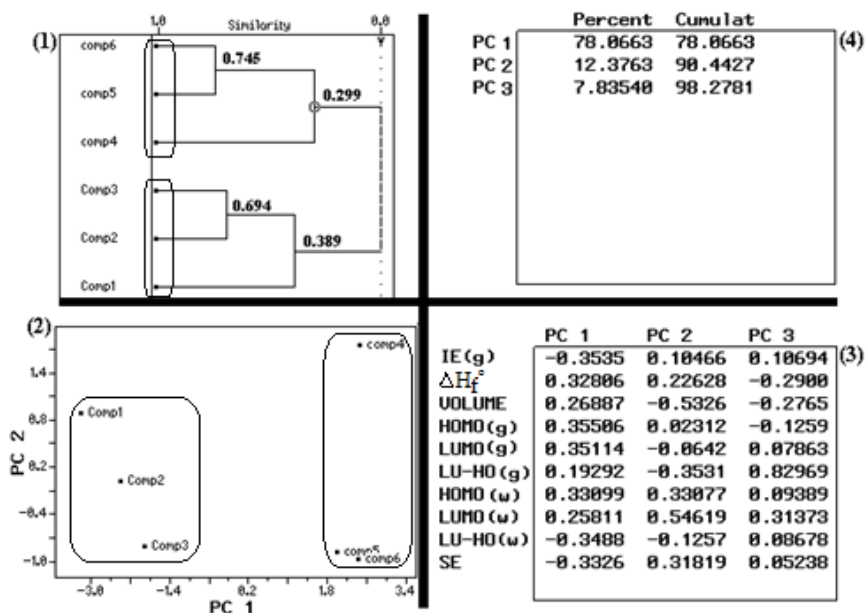
جدول 1: الخصائص البيولوجية والفيزيوكيميائية المحسوبة للمركبات الكيتونية الستة المختارة

(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)	المركبات الخصائص
93	00100-3	00100-3	30	40	27	IC ₅₀
172.02	0173.7	173.92	190.21	191.88	193.85	IE(g)
0-162.2	-148.66	-134.51	-230.36	0-216.8	-202.79	ΔH _f ^o
6.28	6.27	5.88	5.92	05.6	5.66	الحجم
-146.37	-147.19	-145.97	-153.03	-153.23	-153.36	HOMO(g)
0-11.4	-11.77	-11.46	-12.29	-12.47	-12.69	LUMO(g)
134.97	135.42	134.51	140.74	140.76	140.67	LU-HO(g)
-153.09	-153.11	-145.97	-159.53	-159.32	-160.15	HOMO(w)
0-16.3	-17.42	-11.46	-17.73	-17.97	-18.38	LUMO(w)
136.78	135.69	134.51	0141.8	141.35	141.77	LU-HO(w)
-291.86	-273.99	-258.78	-225.11	-207.06	-191.93	SE

(9): في الطور الغازي (عدم وجود مذيب)، (w): الطور السائل (في وجود الماء كـمذيب)، كل قيم الخصائص

الفيزيوكيميائية بوحدة (Kcal/mol) باستثناء الحجم بوحدة (Å) والنشاط البيولوجي IC₅₀ بوحدة Mμ.

بعد إجراء التحليل الكيمومتري على قيم الخصائص الفيزيوكيميائية المشار إليها بالجدول 1، لوحظ أن المركبات الكيتونية الستة قد انقسمت إلى مجموعتين، شكل (2)، المجموعة الأولى تحتوي على المركبات (1-3) وهي تتواجد في الجانب الأيسر، وهذه إشارة إلى التشابه بين مركبات هذه المجموعة في الخواص الفيزيوكيميائية، أما المجموعة الثانية المحتوية على المركبات (4-6) وهي تتواجد في الجانب الأيمن نتيجةً لتشابهها هي أيضًا في الخواص الفيزيوكيميائية، شكل 2 (2).



شكل (2): التحليل الكيمومتري لـ HCA و PCA لبعض الخصائص الفيزيوكيميائية المحسوبة للمركبات الكيتونية الستة (Comp6-Comp1)

الجدير بالذكر، أنّ المركبات المتواجدة في الجانب الأيسر تمتلك نشاطية بيولوجية عالية في تخفيض المستويات العالية للكولسترول لدى حيوانات التجارب (Rat)، أما التي في الجانب الأيمن ولها نشاطية منخفضة جدًا تجاه تخفيض المستويات العليا للكولسترول لنفس حيوانات التجارب، جدول 1.

إنّ الانفصال المشار إليها أعلاه نتيجة لتشابه الخصائص الفيزيوكيميائية لكل مجموعة، تم تحديده بشكل تفصيلي في الشكل 2 (1)، حيث يعرض التشابه Similarity بين هذه المركبات من خلال تدرج يبدأ من الصفر الذي يعني عدم التشابه إلى الواحد الذي يعني التطابق 100%، وعلى هذا الأساس، لوحظ أنّ المركبان 2 و3 متشابهان بقيمة 0.694 أي بنسبة 69%، هذا التشابه يؤكد تشابه هذين المركبين في النشاط البيولوجي الراجع إلى التشابه في الخصائص الفيزيوكيميائية، أما المركب 1 فهو

يشبه المركبان 2 و 3 بقيمة تشابه 0.389 (39%) وهذا أيضاً واضح وجلي عند مقارنة النشاط البيولوجي لهذه المجموعة، التي بدورها لا تشبه مركبات المجموعة الثانية (4-6)؛ حيث إن التشابه بين المجموعتين يساوي صفراً شكل 2 (1)، أما التشابه السائد بين مركبات المجموعة الثانية فهو للمركبين 5، 6 بقيمة تشابه 0.745 أي بنسبة 75%، في حين أن التشابه بين المركب 4 والمركبين 5 و 6 كان بقيمة 0.299 أي بنسبة 30%، وهذا يتباين مع نتيجة النشاط البيولوجي الذي أشار إليه لويس وفريقه البحثي؛ حيث إنهم اعتمدوا على مدى من $300-100 \mu\text{M}$ عند تحديد هذا النشاط، وفي هذا إشارة إلى كون هذه النتيجة لا تتسم بالدقة، جدول 1.

من خلال التحليل الكيمومتري PCA شكل 2 (4) تبين أن المكون الأساسي PC1 يشير إلى ما نسبته (78.07%) من البيانات (الخصائص الفيزيوكيميائية) المسؤولة عن انفصال المركبات الستة إلى مجموعتين، في حين يوضح هذا المكون في الشكل 2 (3) إلى أن مساهمة معظم الخصائص الفيزيوكيميائية المحسوبة في هذا الانفصال كانت متقاربة (0.32-0.35) باستثناء خاصية الحجم (0.27) والفرق بين طاقتي HOMO و LUMO في الطور الغازي (0.19) وطاقة LUMO في الطور السائل (0.26)، كانت لهن المساهمة الأقل في عملية الانفصال المشار إليه أعلاه، أما المكون الأساسي الثاني PC2، شكل 2 (4) والذي هو مسئول بنسبة (12.38%) من المساهمات يؤكد بوضوح النتيجة التي أظهرها المحتوى الأساسي الأول PC1 عند فصل المركبات التي هي تحت الدراسة إلى مجموعتين، كما هو ملاحظ فإن الخصائص ذات المساهمة الأكبر لهذا المكون كانت لخاصية الحجم $LUMO(w)$ Volume و $LU-HO(g)$ و SE بمساهمة -0.53 و 0.55 و -0.35 و 0.32 على التوالي، شكل 2 (3). أما المكون الرئيسي الثالث PC3 فهو بدوره يساهم بنسبة 7.84% وهي المساهمة الأقل مقارنة بالمكونين الآخرين كما في شكل 2 (4)، حيث لوحظ من خلال هذا المكون أن الخصائص الفيزيوكيميائية ذات المساهمة الأكبر كانت

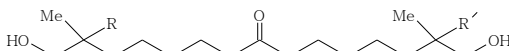
لخاصية LU-HO(g) و LUMO(w) ثم حرارة التكوين بمساهمة 0.83 و 0.31 و -0.29 على التوالي، شكل 2 (3)، وهكذا فإن المحتوى الأساسي الأول PC1 وهو المسؤول عن مسألة الانفصال المشار إليه أعلاه، أما المكونان الأخران PC2 و PC3 فهما يأتيان في المرتبة الثانية والثالثة على التوالي من حيث تحديدهما للبيانات التي من شأنها المساهمة في تعزيز الانفصال الذي أشار إليه الـ PC1، مع ملاحظة أنّ مجموع النسب المتركمة اقترب من الـ 100% كما هو موضح في الشكل 2 (4).

إنّ نتائج التحليل الكيمومتري HCA و PCA توضح بشكل جلي أنّ المركبات ذات النشاطية البيولوجية العالية (1-3) والمنخفضة (4-6) تعتمد على كل الخصائص الفيزيوكيميائية، مع الإشارة إلى أنّ المركبات ذات النشاطية البيولوجية العالية كما هو ملاحظ لا تحتوي على حلقات بنزين في بنيتها الكيميائية، شكل (1)، بينما المجموعة الثانية الأقل نشاطاً بيولوجياً فهي التي تحتوي في بنيتها الكيميائية على هذه الحلقات، هذا الاختلاف في البدائل جعل من إحداها عالية النشاطية والأخرى أقل نشاطاً، لأنّه بتغيير البدائل تتغير معها الخصائص الفيزيوكيميائية، وهذا ما حدث عندما طرأ التغيير في بنية المركب 3 الأعلى نشاطاً بيولوجياً، كما سنلاحظ لاحقاً.

2.5 المركبات العشرة المقترحة وعلاقتها بالمركب 3:

تم إجراء العديد من التغييرات على بدائل المركب 3 لكونه من مركبات المجموعة الأولى الأعلى نشاطاً بيولوجياً بهدف دراسة تأثير البدائل على البنية الأساسية للمركب 3، وعلى هذا الأساس، تم استبدال إحدى مجموعتي المثلث الواقعة على يمين مجموعة الكربونيل ويسارها، شكل (3) بذرتي هيدروجين Hydrogen تارة (مركب 7) ثم بمجموعتي اثيل Ethyl تارة أخرى (مركب 8) وبمجموعتي بروبييل Propyl (مركب 9) ثم مجموعتي بيوتيل Butyl (مركب 10) فمجموعتي بنتيل Pentyl (مركب 11) لتليها حلقتي بروبييل Cyclopropyl (مركب 12) ثم حلقتي بيوتيل

Cyclobutyl (مركب 13) فحلقتي بنتيل Cyclopentyl (مركب 14) ثم فيما بعد حلقتي بنتادينيل Cyclopentadienyl (مركب 15) وأخيراً حلقتي هكسيل Cyclohexyl (مركب 16).



R, R' = H (7), Ethyl (8), Propyl (9), Butyl (10), Pentyl (11), Cyclopropyl (12), Cyclobutyl (13), Cyclopentyl (14), Cyclopentadienyl (15), Cyclohexyl (16)

شكل (3) التركيب الكيميائي للمركبات الكيتونية المقترحة

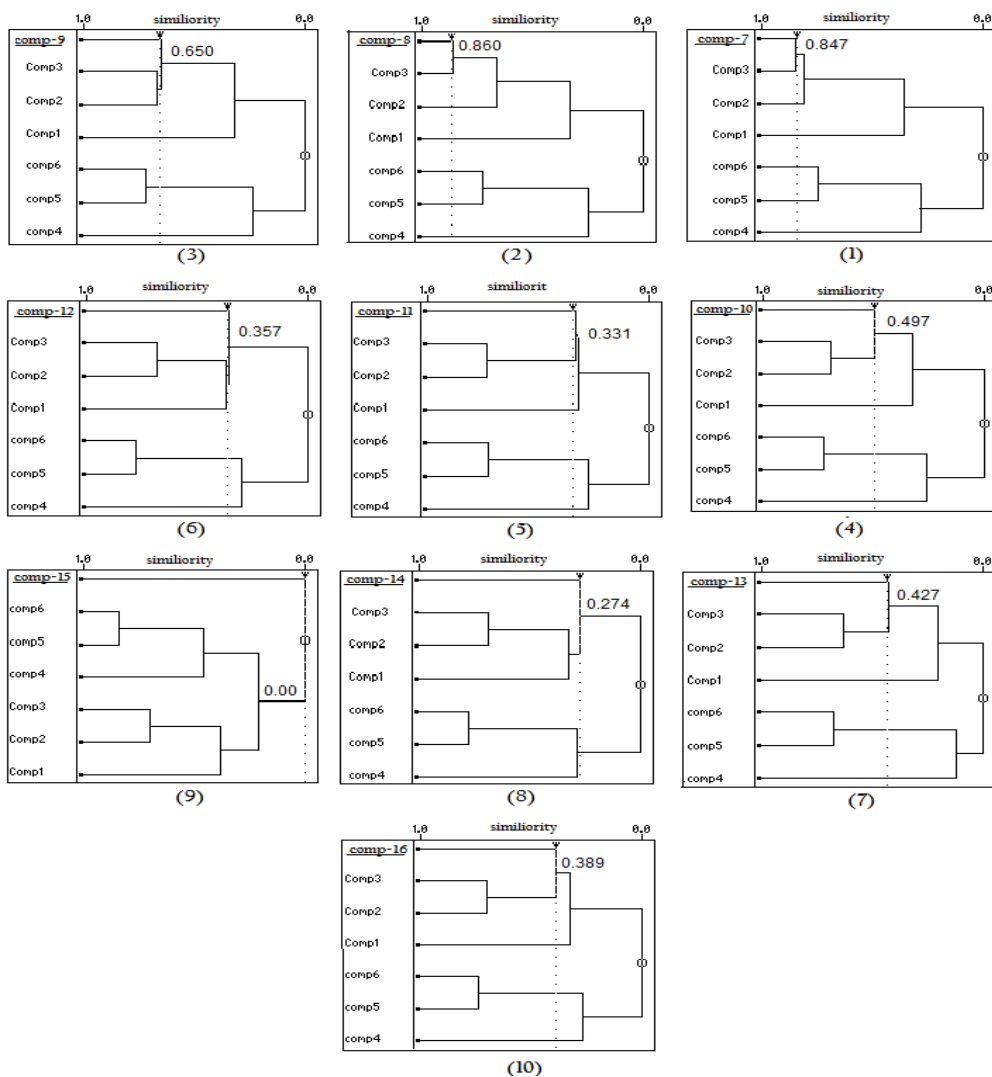
جدول 2: بعض الخصائص الفيزيوكيميائية المحسوبة للمركبات الكيتونية العشرة المقترحة

المركبات الخصائص	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)
IE(g)	190.19	189.67	189.59	189.34	189.12	186.70	187.20	168.7	184.10	187.21
ΔH_f°	-227.52	-239.70	253.11	266.80	280.57	168.95	199.60	127.2	257.50	270.52
الحجم (Å)	5.80	5.99	6.19	6.35	6.65	5.98	6.29	6.02	6.25	6.37
HOMO(g)	-153.20	-152.90	152.96	152.90	152.90	154.58	153.10	140.5	-154.6	153.16
LUMO(g)	-12.42	-12.21	-12.24	-12.24	-12.26	-13.93	-12.34	-16.9	-14.02	-12.43
LU-HO(g)	140.74	140.73	140.72	140.73	140.72	140.65	140.70	123.6	140.60	140.73
HOMO (w)	-159.54	-159.50	159.28	159.10	158.97	160.93	159.10	144.9	161.10	158.77
LUMO (w)	-17.71	-17.71	-17.55	-17.45	-17.32	-19.42	-17.58	-25.4	-19.70	-17.07
LU-HO (w)	141.82	141.75	141.73	141.69	141.65	141.51	141.50	119.5	141.40	141.70
SE	-209.8	-241.30	257.96	274.50	291.06	258.60	274.20	280.8	285.10	303.26

(g): الطور الغازي (عدم وجود مذيب)، (w): الطور السائل (في وجود الماء كمذيب)، قيم الخصائص الفيزيوكيميائية بوحدة (Kcal/mol) باستثناء الحجم فيوحدة (Å).

أجريت حسابات الكم على المركبات المقترحة (مركب 7-16)، شكل 3، حيث تم الحصول على قيم لخصائصها الفيزيوكيميائية، جدول 2 أعلاه، هذه الخصائص تم تحليلها كيمومترياً عن طريق التحليل HCA الذي أشار إلى أنّ المركب 8 المتضمن

لمجموعتي إيثيل بدلاً عن مجموعتي المثيل كان الأقرب للمركب 3 ذا النشاطية العالية، شكل 3 (2)، بتشابه 86% أو ما يعادل 0.860 من أصل تدريج يبدأ من 0.0 إلى 1.0 ثم يأتي في المرتبة الثانية المركب 7 المتضمن لذرتي هيدروجين كبديل بقيم تشابه 0.847 (85%) شكل 4 (1)، أما عندما كان البديل مجموعتا البروبيل (مركب 9) كان يمتلك تشابه يساوي 0.650 أيّ بنسبة 65%، شكل 4 (3) تلاه المركب 10 بمجموعتي البيوتيل ويتشابه يعادل 0.497 أي بنسبة 50%، بينما المركب 11 بمجموعتي البنثيل كان بنسبة 33%، شكل 4 (4 و 5) على التوالي، وهكذا فقد لوحظ أنّ هذه المركبات تقل نسبة تشابهها بالمركب 3 كلما زاد طول السلسلة الكربونية للبديل.



شكل (4): التحليل الكيمومتري لـ HCA (Hierarchical Cluster Analysis) لبعض الخصائص الفيزيوكيميائية المحسوبة للمركبات الكيتونية الستة و المركبات العشرة المقترحة (Comp1-Comp10).

من جهة أخرى، فإن استبدال مجموعتي المثيل بالمركب 3 بحلقتي البروبيل (مركب 12) أدى الي بروز تشابه بنسبة 36%، شكل 4 (6)، أما عند الاستبدال بحلقتي بيوتيل (مركب 13) والمركب 14 بحلقتي بنتيل والمركب 15 بحلقتي بنتادانيل، ثم فيما

بعد المركب 16 بحلقتي هكسيل، كانت نسبة التشابه (43%، 27%، 0.00%)، 39% على التوالي، شكل 4 (7-10).

الجدير بالذكر، ومن خلال المقارنة بين البدائل الحلقية مع نظائرها غير الحلقية، أي المتضمنة لنفس عدد ذرات الكربون، لوحظ أنّ البدائل غير الحلقية تجعل مركباتها أقرب في التشابه من المركب 3، شكل 4 (7-10)، مع ملاحظة أنّه عندما يكون البديل عبارة عن حلقة خماسية غير مشبعة، (مركب 15) يكون التشابه بينه وبين المركب 3، يعادل صفرًا، شكل 4 (9) أما المركب 16 المحتوي على حلقتي السكلوهكسيل، كان له تشابه مع المركب 3 بنسبة 39%، بينما المركب 6 المنتمي للمجموعة الثانية لم يظهر أي تشابه مع المركب 3، شكل (2)، لكونه يتضمن حلقتي بنزين، وهكذا لوحظ أيضًا أنّ من العوامل المؤثرة على نشاط هذه المركبات عندما يكون البديل عبارة عن حلقة ذات أروماتية مثل مركبات المجموعة الثانية، شكل 2، حيث ينعدم التشابه مع مركبات المجموعة الأولى، وهذا يقودنا إلى التوقع بأنّ المركبات من (7-10)، شكل (4)، سيكون له نشاطا بيولوجيا عاليا إذا ما أجريت الاختبارات البيولوجية للتقليل من مستوى الكولسترول لدى حيوانات التجارب (Rat).

6. الاستنتاجات:

إنّ حسابات الكم والتحليل الكيمومتری كانت فعّالة ومهمّة جدًا في تفسير التباين الملحوظ في النشاط البيولوجي للمركبات الكيتونية الستة تجاه عملية التقليل من مستويات الكولسترول العالية لدى حيوانات التجارب (Rat)، فمن خلال حساب الكم تم الحصول على قيم الخصائص الفيزيوكيميائية لهذه المركبات، مع ملاحظة أنّ المركب الأكثر فعالية لا يحتوي في بنيته على حلقتي البنزين، هذا الاختلاف في البنية أدى إلى اختلاف في الخصائص الفيزيوكيميائية التي بدورها تؤثر مجتمعة على النشاط البيولوجي لهذه المركبات. استنادًا لنتائج التحليل الكيمومتری PCA على قيم

الخصائص الفيزيوكيميائية المحسوبة، لوحظ انفصال المركبات الستة إلى مجموعتين، الأولى تشمل المركبات (1-3) وهي المركبات التي تملك نشاطية بيولوجية عالية، أما الثانية فهي الأقل نشاط على نفس حيوانات التجارب. بهدف دراسة تأثير البديل على هذه المركبات تم إجراء الاستبدال النظري لمجموعتي المثل على بنية المركب 3 ببدايل حلقة وأيضاً غير حلقة، نتج عنها عشر مركبات أخرى.

عند إجراء التحليل الكيمومتری (HCA) على قيم الخصائص الفيزيوكيميائية المحسوبة للمركبات العشرة المقترحة لوحظ أنّ المركب المتضمن على مجموعتي إيثيل كبديل كان أقرب ما يكون إلى المركب 3، ذا النشاطية العالية، ثم يأتي في المرتبة الثانية المركب المتضمن على ذرتي هيدروجين، أما عندما كان البديل مجموعتي بروبييل كان في المرتبة الثالثة، وهكذا فقد لوحظ أنّ هذه المركبات تقل نسبة تشابهها بالمركب 3 كلما زاد طول السلسلة الكربونية للبديل، أما عندما تكون البدائل عبارة عن حلقات فإنّ نسبة تشابهها بالمركب 3 ستخفّض إذا ما قورنت عدد ذرات كربون كل حلقة بنظائرها في البدائل مفتوحة السلسلة، أي المتضمنة لنفس عدد ذرات الكربون.

لوحظ أيضاً من خلال التحليل الكيمومتری، أنّه عند المقارنة بين المركبين 14 و15، شكل 4 (8 و9)، فإنّ الأخير لم يظهر أي تشابه يذكر مع المركب 3، بينما المركب 14 كانت له نسبة تشابه تعادل 27%، هذا قد يكون راجعاً لكون المركب 15 يمتلك بديلان غير مشبعين، هذه الملاحظة تنطبق أيضاً على المركب 16 عندما نقارنه بالمركب 6 المنتمي للمجموعة الثانية، شكل 2 (1)، والمتضمن في تركيبته على حلقتي بنزين، وهكذا فإنّ لحالة التشبع والأروماتية دوراً هاماً على النشاط البيولوجي لمثل هذه المركبات، وكنتيجة لذلك فإنّه من المتوقع أنّ المركب 7 بذرتي الهيدروجين أو المركب 8 بمجموعتي إيثيل أو المركب 9 بمجموعتي بروبييل سيكون لهم نشاط بيولوجيا عالياً، إذا ما أجريت اختبارات النشاطية البيولوجية للتقليل من مستوى الكولسترول لدى حيوانات التجارب.

7. المراجع:

- 1- Basheer, M. M.; Oliveira, D. A.; Volpe, P. L.; Airoidi, C., 2009, "The effect of m-alkoxyphenol compounds on the *Chromobacterium violaceum* respiration metabolic rate Microcalorimetric and theoretical investigations". *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Vol.95, No. 3, P. 929-935.
- 2- Basheer, M. M.; Carlos E.; Volpe, P. L. O., Airoidi, C., 2006, "Theoretical investigations of the effect of a homologous series of anionic surfactants on the metabolism bioactivity of *chromobacterium violaceum*". *Journal of solution Chemistry*, Vol.35, No. 5, P. 625-637.
- 3- Basheer, M. M.; Volpe, P. L. O., Airoidi, C., 2004, "Flow microcalorimetric studies of phenol and its chlorinated derivatives and a theoretical evaluation of their possible inhibition mode on *Chromobacterium violaceum* respiration", *International Journal of Pharmaceutics.*, Vol. 282, p.163-71.
- 4- Basheer, M. M.; Custodio, R.; Volpe, P. L. O.; Rittner, R., 2006, An investigation of chlorophenol proton affinities and their influence on the biological activity of microorganisms . *Journal of Physical Chemistry A*, Washington, Vol. 110, No. 5, p. 2021-2026.
- 5- Samuel, F.; Atinmo, T.; 2008, "Obesity and Cardiovascular Diseases: The Risk Factor in African Diets", Published by the forum on Public policy, Copyright The Forum on public policy – All Rights Reserved, 1225 19th st. NW, suite 710.
- 6- <http://forumonpublicpolicy.com/archivespring08/samuel.pdf> (زيارة هذا الموقع بتاريخ 2016/11/20)
- 7- "Prevention of adult cardiovascular disease among adolescents: focusing on risk factor reduction" , NIHCM, foundation, August 2008.
- 8- http://www.nihcm.org/pdf/CVDPvention_FINAL.pdf. (زيارة هذا الموقع بتاريخ 2016/11/20)
- 9- Tanna, S.; Lawson, G.; November 2014, Dried blood spot analysis to assess medication adherence and to inform personalization of treatment, Vol.

- 6, No. 21, Pages 2825-2838. <http://www.future-science.com/doi/abs/10.4155/bio.14.189>. (زيارة هذا الموقع بتاريخ 2016/11/20)
- 8- Aekplakorn, W.; Kosulwat, V.; Suriyawongpaisal, P.; 2006, "Obesity indices and cardiovascular risk factors in Thai adults", International Journal of Obesity, 30, 1782-1790.
(زيارة هذا الموقع <http://www.nature.com/ijo/journal/v30/n12/full/0803346a.html> بتاريخ 2016/11/20)
- 9- "National Cardiovascular Health Policy, Chaning Cardiovascular Health and Children , Publisb by Government Publications", 2010, Dublin, Email: epubs@rcsi.ie, www.dohc.ie.
(زيارة هذا الموقع بتاريخ 2016/11/20) <http://epubs.rcsi.ie/psycholrep/32>
- 10- Muntwyler, F.; Nosedá, G.; Darioli, Gruner, C.; Gutzwiller, F.; Follatbm F.; 2003, National survey on prescription of cardiovascular drug among outpatients with coronary artery disease in switzerland, Swiss mad wkly, 133, 88-92.
(زيارة هذا الموقع بتاريخ <http://europepmc.org/abstract/med/12644962> 2016/11/20)
- 11- Simonsen, U.; 2002, "Interactions between drugs for erectile dysfunction and drugs for cardiovascular disease" , international journal of impotence research,14,178-188 nature publishing group all.
(زيارة هذا الموقع <http://www.nature.com/ijir/journal/v14/n3/full/3900846a.html>. بتاريخ 2016/11/20)
- 12- Amplavanar, N.; Gurpreet, K.; Salmiah, M.; Odhayakumar, N.; September 2010, "Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors Among Attendees of the Batu 9", Cheras Health Centre, Selangor, Malaysia, Med J Malaysia Vol. 65 No 3.
(زيارة هذا الموقع بتاريخ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21939163> 2016/11/20)
- 13- Kulayeva, G.; Rashid, H.; Yoshida, Y.; Tulebayev, K.; Sakamoto, J.; 2012, "Cardiovascular disease risk factors among rural Kazakh population", Nagoya J. Med. Sci. 74. 51-61, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya .sakamjun@med.nagoya-u.ac.jp 466-8550, Japan, E-mail:

بتاريخ هذا الموقع (زيارة <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22515111>)
(2016/11/20)

14- Putadechakum, S.; Leelahakul, V.; Rodjinda, P.; Phanachet, P.; Roongpisuthipong, C.; May 2014, "Cardiovascular Risk Factors and 10-Year Risk for Coronary Heart Disease in Thai Adults", International Journal of Scientific and Research Publications, Vol 4. <http://www.ijsrp.org/research-paper-0514/ijsrp-p29119.pdf>.
(زيارة هذا الموقع بتاريخ 2016/11/20)

15- Wislqff, T.; Selmer, R.; Halvoresn, S.; Fretheim, A.; Norheim, O.; Kistiansen, L.; April, 2012, "Choice of Generic Anthy perrtensive Drugs for Primary Prevention of Cardiovascular Disease A" cost-effectiveness analysis,BMC Cardiovascular Disease.
<http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-12-26>.
(زيارة هذا الموقع بتاريخ 2016/11/20)

16- Bayauli, M.; Kayamba, J.; Lemogoum, D.; Fagard, R.; Degaute, J.; Ditu, M.; Lepira, B.; Kabangu, J.; 4, 2014, "Prehypertension, Hypertension and Associated Cardiovascular Risk Factorsamong Adult Congolese Urban Dwellers: Results of the Vitaraa Study", World Journal of Cardiovascular Diseases, 390-398, <http://dx.doi.org/10.4236/wjcd.2014.48049>.
(زيارة هذا الموقع بتاريخ 2016/11/20)

17- Longo-Mbenza, B.; Muaka, M.; Thierry ,G.; Phemba, I.; CookMengome, E.; 4, 2014, "Associations of High Density Lipoprotein Cholesterol and Type Framingham Cardiovascular Risk with Diabetic Retinopathy in African 2 Diabetics", World Journal of Cardiovascular Diseases, 179-188.
(زيارة هذا الموقع بتاريخ 2016/11/20) <http://dx.doi.org/10.4236/wjcd.2014.44026>.

18- Thierry, G.; Benjamin, L.; Bertrand, E.; Stephan, I.; Gisèle K.; Louis, N.; Augustin, N, 4,2014, "Prevalence rates and cardiometabolic determinants of diabetes mellitus and pre-diabetes with projected coronary heart disease at bank site of Brazzaville", World Journal of Cardiovascular Diseases, 77-86.
(زيارة هذا الموقع بتاريخ 2016/11/20) <http://dx.doi.org/10.4236/wjcd.2014.42012>.

19- Wong, A.; Mohamed, A.; Niedzwiecki, A, 6, 2016, "Atherosclerosis and the Cholesterol Theory: A Reappraisal", World Journal of Cardiovascular

- هذا (زيارة) Diseases, 391-409. <http://dx.doi.org/10.4236/wjcd.2016.611044>.
الموقع بتاريخ (2016/11/20)
- 20- Dasseux, J.; Oniciu, D.; 2, 4, 2014, "Ketone Compounds and Compositions for Cholesterol Management and related Uses" , United States Patent Application Pulication.
- 21- Dasseux, J.; Oniciu, D.; May. 24, 2012, "Ketone Compounds and Compositions for Cholesterol Management and related Uses" , United States Patent Application Pulication.
- 22- Saxena, A.; April, 17, 2009, "Drug Therapy of Cardiovascular Disease in Children", Working group on Management of Congenttal Heart Disease in India, 46.
- 23- Healthcare Improvement Scotland, Hearldisease, SIGN(Scottish Intercolleqiate Gide Lines Network), Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Healthcare Improvement Scotland, Gyle Square, 1 South Gyle Crescent, Edinburgh EH12 9EB, Email duncan.service@nhs.net, Epdated (زيارة هذا الموقع)_edition published December, 2012. <http://www.sign.ac.uk/>
بتاريخ (2016/11/20)
- 24 Onsager, L., J. Am. Chem. Soc. 1936, 58, 1486.
- 25- Gaussian 03, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. ennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- 26- Sharaf, M., A. D. L., Kowalski, B., "Chemometrics" .John Wiley & Sons, New york.1986.