

تحضير متراكبات العناصر الانتقالية لبعض المواد المؤثرة فى الحالة النفسية، وتقييم نشاطها البيولوجى نادية جمال الدين زكى* أبانوب مسعد عبدالله**

مقدمة

تُستخدم متراكبات العناصر الانتقالية فى مجال صناعة الأدوية؛ فمنذ عام ١٩٦٥ حين اكتشف بارنيت روزينبيرج (Barnett Rosenberg) نشاط متراكبات البلاتين كمضادات للسرطان^(١)، بدأ العلماء باستخدام أحد هذه المتراكبات وهو السيسبلاتين (Cisplatin) فى علاج سرطان الدم (Leukemia L1210) لأول مرة عام ١٩٦٩^(٢). ومنذ ذلك التاريخ حتى الآن نجد أن هناك العديد من الدراسات التى تمت على متراكبات البلاتين وغيره من العناصر الانتقالية مع العديد من المركبات واختبار فاعليتها كمضادات للسرطان^(٣-٨)، فقد بلغت نسبة مرضى السرطان الذين يخضعون للعلاج الكيمايى باستخدام متراكبات البلاتين نحو ٧٠٪^(٩).

وقد وجد أن المركبات التى تحتوى على مجموعة الأزابايسيكلو (٣، ٢، ١) أوكتان تمتلك تأثيرات دوائية فعالة مثل التأثيرات المضادة للالتهابات والمسكنات والمضادة للسرطان^(١٠-١٥). والكوكايين (Cocaine, Cn) عبارة عن مسحوق أبيض اللون هش

* أستاذ السموم والمخدرات، قسم بحوث المخدرات، المركز القومى للبحوث الاجتماعية والجنايية.

** كيميائى، قسم بحوث المخدرات، المركز القومى للبحوث الاجتماعية والجنايية.

- ملخص بحث أجراه المركز القومى للبحوث الاجتماعية والجنايية، إشراف أ. د. نادية جمال الدين زكى، وعضوية أ. د. جهاد جنيدى محمد، د. ولاء حامد محمود، كلية العلوم، جامعة القاهرة؛ د. أحمد الكرداوى، كلية الصيدلة، جامعة القاهرة؛ د. أبانوب مسعد عبدالله.

المجلة الجنايية القومية، المجلد الرابع والستون، العدد الثانى، يوليو ٢٠٢١.

الملمس، وهو أحد القلويدات التي تُستخرج من أوراق نبات الكوكا (*Erythroxylum coca*) الذى ينمو فى أمريكا اللاتينية سيما فى حوض نهر الأمازون، وأيضًا فى بيرو وبوليفيا وكولومبيا، كما يُزرع فى بعض بلدان آسيا كإندونيسيا، وهو أشهر المنشطات الطبيعية بلا منازع، ويُعد من أقوى العقاقير المنشطة ذات الأصل الطبيعى، وقد وجد أنه يحتوى فى تركيبه الكيمايى على مجموعة الأزابايسيكلو (٣، ٢، ١) أوكتان^(١٦). ووجد بالذکر أنه فى عام ١٩٠٩ وصف الطبيب البريطانى جيلكريست (Gilchrist) الكوكايين - لأول مرة- بأنه علاج لبعض أنواع من الرسلانات^(١٧).

ونظرًا لوجود كميات كبيرة من مخدر الكوكايين التى يتم ضبطها سنويًا، وذلك تبعًا للتقارير السنوية الصادرة عن الإدارة العامة لمكافحة المخدرات، وما تواجهه الجهات المسئولة من مشكلات فى التخلص من هذه المضبوطات، لذا يهدف هذا البحث بشكل رئيسى إلى محاولة الاستفادة من هذه المضبوطات- بدلًا من التخلص منها- وذلك من خلال تحويلها إلى مواد جديدة ذات تطبيقات طبية وصناعية، عن طريق تفاعل الكوكايين مع بعض أيونات العناصر الانتقالية لتحضير مترابطاته من هذه العناصر، ودراسة النشاط البيولوجى لهذه المترابطات من حيث تأثيرها فى بعض الفطريات والبكتيريا، وكذلك نشاطها كمضادات للسرطان.

وقد تم فى هذا البحث تحضير أربع مجموعات من مترابطات الكوكايين:

- المجموعة الأولى: مترابطات ثنائية (binary complexes) بين الكوكايين وأيونات بعض العناصر الانتقالية من الفئة d (d block elements).
- المجموعة الثانية: مترابطات ثنائية (binary complexes) بين الكوكايين وأيونات بعض العناصر الانتقالية من الفئة f (f block elements).

- المجموعة الثالثة: متراكبات ثلاثية (ternary complexes) بين الكوكابين وأيونات بعض العناصر الانتقالية من الفئة d مع استخدام أول ورباعي ميثيل إيثان-١، ٢-ديامين (TMEDA).

- المجموعة الرابعة: متراكبات ثلاثية (ternary complexes)، بين الكوكابين وأيونات بعض العناصر الانتقالية من الفئة f مع استخدام أول ورباعي ميثيل إيثان-١، ٢-ديامين (TMEDA).

وقد تم تحضير هذه المتراكبات فى الصورة الصلبة، والتعرف على التركيب الكيميائى لها باستخدام طرق التحاليل الطيفية والفيزوكيميائية المختلفة مثل: التحليل الدقيق للعناصر (الكربون، الهيدروجين، النيتروجين، والفلز)، طيف الأشعة تحت الحمراء وفوق البنفسجية، طيف الكتلة، والتوصيل المولارى لالكتروليتاها. كما تم حساب رتب ميكانيكية التفكك الحرارى وحساب الثوابت الديناميكية الحرارية لمراحل التفكك المختلفة للمتراكبات. كما تم إجراء بعض الحسابات النظرية باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية للمتراكبات. (Density Functional Theory, DFT) على المتراكبات التى تم تحضيرها لمعرفة الشكل التركيبى لهذه المتراكبات ولتحديد طول الروابط وقيم الزوايا بين الذرات، ولدراسة التركيب الإلكتروني لها، والمقارنة أيضًا بين النتائج النظرية والعملية لهذه المتراكبات. وقد تمت دراسة النشاط البيولوجى لهذه المتراكبات من حيث تأثيرها فى بعض الفطريات والبكتيريا.

كما تم فحص المتراكبات التى تم تحضيرها من أجل نشاطها كمضادات لسرطان الكبد (HepG-2)، وسرطان الثدي (MCF-7) باعتبارهما أكثر أنواع السرطانات انتشارًا فى مصر والعالم وأخطرها، وذلك باستخدام تقنية الفحص اللونى (MTT assay). علاوة على ذلك، فقد تم إجراء المزيد من الدراسات على المستوى الجزيئى والميكانيكى

(molecular mechanistic investigations) لبعض المتراكبات التي تم تحضيرها والتي أظهرت نشاطاً واعدًا كمضادات للسرطان، حيث تم دراسة قدرة هذه المتراكبات على منع انتشار (antimetastatic properties) خلايا سرطان الثدي، وعلى قدرتها على إحداث زيادة في معدل الموت المُبرمج لهذه الخلايا (programmed cell death, apoptosis). كما تم دراسة تأثير هذه المتراكبات على تركيز بروتيني P21 و P27 المثبتين للورم (P21 and P27 tumor-suppressor proteins)، وعلى تركيز إنزيم الجلوتاثيون بيروكسيداز (glutathione peroxidase, GPx) في خلايا سرطان الثدي (MCF-7).

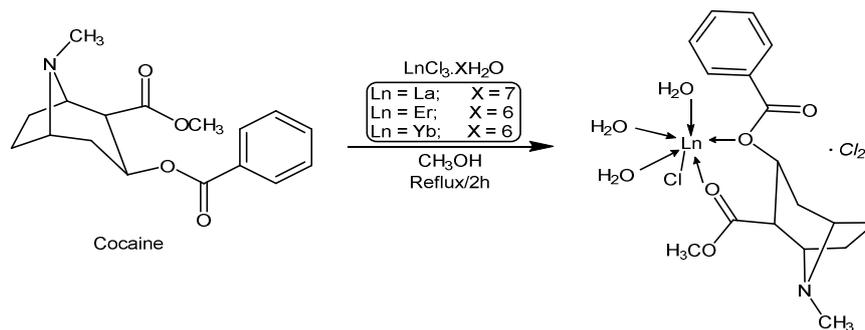
المواد والطرق المستخدمة

١- تحضير المتراكبات:

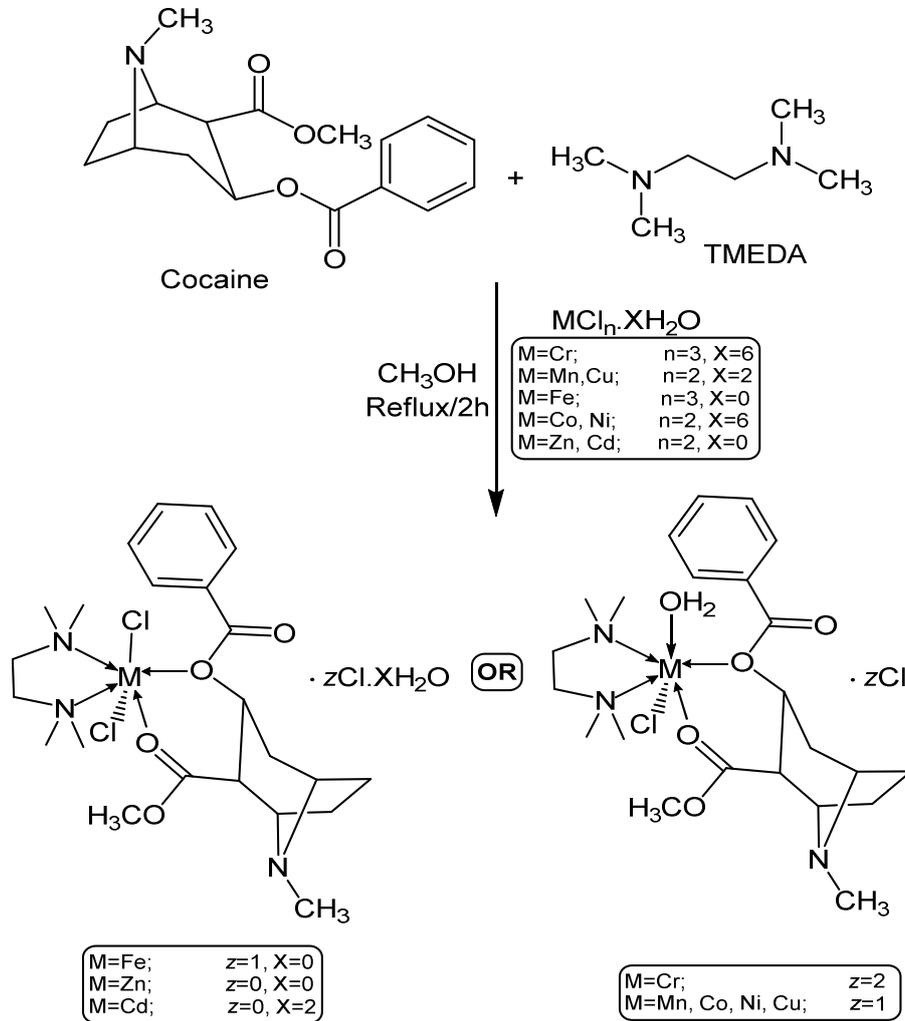
تم الحصول على الكوكابين (Cn) بعد استخراج الموافقات اللازمة، كما تم الحصول على كلٍ من رباعي ميثيل إيثان-١، ٢- ديامين (TMEDA)، وكلوريدات العناصر الانتقالية المستخدمة، وجميع المذيبات المستخدمة من شركة ميرك (Merck).

حُضِرَت جميع المتراكبات- كما هو موضح بالأشكال ١-٣- بإضافة المحلول الساخن (٦٠°م) من كلوريد العنصر ($MCl_n \cdot XH_2O$) المذاب في الكحول الميثيلي (١,٥ مللى مول)، حيث $[M = \text{أيون العنصر الانتقالي}]$ ؛ من عناصر الفئة d (الكروم الثلاثي "Cr(III)"، المنجنيز الثنائي "Mn(II)"، الحديد الثلاثي "Fe(III)"، الكوبلت الثنائي "Co(II)"، النيكل الثنائي "Ni(II)"، النحاس الثنائي "Cu(II)"، الزنك الثنائي "Zn(II)"، الكاديوم الثنائي "Cd(II)"، ومن عناصر الفئة f (اللانثانوم الثلاثي "La(III)"، الإربيوم الثلاثي "Er(III)"، والإتيريوم الثلاثي "Yb(III)"، قطرة قطرة إلى المحلول الساخن (٦٠°م) من الكوكابين- أو الكوكابين مع رباعي ميثيل إيثان-١، ٢- ديامين (TMEDA)

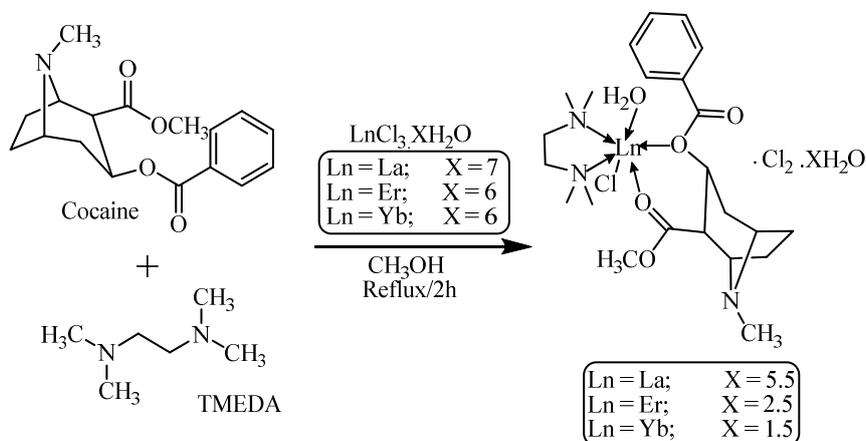
في حالة المتراكبات الثلاثية- في الكحول الميثيلي (١,٥ مللى مول) مع التقليل، حيث سُخِنَ المزيج بعملية التصعيد العكسي لمدة ساعتين، ثم تركت المتراكبات جانباً لتبرد لدرجة حرارة الغرفة حتى يتم ترسيبها، ثم رُسِحت، وُعْسلت، وُجْفِفَت، وأُعيد بلورتها بالكحول الميثيلي.



شكل (١) تحضير المتراكبات الثنائية (binary complexes) بين الكوكايين وأيونات بعض العناصر الانتقالية من الفئة f (f block elements).



شكل (٢) تحضير المترابكات الثلاثية (ternary complexes) بين الكوكايين وأيونات بعض العناصر الانتقالية من الفئة d مع استخدام أول ورباعي ميثيل إيثان-١، ٢ - ديامين (TMEDA).



شكل (٣) تحضير المترابكات الثلاثية (ternary complexes)، بين الكوكايين وأيونات بعض العناصر الانتقالية من الفئة f مع استخدام أول ورباعي ميثيل إيثان-١، ٢-ديامين (TMEDA).

٢- توصيف المترابكات:

- تم تقدير العناصر (الكربون، الهيدروجين، النيتروجين، والكلور) للمترابكات المحضرة باستخدام جهاز تحليل العناصر الدقيق نوع (Thermo Scientific Flash 2000 Organic Elemental Analyzer) بمركز التحاليل الدقيقة بكلية العلوم، جامعة القاهرة. كما تم تقدير العناصر الانتقالية باستخدام تقنية قياس طيف الامتصاص الذري للبلازما المقترن بالحث (Inductively coupled plasma atomic absorption spectrometry, ICP-AAS) بمعهد بحوث البترول المصري.

- تم قياس التوصيلية الكهربائية المولارية (molar conductivity) للمترابكات المحضرة باستخدام جهاز قياس التوصيلية نوع (Jenway 4010 conductivity meter) وذلك

- بعد إذابة المتراكبات في مذيب داي ميثل فورماميد (DMF) بتركيز ١ مللى مول عند درجة حرارة الغرفة (٢٥°م).
- تم تحديد الأطياف الإلكترونية لمحاليل المتراكبات المُحضرة في مذيب داي ميثل فورماميد (DMF) بتركيز ١ مللى مول عند درجة حرارة الغرفة (٢٥°م) باستخدام جهاز ماركة (UVmini-1240 UV-vis Shimadzu spectrophotometer) في مدى من الأطوال الموجية يتراوح بين ٢٠٠ إلى ٧٠٠ نانومتر.
 - كما تم تسجيل أطياف الأشعة تحت الحمراء للكوايين والمتراكبات المُحضرة باستخدام جهاز (JASCO FT/IR-4100 spectrometer) ضمن المدى (4000–400 cm⁻¹) بدلالة العدد الموجي (wave number).
 - تم إجراء التحاليل الحرارية (TG و DTG) للكوايين والمتراكبات المُحضرة باستخدام جهاز (Shimadzu thermal gravimetric analyzer)، في مدى درجة حرارة يتراوح من درجة حرارة الغرفة إلى درجة ١٠٠٠°م تحت جو من غاز النيتروجين وبمعدل تسخين ١٠ درجات في الدقيقة.

٣- الحسابات النظرية:

كما تم إجراء الحسابات النظرية اعتمادًا على نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) باستخدام برنامج Gaussian 03^(١٨).

٤- زراعة الخلايا:

تم استخدام خطوط خلايا (cell lines) سرطان الكبد (HepG-2)، وسرطان الثدي (MCF-7)، والخلايا الطبيعية غير المصابة (HFB4 melanocytes) كتمثلي لهذه الخلايا، حيث تم الحصول عليها من مؤسسة (American Type Culture Collection, ATCC)، وتم زراعتها بشكل روتيني في وسط (Dulbecco's modified eagle medium, DMEM) مدعم بـ ١٠٪ مصلى بقرى جنيني (fetal bovine serum, FBS)، و١٪ بنسلين-ستربتومايسين (penicillin-streptomycin)، وأنسولين (insulin) بمعدل ١٠ ميكروجرام لكل مللي. وتم زراعة جميع خطوط الخلايا في درجة حرارة ٣٧°م كطبقات أحادية في جو رطب به غاز ثاني أكسيد الكربون بنسبة ٥٪.

٥- طريقة فحص الخلايا السرطانية باستخدام تقنية الـ MTT:

تم اختبار تأثير المتراكبات المحضرة على الخلايا السرطانية باستخدام تقنية الفحص اللوني (MTT assay)^(١٩)، وتم تقدير النشاط الأيضي للخلايا عن طريق قياس تركيز الفورمازان (formazan) المتكون باستخدام الفوتومتر الطيفي عند طول موجي ٤٥٠ نانومتر باستخدام قارئ الإليزا (Elisa Reader) من نوع (ROBONIK P2000).

٦- قياس الموت المُبرمج (Programmed cell death, Apoptosis) للخلايا السرطانية:

تم قياس الموت المُبرمج للخلايا السرطانية بعد معالجتها بالمتراكبات التي تم تحضيرها والتي أظهرت نشاطاً واعدًا كمضادات للسرطان، بالطريقة السابق ذكرها بواسطة Susin^(٢٠)، وذلك باستخدام مجموعتي الكواشف (kit) [DRG Caspase-9 و Invitrogen Caspase-3] واللتين تم توفيرهما من شركة DRG International Inc. وشركة Invitrogen Corporation الأمريكيتين، على التوالي.

٧- قياس تركيز بروتيني P21 و P27 فى الخلايا السرطانية:

تم تقدير تركيز بروتيني P21 و P27 فى الخلايا السرطانية بعد معالجتها بالمتراكبات التى تم تحضيرها والتى أظهرت نشاطاً واعدًا كمضادات للسرطان باستخدام مجموعتى الكواشف (kit) [ab136945 p21 و ab195211 – p27 Kip1] اللتين تم توفيرهما من شركة Abcam البريطانية، وبالطريقة التى نُشرت سابقاً بواسطة Hsu^(٢١).

٨- قياس منع انتشار الخلايا السرطانية (Antimetastatic Properties):

تم قياس قدرة المتراكبات التى تم تحضيرها والتى أظهرت نشاطاً واعدًا كمضادات للسرطان على منع انتشار الخلايا السرطانية، عن طريق تقدير تأثيرها على تركيز إنزيمي MMP-3 و MMP-9، وذلك باستخدام مجموعتى الكواشف (kit) [MMP-9 و RayBio human MMP-3] اللتين تم توفيرهما من شركة RayBiotech الأمريكية، وبالطريقة التى تم ذكرها سابقاً بواسطة Ratnikov^(٢٢).

٩- قياس تركيز مادة الجلوتاثيون بيروكسيداز (Glutathione peroxidase, GPx) فى الخلايا السرطانية:

تم قياس تركيز مادة الجلوتاثيون بيروكسيداز فى الخلايا السرطانية بعد معالجتها بالمتراكبات التى تم تحضيرها والتى أظهرت نشاطاً واعدًا كمضادات للسرطان باستخدام مجموعة الكواشف (kit) [glutathione peroxidase assay] التى تم توفيرها من شركة Abcam البريطانية، وبالطريقة التى نُشرت سابقاً بواسطة Lawrence^(٢٣)، وذلك لمعرفة تأثير هذه المتراكبات على الإجهاد التأكسدى لهذه الخلايا.

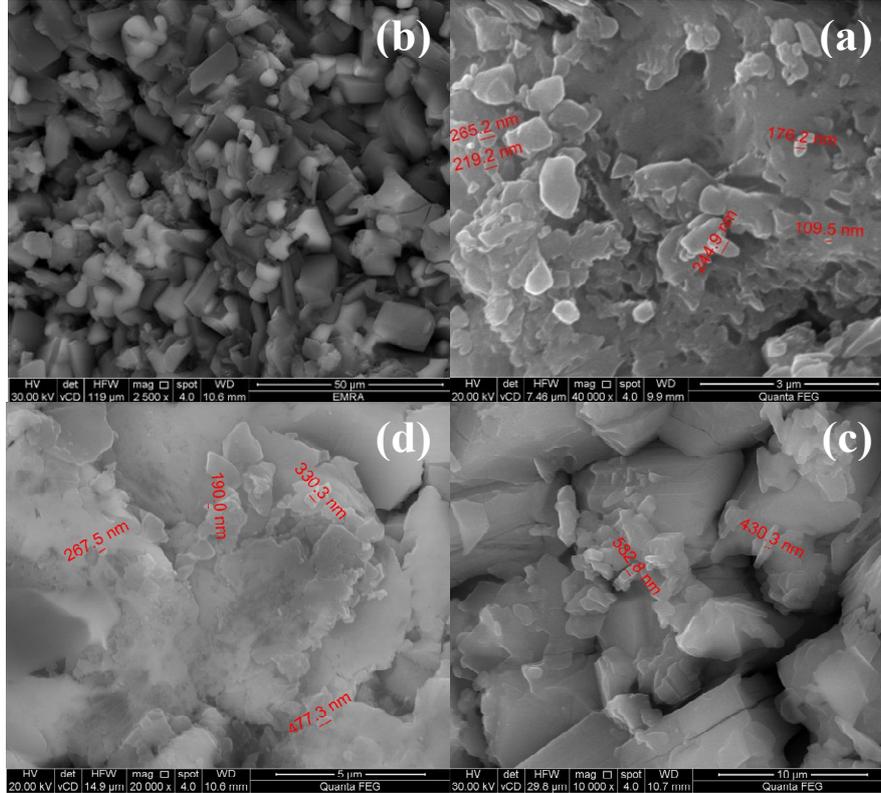
١٠- النشاط البيولوجي للمترابكات كمضادات لبعض الفطريات والبكتيريا:

تم دراسة فعالية المترابكات التي تم تحضيرها كمضادات لبعض الفطريات والبكتيريا باستخدام تقنية (agar well-diffusion technique)^(٢٤).

النتائج والمناقشة

تم في هذه الدراسة تحضير وتوصيف والتعرف على التركيب الكيميائي لعدد ٢٢ مترابكًا للكوكابين (ثمانية مترابكات ثنائية مع أيونات بعض عناصر الفئة d، وثلاثة مترابكات ثنائية مع أيونات بعض عناصر الفئة f، وثمانية مترابكات ثلاثية مع أيونات بعض عناصر الفئة d، وثلاثة مترابكات ثلاثية مع أيونات بعض عناصر الفئة f).

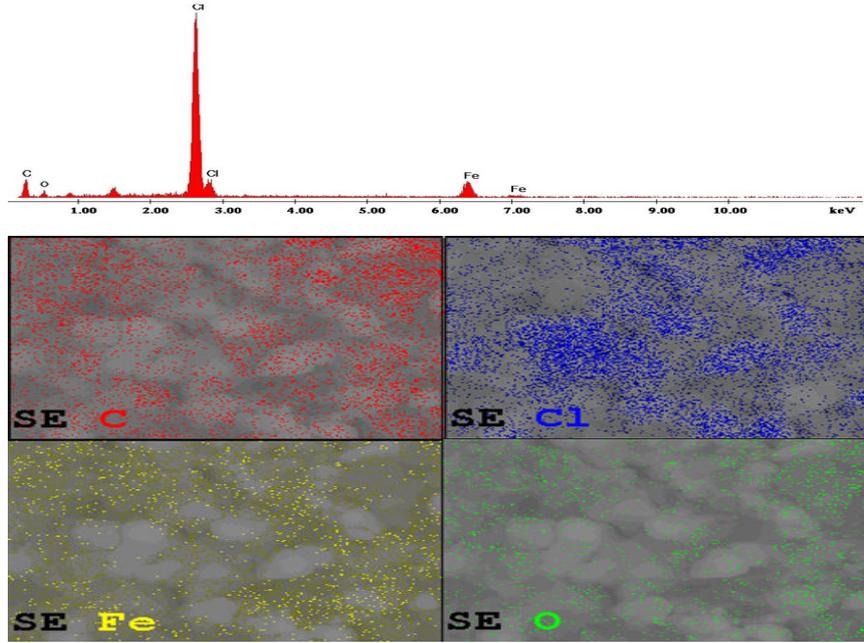
وقد أوضحت نتائج التحاليل والقياسات أن جميع المترابكات المحضرة لها نسب مولية (١-١) (فلز: كوكابين) باستثناء المترابكين الثنائيين للكوكابين مع الكوبلت الثنائي "Co(II)"، النيكل الثنائي "Ni(II)"، حيث كانت النسب المولية لهما هي (٢-١) (فلز: كوكابين). وقد تم التوصل إلى أن الارتباط التناسقي (coordination bonding) قد تم بين الكوكابين كمركب متعادل بواسطة مخلبين (neutral bidentate ligand) وبين أيونات العناصر المستخدمة عن طريق ذرة الأكسجين الموجودة في جزئ الكربونيل لمجموعة الإستر (-COOCH₃) وذرة النيتروجين الإيثيرية (etheric) المرتبطة بمجموعة البايبيكلو ألكان (bicycloalkane). ومن خلال هذه النتائج تم التوصل إلى الشكل الهندسي للمترابكات التي تم تحضيرها.



شكل (٤) الصور المجهرية (Micrographs) لمتراكبات الكوكابين الثلاثية مع (a) الكروم الثلاثي "Cr(III)"، (b) الحديد الثلاثي "Fe(III)"، (c) النيكل الثنائي "Ni(II)"، (d) الإربيوم الثلاثي "Er(III)" تحت الميكروسكوب الإلكتروني الماسح.

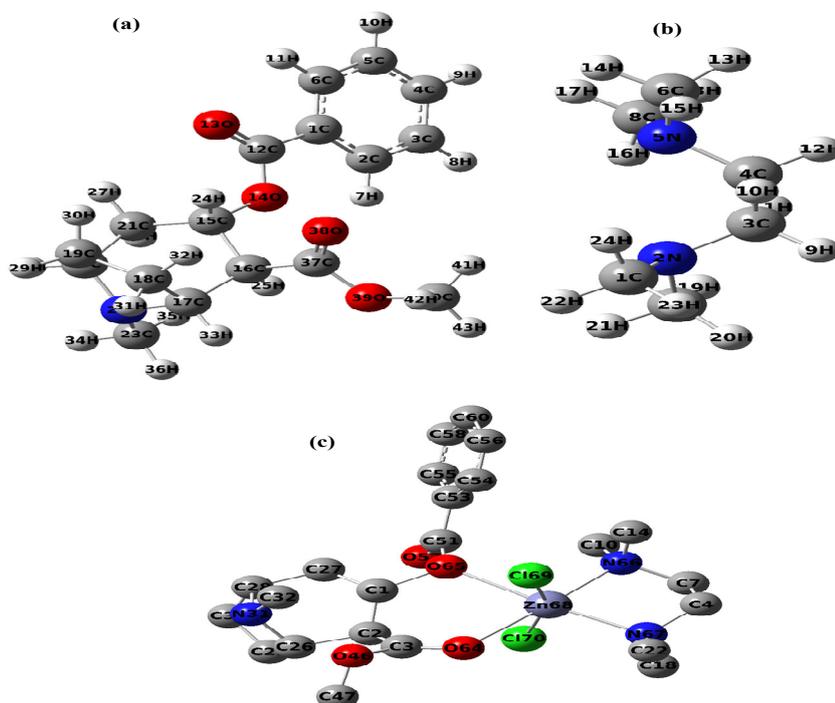
وقد أوضحت صور الميكروسكوب الإلكتروني الماسح (Scanning electron microscope, SEM) أن بعض المتراكبات تم تحضيرها في أحجام ذات أبعاد نانوية كما هو مبين بشكل (٤)، حيث يظهر متراكب الكوكابين الثلاثي مع الكروم الثلاثي "Cr(III)" كتجمعات عنقودية غير موحدة بحجم يبلغ ١١٠ نانومتر، كما أوضحت الصورة المجهرية للمتراكب الثلاثي مع الحديد الثلاثي "Fe(III)" تكونه على هيئة صفائح واضحة المعالم

بحجم يبلغ ١٢٧ نانومتر، كما تم التأكد من تكوّن هذا المترابك الثلاثي بواسطة قياس الطيف (Energy Dispersive X-ray Analyses, EDX) المبين في شكل (٥).

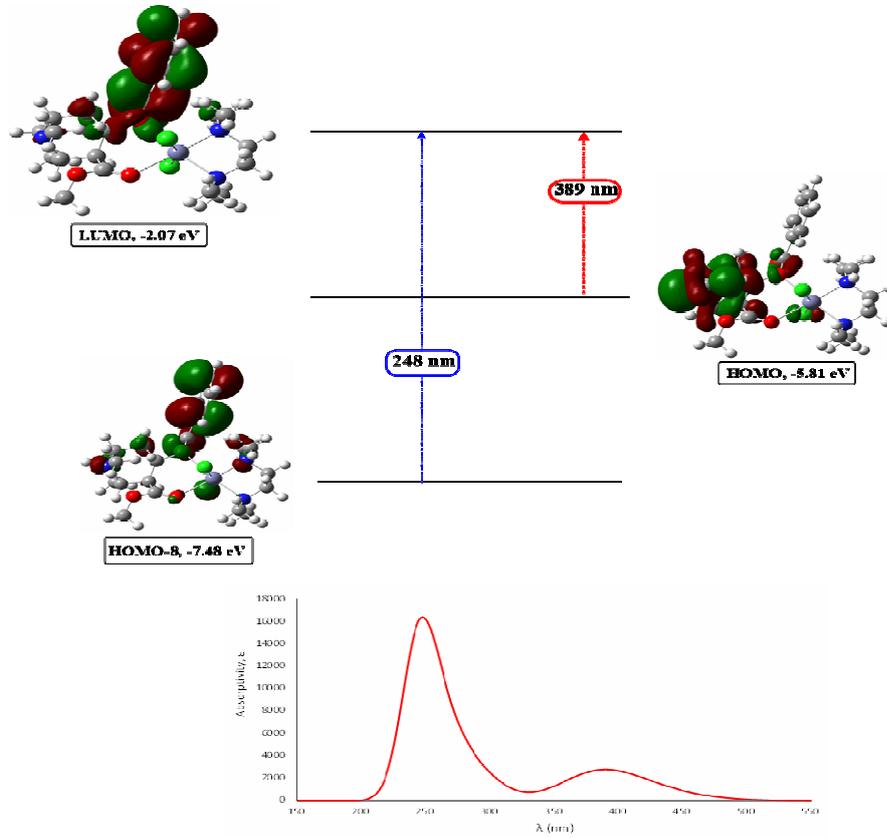


شكل (٥) طيف EDX لمترابك الكوكابين الثلاثي مع الحديد الثلاثي "Fe(III)". كما أظهرت نتائج الحسابات النظرية باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) توافقًا كبيرًا مع النتائج المعملية، حيث تم دراسة الشكل الفراغي (Geometry optimization)، والتركيب الإلكتروني (Electronic structure) للكوكابين وبعض المترابكات المتكونة نظريًا. ويوضح شكل (٦) الشكل الفراغي للكوكابين ورباعي ميثيل إيثان-١، ٢-ديامين (TMEDA)، والمترابك الثلاثي مع الزنك الثنائي "Zn(II)" حيث سلطت هذه الدراسة الضوء على الشكل الفراغي للمترابكات التي تم تحضيرها، فعلى

سبيل المثال، أوضحت النتائج أن المترابك الثلاثي مع الزنك الثنائي "Zn(II)" السداسي التناسق اتخذ شكلاً ثمانى الأسطح حول ذرة الزنك. كما يبين شكل ٧ الطيف الإلكتروني النظرى وانتقالات الامتصاص الإلكترونية لمترابك الكوكابين الثلاثي مع الزنك الثنائي "Zn(II)"، حيث يوضح الشكل ظهور امتصاصات لانتقالات إلكترونية فى منطقة الأشعة فوق البنفسجية من الطيف عند طول موجى ٢٤٨ نانومتر، وفى منطقة الأشعة المرئية عند طول موجى ٣٨٩ نانومتر.



شكل (٦) الشكل الفراغى لـ (a) الكوكابين، (b) TMEDA، (c) المترابك الثلاثي مع الزنك الثنائي "Zn(II)".



شكل (٧) الطيف الإلكتروني النظري وانتقالات الامتصاص الإلكترونية لمركب الكوكابين الثلاثي مع الزنك الثنائي "Zn(II)" في مذيب الداى ميثل فورماميد (DMF). كما أظهرت متراكبات الكوكابين الثنائية مع الكوبلت الثنائي "Co(II)" والنيكل الثنائي "Ni(II)" والإيريوم الثلاثي "Er(III)", والمتراكبات الثلاثية مع الحديد الثلاثي "Fe(III)" والإيريوم الثلاثي "Yb(III)" نشاطاً كمضادات لخلايا سرطان الكبد، وأظهرت المتراكبات الثنائية مع الكوبلت الثنائي "Co(II)" والإيريوم الثلاثي "Er(III)", والمتراكبات

الثلاثية مع الكاديوم الثنائي "Cd(II)" واللانثانوم الثلاثي "La(III)" والإيتريوم الثلاثي "Yb(III)" نشاطاً كمضادات لخلايا سرطان الثدي، مع أمانٍ عالٍ على الخلايا العادية. كما أوضحت النتائج المبينة في جدول (١) أن مترابك الكوكابين الثنائي مع الإربيوم "Er(III)" أظهر نشاطاً مضاداً لسرطان الثدي أعلى من مركب السيسبلاتين الموافق عليه والمستخدم إكلينيكيًا (clinically approved drug)، حيث كان التركيز المثبط لنصف عدد الخلايا (IC_{50}) للمركب الذي تم تحضيره من الكوكابين هو ٢,٠٨ ميكرومول بينما كان ٢,٩٩ ميكرومول للسيسبلاتين، في حين أظهر المترابك الثلاثي مع الإيتريوم "Yb(III)" نشاطاً مقارباً لنشاط السيسبلاتين كمضاد لسرطان الكبد، حيث كان التركيز المثبط لنصف عدد الخلايا (IC_{50}) لهما هو ٩,٥٤ و ٨,٩٦ ميكرومول، على التوالي. كما أثبتت النتائج أن المترابكات التي تم تحضيرها أكثر أماناً (أقل سميةً) على الخلايا الطبيعية من السيسبلاتين، حيث كان التركيز المثبط لنصف عدد الخلايا (IC_{50}) هو ٣٩,٧٩، ١٨٦,٨١، ٧٣,٣٦ ميكرومول للسيسبلاتين، والمترابك الثنائي مع الإربيوم "Er(III)"، والمترابك الثلاثي مع الإيتريوم "Yb(III)"، على التوالي.

جدول (١)

سُمية المتراكبات التي تم تحضيرها والسيبلائين على خلايا سرطان الثدي،
وسرطان الكبد، والخلايا العادية باستخدام تقنية MTT assay*

المركب	التركيز المثبط لنصف عدد الخلايا (IC ₅₀) بالميكرومول ± الانحراف المعياري**		
	سرطان الثدي	سرطان الكبد	الخلايا العادية
المترابك الثنائي مع الكوبلت "Co(II)"	٠,٩٣ ± ١٠,٣٦	٠,٦٦ ± ٩,٧٨	٥,٥٠ ± ٥٩,٦٦
المترابك الثنائي مع النيكل "Ni(II)"	—————	٤,٥١ ± ٤٩,١٠	٢,٧١ ± ٤٣,١٨
المترابك الثنائي مع الإربيوم "Er(III)"	٠,٢٨ ± ٢,٠٨	٠,٥٨ ± ٢٨,٧٧	٣٧,٦ ± ١٨٦,٨١
المترابك الثلاثي مع الحديد "Fe(III)"	—————	٣,٧٩ ± ١٢٢,٢٢	٢,٣٩ ± ٦٣,٣١
المترابك الثلاثي مع الكاديوم "Cd(II)"	٠,٨١ ± ١٧,٩٨	—————	٣,٩٧ ± ٧٠,١٤
المترابك الثلاثي مع اللانثانوم "La(III)"	٤,٧٠ ± ٤٥,٩٦	—————	٤,٥٩ ± ٣٨,٢٧
المترابك الثلاثي مع الإيتربيوم "Yb(III)"	٠,٧٥ ± ١٥,١٥	٠,٢٤ ± ٩,٥٤	٤,٩١ ± ٧٣,٣٦
السيبلائين (Cisplatin)	٠,١٧ ± ٢,٩٩	٠,٧٨ ± ٨,٩٦	٢,٠٩ ± ٣٩,٧٩

* تم قياس الانحراف المعياري لعدد ثلاث عينات مستقلة.

** بعد معالجة الخلايا للمترابك أو السيبلائين لمدة ٤٨ ساعة.

وقد جاءت نتائج الدراسات الميكانيكية الجزيئية لدراسة تأثير المتراكبات التي تم تحضيرها على بعض العمليات ذات الصلة بفسولوجيا الأمراض السرطانية على خلايا سرطان الثدي مُبَشِّرَةً. فقد تضمنت هذه الدراسات قياس قدرة هذه المتراكبات على إحداث

الموت المُبرمج للخلايا، وتأثيرها على تركيز بروتيني P21 و P27 في هذه الخلايا، وكذلك قدرتها على منع انتشار الخلايا السرطانية، وتأثيرها على تركيز إنزيم الجلوتاثيون بيروكسيداز في هذه الخلايا.

جدول (٢)

تأثير المتراكبات التي تم تحضيرها والسيبلاتين على تركيز إنزيمي Caspase-3 و Caspase-9 في خلايا سرطان الثدي*

تركيز إنزيم Caspase-9 (نانوجرام / مللي) (ضعف)	تركيز إنزيم Caspase-3 (بيكوجرام / مللي) (ضعف)	المركب
١٦,٧ (١٢,٦)	٤٦٠,٨ (٨,٠٩)	المتراكب الثنائي مع الكوبلت "Co(II)"
١٠,٦ (٨,٠٢)	٢١٤,٩ (٣,٧٧)	المتراكب الثنائي مع الإربيوم "Er(III)"
١٣,٣ (١٠,١)	١٦٣,٨ (٢,٨٧)	المتراكب الثلاثي مع الكاديوم "Cd(II)"
١٢,٦ (٩,٥٤)	٤٤٣,٢ (٧,٧٨)	المتراكب الثلاثي مع الإيتربيوم "Yb(III)"
١٤,٤ (١٠,٩)	٥٤٠,٢ (٩,٤٨)	السيبلاتين (Cisplatin)
١,٣٢ (١)	٥٦,٩٩ (١)	العينة الضابطة (Control)

* بعد معالجتها بالمتراكبات أو السيبلاتين بتركيز IC_{50} لمدة ٢٤ ساعة.

يوضح جدول (٢) تأثير هذه المتراكبات على تركيز إنزيمي Caspase-3 و Caspase-9 المسؤولين عن إحداث الموت المُبرمج للخلايا السرطانية، حيث تم قياس تركيزهما في خلايا سرطان الثدي بعد معالجتها بهذه المتراكبات بتركيز IC_{50} لمدة ٢٤ ساعة، وقد جاء تأثير المتراكب الثنائي مع الكوبلت "Co(II)" أعلى من تأثير السيبلاتين

على تركيز إنزيم Caspase-9، كما جاء تأثير بعض هذه المتراكبات مقارب إلى تأثير السيسبلاتين، وهو ما يعنى أن هذه المتراكبات قدرتها تفوق أو تماثل قدرة السيسبلاتين على إحداث الموت المُبرمج للخلايا السرطانية.

جدول (٣)

تأثير المتراكبات التي تم تحضيرها والسيسبلاتين على تركيز بروتيني P21 و P27 في خلايا سرطان الثدي*

تركيز بروتين P27 (نانوجرام / مللى) (ضعف)	تركيز بروتين P21 (نانوجرام / مللى) (ضعف)	المركب
٦,٠٥ (٢,٢٩)	٢١٥,٥ (٢,٨٠)	المتراكب الثنائي مع الكوبلت "Co(II)"
٤,٢٨ (١,٦٢)	١٥٣,٤ (١,٩٩)	المتراكب الثنائي مع الإربيوم "Er(III)"
٥,٢٦ (١,٩٩)	١٩١,٨ (٢,٤٩)	المتراكب الثلاثي مع الكاديوم "Cd(II)"
٥,٦٦ (٢,١٤)	١٩٩,٩ (٢,٦٠)	المتراكب الثلاثي مع الإيتربيوم "Yb(III)"
٧,٣٢ (٢,٧٧)	٢٣٨,٧ (٣,١٠)	السيسبلاتين (Cisplatin)
٢,٦٤ (١)	٧٦,٩٧ (١)	العينة الضابطة (Control)

* بعد معالجتها بالمتراكبات أو السيسبلاتين بتركيز IC_{50} لمدة ٢٤ ساعة.

وكما هو موضح بجدول (٣)، كان تأثير متراكب الكوكابين الثنائي مع الكوبلت "Co(II)" على تركيز بروتيني P21 و P27 المسئولين عن تنشيط دورة انقسام الخلية^(٢٥) في خلايا سرطان الثدي بعد معالجتها بالمتراكبات المحضرة بتركيز IC_{50} وإبقائها لمدة ٢٤ ساعة فترة حضانة مقاربا لتأثير السيسبلاتين.

جدول (٤)

تأثير المتراكبات التي تم تحضيرها والسيبلاتين على تركيز إنزيمي MMP-3 و MMP-9 في خلايا سرطان الثدي*

تركيز إنزيم MMP-9 (نانوجرام / مللي) (ضعف)	تركيز إنزيم MMP-3 (نانوجرام / مللي) (ضعف)	المركب
٢٢٥,٣ (٠,٤٢)	٢,٢٠ (٠,١٩)	المترابك الثنائي مع الكوبلت "Co(II)"
٣٣١,٤ (٠,٦١)	٢,٠٣ (٠,١٨)	المترابك الثنائي مع الإربيوم "Er(III)"
٣٣١,١ (٠,٦١)	٢,٤٤ (٠,٢٢)	المترابك الثلاثي مع الكادميوم "Cd(II)"
٢١١,٠ (٠,٣٩)	٣,٩٧ (٠,٣٥)	المترابك الثلاثي مع الإيتربيوم "Yb(III)"
١٠٣,٧ (٠,١٩)	١,٨٦ (٠,١٦)	السيبلاتين (Cisplatin)
٥٤٠,٧ (١,٠٠)	١١,٣ (١,٠٠)	العينة الضابطة (Control)

* بعد معالجتها بالمتراكبات أو السيبلاتين بتركيز IC_{50} لمدة ٢٤ ساعة.

ولدراسة قدرة المتراكبات التي تم تحضيرها على منع انتشار الخلايا السرطانية، تم قياس تأثير هذه المتراكبات على تركيز إنزيمي MMP-3 و MMP-9 في خلايا سرطان الثدي بعد معالجتها بالمتراكبات المحضرة بتركيز IC_{50} وإبقائها لمدة ٢٤ ساعة فترة حضانه، وتم مقارنتها بمركب السيبلاتين. وقد أوضحت النتائج أن قدرة مترابكي الكوكابين الثنائيين مع الكوبلت "Co(II)" والإربيوم "Er(III)" على تثبيط تركيز إنزيم MMP-3 مماثل إلى حد كبير قدرة السيبلاتين، حيث كان تركيز إنزيم MMP-3 ٢,٢٠،

٢,٠٣، ١,٨٦ نانوجرام / مللى، على التوالي، مقارنةً بالعينة الضابطة والتي كان تركيز إنزيم MMP-3 بها هو ١١,٣ نانوجرام / مللى.

ويوضح جدول (٥) تأثير المتراكبات التي تم تحضيرها والسيبلاتين على تركيز إنزيم الجلوتاثيون بيروكسيداز المسئولة عن تقليل الإجهاد التأكسدى للخلية (Cell Oxidative Stress)، حيث تم قياس تركيزها فى خلايا سرطان الثدي بعد معالجتها بالمتراكبات المحضرة بتركيز IC_{50} لمدة ٢٤ ساعة. وقد أظهر متراكب الكوكابين الثنائى مع الكوبلت "Co(II)"، والمتراكبين الثلاثيين مع الكادميوم "Cd(II)" والإيتريوم "Yb(III)" قدرة كبيرة على تثبيط تركيز إنزيم الجلوتاثيون بيروكسيداز أكبر من تلك التى أظهرها السيبلاتين، وبالتالي زيادة الإجهاد التأكسدى لخلايا سرطان الثدي، وتدميرها.

جدول (٥)

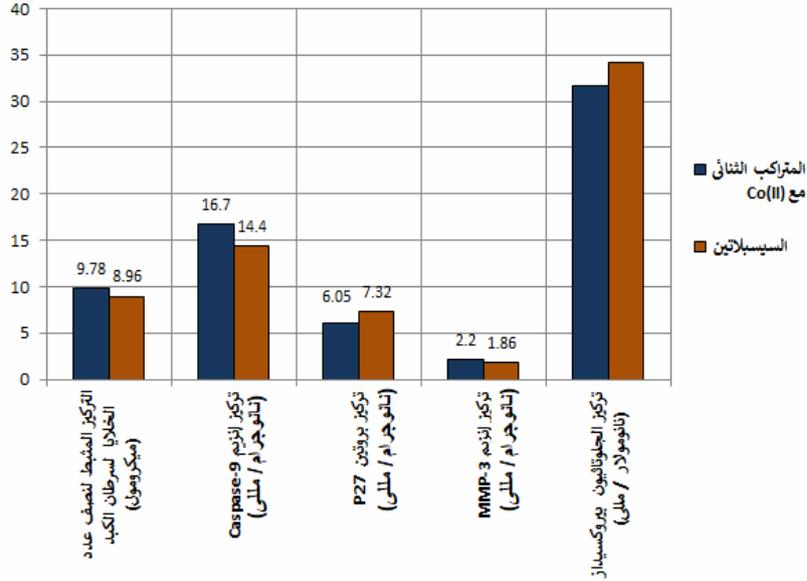
تأثير المتراكبات التى تم تحضيرها والسيبلاتين على تركيز إنزيم

الجلوتاثيون بيروكسيداز فى خلايا سرطان الثدي*

تركيز الجلوتاثيون بيروكسيداز (نانومولار / مللى) (ضعف)	المركب
٣١,٦٣ (٠,٦٠)	المتراكب الثنائى مع الكوبلت "Co (II)"
٣٨,٠ (٠,٧٢)	المتراكب الثنائى مع الإيتريوم "Er (III)"
٢٢,٨ (٠,٤٤)	المتراكب الثلاثى مع الكادميوم "Cd (II)"
١٩,١ (٠,٣٦)	المتراكب الثلاثى مع الإيتريوم "Yb (III)"
٣٤,١ (٠,٦٥)	السيبلاتين (Cisplatin)
٥٢,٤ (١,٠٠)	العينة الضابطة (Control)

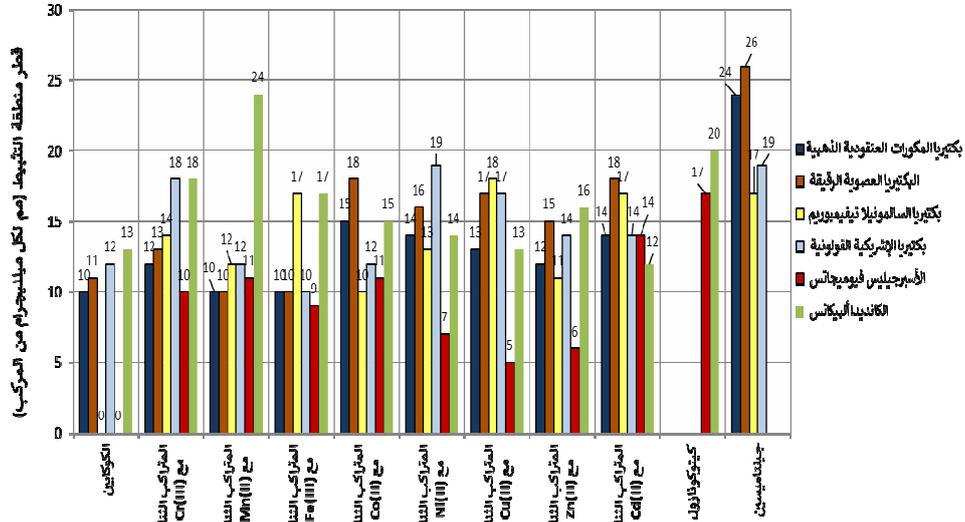
* بعد معالجتها بالمتراكبات أو السيبلاتين بتركيز IC_{50} لمدة ٢٤ ساعة.

وقد تم التوصل من النتائج السابقة أن مترابك الكوكابين الثنائي مع الكوبلت "Co(II)" يُعتبر أفضل المترابكات التي تم تحضيرها في هذه الدراسة كما هو موضح بشكل (٨)، حيث أظهر نشاطاً مقارياً لنشاط السيسبلاتين كمضاد لسرطان الكبد، حيث كان التركيز المثبط لنصف عدد الخلايا (IC_{50}) لهما هو ٩,٧٨ و ٨,٩٦ ميكرومول، على التوالي، مع كونه أكثر أماناً (أقل سميةً) على الخلايا الطبيعية من السيسبلاتين (جدول ١)، كما كان تأثيره على زيادة تركيز إنزيم Caspase-9 المسئول عن الموت المُبرمج للخلايا السرطانية أعلى من تأثير السيسبلاتين (جدول ٢)، وأيضاً كان تأثيره على زيادة تركيز بروتيني P21 و P27 المسئولين عن تثبيط دورة انقسام الخلية مقارياً لتأثير السيسبلاتين (جدول ٣). وقد وُجد أيضاً أن هذا المركب (المترابك الثنائي مع الكوبلت "Co(II)") له قدرة على منع انتشار الخلايا السرطانية عن طريق تثبيط تركيز إنزيمي MMP-3 و MMP-9 تقارب إلى حد كبير قدرة السيسبلاتين (جدول ٤). كما أظهر قدرة كبيرة على تثبيط تركيز إنزيم الجلوتاثيون بيروكسيداز وبالتالي زيادة الإجهاد التأكسدي للخلايا السرطانية وتدميرها أكبر من تلك التي أظهرها السيسبلاتين (جدول ٨).

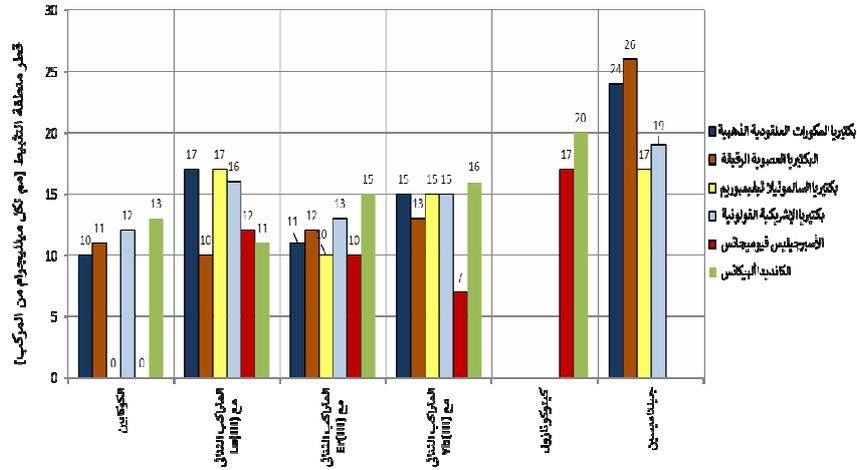


شكل (٨) المقارنة بين مترابك الكوكابين الثنائي مع الكوبلت "Co(II)" والسيبلاتين كمضادات للسرطان.

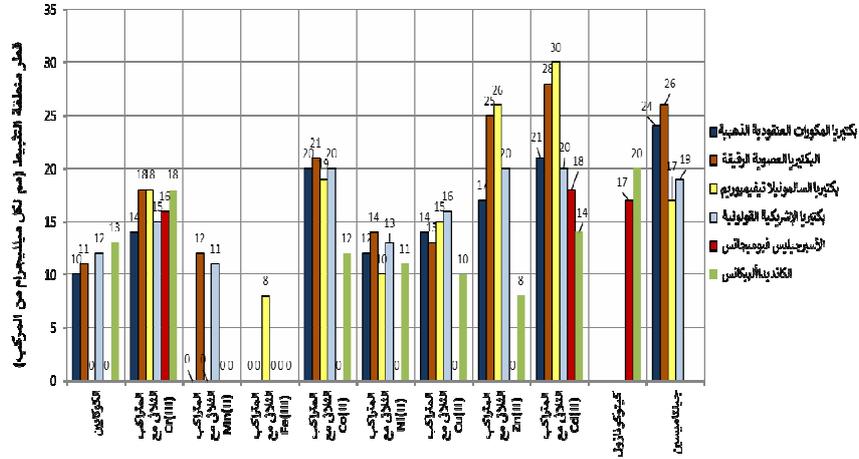
كما أظهرت النتائج الموضحة في (أشكال ٩-١٢) نجاح المترابكات كمضادات لكل من البكتيريا موجبة الجرام (Gram positive bacteria) مثل بكتيريا المكورات العنقودية الذهبية (*Staphylococcus aureus*) والبكتيريا العضوية الرقيقة (*Bacillus subtilis*)؛ وللبكتيريا سالبة الجرام (Gram negative bacteria) مثل بكتيريا السالمونيلا تيفيموروم (*Salmonella typhimurium*) وبكتيريا الإشريكية القولونية (*Escherichia coli*). كما أظهرت هذه المترابكات أيضاً قدرة كبيرة كمضادات لبعض الفطريات مثل الأسبرجيليس فيوميغاتس (*Aspergillus fumigatus*) والكانديدا ألبيكانس (*Candida albicans*).



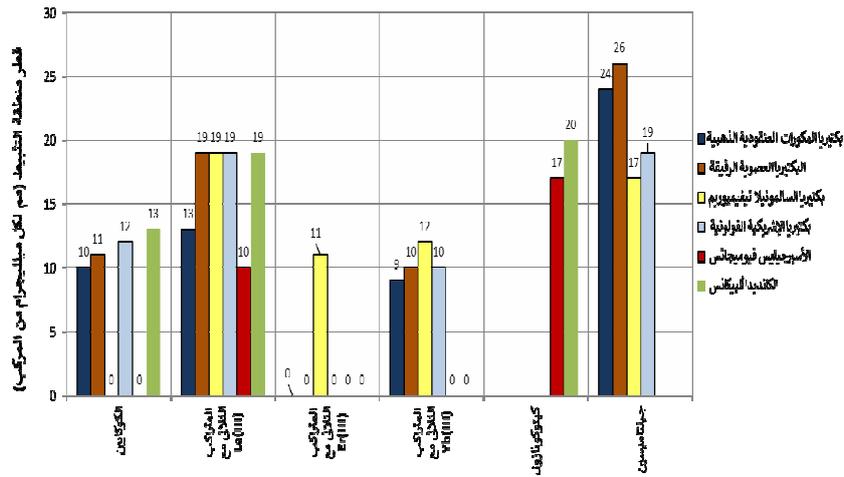
شكل (٩) النشاط البيولوجي للمترابكات الثنائية للكوكابين مع عناصر الفئة d كمضادات للبكتيريا والفطريات.



شكل (١٠) النشاط البيولوجي للمترابكات الثنائية للكوكابين مع عناصر الفئة f كمضادات للبكتيريا والفطريات.



شكل (١١) النشاط البيولوجي للمترابكات الثلاثية للكوكابين مع عناصر الفئة d كمضادات للبكتيريا والفطريات.



شكل (١٢) النشاط البيولوجي للمترابكات الثلاثية للكوكابين مع عناصر الفئة f كمضادات للبكتيريا والفطريات.

المراجع

- 1- B. Rosenberg, L. Vancamp, T. Krigas, Nature, 1965, 205, 698.
- 2- F. Kratz, P. Senter, H. Steinhagen, Drug delivery in oncology: from basic research to cancer therapy, John Wiley & Sons, Germany, 2013.
- 3- O. Singh, A. Maji, A. Singh, N. Singh, K. Ghosh, Appl. Organomet. Chem., 2021, e6177.
- 4- A.A. Sharfalddin, A. Emwas, M. Jaremko, M.A. Hussien, Appl. Organomet. Chem., 2021, 35, e6041.
- 5- R.G. Deghadi, W.H. Mahmoud, G.G. Mohamed, Appl. Organomet. Chem., 2020, 34, e5883.
- 6- I. Babahan, A. Özmen, M. Aksel, M.D. Bilgin, R. Gumusada, et. al., Appl. Organomet. Chem., 2020, 34, e5632.
- 7- J. Devi, M. Yadav, D.K. Jindal, D. Kumar, Y. Poornachandra, Appl. Organomet. Chem., 2019, 33, e5154.
- 8- E.M. Zayed, F.A. ElSamahy, G.G. Mohamed, Appl. Organomet. Chem., 2019, 33, e5065.
- 9- B. Lippert, Uses of metal compounds in medicine., Reference module in chemistry, molecular science and chemical engineering, 2013.
- 10- D. Rageot, T. Bohnacker, A. Melone, J.B. Langlois, C. Borsari, et. al., J. Med. Chem., 2018, 61, 10084.
- 11- Y.J. Wang, Z.X. Zuo, M. Zhang, Z.H. Feng, M. Yan, et. al., Anesth. Analg., 2017, 124, 1330.
- 12- Y. Liu, Y. Lang, N.K. Patel, G. Ng, R. Laufer, et. al., J. Med. Chem., 2015, 58, 3366.
- 13- S. Napier, G. Wishart, W. Arbuckle, J. Baker, D. Barn, et. al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 3163.
- 14- B. Kazi, L. Kiss, E. Forró, I. Mándity, F. Fülöp, Arkivoc, 2010, 9, 31.
- 15- Basappa, C.S.A. Kumar, S.N. Swamy, K. Sugahara, K.S. Rangappa, Bioorg. Med. Chem., 2009, 17, 4928.
- 16- V.R. Preedy, Neuropathology of drug addictions and substance misuse, Academic Press, San Diego, 2016.
- 17- R.M. Gilchrist, Br. Med. J., 1909, 1, 274.

- 18- M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, V.G. Zakrzewski, J.A. Montgomery, R.E. Stratmann, J.C. Burant, S. Dapprich, J.M. Millam, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G.A. Petersson, P.Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J. Cioslowski, J.V. Ortiz, A.G. Baboul, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B.G. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, J.L. Andres, M. Head-Gordon, E.S. Replogle, J.A. Pople, GAUSSIAN 03 (Revision A.9), Gaussian, Inc., Pittsburgh, 2003.
- 19- G. Thiessen, H. Thiessen, *Prog. Histochem. Cytochem.*, 1977, 9, 1.
- 20- S.A. Susin, H.K. Lorenz, N. Zamzami, I. Marzo, C. Brenner, et. al., *J. Exp. Med.*, 1999, 189, 381.
- 21- Y.L. Hsu, P.L. Kuo, W.S. Tzeng, C.C. Lin, *Food Chem. Toxicol.*, 2006, 44, 704.
- 22- B. Ratnikov, E. Deryugina, J. Leng, G. Marchenko, D. Dembrow, et. al., *Anal. Biochem.*, 2000, 286, 149.
- 23- R.A. Lawrence, R.F. Burk, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1976, 71, 952.
- 24- J.A. Smania, F.D. Monache, E.F.A. Smania, R.S. Cuneo, *Int. J. Med. Mushrooms*, 1999, 1, 325.
- 25- A. Huwe, R. Mazitschek, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42, 2122.