بسم الله الرحمن الرحیم

دانشگاه اصفهان

دانشکده شیمی

گروه شیمی معدنی

پایان‌نامه‌ی دکتری رشته‌ی شیمی گرایش معدنی

تهیه و شناسایی برخی از پلی‌اکسومتالات‌های کگینی و مشتقات محبوس‌شده این ترکیبات در حامل‌های زیست‌سازگار نانوحفره و بررسی فعالیت ضدسرطانی و برهمکنش آن‌ها با DNA تیموس گوساله

استادان راهنما:

دکتر شهرام تنگستانی‌نژاد

دکتر بهرام یداللهی

دکتر عبدالخالق بردبار

استادان مشاور:

دکتر مجید مقدم

دکتر احمدرضا خسروپور

پژوهشگر:

سمیه دیانت

اردیبهشت ماه ۹۲

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات و نوآوری های ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه متعلق به دانشگاه اصفهان است.

دانشگاه اصفهان

دانشکده شیمی

گروه شیمی معدنی

پایان نامه‌ی دکتری رشته‌ی شیمی گرایش معدنی خانم سمیه دیانت

تحت عنوان

تهیه و شناسایی برخی از پلی‌اکسومتالات‌های کگینی و مشتقات محبوس‌شده این ترکیبات در حامل‌های زیست‌سازگار نانوحفره و بررسی فعالیت ضدسرطانی و برهمکنش آن‌ها با DNA تیموس گوساله

در تاریخ ۹۲/۲/۲۴ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه عالی..... به تصویب نهایی رسید.

۱- استادان راهنمای پایان نامه	دکتر شهرام تنگستانی‌نژاد	با مرتبه‌ی علمی استاد	امضا
	دکتر بهرام یداللهی	با مرتبه‌ی علمی استادیار	امضا
	دکتر عبدالخالق بردبار	با مرتبه‌ی علمی استاد	امضا
۲- استادان مشاور پایان نامه	دکتر مجید مقدم	با مرتبه‌ی علمی استاد	امضا
	دکتر احمدرضا خسروپور	با مرتبه‌ی علمی دانشیار	امضا
۳- استادان داور داخل گروه	دکتر ولی‌اله میرخانی	با مرتبه‌ی علمی استاد	امضا
	دکتر محمدحسین حبیبی	با مرتبه‌ی علمی استاد	امضا
۴- استاد داور خارج از گروه	دکتر مهدی امیرنصر	با مرتبه‌ی علمی استاد	امضا

امضای رئیس دانشکده

دکتر حسن سبزیان

یا حق

امروز که احساس می‌کنم یکی از قلل اهدافم را با تلاش و پشتکار فتح کرده‌ام ، سپاسگزار آفریدگار هستم که سخنوران، در ستودن او بمانند و شمارندگان، شمردن نعمت های او ندانند و کوشندگان، حق او را گزاردن نتوانند. او که تنها معنای حقیقی زندگی است که اگر امید و مددهای آشکار و نهانش نبود، هرگز قدمی استوار و کاری بی‌لغزش نمی‌گردد.

اکنون زیباترین و شادترین لحظه‌ی زندگی‌ام را با یاد مادر عزیزم، تقدیم به پدر و همسرم می‌کنم، پدری که با صبوری و دلسوزی چراغ روشنی راهم بود و همدلی که با واژه‌ی نجیب و مغرور تلاش؛ آشنایی دارد و تلاش را ستیغ را می‌شناسد و عطر رویایی آن را استشمام می‌کند و مرا در راه رسیدن به اهداف عالی یاری می‌رساند؛ همو که صبر تعهد و مسئولیت را در زندگی‌ام تلالویی خدایی داده‌است.

خدایا این شادی را پس از تو رهینِ لطف استادانی می‌دانم که سرمایه‌ی گرانبهای عمر و زندگی خود را به من آموختند، به خصوص مساعدت‌های بی‌دریغ و لطف بی‌شائبه و دقّت ارزنده‌ی اساتید ارجمندم جناب آقای دکتر تنگستانی‌نژاد، دکتر بردبار و دکتر یدالله‌ی و نیز نظر لطف اساتید باکمالات و شایسته جناب آقای دکتر زرکشی و دکتر امینی و همچنین از رهنمودهای ارزشمند اساتید مشاورم جناب آقای دکتر مقدم و جناب آقای دکتر خسروپور کمال سپاس و تشکر را دارم و و از اساتید فرزانه؛ دکتر میرخانی، دکتر حبیبی و دکتر امیرنصر که زحمت داوری این رساله را متقبل شدند؛ کمال تشکر و قدردانی را دارم. از درگاه ایزد منان سلامت و سعادت و حسن عاقبت اساتید محترم را خواستارم.

سپاس و درود بی‌دریغ من نثار تمام کسانی که مرا در انجام این رساله یاری داده‌اند.

سمیه دیانت

اردیبهشت ۹۲

تقدیم به:

روح پاک مادرم دریای بی کران فداکاری و عشق که وجودم برایش همه رنج بود و وجودش برایم همه مهر

و به پدرم، که عالمانه به من آموخت تا چگونه در عرصه زندگی، ایستادگی را تجربه نمایم

و به:

همسرم، اسطوره زندگیم، پناه خستگیم و امید بودنم.

چکیده

سرطان دومین عامل شایع مرگ و میر در کشورهای توسعه‌یافته و سومین عامل مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه است. باید گفت که امروزه با وجود تلاش‌های بسیار گسترده‌ای که در حوزه پزشکی جهت درمان سرطان صورت گرفته-است هنوز درمان قطعی برای اکثر سرطان‌ها وجود ندارد و توسعه داروهای ضدسرطانی یکی ار مهم‌ترین اهداف شیمی دارویی نوین است.

از آن‌جایی که القای مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در سلول‌های سرطانی یکی از روش‌های مناسب برای درمان سرطان بوده و یافتن ترکیبات ضدسرطان جدید به ویژه ترکیبات القاءکننده مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده از اولویت‌های تحقیقاتی محسوب‌می‌گردد، لذا در این مطالعه سعی‌شد ترکیبات جدیدی از پلی‌اکسومتالات‌ها که اخیراً به دلیل خواصشان بر اساس برهمکنش با DNA مورد توجه ویژه‌ای قرارگرفته‌اند، سنتز شوند. پلی‌اکسومتالات‌ها کلاسترهای آنیونی فلز– اکسیژن هستند که در میان کاربردهای زیادشان، بواسطه خواص ضدباکتریایی، ضدویروسی (بخصوص ضدویروس HIV) و ضدسرطانی، قادرند راه‌های جدید و کم‌هزینه برای درمان انواع بیماری‌ها باز نمایند.

در این پژوهش ابتدا چهار نوع پلی‌اکسومتالات کگینی با یون‌های همراه متفاوت (H^+، HTyr و HOrn) سنتز و به وسیله‌ی تکنیک‌های FT-IR، UV-Vis، ICP، CHNS و TG شناسایی گردیدند. سپس میزان پایداری این پلی-اکسومتالات‌ها با استفاده از تکنیک UV-Vis اندازه‌گیری شد و تأثیر نوع یون همراه، pH و غلظت بافر بر پایداری این پلی‌اکسومتالات‌ها مورد مطالعه و بررسی قرارگرفت. نتایج نشان‌داد که پایداری پلی‌اکسومتالات‌ها در pHهای نزدیک به خنثی (۶٫۲) را می‌توان به مقدار قابل توجهی با جایگزین کردن هیدروژن توسط اسیدهای آمینه تیروسین و اورنیتین افزایش داد.

در بخش بعدی، شش پلی‌اکسومتالات کگینی محلول در آب سنتز و شناسایی شدند. میزان و نوع برهمکنش‌شان با DNA تیموس گوساله به روش‌های اسپکتروسکوپی جذبی، فلورسانس و ولتامتری چرخه‌ای مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. با استفاده از نتایج اسپکتروسکوپی فرابنفش– مرئی ثابت پیوندی و نحوه‌ی پیوندشدن این پلی‌اکسومتالات‌ها به DNA تیموس گوساله به‌دست آمد. سپس نتایج به دست آمده از این تکنیک توسط نشر فلورسانس و ولتامتری چرخه‌ای مورد تأیید قرارگرفت. تفسیر طیف‌ها برهمکنش‌های شیاری را اثبات می‌کند که نمودارهای اسکاچارد فلورسانس نیز پشتوانه‌ی محکمی جهت تأیید این نوع برهمکنش‌ها بودند. نتایج حاصل از این آزمایش‌ها نشان‌داد که ثابت پیوندی CoWCpZr از همتاهای خود (CoWCpTi و CoWCpFe) و SiWCo از SiMoCo بیشتراست. این پدیده را به میزان الکترون‌کشندگی بیشتر Zr^{4+} نسبت به Ti^{4+} و Fe^{2+} و W^{6+} نسبت به Mo^{6+} به ترتیب در پلی‌اکسومتالات CoWCpM و SiMCo می‌توان نسبت داد.

از دلایل عمده‌ای که کاربرد دارویی بسیاری از پلی‌اکسومتالات‌ها را محدود می‌کند این است که این ترکیبات از لحاظ ترمودینامیکی و سینتیکی در آب و در pH فیزیولوژیکی ناپایدارند و به مخلوطی از ترکیبات معدنی در بدن تخریب می-شوند. علت دیگر، سمیّت این ترکیبات است که از بار و ساختار مولکولی پلی‌اکسومتالات‌ها ناشی می‌شود. بنابراین تلاش-های بسیاری برای بهینه کردن پلی‌اکسومتالات‌ها از طریق تغییر در ساختار، بار و قطبیت به منظور به دست آوردن ترکیباتی با سمیّت پایین‌تر، پایداری بیشتر و فعالیت بیولوژیکی بالاتر انجام شد. در این راستا پلی‌اکسومتالات‌های

سنتزشده را در دو نوع حامل دارو (نشاسته و استئاریک اسید) محبوس کرده و سپس فعالیت ضدسرطانی این ترکیبات در مقایسه با پلی‌اکسومتالات اولیه بر دو رده سلول سرطانی پستان (MCF-7) و کلیه (HEK-293) مورد مطالعه قرار گرفت.

نتایج این بخش از تحقیق بخوبی تأثیر حامل‌های دارو بر میزان فعالیت ضدسرطانی پلی‌اکسومتالات‌ها را نشان داد. به نحوی که با محبوس کردن پلی‌اکسومتالات‌ها در حامل‌های دارویی میزان سمیّت کاهش و فعالیت ضدسرطانی افزایش یافت.

برای بررسی اثر اندازه ذرات بر فعالیت ضدسرطانی میزان نفوذ درون سلولی با استفاده از تکنیک ICP اندازه‌گیری گردید. نتایج حاکی از افزایش میزان نفوذ درون سلولی پلی‌اکسومتالات‌ها در حضور حامل‌های داروئی است. لذا افزایش فعالیت ضدسرطانی آن‌ها را می‌توان به این عامل نسبت داد.

کلید واژه‌ها: *پلی‌اکسومتالات، DNA تیموس گوساله، برهمکنش، اسپکتروسکوپی فرابنفش- مرئی، فلورسانس، ولتامتری چرخه‌ای، حامل دارو، فعالیت ضدسرطانی*

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: مقدمه و تئوری

۱-۱- مقدمه ۱

۱-۲- پلی‌اکسومتالات‌ها ۲

۱-۲-۱- ساختارهای پلی‌اکسومتالات‌ها ۳

۱-۲-۱-۱ ساختار کگین ۴

۱-۲-۱-۲- ساختار کگین حفره‌دار ۵

۱-۲-۱-۳- ساختار ولز- داوسون ۵

۱-۲-۱-۴- ساختار آندرسون_اوانس ۶

۱-۲-۱-۵- ساختار دکستر- سیلورتن ۶

۱-۲-۲- حلالیت ۷

۱-۲-۳- پایداری پلی‌اکسومتالات‌ها در محلول ۷

۱-۲-۴- خواص اکسایش- کاهشی پلی‌اکسومتالات‌ها ۹

۱-۳- ساختار نوکلئیک اسید و فرم‌های مختلف آن ۱۱

۱-۳-۱- DNA به عنوان هدف درمانی ۱۶

۱-۳-۲- برهمکنش کمپلکس‌های فلزی با DNA ۱۶

۱-۳-۲-۱- برهمکنش کوالانسی مرکز فلزی به باز نوکلئوتیدی DNA ۱۹

۱-۳-۲-۱-۱- جایگیری یون فلزی بین زوج بازها و کئوردیناسیون بازهای نوکلئوتیدی با یون فلزی ۲۰

۱-۳-۲-۲- برهمکنش‌های غیرکووالانسی کمپلکس‌های فلزی با DNA ۲۳

۱-۳-۲-۲-۱- برهمکنش کنندگان بین رشته‌ای فلزی ۲۳

۱-۳-۲-۲-۲- جایگیری کمپلکس‌های فلزی در DNA ۲۵

۱-۳-۲-۲-۳- پیوند الکترواستاتیک ۲۶

۱-۳-۲-۲-۴- پیوندهای شیاری ۲۷

۱-۳-۲-۲-۵- اتصال انتها به انتهای DNA چهار رشته‌ای ۲۷

۱-۳-۲-۳- مکانیسم برهمکنش برهمکنش کنندگان بین رشته‌ای و پیوند شونده‌های شیاری ۲۸

۱-۳-۳- اهمیت برهمکنش لیگاند ۲۹

عنوان **صفحه**

۱-۴- تئوری‌های موجود در تجزیه و تحلیل فرآیند پیوند لیگاند به ماکرومولکول ۳۰
۱-۴-۱- تعیین ثابت‌های پیوندی جایگاه‌های مستقل و یکسان ۳۰
۱-۴-۲- انواع هم‌افزایی و اهمیت آن ۳۲
۱-۵- برهمکنش لیگاندهای بزرگ با زنجیرهای شبکه مانند ۳۳
۱-۶- دارو رسانی هدفمند و رهاسازی کنترل‌شده ۳۳
۱-۷- نانو حامل‌ها در سیستم‌های دارو رسانی ۳۴
۱-۷-۱- حامل‌ها در سیستم‌های دارو رسانی ۳۵
۱-۷-۱-۱- لیپوزوم‌ها ۳۵
۱-۷-۱-۲- میسل‌ها ۳۶
۱-۷-۱-۳- نانوذرات ۳۷
۱-۷-۱-۴- درخت‌سان‌ها ۳۷
۱-۷-۱-۵- کریستال‌های مایع ۳۷
۱-۷-۱-۶- هیدروژل‌ها ۳۸
۱-۷-۱-۷- مزدوج‌ها ۳۸
۱-۷-۱-۸- کوبوزوم‌ها و هگزوزوم‌ها ۳۸
۱-۸- روش‌های بارگذاری دارو ۳۹
۱-۹- نانوداروهای کوچک‌تر در نفوذ به سلول‌های سرطانی موفق‌ترند ۳۹
۱-۱۰- نفوذ درون سلولی پلی‌اکسومتالات‌ها ۴۰
۱-۱۱- MTT روشی برای بررسی فعالیت ضدسرطانی ۴۱
۱-۱۱-۱- اساس روش MTT ۴۲
۱-۱۲- تکنیک‌های مورد استفاده در این تحقیق جهت بررسی برهمکنش پلی‌اکسومتالات‌ها با DNA تیموس گوساله ۴۳
۱-۱۳- اسپکتروسکوپی جذب ۴۳
۱-۱۴- طیف‌سنجی فلورسانس ۴۴
۱-۱۴-۱- خاموشی نشر فلورسانس ۴۵

عنوان **صفحه**

۱-۱۴-۲- اتیدیوم برماید و نمودارهای فلورسانس اسکاچارد ۴۶

۱-۱۵- ولتامتری چرخه‌ای (CV) ۵۰

۱-۱۶- مطالعات انجام شده در زمینه‌ی فعالیت ضدسرطانی پلی‌اکسومتالات‌ها ۵۰

۱-۱۷- هدف از این پژوهش ۵۲

فصل دوم: بخش تجربی

۲-۱- معرف‌ها و مواد مورد استفاده ۵۳

۲-۲- دستگاه‌های مورد استفاده ۵۴

۲-۲-۱- دستگاه‌های مورد استفاده جهت سنتز پلی‌اکسومتالات‌ها ۵۴

۲-۲-۱-۱- pH متر ۵۴

۲-۲-۱-۲- همزن مغناطیسی ۵۴

۲-۲-۱-۳- دستگاه فراصوت ۵۴

۲-۲-۲- دستگاه‌های مورد استفاده جهت شناسایی پلی‌اکسومتالات‌های سنتزشده ۵۴

۲-۲-۲-۱- طیف‌سنج تبدیل فوریه مادون قرمز (FT-IR) ۵۴

۲-۲-۲-۲- میکروسکوپ الکترونی پیمایشی(SEM) ۵۴

۲-۲-۲-۳- میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) ۵۵

۲-۲-۲-۴- ICP ۵۵

۲-۲-۲-۵- CHNS ۵۵

۲-۲-۲-۶- وزن‌سنجی حرارتی (TG) ۵۵

۲-۲-۲-۷- اسپکتروفوتومتر UV-Vis دو پرتویی جهت بررسی پایداری دسته‌ای از پلی-اکسومتالات‌ها در محلول آبی ۵۵

۲-۲-۳- دستگاه‌های مورد استفاده جهت بررسی برهمکنش پلی‌اکسومتالات‌ها به DNA تیموس گوساله ۵۵

۲-۲-۳-۱- اسپکتروفوتومتر UV-Vis دو پرتویی ۵۵

۲-۲-۳-۲- اسپکتروفلوریمتر ۵۵

۲-۲-۳-۳- ولتامتری چرخه‌ای (CV) ۵۶

۲-۲-۴- دستگاه‌های مورد استفاده در کشت سلولی ۵۶

۲-۲-۴-۱- انکوباتور کربن دی‌اکسید ۵۶

عنوان **صفحه**

۲-۲-۴-۲- میکروسکوپ مجهز به دوربین عکاسی ۵۶
۲-۲-۴-۳- هود بیولوژیک ۵۶
۲-۲-۴-۴- سانتریفوژ ۵۶
۲-۲-۴-۵- دستگاه Microplate reader ۵۶
۲-۲-۴-۶- ICP ۵۶
۲-۲-۴-۷- دیگر تجهیزات ۵۷
۲-۳- سنتز و خالص‌سازی دسته‌ای از پلی‌اکسومتالات‌ها جهت بررسی پایداری آن‌ها در شرایط بیولوژیکی ۵۷
۲-۳-۱- سنتز تیروسین تنگستوفسفات ۵۷
۲-۳-۲- سنتز اورنیتین تنگستوفسفات ۵۸
۲-۳-۳- اندازه‌گیری سرعت تخریب پلی‌اکسومتالات‌ها در محلول بافر ۵۸
۲-۴- سنتز و خالص‌سازی دسته‌ای از پلی‌اکسومتالات‌ها جهت بررسی برهمکنش با DNA تیموس گوساله ۵۸
۲-۴-۱- سنتز $K_6H[CoW_{11}O_{39}CpZr].nH_2O$، (CoWCpZr) ۵۸
۲-۴-۲- سنتز $K_6H[CoW_{11}O_{39}CpTi].nH_2O$، (CoWCpTi) ۵۹
۲-۴-۳- سنتز $K_6H[CoW_{11}O_{39}CpFe].nH_2O$، (CoWCpFe) ۵۹
۲-۴-۴- سنتز $Na_5[PMo_{10}V_2O_{40}].nH_2O$، (PMoV) ۶۰
۲-۴-۵- سنتز $K_6[SiW_{11}Co(H_2O)].nH_2O$، (SiWCo) ۶۰
۲-۴-۶- سنتز $K_6[SiMo_{11}Co(H_2O)].nH_2O$، (SiMoCo) ۶۰
۲-۵- تهیه محلول‌های مورد نیاز جهت مطالعه برهمکنش پلی‌اکسومتالات‌ها با DNA تیموس گوساله ۶۱
۲-۵-۱- تهیه محلول بافر فسفات ۱۰ میلی‌مولار با pH برابر ۶٫۲ ۶۱
۲-۵-۲- تهیه محلول مادر DNA تیموس گوساله ۶۱
۲-۵-۳- تهیه محلول مادر ۷۵ میکرومولار اتیدیوم برماید ۶۲
۲-۶- مطالعه برهمکنش پلی‌اکسومتالات‌ها با DNA تیموس گوساله به کمک طیف‌سنجی UV-Vis ۶۲
۲-۶-۱- تیتراسیون پلی‌اکسومتالات‌ها با DNA تیموس گوساله ۶۲

عنوان **صفحه**

۲-۷- بررسی نحوه برهمکنش پلی‌اکسومتالات‌ها با DNA تیموس گوساله توسط طیف‌سنجی فلورسانس ۶۲

۲-۷-۱- تغییرات شدت فلورسانس ctDNA- EB با افزایش پلی‌اکسومتالات‌ها ۶۳

۲-۷-۲- تغییرات شدت فلورسانس پلی‌اکسومتالات‌ها -ctDNA با افزایش اتیدیوم برماید و رسم نمودارهای اسکاچارد ۶۳

۲-۸- مطالعه برهمکنش پلی‌اکسومتالات‌ها با DNA تیموس گوساله توسط ولتامتری چرخه‌ای ۶۳

۲-۹- تهیه مشتق محبوس‌شده پلی‌اکسومتالات‌های در حفرات نانو حامل‌ها ۶۴

۲-۹-۱- تهیه مشتق محبوس‌شده پلی‌اکسومتالات‌ها در نشاسته نانوحفره ۶۴

۲-۹-۲- تهیه مشتق محبوس‌شده پلی‌اکسومتالات‌ها در استئاریک اسید نانوذره ۶۴

۲-۱۰- تهیه محلول‌های مورد نیاز کشت سلولی ۶۵

۲-۱۰-۱- تهیه غلظت‌های مختلف پلی‌اکسومتالات‌ها ۶۵

۲-۱۰-۲- تهیه غلظت‌های مختلف پلی‌اکسومتالات‌ها- نانوحامل ۶۵

۲-۱۰-۳- تهیه محلول MTT ۶۵

۲-۱۰-۴- تهیه محلول محیط کشت حاوی آنتی‌بیوتیک و سرم جنین گاوی ۶۶

۲-۱۱- روش کشت سلولی و بررسی اثر سمیّت ۶۶

۲-۱۱-۱- واکشت دادن سلول‌ها ۶۶

۲-۱۱-۲- روش شمارش سلول‌ها ۶۷

۲-۱۱-۳- بررسی اثر سمیّت ۶۸

۲-۱۱-۴- اندازه‌گیری میزان نفوذ درون سلولی ۶۹

فصل سوم: بحث و نتیجه‌گیری

۳-۱- مقدمه ۷۰

۳-۲- شناسایی پلی‌اکسومتالات‌های کگینی سنتزشده ۷۳

۳-۲-۱- شناسایی پلی‌اکسومتالات‌های سنتز شده به منظور بررسی پایداری در محیط بیولوژیکی ۷۳

۳-۲-۱-۱- طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز (FT-IR) ۷۳

۳-۲-۱-۲- آنالیز عنصری ۷۶

۳-۲-۲- شناسایی CoWCpZr و مشتقات محبوس شده در حامل‌های نانواندازه ۷۷

عنوان **صفحه**

۳-۲-۲-۱- طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز (FT-IR) ۷۷
۳-۲-۲-۲- طیف جذبی الکترونی (UV-Vis) ۷۷
۳-۲-۲-۳- آنالیز عنصری ۷۹
۳-۲-۲-۴- میکروسکوپ الکترونی پیمایشی (SEM) ۷۹
۳-۲-۳- شناسایی CoWCpTi و مشتقات محبوس شده در حامل‌های نانواندازه ۸۱
۳-۲-۳-۱- طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز (FT-IR) ۸۱
۳-۲-۳-۲- طیف جذبی الکترونی (UV-Vis) ۸۱
۳-۲-۳-۳- آنالیز عنصری ۸۳
۳-۲-۳-۴- میکروسکوپ الکترونی پیمایشی (SEM) ۸۳
۳-۲-۴- شناسایی CoWCpFe و مشتقات محبوس شده در حامل‌های نانواندازه ۸۵
۳-۲-۴-۱- طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز (FT-IR) ۸۵
۳-۲-۴-۲- طیف جذبی الکترونی (UV-Vis) ۸۵
۳-۲-۴-۳- آنالیز عنصری ۸۷
۳-۲-۴-۴- میکروسکوپ الکترونی پیمایشی (SEM) ۸۷
۳-۲-۵- شناسایی PMoV و مشتقات محبوس شده در حامل‌های نانواندازه ۸۹
۳-۲-۵-۱- طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز (FT-IR) ۸۹
۳-۲-۵-۲- طیف جذبی الکترونی (UV-Vis) ۸۹
۳-۲-۵-۳- آنالیز عنصری ۹۱
۳-۲-۵-۴- میکروسکوپ الکترونی پیمایشی (SEM) ۹۱
۳-۲-۵-۴- میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) ۹۱
۳-۲-۶- شناسایی SiWCo و مشتقات محبوس‌شده در حامل‌های نانواندازه ۹۴
۳-۲-۶-۱- طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز (FT-IR) ۹۴
۳-۲-۶-۲- طیف جذبی الکترونی (UV-Vis) ۹۴
۳-۲-۶-۳- آنالیز عنصری ۹۶
۳-۲-۶-۴- میکروسکوپ الکترونی پیمایشی (SEM) ۹۶
۳-۲-۶-۵- میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) ۹۶
۳-۲-۷- شناسایی SiMoCo و مشتقات محبوس‌شده در حامل‌های نانواندازه ۹۹

عنوان **صفحه**

۳-۲-۷-۱- طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز (FT-IR) ۹۹
۳-۲-۷-۲- طیف جذبی الکترونی (UV-Vis) ۹۹
۳-۲-۷-۳- آنالیز عنصری ۱۰۱
۳-۲-۷-۴- میکروسکوپ الکترونی پیمایشی (SEM) ۱۰۱
۳-۳- بررسی پایداری پلی‌اکسومتالات‌ها و مشتقات مربوطه در شرایط مختلف ۱۰۳
۳-۴- بررسی برهمکنش پلی‌اکسومتالات‌ها با DNA تیموس گوساله ۱۰۴
۳-۴-۱- بررسی برهمکنش پلی‌اکسومتالات‌ها با DNA تیموس گوساله به کمک طیف‌سنجی جذبی (UV-Vis) ۱۰۴
۳-۴-۱-۱- محاسبه ثابت پیوندی پلی‌اکسومتالات‌ها به ctDNA ۱۱۰
۳-۴-۱-۲- تعیین شیوه برهمکنش پلی‌اکسومتالات‌ها با DNA تیموس گوساله به کمک طیف-سنجی جذبی (UV-Vis) ۱۱۴
۳-۴-۲- بررسی برهمکنش پلی‌اکسومتالات‌ها با DNA تیموس گوساله به کمک طیف‌سنجی فلورسانس ۱۱۶
۳-۴-۲-۱- تعیین ثابت خاموشی با استفاده از داده‌های فلورسانس ۱۲۰
۳-۴-۲-۲- طیف فلورسانس و تعیین شیوه برهمکنش پلی‌اکسومتالات‌ها با DNA تیموس گوساله به کمک نمودارهای اسکاچارد ۱۲۳
۳-۴-۳- بررسی برهمکنش پلی‌اکسومتالات‌ها با DNA تیموس گوساله به کمک ولتامتری چرخه‌ای ۱۲۷
۳-۵- سمیّت و بررسی فعالیت ضدسرطانی پلی‌اکسومتالات‌ها ۱۳۲
۳-۵-۱- اندازه‌گیری نفوذ درون سلولی ۱۴۵
نتیجه‌گیری ۱۵۰

فهرست شکل‌ها

عنوان **صفحه**

شکل ۱-۱- ساختار کگین $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$ ۴

شکل ۱-۲- ساختار تک حفره‌ای $[XM_{11}]$ (الف)، دو حفره‌ای $[XM_{10}]$ (ب)، سه حفره‌ای $[XM_9]$ (ج) ۵

شکل ۱-۳- ساختار کامل ولز- داوسون $[X_2M_{18}O_{62}]^{n-}$ (الف)، ساختار ناقص ولز- داوسون $[X_2M_{17}O_{61}]^{m-}$ (ب) ۵

شکل ۱- ۴- ساختار آندرسون- اوانس $[XM_6O_{24}]^{n-}$ ۶

شکل ۱- ۵- ساختار دکستر- سیلورتون $[XM_{12}O_{42}]^{(x-12)-}$ ۶

شکل ۱- ۶- دیاگرام توزیع گونه‌های(الف) مولیبدن با غلظت ۲۱٫۲۲ میلی مولار و (ب) وانادیوم با غلظت ۱۴٫۳۳ میلی مولار در آب به عنوان تابعی از pH ۸

شکل ۱- ۷- ولتاموگرام چرخه‌ای $H_3[PMo_{12}O_{40}].nH_2O$ در pH=۱٫۵ ..... ۱۰

شکل ۱- ۸- ساختار شیمیایی بازهای پورینی (الف) و پیریمیدینی (ب) و همچنین دی‌اکسی ریبونوکلئوتید (ترکیب باز، گروه فسفات و قند دی‌اکسی ریبوز) و ریبونوکلئوتید (ترکیب باز، گروه فسفات و قند ریبوز)، دی-اکسی ریبونوکلئوتید و ریبونوکلئوتید به ترتیب واحدهای تکرارشونده در ساختار DNA و RNA هستند که در ساختار RNA باز اوراسیل جایگزین تیمین شده‌است. ۱۲

شکل ۱- ۹- اتصال دو رشته DNA با ایجاد دو پیوند هیدروژنی بین آدنین و تیمین و سه پیوند هیدروژنی بین سیتوزین و گوانین (مدل واتسون- کریک)، دو رشته DNA موازی ناهمسو هستند، یکی از رشته‌ها در جهت ´۵→´۳ و رشته‌ی دیگر در جهت ´۳→´۵ است ۱۳

شکل ۱- ۱۰- محل ایجاد شیار اصلی و فرعی در ساختار DNA ۱۴

شکل ۱- ۱۱- انواع ساختارهای DNA ۱۴

شکل ۱- ۱۲- برهمکنش کوالانسی کمپلکس فلزی با گروه فسفات (الف) و بطور همزمان با گروه فسفات و باز DNA (ب) ۱۷

شکل ۱- ۱۳- انواع برهمکنش غیر کوالانسی کمپلکس‌های فلزی با DNA، پیوند شیاری (الف)، اینترکلیشین (ب)، پیوند هیدروژنی و اینترکلیشن (ج) و پیوند الکترواستاتیکی (د) ۱۸

شکل ۱- ۱۴- مکانیسم واکنش سیس پلاتین (سمت چپ) و فنانترولینوکلرو پلاتین (سمت راست) با DNA ۱۹

شکل ۱- ۱۵- مثال‌هایی از جایگیری یون فلزی روی در DNA ۲۰

عنوان **صفحه**

شکل ۱- ۱۶- ایجاد پل فلزی نقره بین دو باز سیتوزین و گوانین برای تشکیل DNA سه رشته‌ای ۲۱
شکل ۱- ۱۷- ایجاد کمپلکس هشت وجهی آهن (III) بوسیله رشته‌های DNA عامل‌دار شده با هیدروکسی پیریدون ۲۲
شکل ۱- ۱۸- ایجاد یک الگو برای قرارگیری یون مس (II) در امتداد زنجیره‌ی DNA با استفاده از رشته‌ی DNA عامل‌دار شده با هیدروکسی پیریدون (سمت چپ تصویر) و سالیسیل آلدهید اتیلن دی‌آمین (سمت راست تصویر) ۲۲
شکل ۱- ۱۹- برهمکنش‌های مختلف یون منگنز (II) (کره‌های بنفش‌رنگ) با DNA، کره‌های قرمزرنگ مولکول‌های آب هستند ۲۳
شکل ۱- ۲۰- مثال‌هایی از برهمکنش کنندگان بین رشته‌ای غیر کلاسیک ۲۵
شکل ۱- ۲۱- جایگیری کمپلکس روتنیم در DNA ۲۶
شکل ۱- ۲۲- الگوی تصویری برهمکنش کمپلکس با DNA چهار رشته‌ای ۲۸
شکل ۱- ۲۳- مقایسه مکانیسم برهمکنش بین رشته‌ای شدن (الف) و پیوند شیاری (ب)، اینترکلیت شدن با تبدیل آرایش هندسی اجباری DNA ولی برهمکنش با شیار فرعی DNA باعث ایجاد اختلال ناچیزی در ساختار DNA همراه است. ۲۹
شکل ۱- ۲۴- نمونه‌ای از پوشش‌دهی نانومواد، دارو رسانی هدفمند و رهاسازی کنترل‌شده ۳۴
شکل ۱- ۲۵- لیپوزوم در محیط آبی برای دارو رسانی ۳۶
شکل ۱- ۲۶- تشکیل میسل نرمال ۳۶
شکل ۱- ۲۷- نمونه‌ای از درخت‌سان‌ها که به عنوان حامل دارو استفاده شده‌است. ۳۷
شکل ۱- ۲۸- نمونه‌ای از کوبوزوم (الف) و هگزوزوم (ب) ۳۸
شکل ۱- ۲۹- مکانیسم احیاء MTT زرد رنگ و تولید فورمازان بنفش رنگ ۴۲
شکل ۱- ۳۰- دیاگرام انرژی جابلونسکی ۴۶
شکل ۱- ۳۱- ساختار اتیدیوم برماید ۴۶
شکل ۱- ۳۲- برهمکنش بین رشته‌ای اتیدیوم برماید در DNA ۴۷
شکل ۱- ۳۳- نمودارهای اسکاچارد اتیدیوم برماید- DNA در غیاب (○) و در حضور غلظت‌های مختلف کمپلکس‌های فلزی (●) ۴۸
شکل ۲- ۱- ساختار اسید آمینه تیروسین (الف) و اورنیتین (ب) ۵۷
شکل ۲- ۲- ساختار پلی‌اکسومتالات‌های CoWCpM، M:Zr,Ti or Fe (الف)، PMoV (ب) و SiMCo، M:W or Mo (ج) ۶۱

عنوان **صفحه**

شکل ۲- ۳- نمونه‌ای از یک فیلتر سر سرنگی ۶۵
شکل ۲- ۴- لام هموسایتومتر (الف) و نمای آن در زیر میکروسکوپ (ب) ۶۷
شکل ۲- ۵- یک نمونه از پلیت ۹۶ خانه پس از اضافه کردن MTT (سمت چپ تصویر) و DMSO (سمت راست تصویر) برای رنگ‌آمیزی سلول‌های زنده ۶۹
شکل ۳- ۱- شمای فرآیند مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده (آپپتوز) پس از ایجاد تغییراتی در اجزای سلول ۷۱
شکل ۳- ۲- برهمکنش پلی‌اکسومتالات با پروتئین کیناز CK2، ساختار پروتئین کیناز CK2 (سمت چپ تصویر) و پلی‌اکسومتالات‌ها با ساختارهای متفاوت (سمت راست تصویر) ۷۲
شکل ۳- ۳- طیف تبدیل فوریه مادون قرمز پلی‌اکسومتالات‌های کگینی و مشتقات مربوطه ۷۵
شکل ۳- ۴- طیف تبدیل فوریه مادون قرمز CoWCpZr (خط توپر)، CoWCpZr/starch (نقطه-چین) CoWCpZr/stearic acid (خط‌چین) ۷۸
شکل ۳- ۵- طیف جذبی CoWCpZr با غلظت ۹٫۰ میلی‌مولار در ناحیه مرئی و با غلظت ۴۵۰ میکرومولار در ناحیه فرابنفش در بافر فسفات (۱۰٫۰ میلی‌مولار و pH برابر ۶٫۲) و در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد ۷۸
شکل ۳- ۶- تصاویر میکروسکوپ الکترونی پیمایشی CoWCpZr (الف)، CoWCpZr محبوس شده در نشاسته (ب) و CoWCpZr محبوس شده در استئاریک اسید (ج) ۸۰
شکل ۳- ۷- طیف تبدیل فوریه مادون قرمز CoWCpTi (خط توپر)، CoWCpTi/starch (نقطه-چین) CoWCpTi/stearic acid (خط‌چین) ۸۲
شکل ۳- ۸- طیف جذبی CoWCpTi با غلظت ۹٫۱ میلی‌مولار در ناحیه مرئی و با غلظت ۴۵۰ میکرومولار در ناحیه فرابنفش در بافر فسفات (۱۰٫۰ میلی‌مولار و pH برابر ۶٫۲) و در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد ۸۲
شکل ۳- ۹- تصاویر میکروسکوپ الکترونی پیمایشی CoWCpTi (الف)، CoWCpTi محبوس شده در نشاسته (ب) و CoWCpTi محبوس شده در استئاریک اسید (ج) ۸۴
شکل ۳- ۱۰- طیف تبدیل فوریه مادون قرمز CoWCpFe (خط توپر)، CoWCpFe/starch (نقطه-چین) CoWCpFe/stearic acid (خط‌چین) ۸۶

عنوان **صفحه**

شکل ۳- ۱۱- طیف جذبی CoWCpFe با غلظت ۹/۱ میلی‌مولار در ناحیه مرئی و با غلظت ۴۵۰ میکرومولار در ناحیه فرابنفش در بافر فسفات (۱۰/۰ میلی‌مولار و pH برابر ۶/۲) و در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد ۸۶
شکل ۳- ۱۲- تصاویر میکروسکوپ الکترونی پیمایشی CoWCpFe (الف)، CoWCpFe محبوس شده در نشاسته (ب) و CoWCpFe محبوس شده در استئاریک اسید (ج) ۸۸
شکل ۳- ۱۳- طیف تبدیل فوریه مادون قرمز PMoV (خط توپر)، PMoV/starch (نقطه‌چین) PMoV/stearic acid (خط‌چین)..... ۹۰
شکل ۳- ۱۴- طیف جذبی PMoV با غلظت ۴۷ میکرومولار در بافر فسفات (۱۰/۰ میلی‌مولار و pH برابر ۶/۲) و در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد..... ۹۰
شکل ۳- ۱۵- تصاویر میکروسکوپ الکترونی پیمایشی PMoV (الف)، PMoV محبوس‌شده در نشاسته (ب) و PMoV محبوس‌شده در استئاریک اسید (ج)..... ۹۲
شکل ۳- ۱۶- (الف) تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری، (ب) نمودار میله‌ای توزیع اندازه ذرات PMoV محبوس‌شده در نشاسته، (ج) تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری و (د) نمودار میله‌ای توزیع اندازه ذرات PMoV محبوس‌شده در استئاریک اسید. ۹۳
شکل ۳- ۱۷- طیف تبدیل فوریه مادون قرمز SiWCo (خط توپر)، SiWCo/starch (نقطه-چین)SiWCo/stearic acid (خط‌چین)..... ۹۵
شکل ۳- ۱۸- طیف جذبی SiWCo با غلظت ۸/۳ میلی‌مولار در بافر فسفات (۱۰/۰ میلی‌مولار و pH برابر ۶/۲) و در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد..... ۹۵
شکل ۳- ۱۹- تصاویر میکروسکوپ الکترونی پیمایشی SiWCo (الف)، SiWCo محبوس‌شده در نشاسته (ب) و SiWCo محبوس‌شده در استئاریک اسید (ج) ۹۷
شکل ۳- ۲۰- (الف) تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری، (ب) نمودار میله‌ای توزیع اندازه ذرات SiWCo محبوس‌شده در نشاسته، (ج) تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری و (د) نمودار میله‌ای توزیع اندازه ذرات SiWCo محبوس‌شده در استئاریک اسید. ۹۸
شکل ۳- ۲۱- طیف تبدیل فوریه مادون قرمز SiMoCo (خط توپر)، SiMoCo/starch (نقطه‌چین) SiMoCo/stearic acid (خط‌چین)..... ۱۰۰
شکل ۳- ۲۲- طیف جذبی SiMoCo با غلظت ۸/۵ میلی‌مولار در بافر فسفات (۱۰/۰ میلی‌مولار و pH برابر ۶/۲) و در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد..... ۱۰۰

عنوان **صفحه**

شـکل ۳- ۲۳- تصـاویر میکروسـکوپ الکترونـی پیمایشـی SiMoCo (الـف)، SiMoCo محبـوس‌شـده در نشاسته (ب) و SiMoCo محبوس‌شده در استئاریک اسید (ج) ۱۰۲
شـکل ۳- ۲۴- نمـودار تخریـب HTyrPW (۴۳٫۱ میکرومـولار) در بـافر فسـفات (۵۰ میلـی‌مـولار) در طول موج ماکزیمم ۱۰۳
شـکل ۳- ۲۵- تغییـرات طیـف جـذبی محلـول آبـی CoWCpZr (۹٫۰ میلـی‌مـولار) در بـافر فسـفات (۱۰٫۰ میلـی‌مـولار و pH برابـر ۶٫۲) بـا اضـافه‌کـردن محلـول DNA تیمـوس گوسـاله در دمـای ۲۵ درجـه سانتی‌گراد، جهـت پیکـان تغییـرات شـدت جـذب را بـا افـزایش محلـول DNA تیمـوس گوسـاله (تغییـرات غلظـت DNA تیمـوس گوسـاله ۰، ۳۷٫۵، ۵۸٫۳، ۷۶٫۳، ۹۲٫۲ و ۱۳۵ میکرومـولار)، نشـان مـی‌دهـد. نمودار داخلی تغییـرات ضـریب جـذب محلـول آبـی CoWCpZr در طـول مـوج مـاکزیمم بـه عنـوان تـابعی **از نسبت مولی DNA تیموس گوساله به پلی‌اکسومتالات را نشان می‌دهد.** ۱۰۷
شـکل ۳- ۲۶- تغییـرات طیـف جـذبی محلـول آبـی CoWCpTi (۹٫۱ میلـی‌مـولار) در بـافر فسـفات (۱۰٫۰ میلـی‌مـولار و pH برابـر ۶٫۲) بـا اضـافه‌کـردن محلـول DNA تیمـوس گوسـاله در دمـای ۲۵ درجـه سانتی‌گراد، جهـت پیکـان تغییـرات شـدت جـذب را بـا افـزایش محلـول DNA تیمـوس گوسـاله (تغییـرات غلظـت DNA تیمـوس گوسـاله ۰، ۳۷٫۵، ۵۸٫۳، ۷۶٫۳، ۹۲٫۲ و ۱۳۵ میکرومـولار)، نشـان مـی‌دهـد. نمودار داخلی تغییـرات ضـریب جـذب محلـول آبـی CoWCpTi در طـول مـوج مـاکزیمم بـه عنـوان تـابعی از نسبت مولی DNA تیموس گوساله به پلی‌اکسومتالات را نشان می‌دهد. ۱۰۷
شـکل ۳- ۲۷- تغییـرات طیـف جـذبی محلـول آبـی CoWCpFe (۹٫۱ میلـی‌مـولار) در بـافر فسـفات (۱۰٫۰ میلـی‌مـولار و pH برابـر ۶٫۲) بـا اضـافه‌کـردن محلـول DNA تیمـوس گوسـاله در دمـای ۲۵ درجـه سانتی‌گراد، جهـت پیکـان تغییـرات شـدت جـذب را بـا افـزایش محلـول DNA تیمـوس گوسـاله (تغییـرات غلظـت DNA تیمـوس گوسـاله ۰، ۳۷٫۵، ۵۸٫۳، ۷۶٫۳، ۹۲٫۲ و ۱۳۵ میکرومـولار)، نشـان مـی‌دهـد. نمودار داخلی تغییـرات ضـریب جـذب محلـول آبـی CoWCpFe در طـول مـوج مـاکزیمم بـه عنـوان تـابعی از نسبت مولی DNA تیموس گوساله به پلی‌اکسومتالات را نشان می‌دهد. ۱۰۸