حوليات جامعة بشار
Annales de l'Université de Bechar
العدد ***N° 5, 2009, 5***
ISSN : 1112-6604

الفلافونويدات: أصلها و أهميتها الصيدلانية

أ.د. شريطي عبد الكريم ,أ. مريم بوعنيني و د. ناصر بلبوخاري
مخبر الفيتو كيمياء والتركيب العضوي
جامعة بشار

ملخص

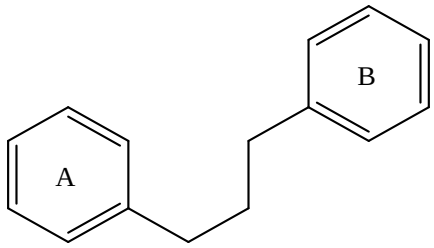
تعتبر النباتات الطبيعية المصدر الأساسي لمواد فعالة استعملت ولازالت تستعمل في مداواة مختلف الأمراض عبر العالم، وعليه أصبح الإنسان وليس بالزمن البعيد يهتم بدراسة مستخلصات مختلف الأعشاب والنباتات، وذلك بطريقة علمية بعدما كان يستعمل هذه النباتات في المداواة معتمدا في ذلك على التجربة والاكتفاء بالملاحظة. اهتمت البشرية بدراسة النباتات وتركزت هذه الدراسات على ما استخلص من هذه النباتات كل حسب البيئة التي يعيش فيها وما تزخر به من نعم التي لم تخلق إلا واحتوت دواء لداء معين. بتقدم العلم في مجال الطب والصيدلة ، تمكن الباحث من جمع وحصر المواد المستخلصة ذات الطبيعة النباتية وتصنيفها إلى عدت أنواع حسب دورها وأدائها التطبيبي، إلا أنه وبدافع الحصول على المعلومة الدقيقة وجهت هذه المواد إلى الدراسة الكيميائية هذه الدراسة التي أعطت للمواد أشكالا وتصنيفات وأسماء مختلفة اختلاف صيغها الكيميائية. ووفقا للدراسات المنجزة على مستوى مخبر الفيتوكيمياء و التركيب العضوي " LPSO" على المواد الطبيعية البيوفعالة الحاملة لاسم الفلافونويدات، تم انجاز هذا العمل الملخص لنتائج هذه الدراسات

مقدمة

كلما تقدم الإنسان في العلم إلا وقد استكشف أشياء عجيبة في هذا الكون، فقد توصلت الأبحاث العلمية إلى أن الفلافونويدات هي صبغيات تقريبية موحدة، ذات أصل نباتي، قابلة للانحلال في الماء، وهي مسؤولة عن تلون الأزهار و الفواكه و أحيانا الأوراق– كما هو الحال لدى الفلافونويدات الصفراء التي تساهم في اعطاء اللون الاصفر و الابيض كونها تلعب دور شبه صبغيات ، كما هو الحال أيضا في الفلافونونات و الفلافونولات عديمة اللون، إضافة إلى حماية الأوتوسيانوزيذ. تتواجد الفلافونويدات بشكل عام في بشرة الأوراق، و في خلايا البشرة الحيوانية ، إذ تؤمن حماية الأنسجة ضد العوامل الضارة للأشعة الفوق بنفسجية.

تعرف الفلافونويدات بتعدد نشاطاتها البيولوجية ، كونها مضادة للفيروسات، مضادة الالتهاب، و مضادة للسرطان، التي تتم تبعا لقدرة هذه المواد الطبيعة على اكتساب الجذور الحرة ، مثل الجذور الهيدروكسيلية ($OH^{\cdot}$) و السوبروكسيدات($ROO^{\cdot}$).

لقد توصل البحث العلمي في هذه الأيام إلى التعرف على اكثر من 4000 فلافونويد، ذات مصادر بيوسانتيرية مشتركة، وبنية هيكلية أساسية متشابهة مكونة من خمس عشرة ذرة كربون، مكونة من وحديتين عطرتين، ذات حلقتين من C6 ، A و B ، مربوطتين بسلسلة ذات C3.



البنية الهيكلية الأساسية للفلافونويدات

صيغ و أنواع الفلافونويدات:

الفلافونات و الفلافونولات:

في 90% من الحالات، الحلقة (A) في الفلافون و الفلافونول، تستبدل بمجموعتين من الهيدروكسيل مشتق من فينول في C-5 و C-7 ،قد تكون حرة أو لثرية – بدائل أخرى محتملة مثل ترددات متغيرة ،هيدروكسيل حر أو اثوي في C-7 أو C-8 ، méthaliain في C-7 و C-8 ، اشتراك C- 6 أو C-8 رابطة (كاربون – كاربون) مع السكر. من جهة أخرى 80% من الحالات، الحلقة (B) تستبدل في C-4 ، أو ثنائية الاستبدال في كل من C-3 و C-4 ، أو على الاقل 3،4،5– ثلاثي استبدال ، هذه الاستبدالات قد تكون مجموعة هيدروكسلية (OH) مثلهما قد تكون ميتوكسيلات (OCH_3) ، الوضيعات الاخرى (C-2 و C- 6) ليست الاستدلات استثنائية زيادتا على تميز الفلافونولات من خلال حضور المجموعة (OH) في الوضعية C-3

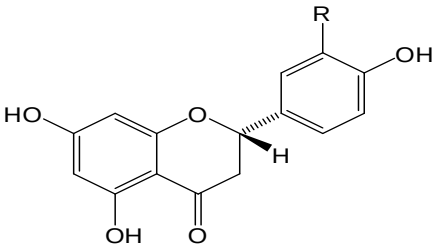
الفلافونونات و الديهيدروفلافونولات :

الفلافونولات و الديهيدروفلافونولات تتميز بحضور الرابطة الثنائية (C-2 – C-3) مع حصور مركز عدم التناظر، التغيرات في الطبيعة لها نفس الطبيعة التي توصف بها الفلافونات و الفلافونولات، تتميز الديهيدروفلافونولات من الفلافونونات بإدخال الهيدروكسيل في الوضعية C-3 هذه الفئة من الفلافونويدات أقل شيوعا من نظريتها الغير مشبعة التي تحتوي كل من الفلافونونات و الفلافونولات.

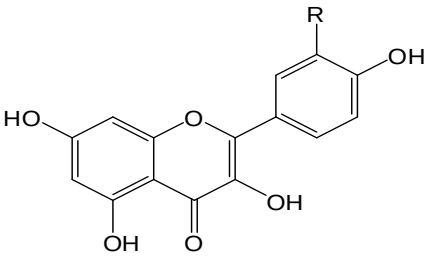
الفلافان–3–اول، الفلافان –3–4– ديول و الانتوسيانيدول:

بخلاف الفلافونويدات المذكورة أعلاه، مجموعة الجزيئات الثلاث تكون دائما هيدروكسيلية في الوضعية 3 و تتميز بغيات مجموعة الكاروتيل في C-4 ، قد تكون هذه الوضعة حرة ، (حالة الفلافونويات – 3– أول و الاونتوسيادول) أو الهيدرويكسلات (حالة الفلافان –3–4–ديول)، في الاصل الفلافان –3–أول و الفلافان –3–4– ديول عبارة عن بوليمرات فلافنية تسمى بروانتوسيانيدول أو الثنائيات المكثفة.

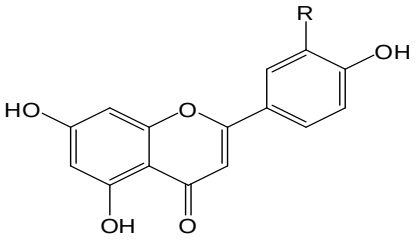
الانتوسياندول الاكثر شيوعا هي كل من الليلارنيغول و السيانيدول. تمتاز الاونتوسيانيزيدوات ، بإلتزام الهيدروكسيل في الوضعية 3 في رابطة هيتروزيدية، من بين هذه المجموعات نجد النيلارنيقول– 3–0 –رويتيز أو الكيراسيانين.



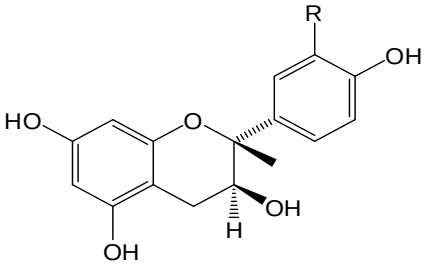
الفلافونونات



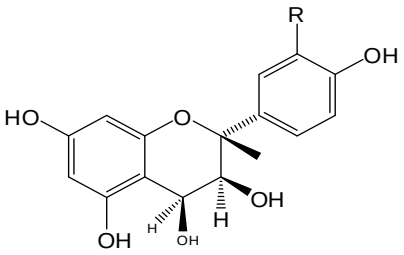
الفلافونولات



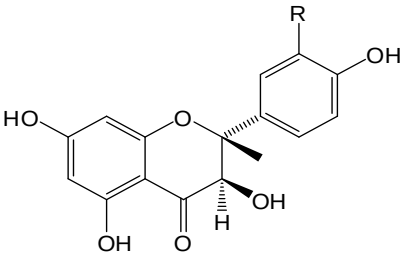
الفلافونات



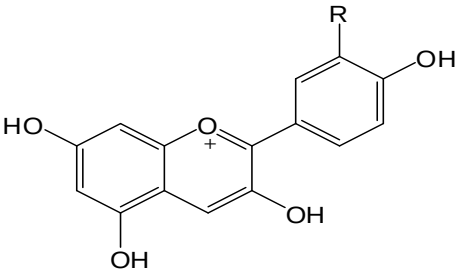
الفلافان



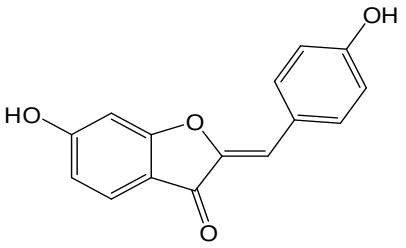
فلافان-3،4-ديول



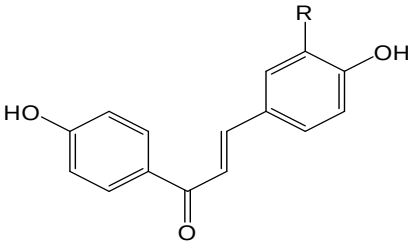
الديهيدروفلافونولات



الاونتوسيانيدولات



الاورونات

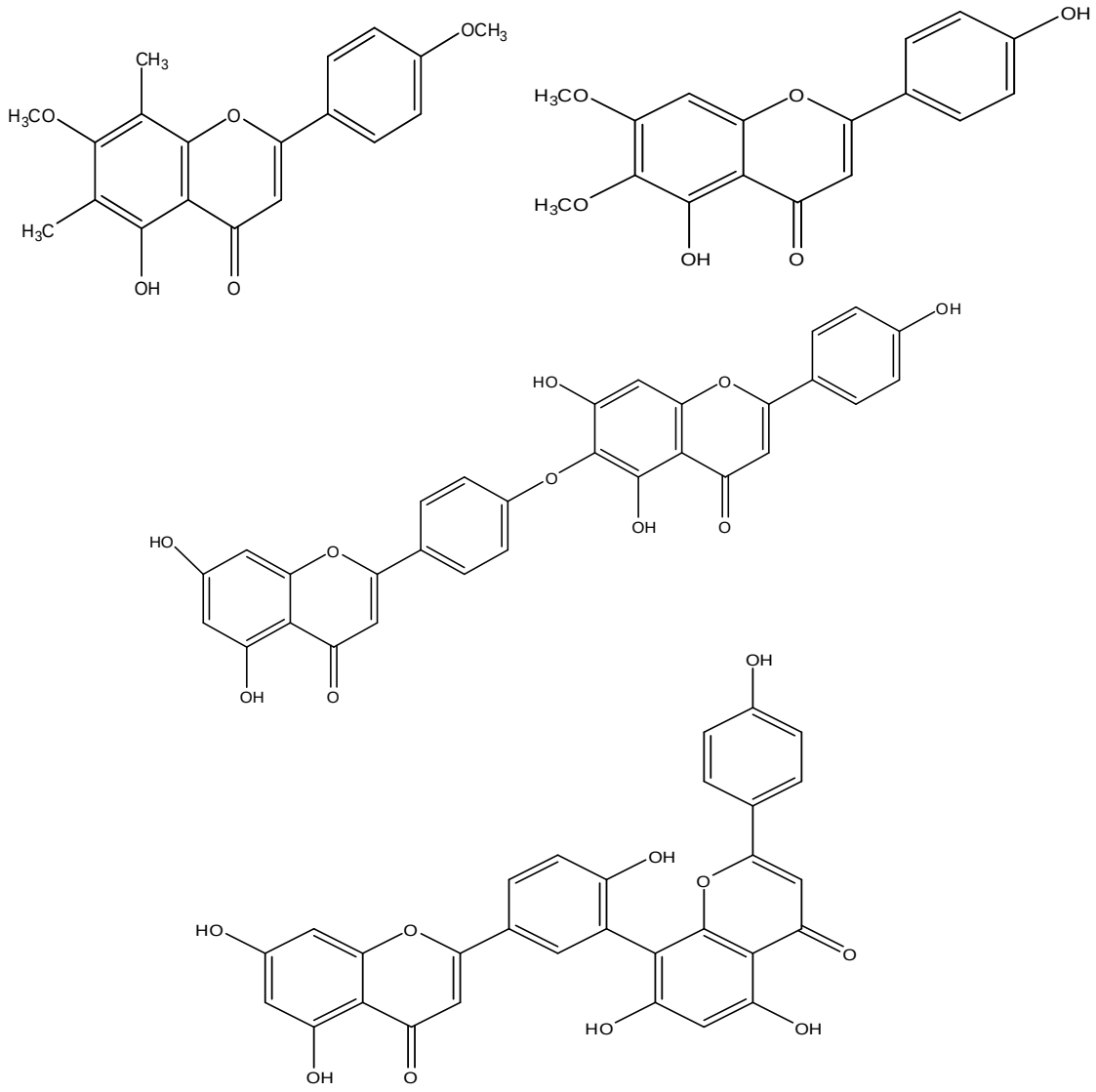


الشالكونات

صيغ مختلف أنواع الفلافونويدات

الشالكونات و الاورونات:

تتعلق الشالكونات عن باقي الفلافونويدات المذكورة أعلاه ، من خلال فتحة النواة البيرانية المركزية، و هي مكونة من وحدتيين عطريتين مربوطتيين بسلسلة ثلاثية الكاربون، كيتونية، α،β–غير مشبعة ، النواة B كثيرا ما تكون غير مستبدلة ، إذا الاستبدالات في الحلقة A هي الاكثر حدوثا بالمطابقة مع الفلافونويدات الاخرى.
تتميز الاورونات يالصيغة 2– بانزيليدان كومارانون، يختلف هذان النوعان من الجزيئيات عن باقي الفلافونويدات من خلال ترقيم الوضعيات.



بعض الصيغ المركبة

أهم الأدوار التي تلعبها الفلافونويدات في علاج بعض الأمراض:

دور الفلافونيدات ضد الأكسدة:

لقد بينت مئات من الدراسات على الفلافونيدات أن لها قدرة كبيرة من الناحية الدوائية، فهي مضادة للفيروسات وللسرطان والالتهابات ومضادة للهستامين وللأكسدة. وفي السنوات الأخيرة كثر الاهتمام بالفلافونيدات بسبب خواصها المضادة للأكسدة، ولقد وجد أن كثيراً من هذه المركبات أكثر فعالية من مضادات الأكسدة المعروفة مثل فيتامينات ج، هـ في تأثريها، مثل حماية البروتينات الذهنية المنخفضة الكثافة من الأكسدة، وخفض مستويات الكولسترول مما يمثل حماية إضافية ضد الإصابة بأمراض القلب. وتقول الدراسات أن الإنسان إذا تناول الكثير من الفواكه والخضروات والبقوليات الخضراء فإنه سيحصل على كمية من الفلافونيدات تفوق الكمية التي سيحصل عليها مضادات الأكسدة. ولقد قدر العلماء كمية الفلافونيدات المستهلكة ما بين 200إلى 1000مجم يومياً. وأهم الفلافونيدات التي تمت دراستها هي كورستين (Quercetin) وروتين (Rutin) ونارنجين (Naringin)، جينيستين(Genistin) وهسبريدين(Hesperidin) وبيكالين(Baicalin). [4]

دور الفلافونيدات ضد الالتهاب:

بعض المركبات الفلافونويدية مثل الروتين (rutine)، الغيتوزيد (rutoside)، و الكارسيتين (quersitine)، تلعب دور مهم في أمراض الدورة الدموية مثل مكافحة التوزمات الشريانية، حماية الشرايين و الأوردة، و مضاد للالتهاب. من جهة أخرى الأبيجينول (apiginol)، كريسين(chrisine)، تاكسيفولين (taxifoline)، و القوسيين (gosipine)، معروفة بتفاعلاتها مع أيضات حمض الأراشيدون(acide arachidonique)، و التي تلعب دور مهم كمضادات للالتهاب.

دور الفلافونيدات ضد الفطريات:

ثلاث عائلات أساسية للفلافونويدات اختبرت ضد أربع فطريات مسببة للأمراض مصدرها بذور الحبوب (الترنايا الترنات Altrnaria allternats)، ، كلادوسبوريوم هلباروم(cladosporiume habarum)، ،فوساريم أوكسيسيوريم(fusarum oxysporum)، تريشدارما هارزيان(trichderma herziam)، هي الفلافون و الفلافونون، الفلافونول و الفلافون، الفلافانول، و التي تعتبر الأكثر فعالية.

دور الفلافونيدات ضد الفيروسات:

الفلافونيدات لها تأثير وقائى من الاصابات الفيروسية فمن المعروف أن الفيروسات تكون موجودة داخل غلافها البروتينى – وطالما يظل هذا الغلاف البروتينى سليم فإن الفيروس يظل محبوساً داخل غلافه ولا يحدث أى ضرر أو أذى للكائن الحى الحامل لهذا الفيروس. ولقد وجد أن هناك إنزيم يعمل طبيعياً على هذا الغلاف البروتينى ويكسره– ولكن وجد أن الفلافونيدات تثبط هذا الانزيم وبالتالى يظل الفيروس حبيساً داخل غلافه ويظل خاملاً. العديد من الفلافنويدات تتفاعل مع الجذور الحرة، بحيث تنزع بذلك التدرجات المربوطة بكثافتها التفاعلية على مستوى الفوسفوليبيدات المسؤولة عن النفاذية من خلال الأغطية الفيروسية الأغشية الخلوية . عمليا أجريت عدت دراسات على قدرة الفلافونيدات ونشاطها كمضاد للفيروسات خاصة تلك المسببة لشلل الأطفال والانفولنزا والالتهاب

الكبدي أ، ب، والحلأ البسيط، والفيروس المسبب لسرطان الدم في الخلايا اللمفاوية "ت"، والفيروس المسبب لمرض نقص المناعة المكتسب، ولقد تم اكتشاف أن مادة البيكالين والكيراستين يمنعان إنقسام فيروس الايدز بنسبة عالية.

دور الفلافونيدات في علاج مرض السكري:

الأعمال المنجزة على الفلافونويدات أكدت أن لهذا الأخير دور في حفظ نسبة السكر في الدم ، إذ نجد على سبيل المثال :الابيكاتيشين (epycatichine) أو (benwopyrqne) المستخلصة من قشور التمار، استعملت في الطب الهندي القديم، لمعالجة مرضى السكرين إذ اكتشف أن الأبيكاتيشين(epycatichine) يرفع نسبة الأنسولين في جزر لابخرهانز، عندما يتعرض للغلوكوز.

دور الفلافونيدات ضد الحساسية:

تعود هذه الآثار إلى تأثير الفلافونويدات على إنتاج الهيستامين، اذ تعمل الفلافونويدات على تثبيط الأنزيمات مثل: الـ AMP (الحلقي phosphodiesterase) ، المسؤول على تحرير الهيستامين من خلال الصواري و المستقعدات، مثلا الآتباز(Atpase) Ca^{2t} الحرة تفكك الـATP ، منتجا الطاقة ، إضافتا إلى تسهيل امتصاص الكالسيوم من خلال الأغشية الخلوية، الآمر الذي يحفز تحرير الهيستامين المجمع في الحويصلات، تثبط عمل هذا الأنزيم يظهر الكيرساتين قوة عمل أكثر من كروموقليكات الصوديوم المستعمل كدواء لنزع تحرير الهيستامين و مواد ذاتية أخرى مسببة للربو. [4]

دور الفلافونيدات ضد القرحة :

من خلال تجارب أجريت على الفأران، تم اكتشاف للكيرسيتين و النارينجتين دورا هاما في التخفيف من شدة القرحة ، وحماية خلايا المعدة ، لقد اقترح أن الكيريتين يمارس نشاطه من خلال آلية معقدة تؤدي إلى إنتاج المخاط. محاصرة الجذور الحرة ، يؤدي إلى تثبيط انتاج اللوكوثيريين (heucotriénes). دراسات أخرى رخصت لإنشاء علاقة مغلقة بين خصائص مضادات القرحة مثل : الكريسيتيين، النارجتيين و الكيمبرول ، و انتاج الباف(paf) (palatelet activiting factor)، الذي هو عبارة عن عامل مؤدي للقرحة محتمل .إذا أثبت أن خفض الأضرار المعوية محتمل أن يعود إلى تثبيط الباف (PAF) بفعل الفلافونويدات.

دور الفلافونيدات ضد السرطان:

أوضحت دراسات كثيرة خصوصاً تلك التي أجراها دكتور شيشان كانداسوامي والدكتور اليوت ميدلتون مدى فاعلية مختلف الفلافونيدات في الوقاية من مختلف أنواع السرطانات وعلاجها. وهذه الدراسات، التي شملت السرطانات المقاومة للعلاج الكيماوي، قد أجريت على الخلايا المزروعة معملياً في أطباق وعلى الكائنات الحية.

وقد اهتم العلماء بدراسة الفلافونيدات المعروفة باسم برانتوسيانيدين، وقد استخدم مركب يعرف باسم بيكنوجينول وهو مركب يحتوي على البروانثوسيانيدين والفلافونيدات النباتية المرتبطة المستخلصة من لحاء قشور نبات الصنوبر أكثر من خلاصة بذور العنب الذي يحتوي على هذا النوع من الفلافونيدات. فمثلا بظهورها عمليا في جميع أنواع الشاي خاصتا في الشاي الاخضر ، الكاتيشين تعطي نشاطا مضاد للأورام و يعود هذا النشاط إلى قدرة هذا

الفلافونويد على كبح عمل الـ(t-PA) (tissue – type plasmimo)، جزئية من المصفوفة خارج الخلية تلعب دورا مهما أثناء موت الخلية .الكيرسيتين تثبط النمو الخلوي،بنزع بعض الأطوار من الحلقية الخلوية ، و يعيق مستقبلات الهرمونات. النمو الخلوي يمكن أن يثبط بآليات أخرى ، و يبقى هذا وقف ثبوت الكولاجين،تعديل الجينية، و قلة الجذور الحرة، إذ أن الكاتيشين يقوم برفع مقاومة الكوليجين.

الجدول التالي يلخص قدرة بعض انواع الفلافونويدات على تخفيف وعلاج حالات مرضية مختلفة و ذلك حسب جرعات مضبوطة.

الحالة	نوع الفلافونويدات	الجرعة
الحساسية التهاب المفاصل الربو	كوركومين	500–1500مغ
الكدمات اضطرابات الدورة الدموية التهاب الأوردة دوالي الساقين	بيكونوجينول ، براونثوسيانيدس	50–100مغ
الكدمات اضطرابات الدورة الدموية دوالي الساقين	الفلافونويدات المركبة روتين هسبيريدين	1000–5000مغ
الوقاية من السرطان خصوصا سرطان الثدي و البروستات تنظيم اختلال الهرمونات	جينسيتين	4000–6000مغ
العدوى الفيروسية [الايدز] التهابات المفاصل الحساسية	كيرسيتين	500–1500مغ

خاتمة

إن الدراسات التي أقيمت ولازالت قائمة لفصل والحصول على مختلف المواد البيوفعالة ذات الطبيعة النباتية أكدت أن لهذه الأخيرة فضلا كبيرا في جعل حياة الفرد أكثر أمانا، وذلك من خلال ما توفره من وقاية وعلاج لأمراض استعصت على من داواها، وكانت عبئا على من حاول الوقاية منها . من خلال ما قمنا به من بحث و تفتيش عن الأعمال المنجزة على المواد البيوفعالة ذات الأصل النباتي والمتمثلة في الفلافونويدات أن هذه الأخيرة أصبحت هدفا أساسيا ومحيطا خصبا لرواد علم الكيمياء الصيدلانية للخوض في دراسات اختلفت اختلاف أهداف

أصحابها في الكشف عنها جادت لهم به هذه المواد وما ذلك إلا لما حملته الفلافونويدات بمختلف أصنافها عن خصائص ميزتها عن غيرها من المواد.

بعض المراجع

[1] Harborne J.B., Williams C.A., (2000), *Phytochemistry*, 55: 481.
[2] Cheriti A., Belboukhari N., Hacini S., (2004), *Ir. J. Pharm. Res*., 3(2), 51.
[3] Cal K., Sznitowska M., (2006), *J. Dermato. Sci.*, 41: 137.
[4] Belhadjadji Y. (2007) « Contribution à l'étude phytochimique de l'*Acacia raddiana*. » Mémoire de Magister, Université de Béchar.
[5 Belboukhari N. & Cheriti A., (2007), *Res. J. Phytochem.*, 1(2), 74-78.
[6] Belboukhari N., Cheriti A , Feddoul A. & Bouanini M., (2009), *Elec. J. Environ., Agro. & Food Chem.*, 8(11), 1170.
[7] Andersen Ø. M., Markham K. R., (2006)," Flavonoids: chemistry, biochemistry, and applications", CRC, Taylor & Francis.
[8] Harborne J.B, Baxter, H., (1999)," The handbook of natural flavonoids". Vol.1-2. New York: John Wiley and son.
[9] Rice-Evans C., Packer L., (2003), "Flavonoids in health and disease", Marcel Dekker.