

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université de Jijel  
Faculté des sciences exactes  
et de la nature et la vie  
Département d'écologie et environnement

جامعة جيجل  
كلية العلوم الدقيقة والطبيعة والحياة  
قسم علم البيئة والمحيط



BV. 02/09

جامعة منتعم التصدير بين يحيى  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
المكتبة  
رقم الجرد: 1567

مذكرة التخرج لنيل شهادة الدراسات العليا

DES

في البيوفيزيولوجيا النباتية

عنوان المذكرة

# دراسة الفلافونويدات وتأثيراتها الحيوية المضادة للأكسدة

لجنة المناقشة:

من إعداد الطالبتين:

➤ بن بخمة باية  
➤ بولخراشف سهيلة

➤ الرئيس: سبتي م.

➤ الممتحنة: بن فريجة ن.

➤ المشرفة: لقرون ز.

دفعة جوان  
2009

رقم الرتبة: .....

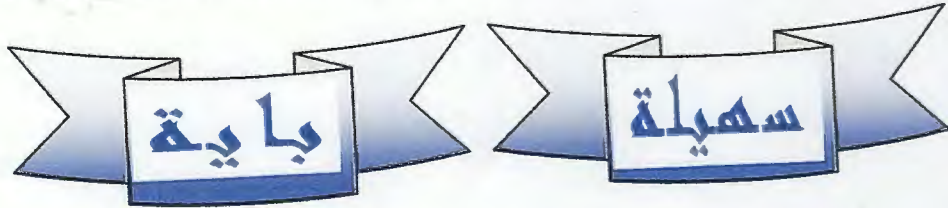
# شكر

الحمد لله الذي هدانا وما كنا لنهتدي لو لا أن هدانا الله  
بداية نشكر الله ونحمده حمدا مطلقا على نعمة العقل، وفررة الطموح وحب  
العلم المهدي لنا، للبحث بتواضع في حقائق معجزاته.  
ونتوجه بالشكر والعرفان إلى الأستاذة المحترمة السيدة لقرون الزهرة  
ونحييها على روحها العلمية الرفيعة وكل المساعدات التي قدمتها لنا  
طوال فترة انجاز البحث.

كما نشكر الأستاذ الفاضل السيد سبتي. م، لقبوله ترأس لجنة المناقشة  
والأستاذة المحترمة السيدة بن فريجة ليلي لقبولها مناقشة المذكرة بصفتها  
عضو ممتحن.

كما نخص بالشكر كل أساتذة كلية العلوم وإلى كل من شجعنا ولو بالكلمة  
الطيبة.

وما ألفت في كلية العلوم  
ألا بحمد الله تعالى  
ألا كل من سألني ولو بالكلمة الطيبة



## قائمة المختصرات

<b>AND:</b>	Acide désoxyribonucléique.
<b>AIA:</b>	Acide Indol acitique.
<b>ATP:</b>	Adénosime triphospharte.
<b>C:</b>	Carbone.
<b>CHI:</b>	Chalcon flavonoïde isomérase.
<b>CHS:</b>	Chalcon synthase.
<b>CLO:</b>	Hypochlorite.
<b>Cu/Zm SOD:</b>	Cuivre/Zinc superoxyde de dismutase.
<b>Cu:</b>	Cuivre.
<b>Fe:</b>	Fer.
<b>FL-°O:</b>	Rdical flavonosy.
<b>GPX:</b>	Glutathion peroxydase.
<b>GR:</b>	Glutation réductase.
<b>GSH:</b>	Clutathion réduit.
<b>GSSH:</b>	Glutation disulfure.
<b>GT:</b>	Glucosyltrans férases.
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:</b>	Peroxyde d'hydrogène.
<b>HNE:</b>	Hydroxynanéal.
<b>HOO°:</b>	Radical hydroxide.
<b>LDL :</b>	Low density lipoprotein
<b>MDA:</b>	Malandialdehyde.
<b>Mn:</b>	Manganése.
<b>NADH:</b>	Nicotin amide ademine demucleatide réduit.
<b>NADPH:</b>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide phosphate.
<b>No:</b>	Monoxyde d'azote.
<b>NO°:</b>	Radicale oxide nitrique.
<b>NOS:</b>	Nitric oxide synthase.
<b>O<sub>2</sub>:</b>	Oxygène singulet.
<b>O<sub>2</sub>°</b>	Anion superoxyde.
<b>OH°:</b>	Radical hydroxyle.
<b>ONOO°:</b>	Peroxynitrite.
<b>ONOOH:</b>	Nitroperoxyde.
<b>Prx:</b>	Peroxredoxine.
<b>RO°:</b>	Radical alkoxyde.
<b>ROO°:</b>	Radical peroxyde.
<b>ROS:</b>	Espèces réactives derives de l'oxygène (ou reactive oxygen species).
<b>SOD:</b>	Superoxyde dismutase.
<b>TEAC:</b>	Trolox Equivalent Antioxydant capacity.
<b>TNF:</b>	Tumor Necrosis Fador.
<b>UV:</b>	Ultra violet.
<b>UVB:</b>	Ultra violet bleu.
<b>VIH:</b>	Virus d'immuno déficience humaine
<b>XO:</b>	Xanthine oxydase.
<b>Zn:</b>	Zinc

## أولاً: قائمة الأشكال:

الصفحة	العنوان
03	الشكل 01: الهيكل القاعدي للفلافونويدات
08	الشكل 02: أهم المراحل الأساسية لتشكيل بعض الفلافونويدات
11	الشكل 03: نبتة الشاي الأخضر <i>Camellia Sinensis</i>
12	الشكل 04: نبتة الليمون <i>Citrous Sinensis</i>
12	الشكل 05: نبتة <i>Ginkgo Biloba</i>
13	الشكل 06: زهرة الآلام <i>Passiflora Incarnata</i>
13	الشكل 07: نبتة <i>Scutellaire du Baicalensis</i>
17	الشكل 08: أصل مختلف الجذور الحرة الأوكسجينية والأنواع النشطة المؤثرة على العضوية.
20	الشكل 09: الأضرار الناتجة عن ROS
26	الشكل 10: الفلافونويدات ومواقعها المقترحة لربط الأيونات المعدنية ( $Me^{+n}$ )
27	الشكل 11: فح الجذور الحرة بواسطة الفلافونويدات
28	الشكل 12: مقارنة للنشاط المضاد للأكسدة لثلاث مركبات فلافونويدية
28	الشكل 13: قيم TEAC تبين أهمية مجموعة catéchol على مستوى الحلقة B للنشاط المضاد للأكسدة.
29	الشكل 14: قيم TEAC المبينة لأهمية 3-OH في الترتيب مع الرابطة المزدوجة C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>
29	الشكل 15: العناصر الرئيسية للنشاط المضاد للأكسدة للفلافونويدات

ثانيا: قائمة الجداول:

الصفحة	العنوان
05	الجدول I: المركبات الفلافونويدية وأصلها الغذائي
05	الجدول II: الأقسام المختلفة للفلافونيدات
18	الجدول III: يوضح الأنواع الرئيسية الفعالة للأكسجين والمقارنة بين القدرة التأكسدية لها.

01	..... مقدمة:
02	..... أولا: المركبات الفلافونويدية:
02	..... 1. مدخل للمركبات الفلافونويدية:
02	..... 2. خصائص الفلافونويدات:
02	..... 1.2. الذوبانية:
02	..... 2.2. البنية الكيميائية:
03	..... 3. توزيع الفلافونويدات:
03	..... 4. تجمع الفلافونويدات:
03	..... 5. تصنيف الفلافونويدات:
03	..... 1.5. الفلافون والفلافونول Flavone et Flavonole :
04	..... 2.5. الفلافونون ودي هيدروفلافونول Flavonones et Dihydroflavonols :
04	..... 3.5. الفلافونويدات الثنائية Biflavonoides :
04	..... 4.5. الشالكونات والأورونات Chalkone et Aurone :
04	..... 5.5. الأنثوسيانيدين Anthocyanidines :
04	..... 6.5. الفلافونويدات السكرية:
05	..... 7.5. الايزوفلافونات Isoflavones :
07	..... 6. التخليق الحيوي للفلافونويدات:
07	..... 1.6. طريقة الشيكيميك (Shikimique):
07	..... 2.6. طريقة الخلات:
08	..... 7. طريقة استخلاص الفلافونويدات:
09	..... 8. أهمية الفلافونويدات:
09	..... 1.8. الدور البيولوجي للفلافونويدات:
09	..... 2.8. الدور الفيزيولوجي للفلافونويدات:
10	..... 9. الفلافونويدات الأساسية تجاريا:
11	..... 10. أهم النباتات الغنية بالفلافونويدات:
11	..... 1.10. الشاي الأخضر (Camellia Sinensis):
12	..... 2.10. الحمضيات (الليمون):
12	..... 3.10. Ginkgo biloba :
13	..... 4.10. زهرة الآلام (Passiflore):
13	..... 5.10. Scutellaire du baicalensis :

14	..... ثانيا: الإجهاد التأكسدي:
14	..... 1. تعريف الجذور الحرة:
14	..... 2. تعريف الجهد المؤكسد:
14	..... 3. أصل الإجهاد التأكسدي:
14	..... 1.3. الأصل الخارجي:
15	..... 2.3. الأصل الداخلي:
15	..... 1.2.3. الأكسدة الذاتية (auto-oxydation):
15	..... 2.2.3. Xanthine oxydase:
15	..... 3.2.3. NADPH oxydase:
16	..... 4.2.3. الشبكة الأندوبلازمية الملساء:
16	..... 5.2.3. NO synthase:
16	..... 6.2.3. الأيونات المعدنية:
16	..... 7.2.3. البيروكسيزومات:
16	..... 8.2.3. Lipoxygénase وحمض الفول السوداني:
17	..... 9.2.3. الميثوكونندري:
17	..... 10.2.3. النواة:
18	..... 4. الأنواع الفعالة لـ ROS:
18	..... 5. أضرار الأكسدة (ROS):
18	..... 1.5. التأثير على الليبيدات:
19	..... 2.5. التأثير على البروتينات:
19	..... 3.5. التأثير على ADN:
19	..... 4.5. التأثير على السكريات:
20	..... 6. الأمراض المرتبطة بالجهد المؤكسد:
20	..... 1.6. الأمراض العصبية (Neurodègènèrative):
21	..... 2.6. الإجهاد والتدخين:
21	..... 3.6. الأمراض الروماتيزمية (La polyarthrite rhumatoïde):
21	..... 4.6. السكري (diabète):
21	..... 5.6. العدوى بـ VIH (السيدا):
22	..... 6.6. الأمراض القلبية (Cardiovasculaire):
22	..... 7.6. السرطان (Cancer):
22	..... 8.6. الشيخوخة:

22	..... 7. نظام الدفاع ضد الاجهاد التأكسدي:
22	..... 1.7. مضادات الأكسدة الإنزيمية:
22	..... : Superovyde dismutase(SOD) 1.1.7
23	..... :Catalase .2.1.7
23	..... :Peroxyredoxine (Prx) .3.1.7
23	..... :Glutaion proeydase (GPX) et reductase (Gr) .4.1.7
23	..... 2.7. مضادات الأكسدة الغير إنزيمية:
23	..... 1.2.7. الفلافونويدات:
23	..... 2.2.7. فيتامين C و E:
24	..... 3.2.7. الكاروتينويدات:
24	..... : Glutathion (GSH) .4.2.7
24	..... 8. أهمية ROS:
25	..... ثالثا: علاقة بنية الفلافونويدات بالفعالية المضادة للأكسدة:
25	..... 1. ميكانيكية عمل الفلافونويدات:
25	..... 1.1. تثبيط الإنزيمات:
25	..... 1.1.1. تثبيط الفلافونويدات لوظائف الميتوكوندري:
26	..... 2.1. ربط الأيونات المعدنية:
27	..... 3.1. فح للجذور الحرة:
27	..... 1.3.1. بنية الفلافونويدات المضادة للأكسدة:
30	..... 2. الفلافونويدات وتأثيرها المضاد للأكسدة:
30	..... 1.2. التأثير المضاد للإلتهاب والحساسية:
30	..... 2.2. التأثير المضاد للأمراض القلبية:
30	..... 3.2. التأثير المضاد لأمراض السرطان:
31	..... 4.2. التأثير المضاد للأمراض العصبية:
32	..... الخلاصة:
34	..... الخاتمة:



## مقدمة:

اهتدى الإنسان إلى النباتات الشافية من الأمراض، بالدراسة والتجارب والاستنتاج، وقد ظهرت في السنوات القليلة الماضية العودة إلى الأعشاب الطبيعية التي كان يستخدمها أجدادنا من قبل لعلاج بعض الأمراض (1) وأثبت العلم الحديث احتواء أنواع كثيرة من الأعشاب على مكونات قوية فعالة ولذلك فإنها تتميز بقوة الفعالية وقلة الأعراض الجانبية، لأن العشب قد يحتوي على عنصر يخفف من الأعراض الجانبية للعنصر الفعال، كما أن بعض الأعشاب تحتوي على عناصر تساعد على امتصاص العنصر الفعال وبالتالي زيادة معقولة في العلاج، حيث أظهرت الدراسات العلمية أن استعمال الكثير من الأدوية المصنعة يضعف من مناعة الجسم ويقلل من قدرته على مقاومة الأمراض (2) هذه الأخيرة استفحلت بشكل مثير في عصرنا الحالي، وبصفة خاصة الأمراض الناتجة عن الجهد المؤكسد: كالكسري الأمراض القلبية والعصبية الحساسية السيدا وبشكل ملفت للانتباه السرطان. وقد عجز الطب الحديث عن إيجاد العلاج الأمثل لهذه الأمراض. والعلاجات المتاحة تتمثل في مضادات الأكسدة ذات القدرة على التقليل من تأثير الإجهاد التأكسدي ومنها مضادات الأكسدة الطبيعية والمتواجدة في الأغذية والمتمثلة في فيتامين: C و E، الكاروتينويدات والفلافونويدات.

فخلال عدة سنوات اختلف العلماء على إشكالية الإجهاد التأكسدي ومضادات الأكسدة بمعنى آخر العملية التي من خلالها الخلايا لا تراقب الوجود المفرط للجذور الأوكسجينية هذه الظاهرة تؤثر في أمراض عدة تصيب الإنسان. والعديد من الأبحاث تسعى لتوضيح قدرة الفلافونويدات كمادة مضادة للأكسدة على تقديم فعل مضاد للإجهاد بلعب دور الحاميات الكيميائية أو الواجهة ضد الجذور الحرة. وهذا هو الهدف من دراستنا التي نحدد من خلالها التصنيف والخصائص البيوكيميائية والبيولوجية لإحدى مواد الأيض الثانوي تحديد الفلافونويدات، ونتطرق للجهد المؤكسد للجذور الحرة ونتائجها على ظهور مختلف الأمراض وتطوير النشاط الوقائي والعلاجي.

وأخيرا تحديد أو إيقاف التعدي التأكسدي الناتج عن الجهد المؤكسد المضر بالوظائف العضوية والحياة الخلوية وذلك بالمركبات الفلافونويدية.

وقد قسمنا بحثنا إلى ثلاث أقسام رئيسية:

القسم الأول: المركبات الفلافونويدية، بنيتها وخصائصها.

القسم الثاني: الإجهاد التأكسدي وأضراره على العضوية.

القسم الثالث: علاقة بنية الفلافونويدات بالفعالية المضادة للأكسدة.

الفصل الأول

المركبات الفلانونيدية

**أولاً: المركبات الفلافونويدية:****1. مدخل للمركبات الفلافونويدية:**

تنتج مواد الأيض الأولي من عملية التركيب الضوئي، التي يمكن لها تركيب عدد كبير من المواد الكيميائية الأخرى كثيرة الاختلاف، التي تميّز كلية بمواد نباتية ثانوية (3). ومواد الأيض الثانوي إما نواتج نهائية، أو فضلات الأيض، وإما مواد تخزينية (4) وتوجد ثلاث مجموعات أساسية لمواد الأيض الثانوي: القلويدات، الزيوت الطيارة، والمركبات الفينولية ومن أهم المركبات الأساسية لهذه الأخيرة: lignines، مركبات allélopathiques والفلافونويدات (5، 6).

اكتشفت الفلافونويدات من طرف عالم الكيمياء الحيوية Albert Szent-Gyoryyi والذي صنّفها على أساس أنها فيتامين P، وأدرك أنها تزيد وتعزز من دور الفيتامين C (7)، تدعى الفلافونويدات كذلك بالفلافونويدات الحيوية bioflavonoides أو فلافين flavines وكانت تدعى من قبل بفيتامين P (8). ومصطلح flavonoides في اللغة الأجنبية مشتق من الكلمة اللاتينية flavus وتعني أصفر (7)، تتواجد في كل النباتات الوعائية، في البكتيريا، في الفطريات والأشنيات (9). وهي عبارة عن صبغات نباتية تنتشر في الأجزاء المختلفة للنبات من جذور، أزهار وأوراق، إلا أنها تتواجد بتركيز عالية في القسم الهوائي (10)، وتراكيها ترتفع حسب تعرضها للشمس، وتتمركز بصفة عامة بالخلايا السطحية للأنبسجة النباتية حيث تؤمن لها الحماية من الأشعة فوق البنفسجية UV الضارة (11، 12)، وتنسب إليها خاصية تلوين الأزهار، الثمار وفي بعض الحالات الأوراق (13). وقد تم استخراج وتحديد أكثر من 4300 فلافونويد طبيعياً من النبات (10).

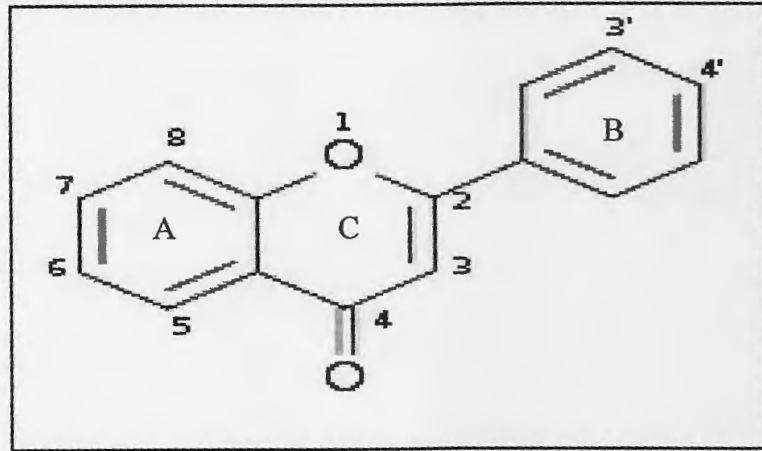
**2. خصائص الفلافونويدات:****1.2. الذوبانية:**

تذوب الفلافونويدات في القواعد القوية لأنها مركبات فينولية تمتاز بصفة حمضية ضعيفة، وتزيد قطبيتها إذا كانت تحتوي على عدد أكبر من مجموعة الهيدروكسيل الحرة (OH-)، أو جزئية سكر، أو أكثر وبالتالي تكون ذوابة في المذيبات القطبية، وتذوب في المذيبات الأقل قطبية كالكلوروفورم إذا كانت تحمل عدداً من مجموعات الميثوكسيل (14).

**2.2. البنية الكيميائية:**

إن البنية الأساسية للمركبات الفلافونويدية بسيطة نسبياً، تحتوي على 15 ذرة كربون موزعة على ثلاث حلقات، إذ تتكون من نواتين عطريتين A و B تجمعهما حلقة غير متجانسة تحتوي على عنصر الأوكسجين أي هي من الشكل  $C_6-C_3-C_6$  ذرات الكربون للهيكل الفلافونويدية لها مصدرين: الحلقة A هي ناتجة عن تكاثف وحدات الخلات، أما الحلقة B مع ذرات الكربون 2، 3 و 4 ناتجة عن مشتق حمض السيناميك (9، 5). والشكل (01) يمثل الهيكل القاعدي للفلافونويدات:





الشكل 01: الهيكل القاعدي للفلافونويدات (15).

### 3. توزيع الفلافونويدات:

تتواجد الفلافونويدات في الطحالب، الحزازيات والتريديات، كما تتواجد في كل أجزاء النباتات الراقية: جذور، سيقان، أوراق، أزهار، حبوب الطلع، ثمار، بذور، خشب،... الخ. وتوزيع مركباتها متغير ومقترن بوظيفة العضو (الأوراق، القشرة، خشب) فعند مغلفات البذور التنوع البنوي للفلافونويدات يكون حديا ويمكن إيجادها عند عائلة Asteraceae (13).

### 4. تجمع الفلافونويدات:

تتواجد المركبات الفلافونويدية منحلة في الفجوات على شكل إيثيروزيدات hétérosides وحسب الأنواع النباتية تكون مركزة في بشرة الأوراق أو موزعة بين البشرة والميزوفيل، وفي حالة الأزهار تكون مركزة في خلايا البشرة، عندما تكون الفلافونويدات موجودة على مستوى خلايا بشرة الأزهار فهي تقريبا دائمة التفاعل génine الحر (7،13).

### 5. تصنيف الفلافونويدات:

اقترح تقسيم المركبات الفلافونويدية من طرف العالم 1989 harborne، حيث توصل إلى أنه توجد لها على الأقل 10 أقسام معتمدا على الصيغة الكيميائية (16). وبعدها تم توزيعها بنوييا إلى 15 عائلة من المركبات (7)، واعتمادا على درجة تأكسد الحلقة المركزية نواة البيران pyrane نتحصل على الأقسام المختلفة للفلافونويدات من أهمها والأكثر انتشارا في النبات نذكر (17):

### 1.5. الفلافون والفلافونول Flavone et Flavonole :

أغلب الفلافونات والفلافونولات هي أصبغة صفراء وبعضها يكون عديم اللون (18) تمثل أكبر من 80% من الفلافونويدات، بالنسبة للحلقة A أكثر من 90% تكون مستبدلة بواسطة مجموعتين من الهيدروكسيل في الوضعين  $C_5$  و  $C_8$  هذه الهيدروكسيلات قد تكون حرة، أو تكون ممثلة أو مرتبطة بسكريات، كما نجد استبدالات أخرى بنسب متفاوتة هيدروكسيل  $C_6$  و  $C_8$  قد يكون مرتبط بمثيل ايزوبروبونيل، كما قد ترتبط نرتي الكربون  $C_6$  و  $C_8$  برابطة كربون - كربون (C-C) مع سكر أو مستبدل آخر.

أما الحلقة B فتكون مستبدلة بـ 80% في الوضع `4-C وقد تكون ثنائية الاستبدال في و`4، وبنسبة أقل تكون ثلاثية الاستبدال `3، `4، `5 وهذه المستبدلات هي في الغالب HCO<sub>3</sub> أو HO وبالنسبة للأوضاع `2 و`6 نادرا ما تكون مستبدلة (19).

### 2.5. الفلافونون ودي هيدروفلافونول Flavonones et Dihydroflavonols:

هذه الجزيئات تتميز بغياب الرابطة الثنائية بين الذرتين 2 و3 في الحلقة C مع وجود مركز لاتناظري (13).

### 3.5. الفلافونويدات الثنائية: Biflavonoides

يمكن للفلافونويدات الارتباط مع بعضها البعض بواسطة كربوناتها النشطة خاصة C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> وتنشأ بذلك الفلافونويدات الثنائية وأغلب هذه الأخيرة هي عبارة عن اتحاد الفلافون والفلافانول، ويكون الاستبدال في الأوضاع 4، 5، 7، والرابعة قد تكون إما من نوع: كربون- كربون (C<sub>6</sub>: C<sub>8</sub>- Agathisflavone) من نوع - كربون - أكسجين - كربون (Hinokiflavone C<sub>6</sub>-O-C<sub>4</sub>) الوجدتين المكونتين للبيلافونويد يمكن أن تكون من نفس النوع مثل: bisflavone bisflavone أو من نوعين مختلفين مثل: -flavonone، chalcone، والبيلافونويدات أكثر انتشارا عند عاريات البذور (13).

### 4.5. الشالكونات والأورونات Chalkone et Aurone:

الشالكونات هي مركبات وسطية بين حمض السيناميك والفلافونويدات وهي مضادة للأكسدة كما في حالة البوتين butéine (11)، وفي بنية الشالكونات لا توجد الحلقة غير المتجانسة المركزية، وهي تتميز بوجود سلسلة ثلاثية الكربون سيتوكينية A، B غير مشبعة (4) واستبدالات الحلقة A في الشالكونات هي نفسها الإستبدالات الأخرى في المركبات الفلافونويدية، أما الحلقة B فتكون غير مستبدلة. تعتبر الشالكونات مصدر للأورونات إذ تشتق منها بدون أي محفز (20).

### 5.5. الأنتوسيانيدين Anthocyanidines:

هي أجليكونات الأنتوسيان (جليكونات) هذه الأخيرة هي عبارة عن صبغيات فجوية حمراء أو زرقاء في كل النباتات باستثناء المحتوية على betalaines (4).

### 6.5. الفلافونويدات السكرية:

تعتبر الجليكوسيدات الفلافونويدية أكبر المجموعات الفينولية الموجودة طبيعيا، إما على صورة منفردة أو على هيئة جليكوسيدات، وهذه الأخيرة ذات استخدامات متعددة فعلى سبيل المثال يستخدم جليكوزيد الروتين والهيسبيريدين في تقوية الشعيرات الدموية وبالتالي التقليل من تهتكها ونزيفها (21). يمكن أن يكون الجزء السكري في الفلافونويدات أحادي أو ثنائي أو ثلاثي السكريات، ومن أهم السكريات الأحادية التي تدخل في بنية الفلافونويدات هي D.gluucose، D.galactose، D.arabinose، D.xylose.

كما يمكن أن ترتبط بالسكريات الثنائية كالسكروز والمالتوز، ويمكن أن ترتبط بالأحماض مثل

D.galactoronique ، D.gluctorique

يمكن أن تنشأ الرابطة بين هذه المركبات والفلافونويدات انطلاقاً من أي هيدروكسيل فينولي (13).

### 7.5. الأيزوفلافونات Isoflavones:

تتميز بخصائصها الأستروجينية ومتواجدة في الصوجا ولها نشاط مضاد للأكسدة (22).

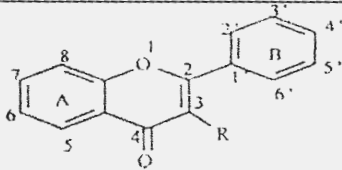
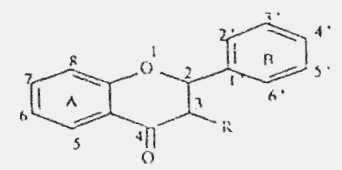
والجدول I-: يبين المركبات الفلافونويدية وأصلها الغذائي:

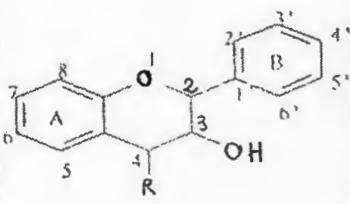
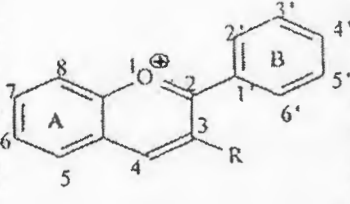
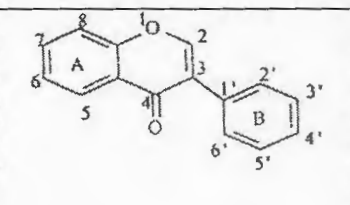
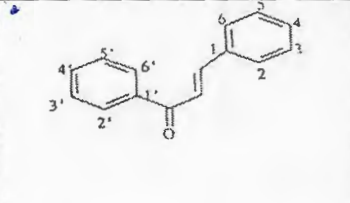
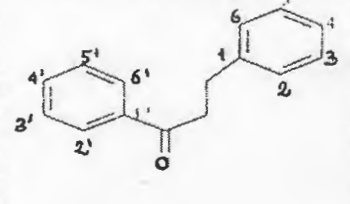
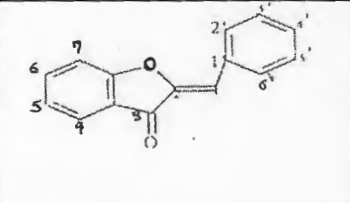
#### الجدول I: المركبات الفلافونويدية وأصلها الغذائي (16):

المركبات الفلافونويدية	المصدر الغذائي
Flavonols Flavanones Flavones	الخضروات والفواكه
Isoflavones	البقوليات
Flavanol	العنب الأحمر
Anthocyanines	الفواكه الحمراء

وفيما يلي نلخص الأقسام المختلفة للفونويدات في الجدول (II):

#### الجدول II: الأقسام المختلفة للفلافونويدات (17)

التركيب	نوع الفلافونويدات	مواقع ال-OH	المركبات الأساسية
	R= H Flavone	5, 7, 4'	Apigénine
		5, 7, 3', 4'	Lutéoline
	R= OH Flavonol	5, 7, 4'	Kaempferol
		5, 7, 3', 4'	Quercetine
	R= H Flavanone (Dihydroflavone)	5, 7, 4'	Naringénine
		7, 3', 4'	Butene
	R=OH Flavanonol (Dihydroflavonol)	7, 3', 4'	Fustine
		5, 7, 3', 4'	Toxifoline

	R= H Catechine (Flavan-3-ol)	5, 7, 3', 4', 5' † 5, 7, 3', 4' †	Collocatchine Catechine
	R= OH Leucoanthocyanidine (Flavan-3,4-diol)	5, 7, 3', 4' † 5, 7, 3', 4', 5' †	Leucocyaindine Leucodeiphenidine
	R= OH Favylum (Anthocyane)	5, 7, 3', 4' † 5, 7, 3', 4', 5' †	Apigénine Luteolidine
	R=OH Anthocyanidine	5, 7, 3', 4' † 5, 7, 3', 4', 5' †	Cyanidine Delphinidine
	Lsoflavone	5, 7, 4' † 7, 4' † 5, 7, 3', 4' †	Génisteiene Daidzeine Orobol
	Chalcone	2', 4', 3, 4 † 2', 3', 4', 3, 4 †	Buteine Okonine
	Dihydrochalcone	4, 2', 4', 6' † 3, 4, 2', 4', 6' †	Phlorétine Hydroxyphlorétine
	Aurone	6, 3', 4' † 6, 7, 3', 4' †	Sulphurétine Maritimétine

**6 . التخليق الحيوي للفلافونويدات:**

يتم اصطناع الفلافونويدات على مستوى الصناعات الخضراء انطلاقاً من Cynnamoyl COA الذي مصدره الشبكة الأندوبلازمية المحببة بعدها تغادر البلاستيدات وتتراكم داخل فجوات مركبة في شكل ايثيروزيدات مثل: الأنتوسيانينات(23).

**1.6. طريقة الشيكيميك:(Shikimique)**

حمض السيناميك يتركب بتدخل حمض الشيكيميك كوسيط بمعنى آخر طريقة الشيكيميك، هذه الأخيرة كذلك مسؤولة عن تخليق الأحماض الأمينية (4).

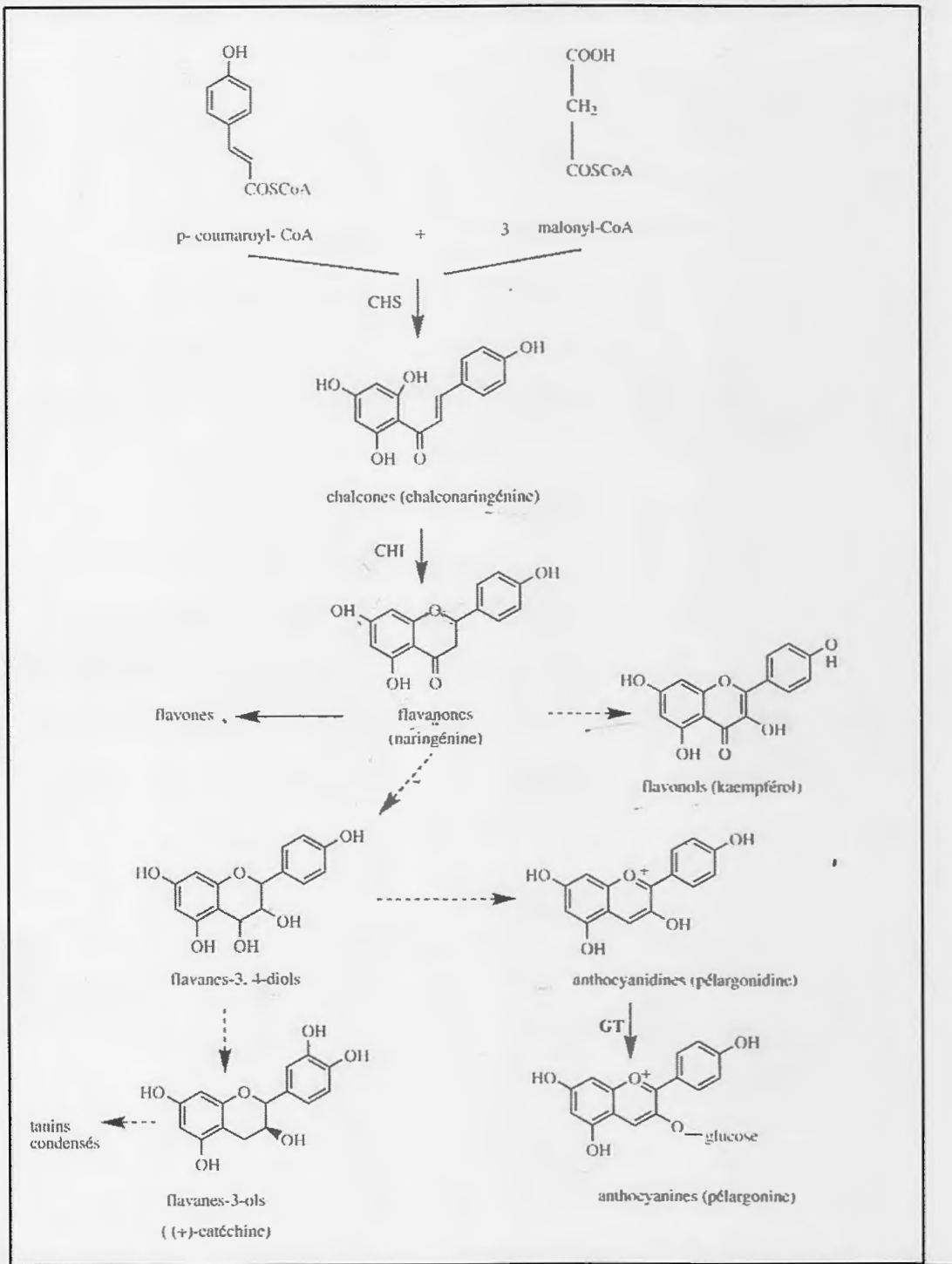
وبتتابع عمليات التركيب الحيوي تتشكل سلسلة Phenylpropanoïdes والتي تسمح بتشكيل أحماض الهيدروكسي سيناميك Hydroxycinamique الأساسية، وهذه الأحماض تؤدي إلى تشكيل الأقسام الأساسية للفلافونويدات ويتم هذه الطريقة بتدخل إنزيمين مفتاحين Phénylalanine ammonialyse و Tyrosine ammonialyse(24).

**2.6. طريقة الخلات:**

بتدخل إنزيم Chalcon synthèse الذي يعتبر الإنزيم المفتاحي لتشكيل الهيكل الفلافونويدي، حيث يحفز تدريجياً تكاثر ثلاثة وحدات الخلات Coumaroyl et MalonylCoA-4 إلى 4.2.4.6-tétrahydroxychalcone الذي يعتبر نقطة انطلاق لاصطناع العديد من الفلافونويدات بوجود محفزات إنزيمية تخص كل مرحلة من المراحل المختلفة، نحصل على الأروونات Aurones مباشرة من الشالكونات بدون محفز وللحصول على الفلافونون فإنه تجري عملية تحويل فراغية نوعية للشالكون بفعل إنزيم Chalcon isomérase. أكسدة الفلافونون ثم إعادة ترتيب متمثلة في إزاحة مجموعة الأسيل من C<sub>2</sub> إلى C<sub>3</sub> تؤدي إلى تشكيل إيزوفلافون، هذا التفاعل يتم عن طريق إنزيم Isoflavone synthèse تشكيل رابطة ثنائية بين C<sub>2</sub> و C<sub>3</sub> للفلافونون يعود إلى فائض من مجموعات الفلافون مثل: (Apigenine).

يتم هذا التفاعل بتحفيز إنزيمات مختلفة منها: Flavone synthase أما Flavanone 3-hydroxylase فيحفز تفاعل إضافة الهيدروكسيل للفلافانون في الوضع C-3 إلى Dihydroxy flavanol ويعتبر هذا الأخير كمرحلة وسطية لتشكيل الفلافونويدات ومن أمثلتها Kaempferol الذي يتم تكوينه بإدخال رابطة بين C<sub>2</sub> و C<sub>3</sub> في وجود إنزيم Flavonol synthase (20)، والشكل -02- يلخص المراحل الأساسية لتخليق بعض الفلافونويدات:





الشكل 02: يلخص المراحل الأساسية لتخليق بعض الفلافونويدات (11)

7. طريقة استخلاص الفلافونويدات:

تستخلص الفلافونويدات بعدة طرق باستعمال المذيبات، فالمذيبات الأقل قطبية تستعمل لإستخلاص الأجليكونات في حين المذيبات الأكثر قطبية تستخلص منها الإيثيروزيديات والأنتوسيانات (25). بعد اختيار المذيب تغمر الأجزاء النباتية المسحوقة في المحلول الهيدروكحولي لمدة لا تقل على 24 ساعة، ثم

ترشح، وبعد اختزال الرشاحة تعامل بالكلوروفورم أو الهكسان كي يتم التخلص من الدهون، الثريينات، الكلوروفيل.

تبخر الرشاحة المائية المحتوية على الفلافونويدات تحت ضغط منخفض، بعدها استخلاص انتقائي من نوع سائل - سائل، وأكثر المذيبات استعمالا هي:

خلات الإيثيل ACOEL والبوتانول العادي n- Bu OH، إذ يؤدي استعمال المذيب الأول إلى استخلاص الأجليكونات عديدة الهيدروكسيل، وكذلك أحادية السكر، بينما يستخلص المذيب الثاني الفلافونويدات عديدة السكر وكذلك الإيثيروزيدات من نوع C-glycoside، وقد تستعمل مذيبات أخرى كالهكسان العادي وثنائي كلوروميثان لاستخلاص الأجليكونات الميثوكسيلية(26).

### 8. أهمية الفلافونويدات:

#### 1.8. الدور البيولوجي للفلافونويدات:

من المكونات النباتية التي لها فوائد طبية الفلافونويدات، وهو خضاب أصفر قريب من العفص (27)، حيث يلعب دورا مهما في عمليات التلقيح وذلك بجذب أو تنفير الملقح، فمثلا: اللون المفضل لدى الفراش هو الوردي، بينما يفضل النحل الألوان الزرقاء والصفراء أما الطيور فتفضل اللون الأحمر (28) وبالتالي توجد علاقة متباينة جذابة أو منفرة بين الحشرات والنباتات. والفلافونويدات تتدخل في العلاقة بين النباتات والعضيات الأخرى مثل: البكتيريا المتعايشة التي تعيش في جذور النباتات وكذلك البكتيريا الممرضة. مثلا الفلافونويدات تفرز من قبل جذور البقوليات ويمكن أن تنشط أو تثبط الاستجابة المتخصصة لمختلف البكتيريا المتجمعة معها (29).

كما تعمل الفلافونويدات على حماية النباتات من الأشعة فوق البنفسجية UV، حيث تستعملها كحاجب مرشح (12)، وتحافظ على البنية النباتية الحساسة: ADN، صبغات التركيب الضوئي، وبروتينات الأنظمة الضوئية، الدهون الغشائية. ... (30)

#### 2.8. الدور الفيزيولوجي للفلافونويدات:

تلعب الفلافونويدات دورا مهما في فيسيولوجيا النبات، ولها تأثير على بعض وظائف خلايا الثدييات، ويعتقد أن لها علاقة بعملية التنفس، النمو والأكسدة الإرجاعية (12)، وأهم الأدوار الفيزيولوجية لهذه المادة هي:

▪ **مضادة للسكر:** الفلافونويدات تحسن إفراز الأنسولين وتحمي الخلايا البنكرياسية من التخريب بالأشعة الحرة (31).

▪ **مضادة للفيروسات والجراثيم:** كون البيوفلافونويدات غنية بالكيرسيتين Quercétine وهي مواد مضادة للفيروسات، تمنع تحلل الجراثيم في الأطعمة التي تتحول إلى مادة سامة(32).

▪ **مضادة للالتهاب ومقاومة للحساسية:** البيوفلافونويدات تقضي على الالتهابات الناتجة عن الحروق والحكة الجلدية، والأورام، نظرا لغناها بمادة الكيرسيتين Quercétine المضادة لمادة الهستامين الهرمونية المتكونة في الأنسجة تحت تأثير الهستيدين (32).

▪ **مضادة للقرحة:** في تجارب تمت على فئران أثبتت أن الكيرسيتين Quercétine و Naringenine تلعب دورا هاما في تخفيض القرحة وحماية الخلايا المعدية وقد أشارت الأبحاث أن الكيرسيتين يمارس نشاطه عن طريق آلية معقدة تضمن حماية المخاط (31).

▪ **مضادة للأكسدة:** تملك الفلافونويدات فعل مضاد للأكسدة حيث تنقص من تأثيرات الجذور الحرة في هدم الأنسجة (8).

▪ **مخفضة لمعدل الكوليستيرول بالدم:** من دراسة فلافونويدات العنب الأحمر وعصيره، تبين قدرتها على اختزال معدل الكوليستيرول بالدم (4)، كما للفلافونويدات دور في منع تراكم الدهون على الجدران الداخلية للشرايين وتمنحها مزيدا من الليونة (32).

▪ **تقوية الشعيرات الدموية:** العالم ألبرت زنت غيورغي اكتشف بأن الشفاء في بعض وصفاته لعلاج نزف اللثة لم يكن بفضل فيتامين C فحسب بل لمادة الفلافونويد المؤثرة على الأوعية الدموية حيث ساعدتها على الترشح وبالتالي توقف النزف (32)، وأثبت الطب الحديث احتواء الطلع على مادة الروتين التي تقوي الشعيرات الدموية وتعالج الضغط العالي (2).

كما أن البيوفلافونويدات تحافظ على الأوعية الشعرية الدموية في الجسم، لأن هذه المادة تقوم بتنظيم الدورة الدموية وذلك بنقل الدم إلى الخلايا وتقضي على التصلب الشرياني وارتفاع ضغط الدم (32)، لأنها تزيل الخلايا الملتصقة بجدرانها مما يزيد من تدفق الدم. ويمكن تنظيم تدفق الدم بارتباط الفلافونويدات مع الفيتامين C (8).

▪ **مضادة للسرطان:** الفلافونويدات الحيوية تحارب سرطان الرئة، وتساهم في إبطال العوامل المساعدة على نشوء الخلايا السرطانية، وتوقف نموها (32)، فللفلافونويدات (فلافونات والفلافونولات) الميتوكسيلية تأثيرات مضادة لسرطان البلعوم.

ويرجع اعتبارها عوامل مضادة للسرطان بسبب تثبيطها لتفاعلات إنزيمية معينة وللكيرسيتين Quercétine مثلا: القدرة على تثبيط انزيم Protéine kinase المسؤول عن تحول الأنسجة الضامة السليمة إلى خلايا سرطانية خبيثة (33).

▪ **التوازن الهرموني:** للفلافونويدات دور في توازن معدل الهرمونات وتنظيم الدورة الحوضية (8) مثلا: Isoflavones يؤثر على إنتاج الهرمونات الأستروجينية، حيث تمنع الحمل لوتناولتها المرأة بكميات كبيرة (34).

في المملكة النباتية: فللفلافونويدات الداخلية دور تنظيمي داخلي في نقل AIA إذا تنظيم معدل AIA الخلوي (30).

## 9. الفلافونويدات الأساسية تجاريا:

النتائج الملاحظة لنشاط المستخلصات الطبيعية ذات الأصل النباتي ليست نادرة لأن 80% من الأدوية الصيدلانية تركز على النبات (35).

▪ **سيتر وفلافونويد Citroflavonoides:** فلافونويدات الفواكه لمختلف الحمضيات:

تعتبر الحمضيات مصدر للزيوت الأساسية وكذلك مصدر للبكتين والفلافونويدات وهذه الأخيرة تستخلص بالماء الموجود في الغلاف الثمري، والطبقة اللحمية للحمضيات وتعزل بعدة طرق (13).

▪ **الروتوسيد Rutoside:**

• 3-Orutionosylquercétol (13)

• Cylo3FORT (Flavonoides 35%)

• NIGRANTYL (Flavonoides 35%). (24)

10. أهم النباتات الغنية بالفلافونويدات:

1.10. الشاي الأخضر Camellia Sinensis: (الشكل 03)



Ordre: Ericales.

Famille: Theaceae.

Genre: Camellia (Camélia, Théier).

Espèce: *Camellia Sinensis*.(36)

الشكل 03: نبتة الشاي الأخضر *Camellia Sinensis* (36)

تحتوي هذه النبتة على نسبة عالية وفعالة طبييا من الفلافونويدات والفلافونولات. حيث أثبتت مراكز البحوث العلمية المتخصصة بعلم الأوبئة في ويلز الإنجليزية، أن للشاي دور فعال في الحفاظ على صحة القلب نظرا لاحتوائه على مادة الفلافونويد. كما كشفت الدراسة أن هذه المادة المضادة للتأكسد يمكن أن تعالج أكثر من 60 داء منها تصلب الشرايين والقلب وارتفاع ضغط الدم.

وأكدت دراسة علمية أخرى فعالية مادة الفلافونويد التي يحتوي عليها الشاي، وأن استهلاكه يزيد من نشاط البلازما في منع التأكسد. وقد نشر مؤخرا تقرير طبي أثبت أن الشاي يقلل من الأضرار المؤكسدة للحمض النووي والدهون داخل الجسم.

كما أثبتت دراسة قام بها علماء هولنديون عام 1996، أن إتباع نظام غذائي غني بالفلافونويد المتوفر بالشاي الأخضر وبعض الأعشاب الطبية يحد من احتمال الإصابة بالجلطة الدماغية بنسبة 37 % (32).

## 2.10. الحمضيات: (الليمون، الشكل 04)



Ordre: Sapindales.  
 Famille: Rutaceae.  
 Genre: Citrus (Agrumes).  
 Espèce: *Citrus Sinensis*.(36)

الشكل 04: نبتة الليمون *Citrus Sinensis* (36)

تحتوي على فلافونويدات خاصة الهيسبيريدين (hespéridine)، التي تعمل على الإنقاص من ضغط الجدران الداخلية للأوعية الدموية، وتسمح بزوال الأمراض الشريانية (الدوالي: les varices)(37).  
 ولكونه غني بالبيوفلافونويدات فهو يبعد احتمالات الإصابة بإعتام العين أي الماء الأزرق، لاسيما عند المصابين بالداء السكري، ويحمي خلايا بيتا في البنكرياس المنتجة للأنسولين، ويبعد الإصابة بالجلطة القلبية والماغية، ويحارب الشيخوخة المبكرة (32)

3.10. *Ginkgo biloba* : (الشكل 05)

Ordre: Ginkgoales.  
 Famille: Ginkgoacées.  
 Genre: Ginkgo.  
 Espèce: *Ginkgo Biloba*.(36)

الشكل 05: نبتة *Ginkgo Biloba* (38)

يحتوي من 0.5 إلى 1% من المركبات الفلافونوية (13) أهمها: Quercétine، kempférol.  
 ويعود تأثير النبتة للمعدل المرتفع الذي تحتويه من الفلافونويدات الحيوية (8) كما يعود لهذه الأخيرة امتلاك النبتة لنشاط حماية جدار الأوعية الدموية: فتتظم النفاذية الشعرية، حيث تقلص وتمدد الشرايين، وتنقص لزوجة الدم، وهي معروفة بتحسين الاضطرابات التي تحدث في جريان الدم، كما أن مختلف الأدوية الخاصة بمعالجة مرض اضطراب الذاكرة المرتبط بعامل الشيخوخة، تعتمد على هذه النبتة حيث: تحقق توازن الذاكرة مثلا: (250mg Ginkgo ArkogélulesGinkgo) (39).

## 10.4 زهرة الآلام (Passiflore): (الشكل 06)



Ordre: Malpighiales.  
 Famille: Passifloraceae.  
 Genre: Passiflora (passiflora).  
 Espèce: *Passiflora Caerulea* (36)

الشكل 06: زهرة الآلام *Passiflora Caerulea* (38)

تحتوي على 2.5 % من الفلافونويدات وأغلبها ممثلة في: di-c-hétérosides de flavones (13)، ويحتوائها الفلافونويدات والقلويدات تستمد نشاطها الفعال ضد اضطراب النوم حيث تختزل: الاضطراب العصبي والكرب الناتج عن الصعوبة في النوم. من الأدوية المستخلصة من هذه النبتة: anxoral (4.16 mg: passiflore) (26).

5.10 *Scutellaire du Baicalensis*: (الشكل 07)

Ordre: Lamiales.  
 Famille: Lamiaceae.  
 Genre: Scutellaria (Scutellaire).  
 Espèce: *Scutellaire du Baicalensis*(40)

الشكل 07: *Scutellaire du Baicalensis* (40)

يحتوي على حوالي 12 % فلافونويد ويفضل هذه المادة تستعمل النبتة لعلاج أمراض الحساسية مثل: الأكزيما، الربو، الطفح الجلدي نوبثور تحدث حكة. وفلافونويداتها تعمل على تثبيط العوارض الالتهابية المحرضة لتفاعلات الحساسية، كما تعتبر ناجعة في حالة الداء السكري (37).  
 ومن النباتات الغنية كذلك بالفلافونويدات الكاكاو (épicatchine) (41)، الفراولة تحتوي على كمية كبيرة من الفلافونول (42)، خيوط الذرة تحتوي على فلافونويدات وأهم مركب هو Maysin (43).

الفصل الثاني

الإجهاد التأكسدي

**ثانياً: الإجهاد التأكسدي (Stress oxydatif) :****1. تعريف الجذور الحرة (Radicaux libres):**

في الشروط الفسيولوجية يعتبر الأكسجين عنصر أساسي للحياة يتواجد بصفة دائمة على مستوى الميتوكوندري(44) لكن الوجود المفرط للأكسجين يسبب ضيق في التنفس وأعراض تؤدي للموت. وهذا ليس بسبب التأثير المباشر للأكسجين وحده، ولكن بسبب إنتاج مركبات جد نشطة صادرة عن الأكسجين خاصة، والإفراط في المواد المؤكسدة مرتبط بظهور الأمراض كالسرطان (45). من أجل إعطاء مفهوم للجهد المؤكسد لا بد أن نتطرق أولاً لتعريف الجذور الحرة.

يعرف الجذر الحر كجزيئة تملك إلكترون حر أو أكثر، وغالبا الإلكترون العازب يتواجد على المدار الخارجي للجزيئة، هذا الإلكترون العازب تعود إليه الفعالية النشطة لهذه الأخيرة. ولا يمكن الخلط بين الجذر الحر والأيون حيث أن أكسدة جزيئة يمكن أن تنتج مركبات مشحونة تدعى أيونات أو مركبات تملك إلكترون حر تدعى: جذر حر (45)، هذا الأخير يمكن اشتقاقه من الأكسجين (ROS) أو من الآزوت (RNS) (46). وتنتج الجذور الحرة بعدة طرق فسيولوجية لأنها تستعمل من طرف العضوية بجرعات معقولة لكن الإفراط في إنتاجها يمكن أن يسلك حالة الجهد المؤكسد (47، 48).

**2. تعريف الجهد المؤكسد:**

حسب (SELYE 1950) يعرف الجهد كاستجابة العضوية للعوامل المؤثرة فسيولوجيا ونفسيا والتي تعتبر طريقة للتأقلم (49) في الحالة العادية يوجد توازن بين إنتاج وزوال الأنواع النشطة للأكسجين (ROS) (50).

وفي بعض الوضعيات فإن الإفراط في الجذور الحرة يؤدي إلى ما يدعى: الإجهاد التأكسدي الذي يعرف بالحالة الناتجة عن عدم التوازن بين prooxydants/antioxydants، ونتيجة ذلك تظهر خسائر غالبا ما تكون عكسية التأثير على خلايا الجسم (44)، وهذه الخسائر الخلوية المرتبطة بالجهد المؤكسد تترجم بمختلف التحولات الكيميائية الداخلة خلوية مثل: أكسدة الحمض النووي ADN (51، 52) والبروتينات (53) اختلال توازن الكالسيوم بين الخلايا (54) إضافة إلى تفاعل ما فوق الأكسدة الليبيدية (55).

**3. أصل الإجهاد التأكسدي:****1.3. الأصل الخارجي:**

إن الأصل في ارتفاع الجهد المؤكسد في عضويتنا، هو المحيط وطريقة الحياة حيث يمكن اعتباره كعامل خارجي مسبب للإجهاد التأكسدي: التعرض المستمر للشمس التعرض للأشعة X الاتصال مع العوامل المحدثة للسرطان، إدمان التبغ، الاستهلاك المفرط للكحول (56) كذلك التغذية من العوامل الخارجية كالتسمم بالمعادن الثقيلة (الرصاص الزئبق..) (57).



**2.3 الأصل الداخلي:**

- نقص الغذاء من الفيتامينات التي لها قدرة مضادة للأكسدة والعناصر الضخمة.
- ظهور طفرات (ظهور خطأ أو اختلاف مشفر للبروتين) (57).

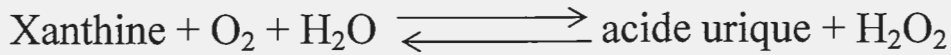
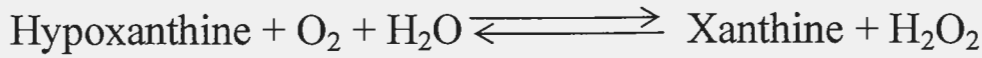
تملك الخلايا عدد كبير من الأنظمة الأنزيمية المسؤولة على الإنتاج الجوهري لـ ROS والذي يكون مقترن بطرق فسيولوجية كتصنيع ATP (58). في العضوية هناك عدة مصادر لـ ROS والتي لها أهمية متغيرة حسب الأنسجة، التفاعلات الكيميائية لـ Fenton منتجة لـ ROS في الخلية، والمصادر الخلوية الأخرى لـ ROS تكون إنزيمية أو غير إنزيمية (59،60).

**1.2.3. الأكسدة الذاتية (auto-oxydation):**

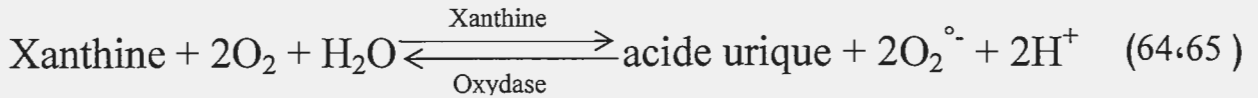
الأكسدة الذاتية لـ: الدوبامين، الأدرينالين، الفلافين والهيدروكينون تعتبر مصدرا مهما لـ ROS (61)، المادة المنتجة مباشرة عن الأكسدة الذاتية غالبا ما تكون  $O_2^{\cdot -}$ ، كما أن الأكسدة الذاتية للدوبامين هي جزء متضمن في عمليات الموت المبرمج في حالة الأمراض العصبية وخصوصا في مرض باركينسون (شلل اهتزازي مع تعظم عضلي) (60).

**2.2.3 Xanthine oxydase:**

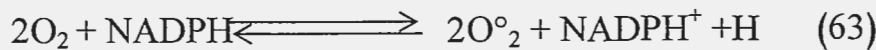
Xanthine oxydase أو (OX) هو إنزيم محفز للأكسدة hypoxanthine إلى xanthine وبإمكانه تحفيز أكسدة xanthine إلى حمض البولة هذا الأنزيم يلعب دور مهم في هدم purine في بعض الأنواع المستسخة للإنسان (62، 63).



في هذا التفاعل جزيئة الأوكسجين تسلك سلوك مستقبل للإلكترون وتعطي  $O_2^{\cdot -}$  حسب التفاعل التالي:

**3.2.3 NADPH oxydase:**

هذا الأنزيم مرتبط بالغشاء البلازمي، يوجد بالخلايا البلعمية أين يقوم بدور أساسي في الرد المناعي ومكافحة العضيات الدقيقة، ويتواجد كذلك في الخلايا الغير بلعمية التي لها دور في تنظيم النمو الخلوي. يعتبر NADPH oxydase مصدر أساسي لإنتاج ROS في الرئتين وذلك في إطار الاستجابة المناعية.



الأنزيم في حالته العادية خامد وينشط مع نشاط الخلية البلعمية الخاضعة لظاهرة تدعى: الالتهاب

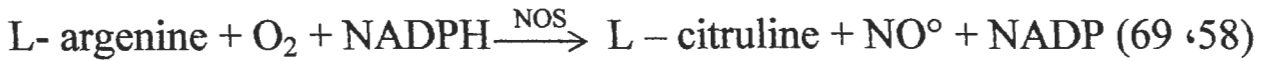
المؤكسد، هذا الإنتاج لـ  $O_2^{\circ-}$  هو الأصل في تركيب الجزيئات كالبيروكسيد الهيدروجين ( $H_2O_2$ ) أو هيبوكلوريت (CLO) الضرورية لتخريب المادة المبتلعة (58).

### 4.2.3. الشبكة الأندوبلازمية الملساء:

تحتوي على إنزيمات محفزة لسلسلة تفاعلات نزع سمية الجزيئات الدهنية المذابة ومواد أفضية سامة أخرى (66، 67) من أهم هذه الأنزيمات: السيتوكروم  $P_{450}$  الذي يؤكسد الدهون الحمضية الغير مشبعة و *xénobiotique* المنتج كذلك لـ ROS (68).

### 5.2.3. NO synthase:

العديد من الخلايا لها القدرة على إنتاج أحادي أكسيد الأزوت ( $NO^{\circ}$ ) انطلاقاً من الأرجينين والأوكسجين في التفاعل المحفز بإنزيم *NO synthase* (NOS) حسب التفاعل التالي:



وهناك شكل ثاني لـ *NO synthase* تحت تأثير السيتوكين والسمية الداخلية، المحررة خلال *d'un sepsis* هذا الشكل يحث على إنتاج كمية كبيرة من NO (70).

### 6.2.3. الأيونات المعدنية:

الأيونات المعدنية الجديرة بالملاحظة مثل الحديد والنحاس هي المحركات الأولى لعملية تشكل الجنور.

حيث تحول  $H_2O_2$  إلى جذر هيدروكسيلي ( $^{\circ}OH$ ) الأكثر سمية وتسرع فوق الأوكسدة الليبية. في الوضعيات الفسيولوجية التركيز الحر للحديد أو النحاس يكون منخفض جزئياً، هذه المعادن تحجز بواسطة بروتينات خاصة ونوع هذا التفاعل لا يتعلق بمكان حدوثه على العكس فان التخريب الخلوي هو ممارسة لتحرير هذه المعادن التي يمكنها التسبب في الجهد المؤكسد (71، 72، 73).

### 7.2.3. البيروكسيزومات:

يعتبر البيروكسيزوم مصدر مهم في الإنتاج الخلوي لـ ROS، لأن هذه العضية تضم عدد من الأنزيمات العامة من  $H_2O_2$  في كل مرة هذه الأخيرة تستعمل كمادة مرجعية بمحفز *peroxysomal* في نهاية عمليات نزع السمية من الكبد والكلية (55).

### 8.2.3. Lipoxygénase وحمض الفول السوداني:

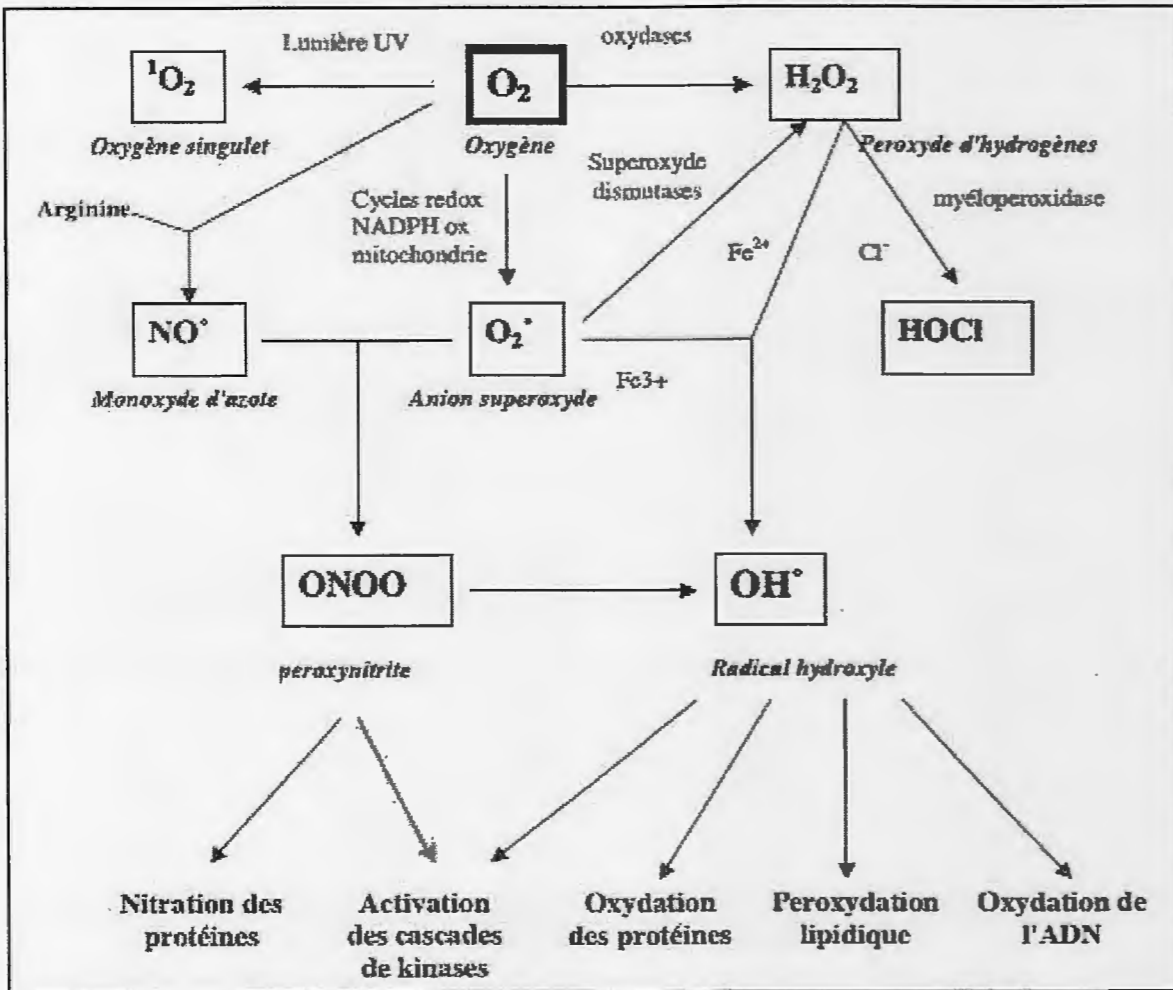
حمض الفول السوداني الصاندر من إماهة الفوسفوليبيدات بـ: فوسفوليبيداز  $A_2$  وهو مادة *lipoxygénase* من أجل تركيب *leucotriènes*. هذا التركيب الموضح يلعب سلسلة أكسدة التي تحفز إنتاج ROS الذي يلعب دور مهم في إطار بداية الرد الالتهابي الرئوي (63).

9.2.3. الميثوكوندري:

الغشاء الداخلي للميثوكوندري يحتوي على سلسلة نواقل للإلكترونات، حوالي 3%  $O_2$  يحدث تفاعل إرجاع (أحادي التكافؤ) يؤدي لتشكل  $O_2^{\cdot-}$  خلال مرور الشكل semiquinone الى ubiquinone، هذا الإنتاج الجذري يساهم في الهجوم على ADN الميثوكوندري، لأن هذا الأخير خاضع لتدفق مستمر لـ ROS (46).

10.2.3. النواة:

مثل غشاء الميثوكوندري، الغشاء المحيط بالنواة الخلوية يحتوي كذلك على سلسلة نواقل للإلكترونات، لها دور بقي غير معروف هذه السلسلة يمكن أن تترك للتخلص من بعض أعداد الإلكترونات المختزلة للأوكسجين إلى  $O_2^{\cdot-}$ ، هنا يمكن ملاحظة النتائج الضارة بجوار ADN النووي (46). والشكل (08) يوضح أصل مختلف الجذور الحرة الأوكسجينية.



الشكل 08: أصل مختلف الجذور الحرة الأوكسجينية والأنواع النشطة المؤثرة على العضوية (50)

**4. الأنواع الفعالة لـ ROS:**

الجزور الحرة الرئيسية مشتقة من جزيئة الأوكسجين بإضافات متتالية لإلكترون. تدعى ERO (espèces réactives de l'oxygène) أو ROS (réactives oxygen species) (45). تسمية ROS ليست مطلقة حيث تتضمن الهيدروكسيل ( $^{\circ}\text{OH}$ ) أحادي أكسيد الآزوت (NO) وكذلك بعض المشتقات الأوكسجينية النشطة الغير جذرية ذات سمية مثل:  $\text{H}_2\text{O}_2$  و  $\text{ONOO}^{\circ}$  (74). جدول III يوضح ROS الرئيسية والمقارنة بين القدرة التأكسدية لها (58)

**الجدول III: الأنواع الرئيسية لـ ROS والمقارنة بين القدرة التأكسدية لها.**

Anion superoxyde	$\text{O}^{\circ}_2$
Radical hydroxyle	$^{\circ}\text{OH}$
Radical hydroxyde	$\text{HOO}^{\circ}$
Radical peroxyde	$\text{ROO}^{\circ}$
Radical alkoxyde	$\text{RO}^{\circ}$
Peroxyde d'hydrogène	$\text{H}_2\text{O}_2$
Radical oxyde nitrique	$\text{NO}^{\circ}$
Peroxonitrite	$\text{ONOO}^{\circ}$
Hypochlorite	$\text{CLO}$
القدرة التأكسدية: $^{\circ}\text{OH} > \text{RO}^{\circ} > \text{HOO}^{\circ} > \text{ROO}^{\circ} > \text{NO}^{\circ}$	

**5. أضرار الأوكسدة (ROS):**

ظواهر تشكل الجزور الحرة نافعة في الوظائف العضوية، فتحول المركبات الخلوية والبنية النسيجية تحدث عندما ترتفع شدة هذه الظواهر. كل الأنسجة وكل مركباتها يمكنها أن تصاب: الدهون، البروتينات الغلوسيدات وADN (75، 76).

**1.5. التأثير على الليبيدات:**

تفاعل أكسدة الليبيدات يحدث أثناء تشكيل المركبات الطيارة ذات الرائحة الكريهة. هذا التفاعل يمكنه الحدوث كذلك عند العناصر المحتوية على أقل من 1% من الليبيدات وتميز فيه ثلاث تفاعلات:

- التفاعل الأولي المتعلق بالأحماض الدهنية غير المشبعة الذي يؤدي لتشكيل الجزور الحرة والبيروكسيد الليبيدي.
- تفاعل تكاثري الذي يضم مرحلة أكسدة الليبيدات غير المشبعة بغاز الأوكسجين، وتميز بتجمع البيروكسيد الليبيدي المهم لظهور الجزور الحرة.

-التفاعل النهائي من خلال مشاركة بعض الجزور الحرة لإعطاء معقدات غير جذرية مختلفة. (15)

تفاعل ما فوق الأكسدة الليبيدية تحرض على تغير ميوعة ونفاذية الغشاء (77).

### 2.5. التأثير على البروتينات:

الجزور الحرة محمولة على السلسلة الجانبية لبعض الأحماض الأمينية مثل: des cyseine thiol ويعتبر Glutamine synthetase البروتين الأكثر حساسية للأكسدة، كذلك الحال بالنسبة للكولاجين. وتفاعل أكسدة البروتينات يكون بتأثير الكاتيونات المعدنية مثل: النحاس ( $Cu^{+2}$ ) والحديد  $Fe^{+2}$  التي يمكن تصنيفها لمجموعتين:

- المحطمة للروابط الببتيدية ومغير للسلسلة البروتينية.

- المتغيرة بواسطة إضافة المواد الناتجة عن فوق الأكسدة الليبيدية.

حيث يتشكل جسر ثنائي الكبريت الذي يغير بنية البروتينات ويضر بنشاطها البيولوجي (45، 78).

### 3.5. التأثير على ADN:

الجزور الهيدروكسيلية تقوم بتأثير مباشر على ADN وتأكسد بعض القواعد مثل: الغوانين الذي يتحول إلى: (45) 8-hydroxy désoxyguanosine لكن الجهد المؤكسد يمكنه كذلك مهاجمة الروابط بين القاعدة ودي أوكسي ريبوز désoxyribose مما يخلق موضع غير قاعدي، أو مهاجمة السكر نفسه الذي يخلق قطع في السلسلة البسيطة (50).

كذلك الإجهاد التأكسدي وسيلة تحريض تمنع جينات الدورة الخلوية عن التعبير ويزيد في فترة المرحلة البينية  $G_1$ ، وخلال هذا التوقف الخلية تتحقق من مادتها الوراثية مع احتمال دخولها في الموت. فالإجهاد التأكسدي ينعكس على ADN الميثوكوندرى، خاصة إذا كانت نسبة Glutathion oxydé معتبرة. ما عدا  $H_2O_2$  الذي يمكنه التحريض على هدم  $RNA_r$  الميثوكوندرى (45).

### 4.5. التأثير على السكريات:

السكريات البسيطة أو المعقدة مقاومة لجزور الحرة الأوكسجينية. فالغلوكوز يحتوي Scavenger لـ  $O_2^-$  يعني مركب ملقط للجزر الحر ويعرقل ممارسة هذه التأثيرات السامة على الجزيئات الأخرى (79).

**2.6. الإجهاد والتدخين:**

الجهد المؤكسد عند المدخنين يتبع بارتفاع في الخلايا الالتهابية للبالعات الكبيرة متعددة الأشكال النووية PMNS في الدورة الدموية والرئتين.

تدخين السجارة ينشط هذه الخلايا بالتتابع وذلك في الأسناخ التي تكون تحت نشاط هذا المؤثر الغير مرغوب فيه المحررفي الوسط الخارج خلوي بكميات كبيرة ( $O_2^{\cdot-}$  و  $H_2O_2$ ). أيونات  $O_2^{\cdot-}$  يمكنها تبادل التأثير مع  $NO^{\cdot}$  من أجل إنتاج  $ONOOH$  ذات السمية العالية. غالبا PMNS ينشط تحرير myéloperoxydase الذي يرفع من قدرة التخریب لدى  $H_2O_2$  في تحويله إلى عنصر الكلوري السام (82).

**3.6. الأمراض الروماتيزمية (La polyarthrite rhumatoïde):**

هو مرض التهابي مزمن، متعلق بالأنسجة الغضروفية لبعض المفاصل في حالة المرض نلاحظ نقصان في المواد المضادة للأكسدة مثل: فيتامين E، فيتامين C و glutathion.

في سائل زلال المفاصل نسجل ظهور بروتين مؤكسد ولبيد مؤكسد وبصفة جزئية HDL وتجمع الحديد في زلال المفاصل والدم، وبذلك ارتفاع نشاط myéloperoxydase الذي يعتبر الشاهد على نشاط الكريات البيضاء، كذلك ارتفاع thioredoxine الشاهد على نشاط اللمفاويات بالجهد المؤكسد (45).

**4.6. السكري (diabète):**

الجذور الحرة تثبط إفراز الأنسولين وتتداخل مع مختلف مراحل الربط (إفراز-تحفيز) في الجزر تحفز hyperpolarisation الغشائي بنشاط قنوات البوتاسيوم المتعلقة بـ ATP (83، 84) ببيميكانيكية تظهر ضمنها تأثير على نقص تركيز ATP بدون تغيير في معدل الكالسيوم الداخل خلوي (85)، حيث تثبط النشاط الأيضي للميثوكوندرري بالغلوكوز نفس الشيء بالنسبة لـ HNE-4 الذي ينقص إفراز الأنسولين كاستجابة للغلوكوز (86).

**5.6. العدوى بـ VIH: (السيدا)**

العدوى بـ VIH تعرض على تحرير TNF، وإنتاج الجذور الحرة يكون متبوع بنشاط بعض الجينات وارتفاع التعبير الوراثي لـ VIH. ونلاحظ عند الأفراد ذات الزمر séropositifs نقص في فيتامين E، السيلينيوم الغلوتاتيون التي تتدخل في نقص نشاط Glutathion peroxydase. في مرحلة متقدمة من المرض نسجل ارتفاع فوق الأكسدة الليبية (MDA).

المراقبة لمضاد أكسدة N acétylcysteine تبطئ من التضاعف الحيوي وتمدد فترة بقاء المريض حيا. الجذور الحرة في مجال ضيق تؤثر على تضاعف VIH، بصفة عامة يجب معرفة أن ROS تخل من الرد المناعي وتحت على نقصان التعبير الوراثي للأنترولوكين 2 (45).



**6.6. الأمراض القلبية (Cardiovasculaire):**

في مرحلة متقدمة للمرض نسجل قصور وظيفي للخلايا البطانية مع نقص إنتاج عامل مخفض للتوتر و NO (الذي يراقب تركيز الأوعية).

النحاس يساعد على مستوى البلازما في أكسدة LDL الذي يحتوي على كمية كبيرة من الحموض الدهنية الغير مشبعة (45)، LDL تلعب دور مهم في تطور هذا المرض بعد هجرة مكانها على شكل خلايا بطانية، LDL المؤكسدة يمكنها التجمع في حوض البالعات الكبيرة هناك تصبح عبارة عن خلايا spuneuses تعتبر الأصل في تشكل الطبقات الشحمية التي تعقد المرض وتزيد حدته (87).

**7.6. السرطان (Cancer):**

الجزور الحرة تؤثر على روابط ADN مع تغير التعبير الوراثي لبعض الجينات التي يمكنها أن تساعد على ظهور السرطان. التحول في بعض عوامل النسخ يخل من المراقبة الوراثية للانقسام أو التمايز.

Les adduits متكونة من الجزور الحرة المحرصة لطفرات ADN. وتحول الهيكل المشفر أو المنظم (45).

**8.6. الشيخوخة:**

الشيخوخة ظاهرة بيولوجية تتميز بانخفاض في فعالية الوظائف الفسيولوجية مؤدية إلى الحركية والموت الخلوي. والأكسدة هي المسؤولة عن الشيخوخة فالميتوكوندري هي المصدر الرئيسي للمؤكسدات (88،89).

**7. نظام الدفاع ضد الإجهاد التأكسدي:**

نظام الدفاع ضد الإجهاد التأكسدي خاصة الموجه للحد من تفاعلات الجزور الحرة التي هي في الغالب غير عكوسة.

مضادات الأكسدة يمكن تعريفها ككل المواد التي توجد بتركيز ضعيفة بالمقارنة مع المواد القابلة للتأكسد القادرة على إبطاء أو تثبيط أكسدة هذه المواد (90). تتواجد مضادات الأكسدة في كل أقسام العضوية التي تكون إما داخل خلوية غشائية أو خارج خلوية (91).

**1.7. مضادات الأكسدة الإنزيمية:**

مضادات الأكسدة الأنزيمية تعتبر كخط دفاع أولي للعضوية ضد ROS (92).

**1.1.7 : Superoxyde dismutase(SOD)**

هذا الإنزيم محفز لعملية تحويل  $O_2^{\circ}$  إلى  $H_2O_2$ ، توجد SOD تحت ثلاثة أشكال مختلفة المتمركز الخلوي بمرافقتها المعدنية:

- الشكل Cytosolique والنووي المرتبطة بأيونات النحاس والزنك (CU/ZN-SOD).
- الشكل الميتوكوندري المرتبط بالمنغنيز (Mn -SOD).
- الشكل خارج خلوي (SODec) (93، 94). الإنزيم له القدرة للقضاء على أيونات  $O_2^{\circ}$  بواسطة

تفاعل dismutation يتمثل دوره في الميتوكوندري في تحويل  $O_2^{\ominus}$  إلى  $H_2O_2$  كثير النشاط (95).

### 2.1.7. Catalase:

التمركز الرئيسي له يكون في البيروكسيزوم ويتواجد في أعداد كبيرة من الأنسجة لكن بصفة جزئية يسود في الكبد والكريات الحمراء (96)، هذا الأنزيم يحول جزيئتين من  $H_2O_2$  إلى الماء والأكسجين التي تعتبر مركبات مستقرة.



### 3.1.7. Peroxyredoxine (Prx):

أو thioredoxine هي بروتينات تملك نشاط مؤكسد مرجع يقدر عددها بـ 6 عند الثدييات وتتجمع في السيتوزول، الميتوكوندري، البيروكسيزوم (97). هذه البروتينات تلعب دور الحماية ضد الجهد المؤكسد من خصائصها اقتناص الجذور الحرة. معطيات البيوكيمياء توصلت أن thioredoxine يختزل بروتينات clefs من أجل التطور، الانقسام الخلوي أو الاستجابة للجهد المؤكسد (98).

### 4.1.7. Glutaion peroxydase (GP<sub>x</sub>) et reductase (Gr):

GP<sub>x</sub> يتفاعل متحدا مع SOD لأن دوره يتمثل في تسريع تفكيك  $H_2O_2$  إلى  $H_2O$  و  $O_2$  وخلال هذا التفاعل (dismutation) جزيئتين من glutathion المختزل (GSH) تؤكسد إلى glutathion ثنائي الكبريت (GSSG) (96،99) والتفاعل المماثل يسمح باختزال: الهيدروبيروكسيد الليبيدي ROOH. الموقع الفعال للإنزيم يحتوي على ذرة السيليسيوم. والأنزيم يتواجد في السيتوبلازم والميتوكوندري ونجد تركيزه مهم في الدم: 1mM، في الكريات الحمراء 5uM في البلازما (45).

### 2.7. مضادات الأكسدة الغير إنزيمية:

مضادات الأكسدة الغير الأنزيمية تكون بمواد مذابة في الدهون أو مذابة في الماء (100).

#### 1.2.7. الفلافونويدات:

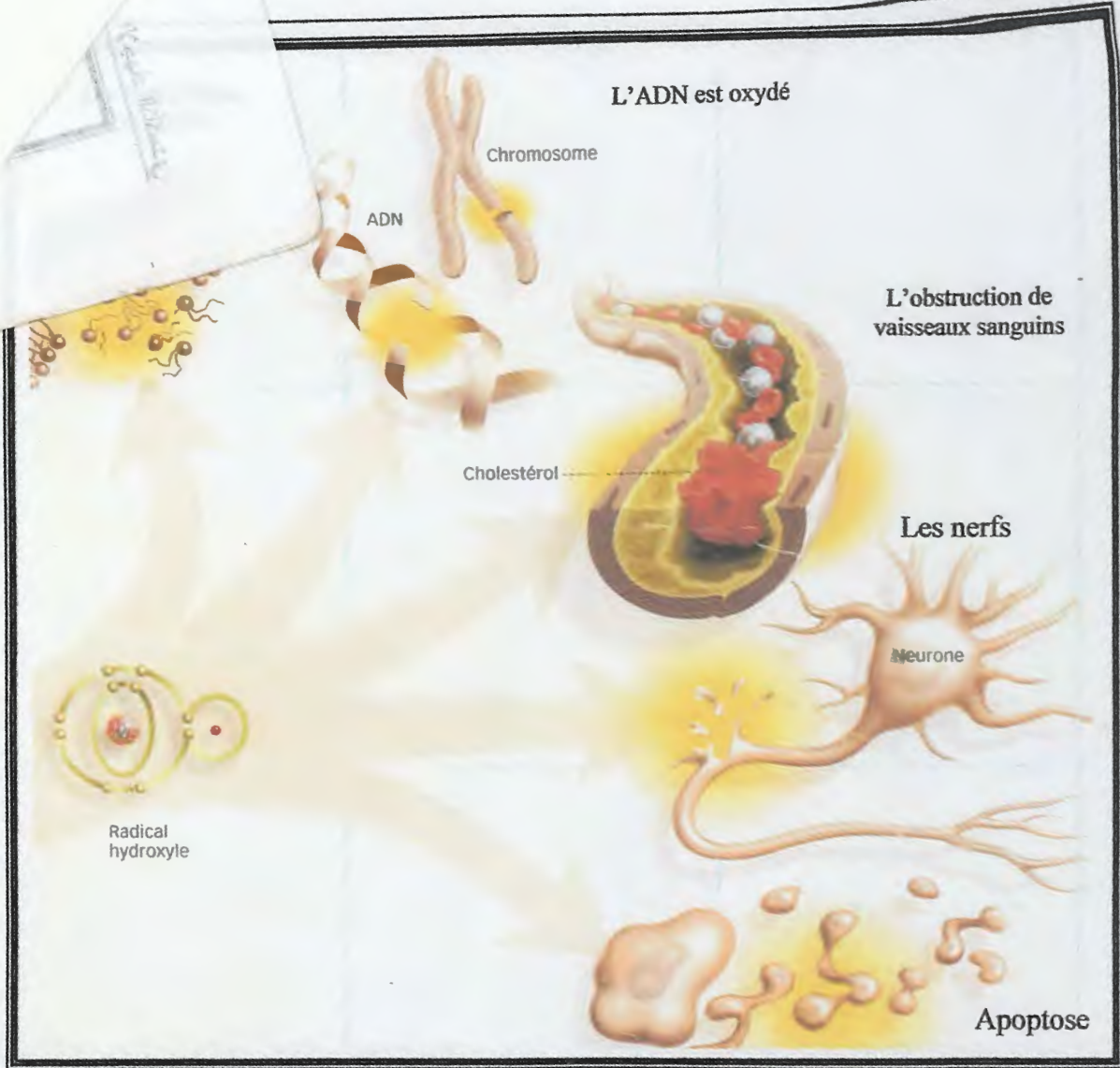
تعتبر الفلافونويدات فح ناجع للجذور الحرة الأكثر prooxydants (101).

#### 2.2.7. فيتامين C و E:

فيتامين E أو tocophérol له القدرة المضادة للأكسدة بصفة جزئية كحامي إزاء الأكسدة الليبيدية، حيث يتفاعل متحدا مع فيتامين A والعناصر الضخمة (45) الجزء النشط من الجزيئة هو الوظيفة الفينولية المرجعة وذلك خلال انطلاق تفاعل مافوق الأكسدة الليبيدية متبوعة بهجوم جذري. حيث يتخلى عن الهيدروجين المتموضع في النواة الفينولية، يختزل كذلك الجذر  $ROO^{\ominus}$  ويتكون بهذا الانحراف المضادة لأكسدة الليبيدات المذابة مؤمنا الحماية (100).

فيتامين C أو حمض ascorbique له دور الحماية في اختزال الأيونات المعدنية، التي لايمكنها إذا الإفلات من تفاعلات Fenton ولها دور في تجديد فيتامين E المؤكسد (45).





الشكل 09: الأضرار الناتجة عن ROS (80)

6. الأمراض المرتبطة بالجهد المؤكسد:

أغلب الأمراض المرتبطة بالجهد المؤكسد تظهر مع تقدم السن، لأن الشيخوخة تنقص من عمل مضادات الأكسدة وتزيد من إنتاج الميتوكوندري للجذور الحرة (81).

1.6. الأمراض العصبية (Neurodégénérative):

▪ في مرض الزهايمر Alzheimer نلاحظ في بعض المناطق المضطربة، ظهور صفائح وألياف عصبية التي تحتوي على مؤشرات تدل على وجود الجذور الحرة مثل: إضافة النترينك للتيروزين المرتبط مع زيادة في إنتاج لـ NO.

▪ في مرض باركينسون parkinson نلاحظ انخفاض glutathion وكذلك تفاعل ما فوق الأكسدة الليبيدية المهمة في المادة السوداء.

ونسجل غالباً تجمع الحديد في العصبون dopaminergique وينضم إليه بروتين. إنتاج ROS في هذا المرض يحدث خلال أيض dopamine، لكن كذلك بإنتاج NO بعد تأثير إنزيم I NOS والالتهاب الناتج عن microglie النشطة (45).

**3.2.7. الكاروتينويدات:**

هي مركبات صباغية متواجدة في الفواكه والخضروات منها B كاروتين وهو المركب الذي يسبق فيتامين A ويملك تأثير مضادة للأكسدة. الكاروتينويدات كفيتامين E تذوب في الدهون وبالتالي تجمع في الأنسجة: كالكاروتين في الجزر، الليكوبين في الطماطم، اللوتين في السبانخ وهي الكاروتينات الأكثر تطرقا في الأبحاث العلمية (101).

**4.2.7. Glutathion (GSH):**

الغلوتاثيون هو ثلاثي ببتيد بسيط L-gamma-glutamyl-L-cystienly-glycine (GSH) يختزل  $H_2O_2$  أو البيروكسيد العضوي بسبب التفاعل المحفز بـ: Glutathion peroxydase (GPX)، ويمكنه كذلك اختزال الجذور المشكلة بالأكسدة لفيتامين C، E، وتخفيض كذلك مستوى تفاعل ما فوق الأكسدة الليبيدية (99، 102).

وهناك مضادات أكسدة أخرى طبيعية (غير إنزيمية): العناصر الضخمة: منها الزنك والسيلينيوم

.ubiquinol et cytochrone c

**8. أهمية ROS:**

الجذور الحرة في البيولوجيا تتركب من أنواع جد خطيرة قابلة لإحداث أضرار وعدد معتبر من الأمراض، إلا أنها أنواع ضرورية للحياة فهي خاضعة لتأثير عدد كبير من الوظائف الفيسيولوجية النافعة. حيث تشارك الجذور الحرة في وظائف بعض الخلايا العصبية وغالبا على الذاكرة أو وظائف بعض الإنزيمات (50).

ويؤمن الجذر الحر أحادي أكسيد الآزوت ( $NO^\circ$ ) الاسترخاء الوعائي للجهاز الدوراني بالتفاعل مع المشتقات الأوكسجينية كجذر البروكسيد ومجاميع الكبريت للأحماض الأمية، والميثالوبروتين الحاملة لمجاميع الحديد. إذ ينتج جذر ( $NO^\circ$ ) عن أيض الحمض الأميني الأرجنين من نوع L بتدخل الإنزيمات البنائية للجذر ( $NO^\circ$ ) بالخلايا الطلائية، ويؤدي العوز فيه إلى ظهور الأمراض الوعائية كارتفاع الضغط الدموي (103).

# الفصل الثالث

علاقة بنية الفلافونويدات

بالفعالية المضادة للأكسدة

**ثالثاً: علاقة بنية الفلافونويدات بالفعالية المضادة للأكسدة:****1. ميكانكية عمل الفلافونويدات:**

تعتبر الفلافونويدات كمضادات أكسدة قادرة على تثبيط عملية تشكيل الجذور الحرة الأوكسجينية وإلغاء أكسدة الجزئيات الضخمة. فالأنواع النشطة للأوكسجين تولد بواسطة البلعميات التي تلعب دور فيسيولوجي مهم ولكن يمكنها إحداث إهاب وخسائر نسيجية. فقد أثبتت الدراسات أن الفلافونويدات تثبط تجدد ROS بواسطة الكريات البيضاء عند الإنسان وفي أول موضع أيون  $O_2^{\circ-}$ .

فالكرستين و الفلافونويدات الأخرى لها مقدرة على تثبيط إنتاج أيون  $O_2^{\circ-}$  وكذلك تحرير  $H_2O_2$  (104)

حسب Halliwell (1996) (105) ميكانكية عمل الفلافونويدات المضادة للأكسدة تشمل:

▪ تثبيط الإنزيمات.

▪ ربط الأيونات المعدنية المسؤولة على إنتاج ROS.

▪ فح للجذور الحرة.

**1.1 تثبيط الإنزيمات:**

في القاعدة العامة ، تعتبر الفلافونويدات في الزراعات المخبرية كمثبطات إنزيمية:

▪ تثبيط الهيستين دي كاربوكسيلاز بـ: naringenine أو quercetol

▪ تثبيط إنزيم hyaluronidase بالفلافون وخاصة بـ: [13] proanthocyanidols

تؤثر الإنزيمات مباشرة في الجهد المؤكسد، ويمكن أن تثبط هذه الإنزيمات بالفلافونويدات وهي:

Xanthine oxydase , lipoxygénases, glutathions transférase, cyclooxygénase و NOS.

كما تثبط إنزيمات kinases ببعض أنواع الفلافونويدات كما في حالة الكرسيتين و myrecitine التي

تثبط phosphoinositide 3-kinase المحمول في المستويات الخلوية. وطريقة التثبيط يمكنها أن

تختلف حسب الفلافونويد والإنزيم المدروس (106).

**1.1.1 تثبيط الفلافونويدات لوظائف الميتوكوندري:**

المعطيات الأكثر حداثة غالبا تدل أن الفلافونويدات يمكنها أن تتدخل بكيفية خاصة على التأثير في

عدة وظائف ميتوكوندرية.

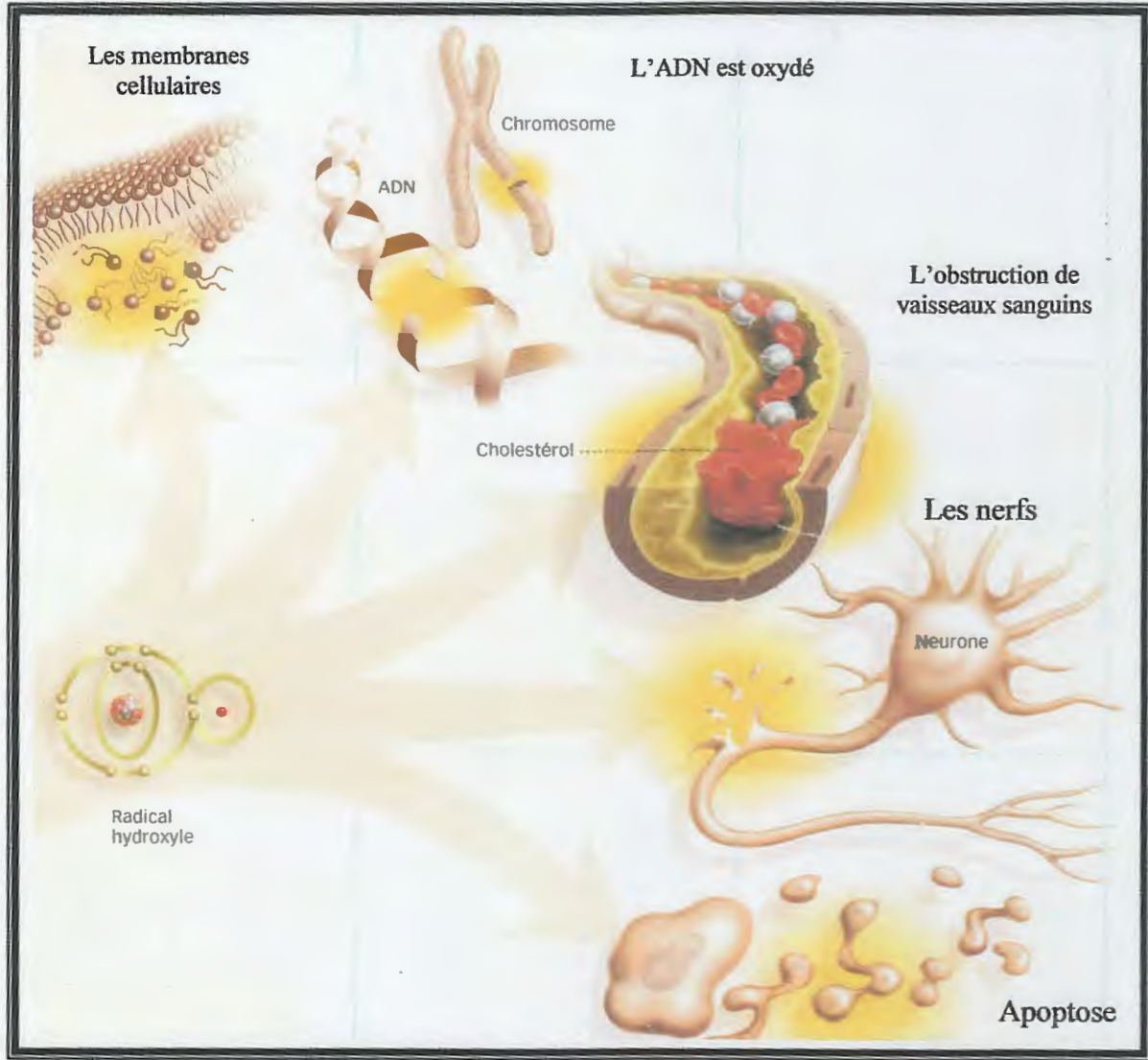
▪ **التأثير على السلسلة الناقلة للإلكترونات:**

تتدخل أول الأمر بتثبيط NADH-oxydase للمعقد I الميتوكوندري، وذلك بالفلافونول، فلافون،

إيزوفلافون هذه المركبات تتفاعل بالتنافس مع مركب ubiquinone. والهدرجة التأكسدية للحلقة B تلعب

هنا دور مهم في الجهد التثبيطي. فالعمل التثبيطي للفلافونويدات يكون غالبا محسوس رغم أنها تكون

بدرجة قليلة على مستوى succino-oxydase للمعقد II. وكذلك الأنتوسياندين له قدرة حدية على تثبيط



الشكل 09: الأضرار الناتجة عن ROS (80)

### 6. الأمراض المرتبطة بالجهد المؤكسد:

أغلب الأمراض المرتبطة بالجهد المؤكسد تظهر مع تقدم السن، لأن الشيخوخة تنقص من عمل مضادات الأكسدة وتزيد من إنتاج الميتوكوندري للجنور الحرة (81).

#### 1.6. الأمراض العصبية (Neurodégénérative):

■ في مرض الزهايمر Alzheimer نلاحظ في بعض المناطق المضطربة، ظهور صفائح وألياف عصبية التي تحتوي على مؤشرات تدل على وجود الجنور الحرة مثل: إضافة النتريك للتيروزين المرتبط مع زيادة في إنتاج لـ NO.

■ في مرض باركينسون parkinson نلاحظ انخفاض glutathion وكذلك تفاعل ما فوق الأكسدة الليبيدية المهمة في المادة السوداء.

ونسجل غالباً تجمع الحديد في العصبون dopaminergique وينضم إليه بروتين. إنتاج ROS في هذا المرض يحدث خلال أيض dopamine، لكن كذلك بإنتاج NO بعد تأثير إنزيم I NOS والالتهاب الناتج عن microglie النشطة (45).

**2.6. الإجهاد والتدخين:**

الجهد المؤكسد عند المدخنين يتبع بارتفاع في الخلايا الالتهابية للبالعات الكبيرة متعددة الأشكال النووية PMNS في الدورة الدموية والرئتين.

تدخين السجارة ينشط هذه الخلايا بالتتابع وذلك في الأسناخ التي تكون تحت نشاط هذا المؤثر الغير مرغوب فيه المحررفي الوسط الخارج خلوي بكميات كبيرة ( $H_2O_2$  و  $O_2^{\cdot-}$ ).  
أيونات  $O_2^{\cdot-}$  يمكنها تبادل التأثير مع  $NO^{\cdot}$  من أجل إنتاج  $ONOOH$  ذات السمية العالية. غالباً PMNS ينشط تحرير myéloperoxydase الذي يرفع من قدرة التخریب لدى  $H_2O_2$  في تحويله إلى عنصر الكلوري السام (82).

**3.6. الأمراض الروماتيزمية (La polyarthrite rhumatoïde):**

هو مرض التهابي مزمن، متعلق بالأنسجة الغضروفية لبعض المفاصل في حالة المرض نلاحظ نقصان في المواد المضادة للأكسدة مثل: فيتامين E، فيتامين C و glutathion.  
في سائل زلال المفاصل نسجل ظهور بروتين مؤكسد وليبد مؤكسد وبصفة جزئية HDL وتجمع الحديد في زلال المفاصل والدم، وبذلك ارتفاع نشاط myéloperoxydase الذي يعتبر الشاهد على نشاط الكريات البيضاء، كذلك ارتفاع thioredoxine الشاهد على نشاط اللمفاويات بالجهد المؤكسد (45).

**4.6. السكري (diabète):**

الجزور الحرة تثبط إفراز الأنسولين وتتداخل مع مختلف مراحل الربط (إفراز-تحفيز) في الجزر تحفز hyperpolarisation الغشائي بنشاط قنوات البوتاسيوم المتعلقة بـ ATP (83، 84) ببيميكانيكية تظهر ضمنها تأثير على نقص تركيز ATP بدون تغيير في معدل الكالسيوم الداخل خلوي (85)، حيث تثبط النشاط الأيضي للميثوكوندري بالغلوكوز نفس الشيء بالنسبة لـ HNE: 4- الذي ينقص إفراز الأنسولين كاستجابة للغلوكوز (86).

**5.6. العدوى بـ VIH: (السيدا)**

العدوى بـ VIH تحرض على تحرير TNF، وإنتاج الجزور الحرة يكون متبوع بنشاط بعض الجينات وارتفاع التعبير الوراثي لـ VIH. ونلاحظ عند الأفراد ذات الزمر séropositifs نقص في فيتامين E، السيلينيوم الغلوتاتيون التي تتدخل في نقص نشاط Glutathion peroxydase. في مرحلة متقدمة من المرض نسجل ارتفاع فوق الأكسدة الليبيدية (MDA).

المراقبة لمضاد أكسدة N acétylcysteine تبطئ من التضاعف الحيوي وتمدد فترة بقاء المريض حيا. الجزور الحرة في مجال ضيق تؤثر على تضاعف VIH، بصفة عامة يجب معرفة أن ROS تخل من الرد المناعي وتحث على نقصان التعبير الوراثي للأنترولوكين 2 (45).



**6.6. الأمراض القلبية (Cardiovasculaire):**

في مرحلة متقدمة للمرض نسجل قصور وظيفي للخلايا البطانية مع نقص إنتاج عامل مخفض للتوتر و NO (الذي يراقب تركيز الأوعية).

النحاس يساعد على مستوى البلازما في أكسدة LDL الذي يحتوي على كمية كبيرة من الحموض الدهنية الغير مشبعة (45)، LDL تلعب دور مهم في تطور هذا المرض بعد هجرة مكانها على شكل خلايا بطانية، LDL المؤكسدة يمكنها التجمع في حضان البالعات الكبيرة هناك تصبح عبارة عن خلايا spuneuses تعتبر الأصل في تشكل الطبقات الشحمية التي تعقد المرض وتزيد حدته (87).

**7.6. السرطان (Cancer):**

الجزور الحرة تؤثر على روابط ADN مع تغير التعبير الوراثي لبعض الجينات التي يمكنها أن تساعد على ظهور السرطان. التحول في بعض عوامل النسخ يخل من المراقبة الوراثية للانقسام أو التمايز.

Les adduits متكونة من الجزور الحرة المحرصة لطفرات ADN. وتحول الهيكل المشفر أو المنظم (45).

**8.6. الشيخوخة:**

الشيخوخة ظاهرة بيولوجية تتميز بانخفاض في فعالية الوظائف الفسيولوجية مؤدية إلى الحركية والموت الخلوي. والأكسدة هي المسؤولة عن الشيخوخة فالميتوكوندري هي المصدر الرئيسي للمؤكسدات (88،89).

**7. نظام الدفاع ضد الإجهاد التأكسدي:**

نظام الدفاع ضد الإجهاد التأكسدي خاصة الموجه للحد من تفاعلات الجزور الحرة التي هي في الغالب غير عكوسة.

مضادات الأكسدة يمكن تعريفها ككل المواد التي توجد بتركيز ضعيفة بالمقارنة مع المواد القابلة للتأكسد القادرة على إبطاء أو تثبيط أكسدة هذه المواد (90). تتواجد مضادات الأكسدة في كل أقسام العضوية التي تكون إما داخل خلوية غشائية أو خارج خلوية (91).

**1.7. مضادات الأكسدة الإنزيمية:**

مضادات الأكسدة الأنزيمية تعتبر كخط دفاع أولي للعضوية ضد ROS (92).

**1.1.7 Superoxyde dismutase(SOD) :**

هذا الإنزيم محفز لعملية تحويل  $O_2^{\circ-}$  إلى  $H_2O_2$ ، توجد SOD تحت ثلاثة أشكال مختلفة التمركز الخلوي بمرافقتها المعدنية:

- الشكل Cytosolique والنووي المرتبطة بأيونات النحاس والزنك (CU/ZN-SOD).
- الشكل الميتوكوندري المرتبط بالمنغنيز (Mn -SOD).
- الشكل خارج خلوي (SODec) (93، 94). الإنزيم له القدرة للقضاء على أيونات  $O_2^{\circ-}$  بواسطة

**3.2.7. الكاروتينويدات:**

هي مركبات صبغية متواجدة في الفواكه والخضروات منها B كاروتين وهو المركب الذي يسبق فيتامين A ويملك تأثير مضادة للأكسدة. الكاروتينويدات كفيتامين E تذوب في الدهون وبالتالي تجمع في الأنسجة: كالكاروتين في الجزر، الليكوبين في الطماطم، اللوتين في السبانخ وهي الكاروتينات الأكثر تطرقاً في الأبحاث العلمية (101).

**4.2.7. Glutathion (GSH):**

الغلوتاثيون هو ثلاثي ببتييد بسيط L-gamma-glutamyl-L-cystienly-glycine (GSH) يختزل  $H_2O_2$  أو البيروكسيد العضوي بسبب التفاعل المحفز بـ: Glutathion peroxydase (GPX)، ويمكنه كذلك اختزال الجذور المشكلة بالأكسدة لفيتامين C، E، وتخفيض كذلك مستوى تفاعل ما فوق الأكسدة الليبيدية (99، 102).

وهناك مضادات أكسدة أخرى طبيعية (غير إنزيمية): العناصر الضخمة: منها الزنك والسيلينيوم ubiquinol et cytochrome c.

**8. أهمية ROS:**

الجذور الحرة في البيولوجيا تتركب من أنواع جد خطيرة قابلة لإحداث أضرار وعدد معتبر من الأمراض، إلا أنها أنواع ضرورية للحياة فهي خاضعة لتأثير عدد كبير من الوظائف الفيسيولوجية النافعة. حيث تشارك الجذور الحرة في وظائف بعض الخلايا العصبية وغالبا على الذاكرة أو وظائف بعض الإنزيمات (50).

ويؤمن الجذر الحر أحادي أكسيد الآزوت ( $NO^\circ$ ) الاسترخاء الوعائي للجهاز الدوراني بالتفاعل مع المشتقات الأوكسجينية كجذر البروكسيد ومجاميع الكبريت للأحماض الآمنية، والميثالوبروتين الحاملة لمجاميع الحديد. إذ ينتج جذر ( $NO^\circ$ ) عن أيض الحمض الأميني الأرجنين من نوع L بتدخل الإنزيمات البنائية للجذر ( $NO^\circ$ ) بالخلايا الطلانية، ويؤدي العوز فيه إلى ظهور الأمراض الوعائية كارتفاع الضغط الدموي (103).



# الفصل الثالث

علاقة بنية الفلافونويدات

بالفعالية المضادة للأكسدة

**ثالثاً: علاقة بنية الفلافونويدات بالفعالية المضادة للأكسدة:****1. ميكانيزم عمل الفلافونويدات:**

تعتبر الفلافونويدات كمضادات أكسدة قادرة على تثبيط عملية تشكيل الجذور الحرة الأوكسجينية وإلغاء أكسدة الجزيئات الضخمة. فالأنواع النشطة للأوكسجين تولد بواسطة البلعميات التي تلعب دور فيسيولوجي مهم ولكن يمكنها إحداث إلهاب وخسائر نسيجية. فقد أثبتت الدراسات أن الفلافونويدات تثبط تجدد ROS بواسطة الكريات البيضاء عند الإنسان وفي أول موضع أيون  $O_2^-$ .

فالكرستين و الفلافونويدات الأخرى لها مقدرة على تثبيط إنتاج أيون  $O_2^-$  وكذلك تحرير  $H_2O_2$  (104)

حسب Halliwell (1996) (105) ميكانيزم عمل الفلافونويدات المضادة للأكسدة تشمل:

- تثبيط الإنزيمات.
- ربط الأيونات المعدنية المسؤولة على إنتاج ROS.
- فسخ للجذور الحرة.

**1.1 تثبيط الإنزيمات:**

في القاعدة العامة ، تعتبر الفلافونويدات في الزراعات المخبرية كمثبطات إنزيمية:

- تثبيط الهيستدين دي كاربوكسيلاز بـ: naringènine أو quercètol
  - تثبيط إنزيم hyaluronidase بالفلافون وخاصة بـ: proanthocyanidols [13]
- تؤثر الإنزيمات مباشرة في الجهد المؤكسد، ويمكن أن تثبط هذه الإنزيمات بالفلافونويدات وهي: Xanthine oxydase , lipoxygénases, glutathions transférase, cyclooxygénase و NOS. كما تثبط إنزيمات kinases ببعض أنواع الفلافونويدات كما في حالة الكرسيتين و myrécitine التي تثبط phosphoinositide 3-kinase المحمول في المستويات الخلوية. وطريقة التثبيط يمكنها أن تختلف حسب الفلافونويد والإنزيم المدروس (106).

**1.1.1 تثبيط الفلافونويدات لوظائف الميتوكوندري:**

المعطيات الأكثر حداثة غالبا تدل أن الفلافونويدات يمكنها أن تتدخل بكيفية خاصة على التأثير في عدة وظائف ميتوكوندرية.

**▪ التأثير على السلسلة الناقلية للإلكترونات:**

تتدخل أول الأمر بتثبيط NADH-oxydase للمعقد I الميتوكوندري، وذلك بالفلافونول، فلافون، إيزوفلافون هذه المركبات تتفاعل بالتنافس مع مركب ubiquinone. والهدرجة التأكسدية للحلقة B تلعب هنا دور مهم في الجهد التثبيطي. فالعمل التثبيطي للفلافونويدات يكون غالبا محسوس رغم أنها تكون بدرجة قليلة على مستوى succino-oxydase للمعقد II. وكذلك الأنتوسياندين له قدرة حدية على تثبيط

تفاعل dismutation يتمثل دوره في الميتوكوندري في تحويل  $O_2^{\cdot-}$  إلى  $H_2O_2$  كثير النشاط (95).

### **:Catalase .2.1.7**

التمركز الرئيسي له يكون في البيروكسيزوم ويتواجد في أعداد كبيرة من الأنسجة لكن بصفة جزئية يسود في الكبد والكريات الحمراء (96)، هذا الأنزيم يحول جزيئين من  $H_2O_2$  إلى الماء والأكسجين التي تعتبر مركبات مستقرة.



### **:Peroxyredoxine (Prx) .3.1.7**

أو thioredoxine هي بروتينات تملك نشاط مؤكسد مرجع يقدر عددها بـ 6 عند الثدييات وتتجمع في السيتوزول، الميتوكوندري، البيروكسيزوم (97). هذه البروتينات تلعب دور الحماية ضد الجهد المؤكسد من خصائصها اقتناص الجذور الحرة. معطيات البيوكيمياء توصلت أن thioredoxine يختزل بروتينات clefs من أجل التطور، الانقسام الخلوي أو الاستجابة للجهد المؤكسد (98).

### **:Glutaion peroxydase (GPx) et reductase (Gr) .4.1.7**

GPx يتفاعل متحدا مع SOD لأن دوره يتمثل في تسريع تفكيك  $H_2O_2$  إلى  $H_2O$  و  $O_2$  وخلال هذا التفاعل (dismutation) جزيئين من glutathion المختزل (GSH) تؤكسد إلى glutathion ثنائي الكبريت (GSSG) (96،99) والتفاعل المماثل يسمح باختزال: الهيدروبيروكسيد الليبيدي ROOH. الموقع الفعال للإنزيم يحتوي على ذرة السيليسيوم. والأنزيم يتواجد في السيتوبلازم والميتوكوندري ونجد تركيزه مهم في الدم: 1mM، في الكريات الحمراء 5uM في البلازما (45).

### **:2.7. مضادات الأكسدة الغير إنزيمية:**

مضادات الأكسدة الغير الأنزيمية تكون بمواد مذابة في الدهون أو مذابة في الماء (100).

#### **:1.2.7. الفلافونويدات:**

تعتبر الفلافونويدات فح ناجع للجذور الحرة الأكثر prooxydants (101).

#### **:2.2.7. فيتامين C و E:**

فيتامين E أو tocophérol له القدرة المضادة للأكسدة بصفة جزئية كحامي إزاء الأكسدة الليبيدية، حيث يتفاعل متحدا مع فيتامين A والعناصر الضخمة (45) الجزء النشط من الجزيئة هو الوظيفة الفينولية المرجعة وذلك خلال انطلاق تفاعل مافوق الأكسدة الليبيدية متبوعة بهجوم جذري. حيث يتخلى عن الهيدروجين المتموضع في النواة الفينولية، يختزل كذلك الجذر  $ROO^{\cdot}$  ويتكون بهذا الانحراف المضادة لأكسدة الليبيدات المذابة مؤمنا الحماية (100).

فيتامين C أو حمض ascorbique له دور الحماية في اختزال الأيونات المعدنية، التي لايمكنها إذا الإفلات من تفاعلات Fenton ولها دور في تجديد فيتامين E المؤكسد (45).

المعقد . إذا الكرسيتين، الفلافون، الجينيسيتين هي أكثر نجاعة على المعقد I، أما الشالكون والبيوتين فتوجد بها وبتلقائية قدرة مثبطة مرتفعة إزاء المعقدين.

### ▪ التأثير على إنتاج ROS:

تشارك الفلافونويدات في تنظيم حالة الأكسدة الإرجاعية داخل الميتوكوندري وحماية البنية الليبيدية ضد ما فوق الأكسدة الليبيدية. فجهدها المضاد للأكسدة متعلق حينئذ ببنيتهما وبتجمعها في المناطق المستهدفة للميتوكوندري: الحشوة أو الأغشية وإلى جانب هذا التأثير المباشر تتدخل الفلافونويدات غالباً في تعبير الجينات المشفرة لبعض superoxide-dismutase الميتوكوندري (30).

### 2.1. ربط الأيونات المعدنية:

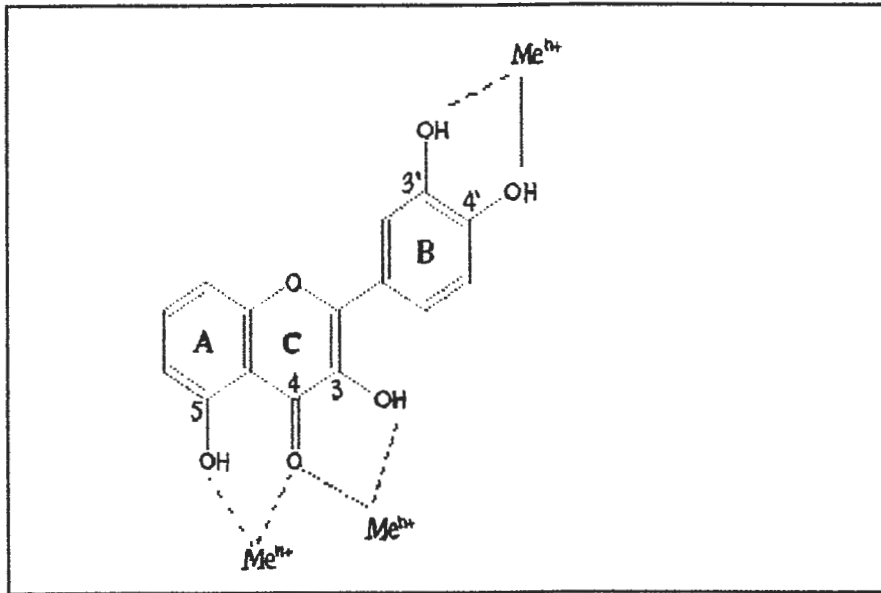
إن الأيونات المعدنية المتواجدة في أعضائنا مثل: الحديد والنحاس يمكنها أن تكون مصدراً لإنتاج الجذور الهيدروكسيلية الجد نشطة وذلك انطلاقاً من النوع الأقل نشاطاً  $H_2O_2$  حسب تفاعل fenton.



تعرف الفلافونويدات بقدرتها على ربط المعقدات المستقرة مع الأيونات المعدنية وحينئذ لها قدرة تثبيط تفاعل Fenton وكذلك عرقلة إنتاج ROS (109).

إن تعتبر الفلافونويدات كرابط جيد لهذه الأيونات المعدنية، ويمكن تلخيص المواقع الرئيسية لربط الأيونات المعدنية في (الشكل -10-)

(i) نواة catechol على الحلقة B، (ii) مجموعات 3-hydroxyle و 4-oxo للحلقة C، والـ (iii) مجموعات 4-oxo و 5-hydroxyle بين الحلقة A و C (74).



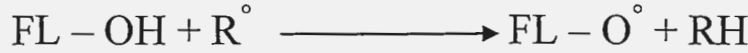
الشكل 10: الفلافونويدات ومواقعها المقترحة لربط الأيونات المعدنية  $(Me^{n+})$  (74)

**3.1. فسخ الجذور الحرة:**

من خلال تداخل الفلافونويدات مع عدة جذور المستخدمة في عدة دراسات تم تحديد العناصر الرئيسية للنشاط المضاد للأكسدة. وذلك بسبب جهدها المؤكسد الضعيف (110).

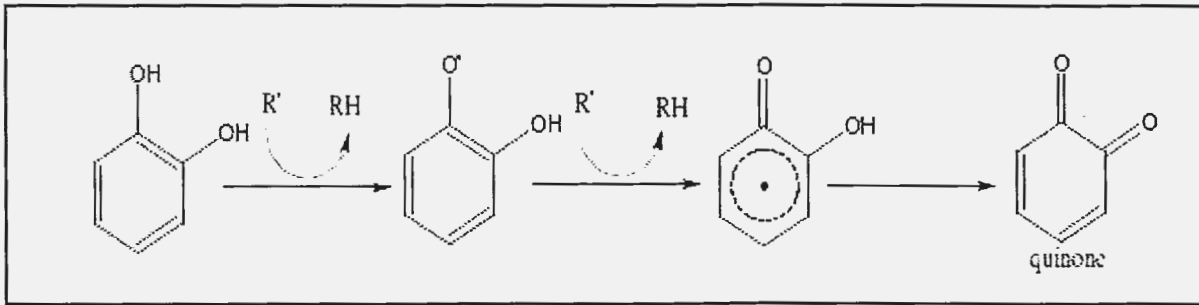
الفلافونويدات ذات ناقلية حرارية قادرة على التقليل من الجذور المؤكسدة مثل:  $O_2^{\cdot-}$  و  $ROO^{\cdot}$  وذلك بنقل الهيدروجين،  $R^{\cdot}$  الموجود في الجذر المؤكسد.

أثبتت عدة دراسات العلاقة بين بنية الفلافونويدات وقدرتها على اقتناص ROS.



الجذر  $(FL-O^{\cdot})$  يمكنه التفاعل مع جذور أخرى من أجل تشكيل بنية الكينون المستقر

(الشكل -11-) هذا التفاعل مسؤول عن التأثير peroxylant للفلافونويدات. (74)



الشكل 11: فسخ الجذور الحرة بواسطة الفلافونويدات (74).

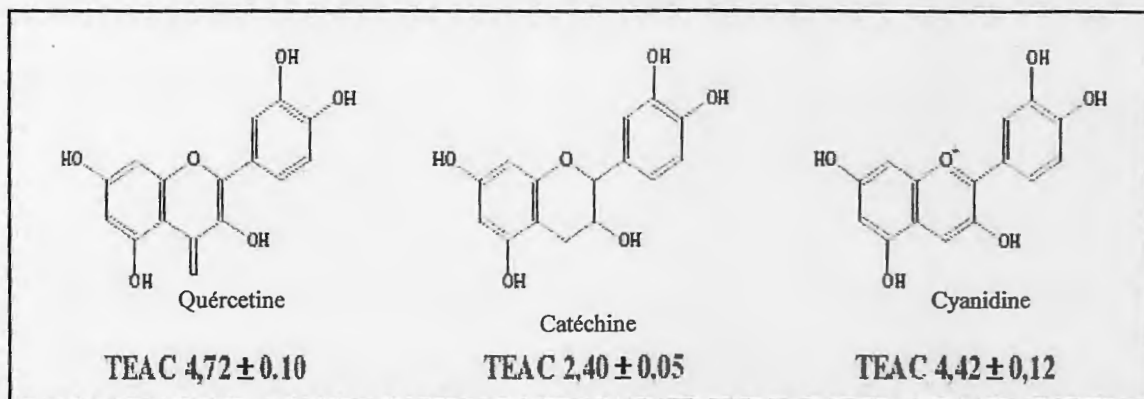
**1.3.1. بنية الفلافونويدات المضادة للأكسدة:**

تملك الفلافونويدات بنية كيميائية عطرية تسمح بتغيير موقع الإلكترونات إذا استقرار في أشكالها الجذرية ولهذا فالخصائص المضادة للأكسدة عند الفلافونويدات هي غالباً مرتبطة مع جهدها المضاد للجذور (111، 112).

فالدراسات أثبتت أن نشاط الفلافونويدات في اقتناص الجذور الحرة متعلق أساساً ببنيته.

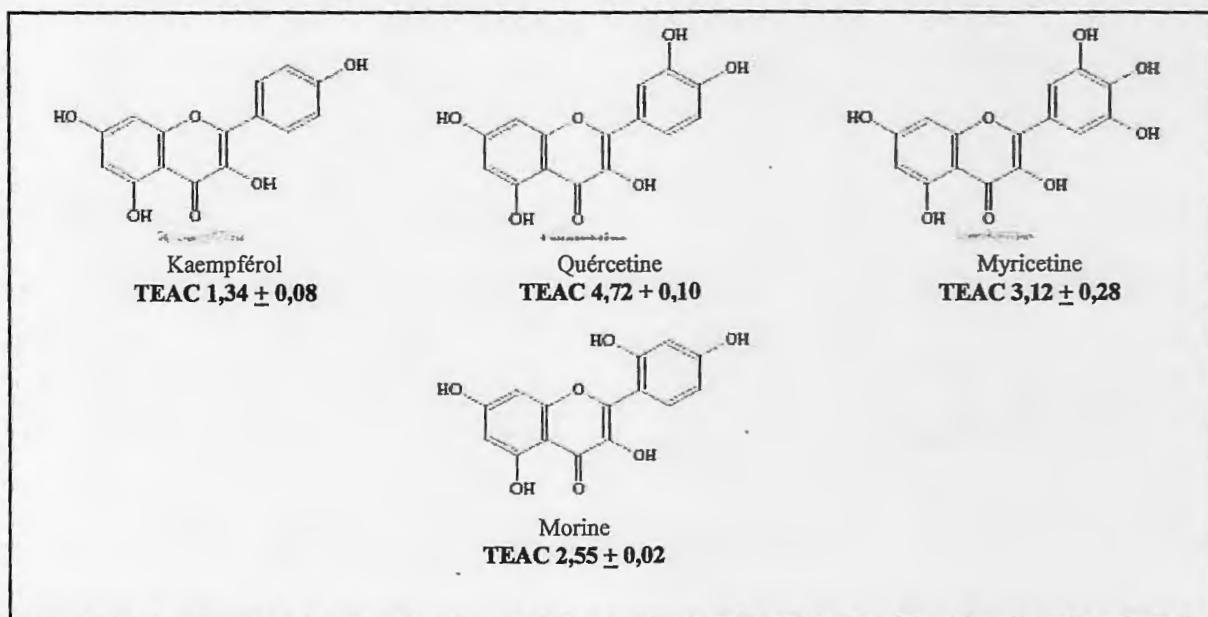
وحسب Rice-ENans (113) فبمقارنة ثلاثة مركبات فلافونويدية لها 5 مجموعات هيدروكسيلية وفي نفس الموضع: quercetin و catéchine و cyanidine (الشكل -12-) وجد أن نشاط الكرسيتين أكبر بمرتين من نشاط الكاتشيين، وهذا راجع لكون الكرسيتين يملك رابطة مزدوجة C2-C3 ووظيفة 4-OXO.

أما السيانيدين فله تقريبا نفس نشاط الكرسيتين المضاد للأكسدة، وهذه النتائج تدل على أهمية وجود الحلقة C الغير مشبعة التي تسمح بتغيير موقع الإلكترونات (113).



### الشكل 12: مقارنة للنشاط المضاد للأكسدة لثلاث مركبات فلافونويدية (113)

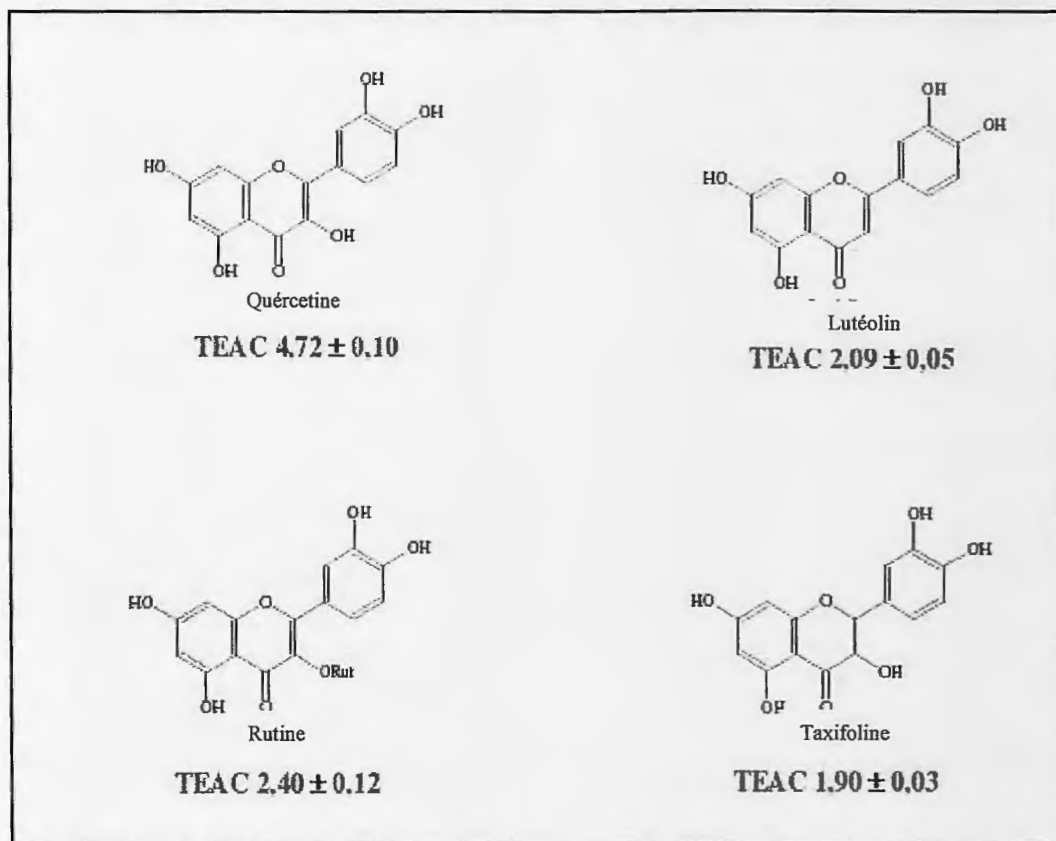
▪ Morine له مجموعتين من الهيدروكسيل في *meta*، وKaempférol له مجموعة هيدروكسيل واحدة. والمركبين يكونان أقل نشاطا من الكرسيتين (له مجموعتين *ortho* OH) (الشكل-13) وهذه النتائج تبين أهمية البنية *ortho-diphénolique* للحلقة B. ووجود مجموعة ثالثة من OH على الحلقة (Myricetine) ينقص بنسبة قليلة من النشاط المضاد للأكسدة.



### الشكل 13: قيم TEAC تبين أهمية مجموعة *catéchol* على مستوى الحلقة B للنشاط المضاد للأكسدة (113)

▪ جلكزة المجموعة 3-OH للكرستين (حالة الروتين) أو حذفها (حالة الليتولين) تنقص من النشاط المضاد للأكسدة، وهذا ما يبين أهمية المجموعة 3-OH في الترتيب مع الرابطة المزدوجة  $C_2-C_3$  المجاورة للوظيفة 4-oxo.

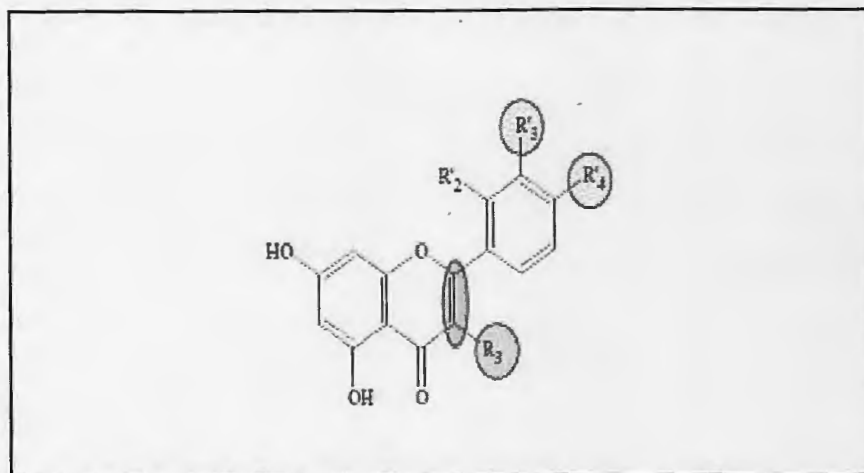
وبمقارنة نشاط الكرسيتين مع Taxifoline، فنشاط هذا الأخير أقل بمرتين من نشاط الكرسيتين المضاد للأكسدة (الشكل 14) (113).



الشكل 14: قيم TEAC المبينة لأهمية 3-OH في الترتيب مع الرابطة المزدوجة C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> (113)

وتوصلت الملتهقيات العلمية أن المركبات الأكثر نشاطا هي التي لها الثلاث مميزات التالية:

- البنية ortho-dihydroxy على الحلقة B (مجموعة catéchol) التي تؤمن الإستقرار للجذر flavonoxy وتشارك في تغيير موقع الإلكترونات.
- الرابطة المزدوجة C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> في الحلقة C. مرتبطة مع الوظيفة 4-oxo.
- وجود مجموعة OH في الموقع (3) في الحلقة C (الشكل 15).



الشكل 15: العناصر الرئيسية للنشاط المضاد للأكسدة للفلافونويدات (74).

وأخيرا فالكرستين يملك كل الخصائص السابقة الذكر وهو المركب الأكثر نشاطا في عائلة الفلافونويدات.

**2. الفلافونويدات وتأثيرها المضاد للأكسدة:****1.2. التأثير المضاد للالتهاب والحساسية:**

تشارك خلايا الماستوسيت في تفاعلات الحساسية والالتهاب من خلال إفراز وسائط التهابية كالهستامين والسيبتوكين.

تؤثر الفلافونويدات على إفراز الهستامين والوسائط الالتهابية وكذلك على ميكانيكية عمل هذه الخلايا.

وفي دراسة تأثيرها: قورن بين تأثير ستة فلافونويدات (rutine, quercétine, myricetine kaempférol, fisetine, astragaline) على التفاعلات الالتهابية المحرصة بخلايا الماستوسيت.

فأثبتت قدرة astragaline على تثبيط إفراز مادة الهستامين، وقدرة الفلافونويدات الخمسة الأخرى على تثبيط ارتفاع معدل الكالسيوم الداخل خلوي (114) وتأثير الفلافونويدات المضاد للالتهاب في بادئ الأمر يرجع لتثبيط الإنزيمات المؤثرة في تخليق prostaglandine (30) فالعديد من الفلافونويدات لها قدرة مثبطة 5-lipoxygénase إذا تثبيط إنتاج الوسيط الالتهابي leucotrienes. كما تثبط cyclooxygénase وتمنع تراكم الصفائح الدموية، هذه الخصائص المثبتة مخبريا تسمح بالشرح الجزئي للنشاط المضاد للالتهاب والمضاد للحساسية (13).

**2.2. التأثير المضاد للأمراض القلبية:**

إن أكسدة LDL بواسطة البالعات الكبيرة تؤدي لتجمع الكوليسترول والليبيدات الأخرى على جدران الشرايين، هذا ما يخلق سمك يسبب انسداد الأوعية ويؤدي لموت الأنسجة (30) فهناك علاقة عكسية بين استهلاك الفلافونويدات والموت بأمراض القلب، فاستهلاكها نافع لتثبيط أكسدة LDL.

وحسب أعمال Hertog فإن وجود الفلافونويدات بكميات كبيرة في الغذاء ينقص 68% من خطر الإصابة بالأمراض القلبية بالمقارنة مع الأغذية الفقيرة بهذه المادة (115).

وفي تجارب حول ترابط الفلافونويدات مع التحسن في وظيفة بطانة الأوعية، أثبت أن الفلافونويدات تحسن من وظيفة بطانة الأوعية بعد تناول وجبة غنية بالدهون.

فالوجبة الدهنية تختزل (-12.37%) من وظيفة بطانة الأوعية لكن بعد تناول الفلافونويدات ومكملاتها (anthocyanines, proanthocyanidine) وأحماض فينولية أخرى مشتقة من العنب الأحمر، الريحان، الصنوبر) تختزل (-3.16%) من وظيفة بطانة الأوعية. (116)

**3.2. التأثير المضاد لأمراض السرطان:**

بعض الفلافونويدات (catéchine, épicatéchine...) يمكنها التدخل للحد من الموت المبرمج للخلايا الغير مسرطنة. فتتدخل في اختزال السيبتوكروم C أو تعرقل أكسدته لأنه عاديًا يتجمع في الفراغ بين الغشائين الميتوكوندري، ويشارك في بدأ الموت الخلوي عندما يحرر تحت شكل مؤكسد في السيبتوزول (30).



في دراسة خاصة بقدرة الفلافونويدات والفلافونول على حماية الكبد من مختلف المركبات المسببة للسرطان، فالفلافونول: Myricétine و Quercétine  
والفلافانول: Catéchine و épicatechine

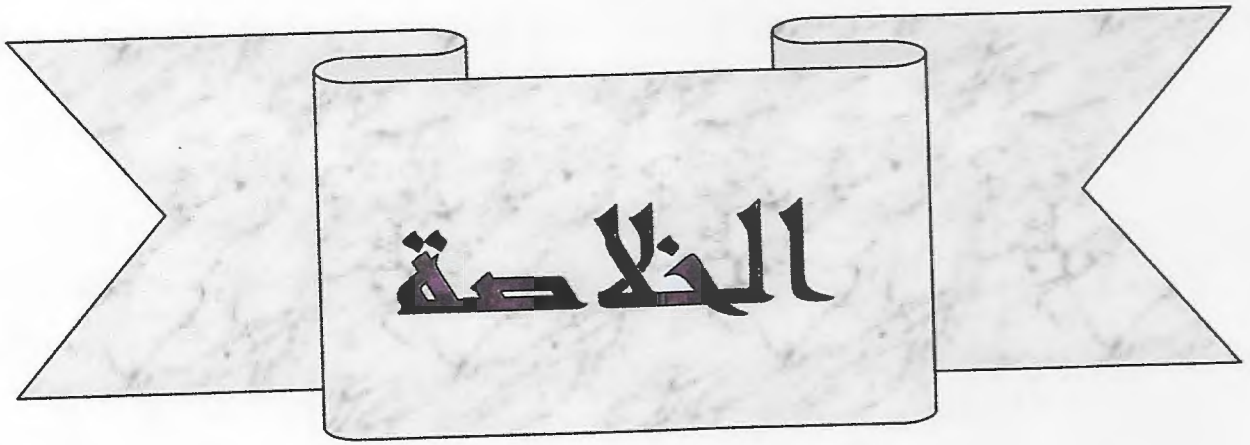
هذه المركبات تنقص من عملية قطع ذراعي ADN ومعدل البيريميدين المؤكسد، وهذه النتائج تبين القدرة على حماية الخلايا الكبدية للإنسان من عمليات قطع أذرع ADN وأكسدها المحرصة بمختلف المركبات المولدة للسرطان (117).

كما أن الفلافونويدات تستطيع التدخل في توقيف مراحل الدورة الخلوية وذلك بإلغاء تركيب Kinase التي تؤمن الانتقال بين مراحل  $G_2$  و M للدورة (30).

#### 4.2. التأثير المضاد للأمراض العصبية:

عدة براهين تدل على أن الالتهاب يلعب دورا مهم في ظهور مرض باركينسون، وحسب تقدير الباحثين فإن: lutéoline يملك قدرة خاصة في التأثير المضاد للالتهاب، وذلك في التقليل من التقاط dopamine بالعصبون، والتقليل كذلك من فقدان الخلايا العصبية في زراعة الخلايا العصبية. (118).





## الخلاصة:

تكوّن الفلافونويدات مجموعة مهمة من متعددات الفينول الطبيعية المتواجدة بصفة كلية في المملكة النباتية، خاصة الفواكه والخضروات، وتنسب لها خاصية تلوين الأزهار والثمار وفي بعض الحالات الأوراق، وتؤمن لها الحماية من الأشعة فوق البنفسجية UV الضارة.

تدوب الفلافونويدات في القواعد القوية لأنها تمتاز بصفة حمضية ضعيفة، وذات تنوع بنيوي هو الأصل في نشاطها المضاد للأكسدة، مضاد للالتهاب، مضاد للسرطنة، مضاد للأمراض القلبية... وكل هذه الأمراض ناتجة عن الإجهاد التأكسدي، فالأكسدة وبصفة خاصة أكسدة الليبيدات غير المشبعة، هي اضطراب رئيسي في وجود الأوكسجين، الذي يمكنه التدخل إما في الخلايا نفسها، وإما من خلال تحضير أو حفظ المواد المستعملة من طرف الإنسان.

حيث تؤدي لتشكّل الجذور الحرة النشطة ومشتقات سامة في الغالب مسببة للسرطان، وبعضها يكون له رائحة أو نوق غير محبب (30) كما أن الجذور الهيدروكسيلية تقوم بتأثير مباشر على ADN والبروتينات (45).

فمضادات الأكسدة هي مركبات طبيعية، عند إضافتها تبطئ الأكسدة وتظهر كمواد مهمة في الحفاظ على نوعية الأغذية الغنية بالليبيدات وحمايتها من الأكسدة، ولها تأثير نافع على صحة الإنسان وذلك في منع تجمع الأشكال النشطة للأوكسجين والتقليل من فعاليتها المؤثرة على تسريع شيخوخة الخلايا (30). فالتأثير البيولوجي للفلافونويدات راجع لخصائصها البنوية المضادة للأكسدة، إما بقدرتها على التقليل من الجذور الحرة أو الحفاظ على المواد.

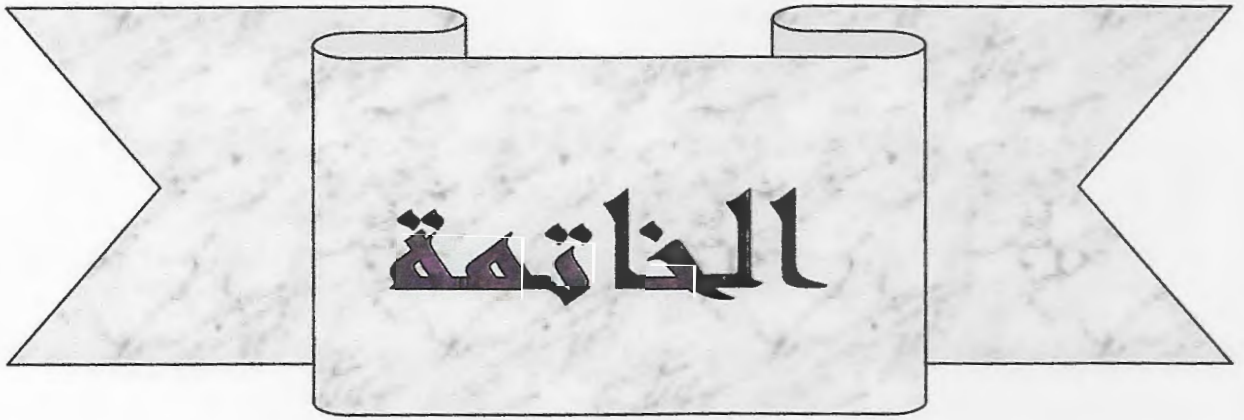
وفي إطار الأبحاث الخاصة بتأثير الفلافونويدات على صحة الأوعية القلبية فإن استهلاك نوعين مختلفين من الذرة، نوع غني بالأنتوسيانين ونوع فقير بهذه المادة من قبل جردان ولمدة 8 أسابيع، تبين أن الامتصاص الدائم للفلافونويدات (الأنتوسيانين) يسمح بالحماية الناجعة للقلب ضد الصدمات القلبية (119). وحول علاقة البنية بالفعالية المضادة للأكسدة أجريت دراسات على نجاعة الأقسام المختلفة للفلافونويدات والأغذية الغنية بها على الأمراض القلبية:

تبين أن استهلاك الشوكولاتة حسب الدراسات يحسن من تمدد الشرايين بطريقة حادة وذلك بـ 3.99%، والضغط الانبساطي حسب 4 دراسات 3.30 mmHg-.

كما أن استهلاك الشاي الأخضر يسمح باختزال LDL (-0.09g/l) حسب 4 دراسات (120). وعن تأثير UVB على خلايا مخاطية العدسة العينية أقيمت بعض الاختبارات للكشف عن تأثير fisétine على حماية الخلايا من الجهد المؤكسد المحرض بـ UVB، تبين أن فلافونويد fisétine يسمح بتثبيط الموت الخلوي المحرض بـ UVB وكذلك تجدد الأنواع الأوكسجينية النشطة (121).

لكن ليست كل الفلافونويدات مستعملة في المجال العلاجي، كما هو الحال بالنسبة néohesperidine dihydrochalcone، المستعمل غالبا في حفظ المواد الغذائية من الأكسدة كمثال:

30 mg /kg بالنسبة للسّمك. 50mg /kg بالنسبة لعصائر الفواكه وجرعات ضعيفة أقل من 5mg /kg كمقوي للنكهة (13).



## الخاتمة:

الفلافونويدات عبارة عن مجموعة مهمة من متعددات الفينول، تختلف عن بعضها البعض في بنيتها الكيميائية، وخصائصها، توجد طبيعياً في الفواكه والخضراوات والأزهار والحبوب كما تعتبر جزءاً من غذاء الإنسان.

وتسعى الأبحاث لتوضيح الخصائص الصيدلانية والبنوية للفلافونويدات ذات النشاط المضاد للأكسدة والقادرة على عرقلة تطور الأورام والأمراض الالتهابية حيث تلعب دوراً مهماً في اقتناص الجذور الأوكسجينية الحرة، ربط الأيونات المعدنية، وكذلك تثبيط الإنزيمات المسؤولة عن تشكيل ROS وبذلك توفر وقاية من مختلف الأمراض الخطيرة الناتجة عن القلق التأكسدي ولهذا فإن الغذاء المتوازن والغني بمضادات الأكسدة خصوصاً الفلافونويدات مهم في المحافظة على عضويتنا والحد من التأثيرات الضارة لـ ROS.

# قائمة المراجع

### أولاً: المراجع باللغة العربية:

- (1) عطية س.، زعقوق م.، 2000. الغذاء والأعشاب وصحة الإنسان، مطابع الأهرام التجارية، فليوب القاهرة، مصر ص: 1.
- (2) إكرام طلعت.، 2006. العلاج بالطب البديل، دار الصائف للنشر والتوزيع، الطبعة الأولى، ص: 96، 97، 123، 124.
- (14) شكري ابراهيم سعد.، 1994. النباتات الزهرية نشأتها تطورها تصنيفها، دار الفكر العربي، ص: 173-171.
- (21) محمد السيد هيكل.، عبد الله عبد الرزاق عمر.، 1993. النباتات الطبية والعطرية، كميأؤها - إنتاجها- فوائدها، منشأ المعارف، الإسكندرية، الطبعة الثانية.
- (27) حسان قبيسي.، 2002. معجم الأعشاب والنباتات الطبية، دار الكتب العلمية، بيروت-لبنان، الطبعة الخامسة، ص: 21.
- (32) هيام رزق.، معصومة علامة.؟. أسرار العلاج بالشاي والحمضيات، دار القلم للطباعة والنشر والتوزيع، حارة حريك، بيروت-لبنان، الطبعة الأولى 1-121-72-9953: ISBN.
- (33) عادل عبد العادل.، 2007. التداوي والعلاج بالشاي الأخضر، دار الحرية للنشر والتوزيع، القاهرة، ص: 7-79.
- (34) موسوعة شرطوية 6، 2008-2009. CD.
- (43) شادي علي الفقيه.، 2005. ألف باء الصحة: الغذاء أفضل دواء، دار نوبليس، بيروت-لبنان، الطبعة الأولى.

### ثانياً: المراجع باللغة الأجنبية:

- (3) Wilhem N., 1998. Botanique générale, editeur de boeck, bruxelles, p :361.
- (4) Gerhard R. , 1993. Métabolisme des végétaux physiologie et biochimie, française, pp : 333-337.
- (5) William G.H. , 2003. physiologie végétale : molécules et métabolisme, éditeur de boeck, Bruxelles, p : 268, 280.
- (6) Murray N., 2008. Biologie végétale structures fonctionnement, écologie et biotechnologies, pearson Education France.p :152, 153.
- (7) Bruneton J. 1993. pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales, Lavoisier Lec et doc, paris. 2<sup>ème</sup> édition. p : 268, 274, 277.
- (8) Karen S., 1998. Vitamines et Minéraux Guide illustré du bien être, Elément Books limite dshafte bury, Dorset.np :85.
- (9) Romain J., Thomas C., Rierre S., Gérard B., 2006. Science des aliments, Lavoisier. np : 145.



- (10) **Jean L., Guignard L., cosson M., Henry. ,1985.**Abrège de phytochimie, Masson, Paris.
- (11) **Parcale S., Man chado V., 2006.**Les polyphénols en agroalimentaire, Lavoisier, np : 277.
- (12) **Melcent R., 2003.**chimie organique hétérocycliques, eds, Epp sciences.
- (13) **Jean B., 1999.**pharmacognosie, phytochimie –plantes médicinales, Editions Technique Documentation, 3<sup>ème</sup> édition. pp : 310- 336.
- (15) **charles A .,Gruy L ., Laurent M., 2008.**Biochimie alimentaire, Dunod. Paris, 6<sup>ème</sup> édition de l'abrégé pp : 69-125.
- (16) **Pierre B. , Stéphane D., Francis D. , Bernard D., Mariette G., Claude L., Martine P., Marc p., 2000.**Alimentation méditerranéenne et santé: Actualités et perspectives, johnlibbey Euratext, Paris.
- (17) **Harbone J.B., 1998.**The flavonoids published in sine, hychapmen et Hall.
- (18) **Raven., Evert., Eichhorn., 2007.**Biologie végétale, De Book et Lancier S.a.2<sup>ème</sup> édition.np30.
- (19) **Forkmann G. , 1992.**structure and biosynthesis of flavonoids 16<sup>ème</sup> assemble du groupe polyphénols, brisbonne.p :16, 9, 27.
- (20) **Riberan –Gayon J.B. , 1968.**les composé phénolique des végétaux, éditeur dunod, Paris.np191.
- (22) **Jean B., 2002.**phytothérapie et donnés de l'évaluation, lavoisier.
- (23) **Kochs G., Gusebach H., Eur j., 1986.** biochimie.
- (24) **léon P., Gabriel P ., 2001.**Guide de thérapeutique, Masson, Paris 2<sup>ème</sup> édition. PP:218-219
- (25) **Elhazemi H., 1995.**Natural product, eds, university of king saud.
- (26) **Moulin M ., 1998.**pharmacologie, eds .Masson, paris.
- (28) **Harbon J.B., 1975.**The flavonoids, eds chopman and hall.
- (29) **Reter H.R.Ray F.E., Susan E.E., 2000.**Biologie Végétale: composition moléculaire des cellules végétales, De Boeck Diffusion s.a, 1<sup>er</sup> édition, chapitre 2.np :32.
- (30) **Jean J.M., Annie F., Christian J.A., 2005.**Les composés phénoliques des végétaux presses polytechniques et universitaires romandes, Lausanne.
- (31) **Abdelghafour M. , 2003.** Radiolyse gamma des flavonoïdes.
- (35) **Thierry S. , 1994.** plantes, molécules et médicament nathan, Paris.np :90.
- (36) **Rodolphe –Edouard. S., Vincent V. S., Murielle., Daniel J., 2004.**Botanique systématique des plantes à fleurs, Lausanne, 3<sup>ème</sup> édition.

- (37) **Paul I., 2001.** Encyclopédie des plantes médicinales, Larousse NUF, ISBN: 2-03-560252-1.
- (38) **Encyclopédie Encarta, 2009.** CD.
- (39) **Chevallier L., Grouzet-segarra C., 2004.** médicament à base des plantes, Masson, Paris, 2<sup>ème</sup> édition.
- (40) **[www.scutellairedubaikal.html](http://www.scutellairedubaikal.html).**
- (41) **Fereidoon S., Marain N., 2004.** phénoliques in food and Nutraceuticales, CRC Press, ISBN: 1-058716 -138 -9.
- (42) **Sultana B., Anwar F., 2008.** Flvonols (Kaempferol, Quercutene, Myricetine) contents of selected fruits, vegetables and medicinal plants, dans food chemistry, vol. 108, n°3, pp: 879 -884.
- (44) **Pincemail J ., Meusisse M. , limet R., Defraigne J., 1999.**Evaluation du stress oxydant :une réalité pour le médecin généraliste vaisseaux, cœur, poumon 4 :148-158.
- (45) **Jacques B., André R. , 2008.**Biochine métabolique, 2<sup>ème</sup> édition, Ellipses Edition Marketing S.A 32 rue Bague 7540 Paris cedex 15.pp :257-258.
- (46) **Delattre G. , Durand G., Jardillier J.C. , 2003.**Biochimie pathologique Aspects moléculaires et cellulaires.Médecine-Sciences Flammarion, France, pp :57-81.
- (47) **pryor W.A., 1986.**oxy-radical and related species their formation, lifetimes, and reaction. An n.Rev physiol, 48:657-667.
- (48) **Aurousseau B., 1999.** Origine des défauts de couleur de carcasses ovines des aliments , 19:515-542.
- (49) **Laight D.W., Carrier M.J., ANGG adress ., 2000.**antioxydants, diabetes and endothelial, function, cardiorase RES, 47, pp:457-464.
- (50) **Favier A ., 2003.** le stress oxydant: intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique l'actualité chimique pp :108-115.
- (51) **Marnett J., 2000.**oxyradicals and DNA damage. carcigenesis, Vol 21(3) , pp:361-370.
- (52) **Cooke M.S., Evans M.D., Dizdaroglu M., Lunec J., 2003.**oxydative DNA damage: mechanisms, Mutation, and disease. Fas Ebj., Vol 17 (10) .pp:1195-1214.
- (53) **Davies M.J., 2003.** Singlet oxygen-mediated damage to protein and its consequences. Biochem Biophys, Res commun, Vol 305(3) .pp:761-770.
- (54) **Faber J.L., kyle M.E., collmanJ..B., 1990.**Mechanisms of cell in jury by activated oxygen.Species.Labinvet., Vol62 (6) pp:670.679.

- (55) **Servais S., 2004.** Altérations métochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'ouze :effets de l'âge et d'une suplémentations en oméga-3. Thèse de doctorat de l'université Claude Bernard de Lyon 1, France. PP : 19-35, 138.
- (56) **Dardik R. , Varon D. , Tamarin I., 2000.** Homo-cysteine and oxidized Lou density lipo protein enhanced platelet adhesion to endothelial cells under flow conditions :distinct mecanismes of thrombogenic modulation. thromb hoemost pp:338-344.
- (57) **Sies H., 1991.** oxidative stress: Introduction in oxidative stress, oxidants and antixidants. H. Sies ed, London academic press.
- (58) **Hatonc., 2008.** Effets des rayonnements ionisants sur la structure et la fonction de cellule épithéliale intestinales. Thèse de doctorat. université Paris VI Pierre et Marie Curie. pp :43-58.
- (59) **Droge W., 2002.** Free radicales in the physiological control of cell function, *physiol. Rev* 82 pp:47-95.
- (60) **Thannic kal V.J., Fanburg B.L., 2000.** Reactive oxygen spices in cell signalling, *Am, J, physiol.* 279 pp:1005 -1028.
- (61) **Freeman B.A., Crapo J.D., 1981.** Hyperoxia increases oxygen radical production in rat lungs and lungs mitochondria *.J.Biol.chem,* 256pp:10986-10992.
- (62) **Hille R., 2005.** Moly bdenum-containing hydroxlases *arch.Biochem Biophys.* 433 (1) pp:16-107.
- (63) **Harrison R., 2002.** structure and fction of xanthine oxidoreductase; where are we now? *Free Radic, Biol, Med* 33(6) pp:774-97.
- (64) **Landler M., Jone H.P., 1988.** Mechanismes of conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxydase in is chemic rat livre and kidney, *AnJ. Physiol,* 254 pp: 753-760.
- (65) **Parrksda A., Williams T.K., Becham J.S., 1988.** conversion of xanthine the hydrogense to oxydase in is chemic rat intestine: a reevaluation. *Amj. Physiol,* 254. pp 768- 774.
- (66) **Freeman B.A., Young S.L., Grapo J.D., 1983.** Liposome mediated augmentation of superoxide dismutase in endothelial cell prevents oxygen in jury. *j.biol chem.* 258 pp: 12534 -12542.
- (67) **Turrens J.F, Freeman B.A., crapo J.D., 1982.** Hypoxiaincreases H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> release by lung mitochondria and microsomes. *Arch Biol biochrem Biophys,* 217pp:411-421.
- (68) **Morel T.,Mermod N.,Barouki R.,1999.** An autoregulation loop controhling cyp 1.A1.gene expression:role of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and NFI. *mol cell boil ,* 19:6832.

- (69) **Xia T.T., Sai Al.,Berka V.,Zweier.J.L., 1998.** superoxyde generation from endothelial nitric-oxide synthase –A  $Ca^{2+}$  / calmodiulim dependant and tetrahydrodispterien regulatory process.J Biol chem, 273 :25804-25808.
- (70) **Halliwell B.,Gytteridge J.M.C.,1984.**oxygen toxicity, oxygen radical, transition metal and deseases.Biochem.214:9-14.
- (71) **Giratti A W., 1998.**lipid hydroperoxyde generation, turnover and effector action in biological system.J.lipid research, 39:1529-1542.
- (72) **Burent S.,1999.** Vue sur les mécanismes de contrôle du cholestérol hépatique suit au stress peroxydatif induit par le fer. Thèse de doctorat. Montréal canada. pp :4-24.
- (73) **Stohs S.,Bagchi D., 1995.**oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. free Radic Biol Med.18(2) ;321-366.
- (74) **Marfak A.,2003.** Radiolyse gamma des flavoides: étude de leur réactivité avec les radicaux issus des alcools: formation des depsides. Thèse de doctorat de l'université de limoges. pp :24-42.
- (75) **Joeschke H., 1995.**Mechanisms of oxidant stress-induced acute tissue in jury.proc.Exp.Biol.Med, 209 :104-111.
- (76) **Menghini R., 1997 .**Iron homeostasis, oxidative stress , and DNA damage . free radic .biol. Med, 23:785-792.
- (77) **Hong j .h., kim M.j., Kwage 0.G., Lee I., Byun B.H ., Lee K.B., Rhee s .j., 2004 .** effects of vitamine E on oxidative stress and membrane fluidity in brian of streptozoto of induced diabetic rat . chinchin Acta , 340:107-115.
- (78) **levéne R.L., 2002 .** cambomyl modified proteins in cellular regulation aging , and disease .free Radic .Biol.Med , 32:790.796.
- (79) **Borel J . P., Randoux A ., Guillery ph., Bellon G ., Moquart F. x ., le pench C. E. L., Monboisse J. C ., 1997 .** Biochimie Dynamique .de Boeck et larcier. Belgique .PP : 23.
- (80) **Benoit H., 2003.** Est-il vrai que l'oxygène attaque les cellules? Science de vie. Vol 164, N<sup>0</sup> 1028, pp :125.
- (81) **Sohal R.S., Mockehr. J ., ORR, W.C ., 2002.** mecanismes of aging: Arappraisal of the oxidative stress hypotheesies, free rad- boil. Med, vol 33 (5) , pp : 575.
- (82) **Rahman et Mac Nee ;1996.**Free Radbiol.med, Vol 21 , 669-681.
- (83) **Krippeit-Drews.p., lang F., Havssinger D., Drens., 1994.** H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced hyperpolarisation of pancreatic B celles pflugers. Arch, Vol 426, pp:552-554.

- (84) **Nakazaku M., Kakeim., Koriyaman., Tanakah., 1995.** in volument of ATP-sensitive Kcahannels in free radical mediated inhibition of insulin section in rat pancreatic beta-celles, diabetes Vol 44, pp:878-833.
- (85) **Kripput –Drewsl., Kramerc., walkers., 1999.**interference of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> with stimulus-secretion coupling mousse pancreatic beta-cells.J.physiol (lond) , 514, pp:471-481.
- (86) **Baynes J.W., 1991.**role of oxidative stress in development of complications in diabetes, vol 40, pp: 405-412.
- (87) **Guheridge J.M., And b.Halliwell., 1990.**The meas wement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems, trnds biochem sci, vol 15, ppm129-135.
- (88) **Delbart c., 2000.**les mitochondries: biologie et incidences physiopathologique edition Tec et Doc, Lenfres-paris-new york.
- (89) **Karpatie G., klassen G .,Klassen G .,Tanser P., 1979.**the effects of patial chronic denervation on foream metabolism.can J Neural sci, 6:105.112.
- (90) **Ré D.B., Nafia I., Nieoullon A., Kerkerian le goff L., Had-Aissouni L., 2005.**stress oxydatif cérébral :les astrocytes sont ils Vulnérables aux faible concentrations intracellulaires de glutamate ? I plication sur la suivie neuronale. annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 24 :502-509
- (91) **Fontaine E., Barnand D., Schwebel C., Levervex., 2002.** Place des Antioxydants dans la nutrition du patient septique .Réanimation , 11 :411-420.
- (92) **Amstad p., Peskin A., Shah G., Mirault M.E., Maret R., Zbinden J., Cerutti p., 1991.**The balance Between CuZn-superioxide dismutase and catalyse affects the sensitisity of mouse epidermol cell to oxidative stress.Biochemistry, 30:9305-9313.
- (93) **Okado Matsumado A., Fridovish J., 2001.** subcellulair distribution of susperoxide dismutase (SOD) in rat liver :Cu, Zn-Sod Mitochondria.J.Biol chen, 276:38388-38393.
- (94) **Sturtz L.A.D., Diekert K., Jensen L.T., Till R., Eulotta V.C., 2001.** Afraction of yearst Cu, Cu- superoxide dismutase and its metallochaperone , CCS, localize to the intermembrane space of mithochondria, Aphysiological role for SOD1 in guarding against mithochondrial oxidative damage.J Biol chem. , 276:3884-3889.
- (95) **Moumen R., Nouvelot A., Duval D., Lechevalier B., Viader F., 1997.** Plasma superoxide dismutase and glutathione lateral scherosis J.neurcel sci ;Vol 151(1) , pp :35-39.
- (96) **Mates J.M., Perez-Gomeez G., 1999.**Nunez de castro.I.Antixidant enzymes and human disease .clin.Biochem.32, pp:595-603.
- (97) **Tamguchi Y ., Taniguchi-Meday Y., Mori K., and yodion J.A., 1996.** Novel promotor sequence un involved in the oxidative stress-induced expression of the aduts T-

- cell len Kemia-derived factor (ADF) himan thioredoxine (Trx) gene Necteic acids Res., .24:2746-2752.
- (98) **Reicheld J, p., Meyer., Khfif M., Bonnard G., Meyer Y., 2005.** At ntbis thomajor Mit.
- (99) **Powers S.K., Lennon S.L., 1999.** Analysis of cellular reponses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *proc nutr soc free*, 58:1025-1033.
- (100) **Laurent C., 2005.** Rôle du stress oxydatif dans le développement des effets cellulaires radio-induits au niveau cutané: application aux irradiations localisées accidentelles. Thèse de doctorat, université de Versailles Saint-Quentin-en-Y Vélignes; pp:32-59.
- (101) **Deceare D., Cuccurull F ., Imbastaro T., Riario –Sforsa G., Digiacomof ., Zuliani G ., Fellin R ., 1998 .**copper / zinc ration and systemic oxidant load : Effect of aging – related degenerative disease free radic boil med , vol 25 (6) P: 676-681.
- (102) **Packer L., Tritschler H .J., Wessel K., 1997.** Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha – lipid acid – pree Radic . Med, 22 :359-378.
- (103) **Sagnounz., Jamussi K., Zeghal M., 1997.** Radicaux libres et antioxidant, physiologie, pathologie humaine et aspects therapeutiques. *Therapie*. 52: 251- 270.
- (104) **Elicoh-Middleten Jn., Chithan k., Theoharis c., 2000.** effect of plant flavonoïds on mammalian cells: implication for inflammation, heart diseases and cancer. *Pharmacology and exiperimental therapeuties*. 4(52): 673-751.
- (105) **Halliwell B., 1996.** oxidative stress, nutrition and health, experimental strategies for optimization of antioxidant intake in humans. *Free radic*, 25 (1): 57-74.
- (106) **Fiorucci S., 2006.** activité biologiques de composes de la famille des flavonoïdes approches par des méthodes de chimie quantique et de dynamique moléculaire thèse de doctorat, Université Niosophia Antipolis ; pp : 12-30.
- (107) **Delattre J., Beaudoux J.L., Bonnef ort-Roussel ort D., 2005.** Radicaux libre et stress osydant, Aspects biologique et patologiques. Tec et Doc Lavoisier, Londre Paris New york.
- (108) **Stryer L., 1947.** *Biochimie*. 4<sup>eme</sup> edition Paris., pp 551-554.
- (109) **Ferrali M., Signorini C., Caciotti B ., Sugherini L., Ciccoli L., Giachetti D ., 1997.** Protection against oxidative damage of erythrocyte.membrance by the flavonoïd quercétine and its relation to iron. Chelating activity- *FEBS Lett.*, 416: 123-129.
- (110) **Jovanonrvic S.V., Steenken S., Tosic., Mayanovic B., Simic M.G., 1994.** flavonoïdes as antioxidants. *J. Am. Chem.. Soc*, 116: 4846-4851.

- (111) **Erben –Russ M., Bors W., Saran M., 1987.** Reaction of lipoic acid peroxyl radicals with phenolic antioxidants: a pulse radiolysis study. *Int.J. Radiat. Biol*; 52: 393-412.
- (112) **Jovanovic S.V., Steeke S., Simic MG., Haray. 1998.** Antioxidant properties of flavonoids: reduction potentials and electron transfer reactions of flavonoid radical. In *Flavonoids in health and disease*, Rice- Evans, C.A; Packer; L; eds Marcel Dekker: New York; pp: 137-162.
- (113) **Rice- Avans C.A., Miller N.J., Paganga G., 1996.** Structure antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic-Biol, Med*, 20 pp: 933-956.
- (114) **Park H.H., Lee S., Son H.Y., Park S.B., Kim M.S., Choi E.J., Singh Ts., Hajh., Lee M.G., Kim J.E., Hyum M., Kwon T.K., Kimya., Kim S.H., 2008.** Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells. *Arch. Pharm Res*; (10): 1303-11.
- (115) **Hertog M.G., Feskens E.J., Hollman P.C., Katan M.B; Komhout D., 1993.** Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet*; 342 (8878): 1007-11.
- (116) **Barringer T.A., Hatcher L., Sasser H.C., 2008.** Potential Benefits on Impairment of Endothelial Function after a High-Fat Meal of Weeks of Flavonoid Supplementation. *Evid Based Complement Alternat Med.* (Epub ahead of print).
- (117) **Delgado M.E., Haza Al., Arranz N., Garcia A., Morales P., 2008.** Dietary polyphenols protect against N-nitrosamines and benzo (a) pyrene- induced DNA damage (strand breaks and oxidized purines/ pyrimidine) in HepG2 human hepatoma cells. *Eur. J Nutr.* [Epub ahead of print].
- (118) **Chen H.Q., Jin ZY., Wang X.J., Xu X.M., Deng L., Zhou J.W., 2008.** Luteolin protects dopaminergic neurons from inflammation- induced injury through inhibition of microglial activation. *Neurosci* (Epub ahead of print).
- (119) **Toufektsian M.C., Lorgey M., Nagy N., Salen P., Donati M.B., Giordano L., Mock HP., Peterek S., Matros A., Petroni K., Pilon R., Rotilio D., Tonelli C., de Leiris., Boucher F., Martin C., 2008.** Chronic dietary intake of plant-derived anthocyanins protects the rat heart against ischemia- reperfusion injury. *J Nutr.*, 138: 747-52.
- (120) **Hooper L., Krom P.A., Rimm E.B., Cohn J.S., Harvey I., Le Cornu K.A., Ryder J.J., Hall W.L., Cassidy A., 2008.** Flavonoids, flavonoid-rich foods, and

cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am.j.clin. Nutr*; 88(1): 38-50.

(121) **Yao K., Zhang L., Zhang Y., Yep., Zhu N., 2008.** The flavonoid, fisetin, inhibits UV radiation-induced oxidative stress and the activation of NF- Kappa B and MAPK signaling in human lens epithelial cells. *Molvis*; 14: 1865-71.





تاريخ المناقشة:	الاسم واللقب: بن بخمة باية
2009/06/13	بوخراشف سهيلة

### عنوان المذكرة: الفلافونويدات وتأثيراتها الحيوية المضادة للأكسدة

#### الملخص:

أثارت الفلافونويدات في الآونة الأخيرة انتباه العديد من الباحثين في مجال المواد الطبيعية الحيوية نظرا لاعتبارها كمصدر للعديد من الأنشطة الوقائية والعلاجية. وفي هذا البحث النظري طرحت أسئلة حول التنوع الحيوي الطبيعي والبنوي للفلافونويدات ودورها الوقائي والعلاجي وفوائدها المضادة للإجهاد التأكسدي، هذا الأخير يحدث عندما تفقد الخلية قدرة المراقبة على التواجد الكثيف للجذور الحرة. فالعديد من الأبحاث تسعى لتوضيح قدرة الفلافونويدات ذات النشاط الحيوي على تقديم فعل مضاد للإجهاد بلعب دور الواجهة ضد الجذور الحرة. وبهذه القدرة تعدل الإنتاج الكثيف للجذور الأوكسجينية أو تقللها على المستوى الخلوي. وأخيرا فالعودة للطبيعية من أجل نظام غذائي غني بالفلافونويدات يسمح بالوقاية من العديد من الأمراض. الكلمات المفتاح: الفلافونويدات، الإجهاد التأكسدي، الجذور الحرة، مضادات الأكسدة.

#### Résumé:

Les flavonoïdes attirent récemment l'attention de nombreux chercheurs dans le domaine de vue de l'esprit vital naturel de la source de bon nombre des activités préventives et thérapeutiques.

Dans cette recherche, des questions théoriques ont été posées concernant la biodiversité du patrimoine naturel et structurel des flavonoïdes et leur rôle préventif et thérapeutique d'anti-stress, celle-ci intervient lorsque la cellule perd sa capacité à maîtriser la forte présence des radicaux libres.

Beaucoup de recherche vise à clarifier la capacité d'activité vitale des flavonoïdes de fournir une contre-réaction au stress donc jouer un rôle de l'interface contre radicaux libres. Et avec cette capacité elles modifier la production dense des radicaux oxygénés ou de réduire au niveau cellulaire.

Enfin, la retour à la nature pour un régime alimentaire riche en flavonoïdes la prévention de nombreuses maladies.

**Les mots clés:** Flavonoïdes, stress oxydatif, radicaux libres, antioxydant.

#### Summary:

Flavonoïds have recently drawn the attention of many researchers in the field of natural biological substances due to their being a source for many preventive and therapeutic activities.

In this theoretical investigation, I have raised questions about the natural and structural biodiversity of Flavonoïds, their preventive and therapeutic roles, and their anti-oxidation strain benefits. Anti-oxidation strain occurs when the cells become unable to monitor the heavy presence of free roots.

Many investigations attempt to elucidate the ability of Flavonoïds with biological activity to perform anti-strain act by their serving as a barrier against the increasing production of oxygen roots or by lessening them at the cellular level.

In brief, going back to nature for the sake of having a Flavonoïd-rich diet serves as a protection against many diseases.

**Key words:** Flavonoïds, stress oxidative, antioxidation, oxygen roots.