

قواعد شيفز: التوليف والتوصيف والتقييم البيولوجي في المختبر والجسم كمثبطات لإنزيم دايببتيديل ببتيداز-4

إعداد

مها "جميل إبراهيم" محمود عوض

المشرف الرئيس

أ.د. ريما أبو خلف

المشرف المشارك

د. لؤي العيسى

جامعة الزيتونة الأردنية، 2019

الملخص

يؤدي نقص الإنسولين المطلق أو النسبي إلى ارتفاع السكر في الدم والذي يمثل أحد أكثر الأمراض المزمنة شيوعًا وهو مرض السكري. تعمل مثبطات دايببتيديل ببتيداز-4 (DPP-IV) عن طريق إيقاف عمل الإنزيم، والتفعيل السريع لكل من إنكريتين GIP و GLP-1، وتحسين التحكم في نسبة السكر في الدم في مرض السكري من النوع الثاني. في هذه الدراسة، تم تصنيع عشرة مشتقات من قواعد شيفز **5a-f**, **9a-d** وتحديد استخدامها باستخدام $^{13}\text{C-NMR}$ ، $^1\text{H-NMR}$ و IR. تم تقييم هذه المركبات في المختبر من الناحية البيولوجية وأظهرت تثبيط لإنزيم دايببتيديل ببتيداز-4 تتراوح بين 2%-25% بتركيز 100 ميكرومولار، حيث أعطي المركب **9c** أعلى تثبيط. بينما أظهر المثبط الإيجابي sitagliptin نسبة تثبيط تساوي 86.4%. وقد لوحظ أن وجود أربع حلقات وفلور في الهيكل يعزز النشاط المثبط ضد الإنزيم. تم اختبار المركب **9c** ذو أعلى نشاط في المختبر في خفض الجلوكوز في جسم الفئران واستخدام vildagliptin كمثبط إيجابي. أظهر vildagliptin والمركب **9c** تخفيض عالي لمستوى الجلوكوز في دم الفئران المعالجة بعد 30 دقيقة من إعطائها الجلوكوز. يمكن إجراء تعديلات هيكلية مستقبلية على مركب **9c** للحصول على مثبطات أفضل لإنزيم دايببتيديل ببتيداز-4 .

الكلمات المفتاحية: داء السكري، مثبطات دايببتيديل ببتيداز-4، هيدرازون، إنكريتين، قواعد شيفز.