

البنزميدات المفلورة: التصميم, التصنيع والتقييم الحيوي كمثبطات محتملة للبروتين الناقل
للكوليستيرول استر

إعداد

سارة محمد أحمد الرواشدة

المشرف

د. ريما عبد الكريم أبو خلف

المشرف المشارك

أ.د. غسان أبو شيخه

الملخص

يعتبر ارتفاع الدهون في الدم أحد أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً في جميع أنحاء العالم. البروتين الناقل للكوليستيرول استر هو بروتين سكري كاره للماء يسهل نقل الكوليستيرول استر من البروتين الدهني عالي الكثافة والحامية للشرابين HDL إلى البروتينات الدهنية قليلة الكثافة الضارة للشرابين LDL و VLDL . في هذا العمل، تم تصنيع وتشخيص خمسة مركبات 3-بنزيل أمينو بنزاميدز المفلورة 8a-8c و 13a, 13b التي تستهدف نشاط البروتين الناقل للكوليستيرول استر. أظهر بينزاميد 8a و 8b أعلى فاعلية في تثبيط البروتين مع قيمة IC₅₀ تعادل 0.75 و 4.1 ميكرومولار، على الترتيب. أظهرت بيانات التحاليل البيولوجية المخبرية أن وجود مجموعة 4- ترايفلوروميثوكسي (كما هو الحال في مركب 8a, 8b, و 8c) يعزز تثبيط نشاط البروتين الناقل للكوليستيرول استر أكثر من مجموعات 4- تترافلوروايثوكسي (كما هو الحال في مركب 13a و 13b). الاختلاف الذي يمكن أن يعزى لضخامة مجموعة التترافلوروايثوكسي مما يعيق الالتفاف المناسب للمركب داخل مشقوق الارتباط للبروتين.

وجد كذلك, أن المركبات من مشتقات مجموعة الـ m -F أعلى فاعلية في تثبيط البروتين الناقل للكوليسترول أستر من المركبات من مشتقات مجموعة الـ p -F مما يبقي المركبات من مشتقات مجموعة الـ o -F من أضعف المركبات في تثبيط البروتين الناقل للكوليسترول أستر.

التصميم الدوائي المعتمد على الرابط و التصميم الدوائي المعتمد على البنية أكدا على ان التفاعل الكاره للماء هو الذي يسهل تشكل معقد الرابط مع البروتين المستهدف مما يفسر فاعلية المركبات التي تم تصنيعها و تأكيد فاعليتها.

تحتاج هذه النواة للمزيد من التحسين لتطوير قدرتها على تثبيط البروتين الناقل للكوليسترول أستر ولفهم أفضل للعلاقة بين هيكل المركب والفاعلية.