وزارت علوم، تحقیقات و فناوری

دانشگاه دامغان

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی (معدنی)

تهیه، شناسایی و بررسی برهمکنش DNA با کمپلکسهای جدید پلاتین (II) و روی(II) شامل لیگاندهای ۲،۲'-دی متیل-۴،۴'-بی پیریدین و ۷،۴--دی فنیل-۱۰،۱-فنانترولین با استفاده از روشهای دستگاهی

توسط:

سمیه محمدی

استادان راهنما:

دکتر ناهید شاه آبادی

دکتر ربابه علیزاده

شهریور ماه ۱۳۹۰

به نام خدا

تهیه، شناسایی و بررسی برهم‌کنش DNA با کمپلکس‌های جدید پلاتین(II) و روی(II) شامل لیگاندهای ۴،'۴-دی متیل-۲،'۲-بی پیریدین و ۷،۴-دی فنیل-۱۰،۱-فنانترولین با استفاده از روش‌های دستگاهی

به وسیله‌ی:

سمیه محمدی

پایان نامه
ارائه شده به تحصیلات تکمیلی دانشگاه به عنوان بخشی
از فعالیت‌های تحصیلی لازم برای اخذ درجه کارشناسی ارشد

در رشته‌ی:

شیمی (گرایش معدنی)

از دانشگاه علوم پایه دامغان

ارزیابی و تأیید شده توسط کمیته پایان نامه با درجه: (عالی)

دکتر ناهید شاه آبادی دانشیار شیمی معدنی دانشکده شیمی دانشگاه رازی (استاد راهنما)

دکتر ربابه علیزاده استادیار شیمی معدنی دانشکده شیمی دانشگاه دامغان (استاد راهنما)

دکتر غلامحسین گریوانی استادیار شیمی معدنی دانشکده شیمی دانشگاه دامغان (استاد داور)

دکتر عظیم ملک زاده استادیار شیمی معدنی دانشکده شیمی دانشگاه دامغان (استاد داور)

دکتر داود عاجلو دانشیار شیمی فیزیک دانشکده شیمی دانشگاه دامغان(نماینده تحصیلات تکمیلی)

شهریور ماه ۱۳۹۰

تقدیم به

پدر و مادرم

و همسرم

تقدیر و تشکر:

- اکنون که به لطف خدای مهربان دوره‌های دیگر از تحصیلات خود را به پایان می‌برم سپاس بی پایان خود را تقدیم می دارم به:

پدر و مادر عزیزم که هرگز توان جبران محبت و عشق آنها نسبت به خود را ندارم.

همسر مهربانم که اقیانوس مهرش شیفته را هم بود.

اساتید خوبم، که پشت سر نهادن این دوره از تحصیل و زندگی خود را مدیون دانش و مهربانی آنها میدانم، سرکار خانم دکتر ناهید شاه آبادی و سرکار خانم دکتر ربابه علیزاده

و از همه دوستان عزیزی که خاطرات خوشی را برای من رقم زدند.

چکیده

تهیه، شناسایی و بررسی برهمکنش DNA با کمپلکسهای جدید پلاتین(II) و روی(II) شامل لیگاندهای ۲،۲'-دی متیل-۴،۴'-بی پیریدین و ۷،۴-دی فنیل-۱۰،۱-فنانترولین با استفاده از روشهای دستگاهی

به وسیلهی:
سمیه محمدی

دو کمپلکس جدید پلاتین (II)، $[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$ و $[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$ و کمپلکس جدید روی (II) $[Zn(DIP)_2(DMP)](NO_3)_2.2H_2O$ (DMP= ۲،۲'-دی متیل-۴،۴'-بی پیریدین و DIP= ۷،۴-دی فنیل-۱،۱۰-فنانترولین) میباشد، سنتز و با استفاده از روشهای شیمی فیزیکی و اسپکتروسکوپی شناسایی شده و برهم - کنش این کمپلکسها با DNA تیموس گاوی (CT) از طریق روشهای فلوریمتری، اسپکتروسکوپی، دورنگ - نمایی دورانی، ویسکوزیمتری و ولتامتری چرخهای (CV) مورد بررسی قرار گرفته است. کمپلکسها برهمکنش قابل توجهی با CT-DNA نشان دادند. ثابت اتصال پیوندی بیش از مقادیر محاسبه شده برای اینترکلیتیورها بود پس مد اینترکلیشن پیشنهاد میشود. اندازه گیری ویسکوزیته نشان داد که برهمکنش کمپلکسها با CT-DNA میتواند هیدروفوبیک باشد، پس نتیجه بهدست آمده را تایید میکند. بهعلاوه این کمپلکسها تغییرات قابل مشاهدهای در طیف CD، CT-DNA داشتند. مطالعات فلورسانس نشان داد که فلورسانس کاهشی برای کمپلکسهای پلاتین و افزایشی برای کمپلکس روی از نوع استاتیک است. پارامترهای ترمودینامیکی($\Delta S>0$، $\Delta H>0$) نشان دهنده اینست که برهمکنش اصلی از طریق پیوندهای هیدروژنی انجام میگیرد که مد اینترکلیشن است و هم چنین نتایج CV این مد را تایید میکند چون با افزایش غلظت CT-DNA پتانسیل به سمت مقادیر بالاتر میرود.

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول:

مقدمه.....

.....۱

۱-۱- شیمی دارویی..... ۲

۱-۲- خصوصیات مولکول داکسی ریبونوکلئیک اسید..... ۳

۱-۳- سرطان چیست؟..... ۸

۱-۴- داروهای ضدسرطانی..... ۹

۱-۴-۱- داروهای ضدسرطانی با مرکز غیر فلزی..... .....۹

۱-۴-۲- داروهای ضدسرطانی با مرکز فلزی (شیمی معدنی دارویی)..... ۱۱

۱-۵- خواص ضدسرطانی ترکیبات پلاتین..... ۱۳

۱-۵-۱- مطالعه ساختاری اتصال DNA به سیس پلاتین..... ۱۶

۱-۵-۲- مکانیزم عمل ضدسرطانی سیس پلاتین در محیط آبی ۱۶

۱-۶- انواع برهمکنش نوکلئیک اسیدها با فلزات..... ۱۹

۱ -۶-۱- برهمکنشهای کووالا نسی..... ۱۹

۱-۶-۲- برهمکنشهای غیرکووالان‌سی ۲۰

۱-۷- روی و کاربردهای بیولوژیکی روی..... ۲۱

۱-۸- مطالعه برهمکنش کمپلکسهای فلزات واسطه با DNA..... ۲۲

۱-۸-۱- بافرها..... ۲۳

۱-۸-۲- دستگاهها..... ۲۴

فصل دوم: بخش تجربی ۳۵

۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاههای مورد استفاده ۳۶

۲-۲-سنتز کمپلکسهای پلاتین ۳۷

۲-۲-۱- سنتز کمپلکس $[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$ ۳۷

۲-۲-۲- سنتز کمپلکس $[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$ ۳۸

۲-۳- سنتز کمپلکس $[Zn(DIP)_2(DMP)](NO_3).2H_2O$ ۳۹

۲-۴- محلولهای لازم جهت مطالعه برهمکنش کمپلکسها با DNA ۳۹

۲-۴-۱- محلول بافر تریس ۳۹

۲-۴-۲- محلول CT-DNA ۴۰

۲-۴-۳- محلول کمپلکسها ۴۰

۲-۵- بررسی برهمکنش کمپلکسها ی با دستگاهی ۴۱

۲-۵-۱- اندازه گیری جذب الکترونی ۴۱

۲-۵-۲- اندازهگیری فلوئورسانس ۴۱

۲-۵-۳- اندازهگیری ویسکوزیته ۴۲

۲-۵-۴- بررسی رفتار الکتروشیمیایی ۴۳

۲-۵-۵- اندازهگیری طیف CD با استفاده از دستگاه طیفسنجی دورنگنمایی دورانی ۴۳

فصل سوم: بحث و نتیجه-گیری ۴۴

۳-۱- سنتز و شناسایی کمپلکسهای پلاتین ۴۵

۳-۱-۱- سنتز و شناسایی $[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$ ۴۵

۳-۱-۲- سنتز و شناسایی $[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$ ۵۰

۳-۲- سنتز و شناسایی $[Zn(DIP)_2(DMP)](NO_3).2H_2O$ ۵۴

۳-۳- بررسی چگونگی برهمکنش کمپلکسهای تهیه شده با CT-DNA ۵۸

۳-۳-۱- نتایج طیف بینی UV-Vis ۵۸

۳-۳-۱-۱- نتایج اندازهگیری ثابت تشکیل ۶۰

۳-۳-۲- نتایج طیفبینی فلوئورسانس ۶۴

۳-۳-۲-۱- ثابت پیوند و تعداد مکانهای اتصال ۶۸

۳-۳-۲-۲- تعیین و چگونگی اتصال کمپلکسها و CT-DNA ۶۸

۳-۳-۳- نتایج اندازهگیری ویسکوزیته ۷۴

۳-۳-۴- بررسی رفتار الکتروشیمیایی کمپلکسها در غیاب و حضور CT-DNA ۷۷

۳-۳-۵- نتایج مطالعات طیفسنجی دو رنگنماییدورانی ۸۰

منابع و مراجع ۸۵

فهرست شکل

عنوان.....

.....صفحه

شکل۱-۱- ساختار نوکلئوتید آدنین..... ۳
شکل۱-۲- ساختار بازهای پورینی و پیریمیدینی..... ۴
شکل۱-۳- پیوند هیدروژنی بین جفت بازهای واتسون-کریک..... ۴
شکل ۱-۴- اتصال فسفودی استربین ۵-هیدروکسیل قند در یک نوکلئوتید و هیدروکسیل در دیگری.....۵

شکل ۱-۵- تشکیل نوکلئوتیدها از طریق حذف دو مولکول آب..... ۵
شکل ۱-۶- مدل واتسون-کریک ساختمان DNA و ابعاد مارپیچ..... ۷
شکل ۱-۷- کانفورماسیونهای مختلف DNA..... ۸
شکل ۱-۸- ساختار تعدادی ازترکیبات ضدسرطان آلی با کاربرد کلینیکی..... ۱۱
شکل۱-۹- ترکیبات ضدتومور..... ۱۲
شکل۱-۱۰- رفتار فیزیولوژیکی سیس پلاتین در داخل سلول..... ۱۸
شکل۱-۱۱- شکل فضایی دایناومایسین ایزترکلیت شده در بین زوج بازهای سیتوزین–گوانین از.DNA ۲۱
شکل۱-۱۲- دو بافر رایج ۲۴
شکل۱-۱۳- جریان لامینار ۲۷
شکل۱-۱۴- منحنیη_{sp}/c در مقابلC برای دو مولکول DNA متفاوت..... ۲۸
شکل۱-۱۵- ویسکومتر موئینه نوع اوسوالد..... ۲۹
شکل۱-۱۶- الف- انتشار موج الکترومغناطیسی..... ۳۱
شکل۱-۱۷- تولید نور قطبیده دایرهای..... ۳۲
شکل ۳-۱- طیف جذب الکترونی کمپلکس $[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$..... ۴۷
شکل ۳-۲- طیف جذب الکترونی کمپلکس $[Pt(DMP)Cl_2]$..... ۴۷
شکل۳-۳- طیف IR کمپلکس $[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$ ۴۸
شکل۳-۴- طیف IR لیگاند DMP..... ۴۸
شکل۳-۵- طیف IR لیگاند DIP..... ۴۸
شکل ۳-۶- طیف ^1HNMR کمپلکس $[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$ در حلال DMSO..... ۴۹
شکل ۳-۷- طیف ^1HNMR کمپلکس حدواسط $[Pt(DMP)Cl_2]$ در حلال DMSO..... ۴۹
شکل ۳-۸- طیف ^1HNMR لیگاند DMP در حلال کلروفرم..... ۴۹
شکل ۳-۹- طیف ^1HNMR لیگاند DIP در حلال کلروفرم..... ۵۰

شکل ۳-۱۰- طیف جذب الکترونی کمپلکس $[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$ ۵۲
شکل ۳-۱۱- طیف جذب الکترونی کمپلکس حدواسط $[Pt(DIP)Cl_2]$ (A) ۵۲
شکل ۳-۱۲- طیف IR کمپلکس $[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$ ۵۳
شکل ۳-۱۳- طیف ^{1}HNMR کمپلکس $[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$ در حلال DMSO ۵۳
شکل ۳-۱۴- طیف ^{1}HNMR کمپلکس $[Pt(DIP)Cl_2]$ (B) در حلال DMSO ۵۳
شکل ۳-۱۵- طیف جذب الکترونی کمپلکس $[Zn(DIP)_2(DMP)](NO_3)_2.2H_2O$ ۵۶
شکل ۳-۱۶- طیف جذب الکترونی کمپلکس حدواسط $[Zn(DIP)_2(NO_3)_2]$ (C) ۵۶
شکل ۳-۱۷- طیف IR کمپلکس $[Zn(DIP)_2(DMP)](NO_3)_2.2H_2O$ ۵۷
شکل ۳-۱۸- طیف ^{1}HNMR کمپلکس $[Zn(DIP)_2(DMP)](NO_3)_2.2H_2O$ در حلال کلروفرم ۵۷
شکل ۳-۱۹- طیف ^{1}HNMR کمپلکس حدواسط $[Zn(DIP)_2(NO_3)_2]$ (C) در حلال کلروفرم ۵۷
شکل ۳-۲۰- طیف UV-Vis محلول 10^{-3} مولار کمپلکس $[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$ ضمن
افزایش DNA (در محلول ۱۰ میلیمولار بافر تریس pH = ۷/۲) ۶۱
شکل۳-۲۱- طیف UV-Vis محلول 10^{-3} مولار کمپلکس $[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$ ضمن
افزایش DNA (در محلول ۱۰ میلیمولار بافر تریس pH= ۷/۲) ۶۱
شکل۳-۲۲- طیف UV-Vis محلول 10^{-3} مولار کمپلکس $[Zn(DIP)_2(DMP)](NO_3)_2.2H_2O$ ضمن
افزایش DNA (در محلول ۱۰ میلیمولار بافر تریس pH = ۷/۲) ۶۲
شکل ۳-۲۳- نمودار $(\varepsilon_a-\varepsilon_f)$ / [CT-DNA] در برابر [DNA] ضمن تیتراسیون با کمپلکس
$[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$ ۶۳
شکل ۳-۲۴- نمودار $(\varepsilon_a-\varepsilon_f)$ / [CT-DNA] در برابر [DNA] ضمن تیتراسیون با کمپلکس
$[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$ ۶۳
شکل ۳-۲۵- نمودار $(\varepsilon_a-\varepsilon_f)$ / [CT-DNA] در برابر [DNA] ضمن تیتراسیون با کمپلکس
$[Zn(DIP)_2(DMP)](NO_3)_2.2H_2O$ ۶۴
شکل ۳-۲۶- اثر CT-DNA بر طیف فلوئورسانس کمپلکس $[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$
(با غلظت 2×10^{-6} مولار در بافر تریس ۱۰ میلی مولار) ۶۵
شکل ۳-۲۷- اثر CT-DNA بر طیف فلوئورسانس کمپلکس
$[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$ (با غلظت 2×10^{-6} مولار در بافر تریس ۱۰ میلی مولار) ۶۶
شکل ۳-۲۸- منحنی استرن-ولمر برای فلوئورسانس کاهشی ضمن افزایش CT-DNA به کمپلکس
$[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$ ۶۶
شکل ۳-۲۹- منحنی استرن-ولمر برای فلوئورسانس کاهشی ضمن افزایش CT-DNA به کمپلکس
$[Pt\ (DIP)_2]Cl_2.H_2O$ ۶۷
شکل ۳-۳۰- نمودار lnk در برابر1/T مربوط به کمپلکس $[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$ ۷۰
شکل ۳-۳۱- نمودار lnk در برابر 1/T مربوط به کمپلکس $[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$ ۷۰

شکل ۳-۳۲- اثر CT-DNA بر طیف فلورسانس $[Zn(DIP)_2(DMP)](NO_3)_2.2H_2O$
(با غلظت $^{-۶}$۱۰×۱ مولار در بافر تریس ۱۰ میلی مولار..... ۷۲
شکل ۳-۳۳- منحنی استرن-ولمر برای فلوئورسانس افزایشی کمپلکس روی ضمن افزایش CT-DNA..... ۷۲
شکل ۳-۳۴- نمودار وانت هوف مربوط به کمپلکس روی-CT-DNA ۷۴
شکل ۳-۳۵- اثر افزایش غلظت کمپلکس $[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$ بر روی ویسکوزیته با غلظت CT-DNA
$^{-۵}$۱۰×۵ مولار (در بافر تریس ۱۰ میلی مولار)..... ۷۶
شکل ۳-۳۶- اثر افزایش غلظت کمپلکس $[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$ بر روی ویسکوزیته CT-DNA با غلظت
$^{-۵}$۱۰×۵ مولار (در بافر تریس ۱۰ میلی مولار)..... ۷۷
شکل ۳-۳۷- اثر افزایش غلظت کمپلکس $[Zn(DIP)_2(DMP)](NO_3)_2.2H_2O$ بر روی ویسکوزیته CT-DNA با
غلظت $^{-۵}$۱۰×۵ مولار (در بافر تریس ۱۰ میلی مولار)..... ۷۷
شکل۳-۳۸- ولتاموگرام چرخهای کمپلکس $[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$
با غلظت ثابت $^{-۵}$۱۰×۵/۰۰ مولار(در بافرتریس ۱۰ میلی مولار)..... ۷۹
شکل ۳-۳۹- ولتاموگرام چرخهای کمپلکس $[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$
با غلظت ثابت $^{-۵}$۱۰×۵/۰۰ مولار(در بافرتریس ۱۰ میلی مولار)..... ۷۹
شکل ۳-۴۰- ولتاموگرام چرخهای کمپلکس $[Zn(DIP)_2(DMP)](NO_3)_2.2H_2O$
با غلظت ثابت $^{-۵}$۱۰×۵/۰۰ مولار(در بافرتریس ۱۰ میلی مولار)..... ۸۰
شکل ۳-۴۱- طیف CT-DNA مولکول B-CT-DNA..... ۸۱
شکل ۳-۴۲- طیف CD مولکول DNA (M $^{-۵}$۱۰ ×۵/۰۰) ضمن افزایش کمپلکس
$Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$ (در بافر تریس ۱۰ میلی مولار..... ۸۲
شکل ۳-۴۳- طیف CD مولکول DNA (M $^{-۵}$۱۰ ×۵/۰۰) ضمن افزایش کمپلکس $[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$
(در بافر تریس ۱۰ میلی مولار)..... ۸۳
شکل ۳-۴۴- طیف CD مولکول DNA (M $^{-۵}$۱۰ ×۵/۰۰) ضمن افزایش کمپلکس
$[Zn(DIP)_2(DMP)](NO_3)_2.2H_2O$ (در بافر تریس ۱۰ میلی مولار)..... ۸۳

فهرست جدول

عنوان و شماره **صفحه**

جدول ۱-۱ برخی ترکیبات دارای خواص درمانی..... ۱۳
جدول ۳-۱ شیفتهای شیمیایی کمپلکس $[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$، (A)، لیگاندهای DMP و
DIP.....۴۶
جدول ۳-۲ اطلاعات آنالیز عنصری کمپلکس $[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$..... ۴۷

جدول ۳-۳ شیفتهای شیمیایی کمپلکس $[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$، $[Pt(DIP)Cl_2]$ (B) و لیگاند DIP.....۵۱

جدول ۳-۴ اطلاعات آنالیز عنصری کمپلکس $[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$..... ۵۲

جدول ۳-۵- شیفتهای شیمیایی کمپلکس $[Zn(DIP)_2(DMP)](NO_3)_2.2H_2O$، $[Zn(DIP)_2(DMP)(NO_3)_2]$ (C) و لیگاندهای DIP و DMP ۵۵

جدول ۳-۶ اطلاعات آنالیز عنصری کمپلکس $[Zn(DIP)_2(DMP)](NO_3)_2.2H_2O$..... ۵۶

جدول ۳-۷ K_b برای برخی اینترکلتیورهای فلزی..... ۶۴

جدول ۳-۸ ثابتهای خاموشی کمپلکس $[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$..... ۶۷

جدول ۳-۹ ثابتهای خاموشی کمپلکس $[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$..... ۶۷

جدول۳-۱۰ ثابتهای پیوند K_f و تعداد مکانهای اتصال n کمپلکس $[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$..... ۶۸

جدول۳-۱۱ ثابتهای پیوند K_f و تعداد مکانهای اتصال n کمپلکس $[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$..... ۶۸

جدول ۳-۱۲ پارامترهای ترمودینامیکی مربوط به برهمکنش کمپلکس $[Pt(DMP)(DIP)]Cl_2.H_2O$ با DNA..... ۶۹

جدول ۳-۱۳ پارامترهای ترمودینامیکی مربوط به برهمکنش کمپلکس $[Pt(DIP)_2]Cl_2.H_2O$ باDNA ۶۹

جدول ۳-۱۴ ثابت افزایش دینامیکی (K_D) و دو مولکولی (K_B) کمپلکس روی در دماهای مختلف..... ۷۲

فصل اول

مقدمه

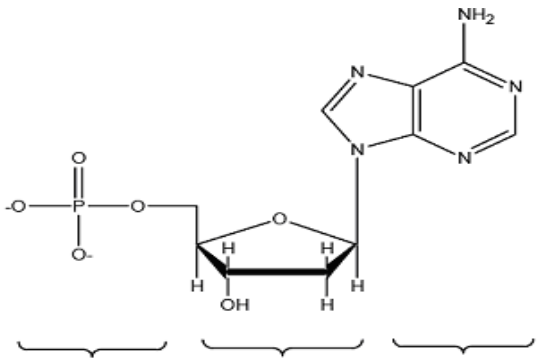
۱-۱- شیمی دارویی

سازمان بهداشت جهانی دارو را به عنوان هر مادهای که در فرایندهای دارویی به کار رفته و سبب کشف یا اصلاح فرایندهای فیزیولوژیکی یا حالات بیماری در جهت بهبود مصرفکننده شود، تعریف نموده است. شیمی دارویی و کاربرد دارویی فلزات به ۵۰۰۰ سال پیش برمیگردد اما به دلیل کم بودن اطلاعات شیمیدانهای دارویی پیشرفت چشمگیری در این زمینه دیده نشد. شیمی دارویی شاخهای دیگر از علم شیمی است که درباره کشف، تکوین، شناسایی و تعیین روش اثر ترکیبات فعال زیستن در سطح مولکولی بحث میکند و تاکید اصلی آن بر داروها است.

اما توجه یک شیمیدان دارویی تنها منحصر به دارو نبوده و معمولا متوجه کلیه ترکیباتی است که فعالیت زیستی دارند. شیمی دارویی علاوه بر این شامل جداسازی، تشخیص و سنتز ترکیباتی است که میتوانند در علوم پزشکی برای پیشگیری و بهبود درمان بیماریها به کار روند. شیمیدانها با استفاده از فلزات واسطه در گسترش و ایجاد داروهای جدید پیشگام شدند [۱]. اگر روش کشف دارو نظیر زمانهای قدیم ادامه پیدا میکرد، امروزه بیماریهای کمی قابل درمان بودند. محصولات طبیعی درصد کمی از داروها را در بازار دارویی جدید تشکیل میدهند. برای مثال وقتی مشخص شود که محصولی طبیعی از نظر دارویی فعال است، برای بهبود ویژگیهای آن تغییر شیمیایی داده میشود. در نتیجه، پیشرفتهای قابل توجهی در روشهای سنتز و جداسازی و تکنیکهای بیوشیمیایی داده میشود. از اواخر قرن نوزدهم روشهای بهتری برای کشف دارو ممکن گشته است که اکثرا ً بر اساس طراحی استوار میباشد. اخیراً با درک عملکرد فلز-پروتئین و بعضی مدلهای جالب از مکانهای فعال اتصال یون فلز پیشرفت - های فوق العادهای در مورد درک چگونگی انتقال یونهای فلزی به این مکانهای فعال و تشخیص نقش یونهای فلزی در درمان بیماریها انجام شده است [۲].

۱-۲- خصوصیات مولکول داکسی ریبونوکلئیک اسید[1]

داکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) مولکولی پیچیده است که در سیستمهای زنده یافت می - شود، حامل وراثت و شامل همه اطلاعات ژنتیکی لازم برای تأمین رشد نرمال و عمل ارگانیسم- ها میباشد. DNA از چهار نوکلئوتید مختلف ساخته شده و هر نوکلئوتید شامل یک باز نیتروژنی (آدنین، گوانین، سیتوزین، تیمین) و یک قند (داکسی ریبوز) و یک گروه فسفات می- باشد (شکل ۱-۱).

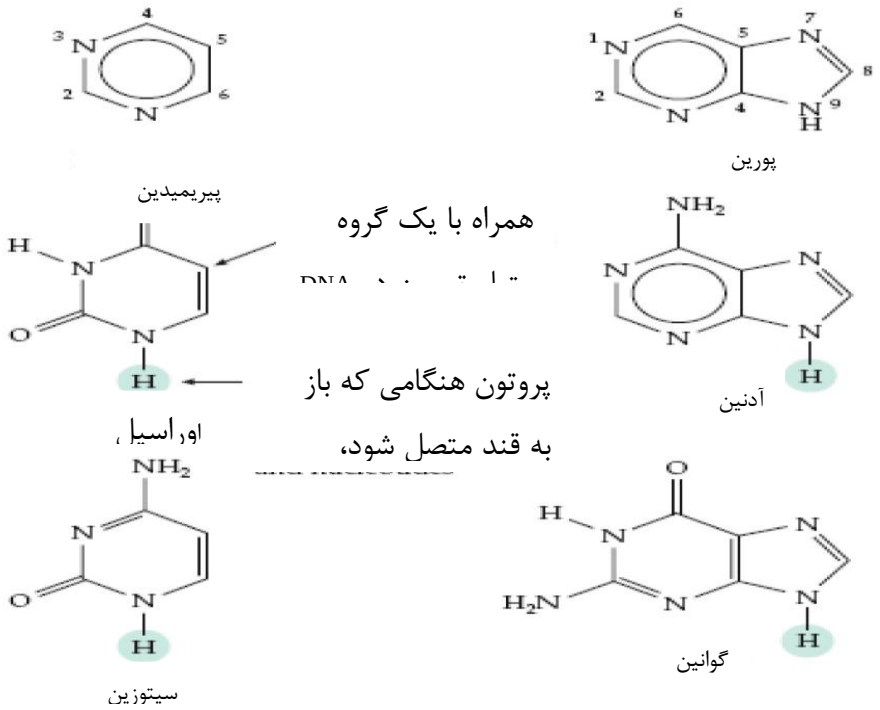


شکل۱-۱- ساختار نوکلئوتید آدنین

اطلاعات ژنتیکی روی یک توالی خطی معین از نوکلئوتیدها کد میشوند . خطا در توالی بازها میتواند منتهی به جهش در DNA شود و جهش باعث خطا در رونویسی و ترجمه و در نهایت منتهی به بیماری میشود. بازهای نیتروژنی به دو صورت وجود دارند: پورینی[2] و پیریمیدینی[3].

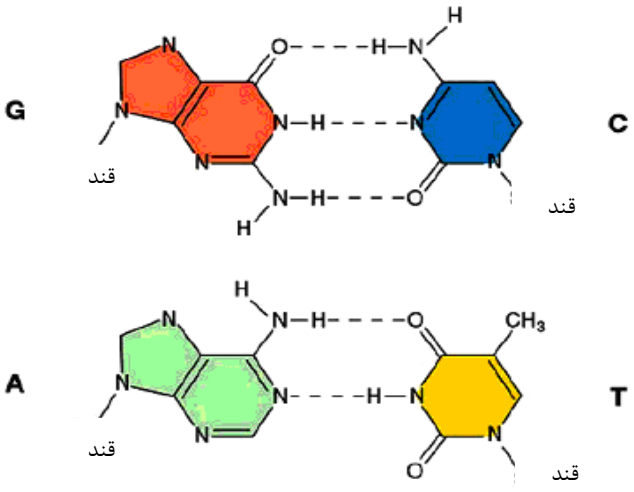
آدنین و گوانین ، پورینی و تیمین و سیتوزین ، پیریمیدنی هستند . ساختارهای این بازها در شکل ۱-۲ نشان داده شده است.

[1] Deoxy Ribo Nucleioc Acid (DNA)
[2] Purin



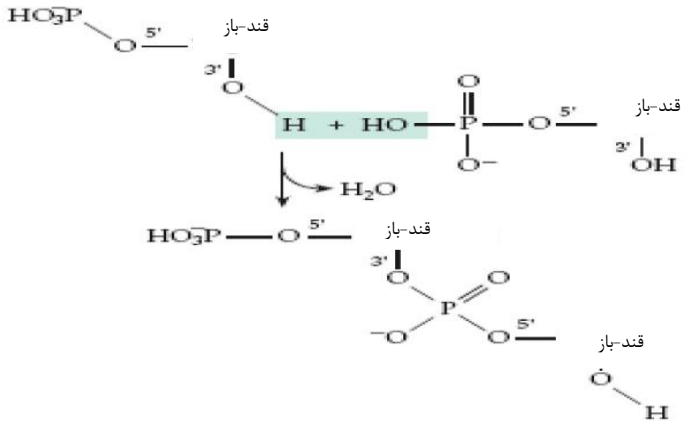
شکل۱-۲- ساختار بازهای پورینی و پیریمیدینی

زوج بازهای آدنین با تیمین و گوانین با سیتوزین پیوند هیدروژنی تشکیل میدهند. بین آدنین و تیمین، دو پیوند هیدروژنی و بین گوانین و سیتوزین ، سه پیوند هیدروژنی وجود دارد که در شکل ۱-۳ نشان داده شده است.

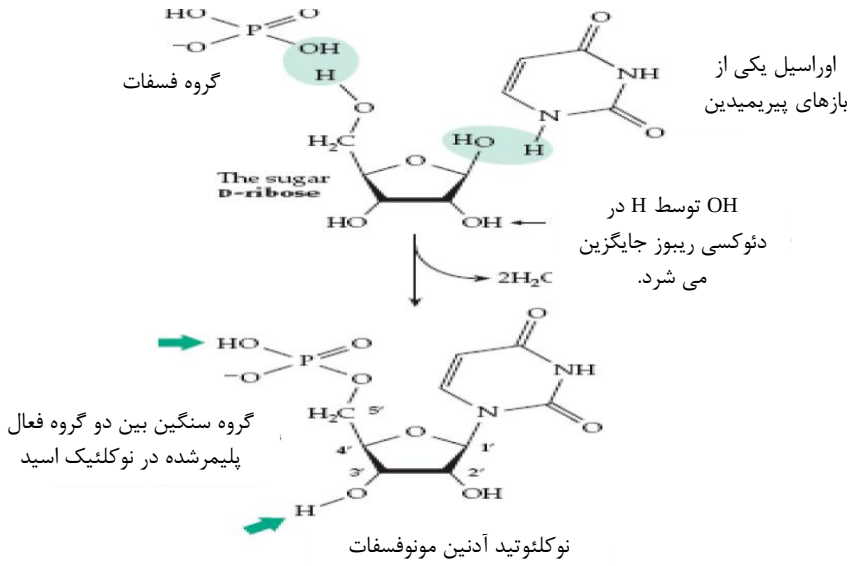


شکل۱-۳- پیوند هیدروژنی بین زوج بازهای واتسون-کریک

در نوکلئیک اسیدها، نوکلئوتیدها از طریق اتصالات فسفودیاستر بین هیدروکسیل شماره ۵ از قند یک نوکلئوتید و هیدروکسیل شماره ۳ از نوکلئوتید دیگر به هم متصل میشوند (شکل ۱-۴). این اتصالات از طریق حذف یک مولکول آب تشکیل میشوند. تشکیل نوکلئوتیدها از طریق حذف دو مولکول آب در شکل ۱-۵ نشان داده شده است.



شکل ۱-۴- اتصال فسفودی استربین گروه ۵-هیدروکسیل قند در یک نوکلئوتید و هیدروکسیل در دیگری

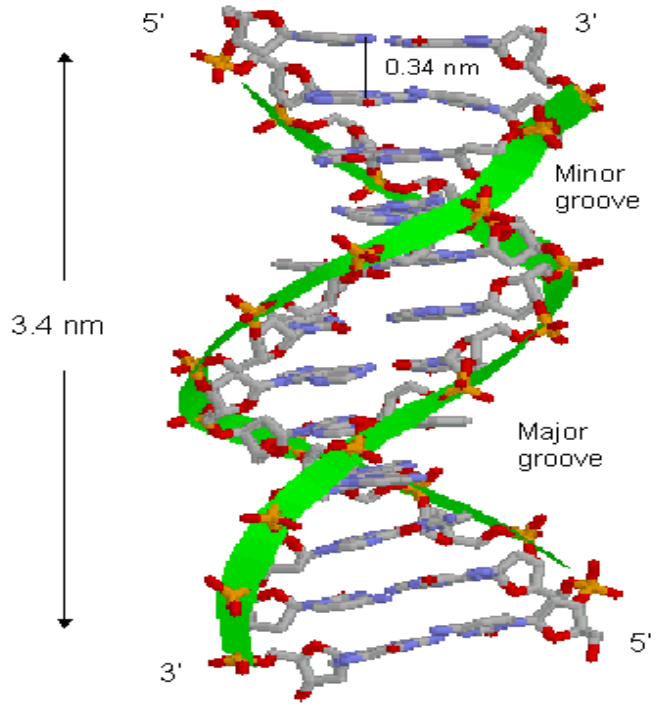


شکل۱-۵- تشکیل نوکلئوتیدها از طریق حذف دو مولکول آب

ساختمان مارپیچ دو رشتهای DNA توسط فرانسیس کریک [۳] و جیمزواتسون [۴] در سال ۱۹۵۳ تعیین شد. این مدل از دو زنجیر مارپیچی تشکیل شده بود که حول یک محور چرخیده و ایجاد یک مارپیچ دوتایی راستگردان میکردند. اسکلتهای آبدوست تشکیل شده ازگروههای یک در میان داکسی ریبوز و فسفات در سمت خارج این مارپیچ دوتایی قرار داشته و در تماس با محیط آبی اطراف میباشند . بازهای پورینی و پیریمیدینی هر دو رشته نیز به شکلی داخل مارپیچ دوتایی روی هم متراکم شدهاند که ساختمانهای تقریباً مسطح آبگریز آنها در فاصله بسیار نزدیکی از یکدیگر و عمود بر محور طولی قرار گرفتهاند. درسطح این مارپیچ و به واسطه زوج شدن و زاویهدار شدن دو رشته، یک دهانه اصلی بزرگ [۵] و یک دهانه فرعی کوچک [۶] ایجاد میگردد (شکل ۱-۶) و هر باز نوکلئوتیدی یک رشته در همان صفحه با باز رشته مقابل زوج میگردد. برای نمایش دورههای تناوبی موجود الگوهای پراش پرتو ایکس واتسون و کریک مدلهای م ولکولی را تغییر داده تا به ساختمانی رسیدند که در آن بازهای متراکم به طور عمودی در داخل مارپیچ و با فاصله ۰/۳۴ نانومتر از یکدیگر قرار داشتند. دومین تکرار با فاصله ۳/۴ نانومتر نیز به خاطر وجود ۱۰ باز در هر چرخش کامل مارپیچ دوتایی در نظر گرفته شد . در محلول آبی این ساختمان موجود در فیبرها متفاوت بوده و دارای ۱۰/۵ زوج باز در هر چرخش مارپیچ میباشد. در ساختار DNA دو زنجیر پلی نوکلئوتیدی موازی ناهمسو از نظر توالی بازی یا ترکیب مشابه نمیباشند بلکه این زنجیرها مکمل یکدیگر هستند . در هر محلی که آدنین وجود دارد تیمین در مقابل آن بر روی زنجیر دیگر مارپیچ قرارگرفته و به طور مشابه در مقابل گوانینهای دیگر موجود در یک زنجیر ، در زنجیر دیگر سیتوزین دیده میشود. مارپیچ دوتایی توسط دو نیرو شامل پیوندهای هیدروژنی موجود در زوج بازهای مکمل و واکنشهای

[3] Francis Crick
[4] James Watson
[5] Major Groove
[6] Minor Groove

متراکم بازی در کنار یکدیگر قرار میگیرند. مکمل بودن رشتههای DNA به علت ایجاد پیوند-های هیدروژنی بین زوج بازها میباشد که بیشترین نقش را در مارپیچ دوتایی دارد [۳].



شکل ۱-۶- مدل واتسون-کریک ساختمان DNA و ابعاد مارپیچ

مدل ساختماری واتسون و کریک DNA را ساختمان B (B-DNA) مینامند و تحت شرایط فیزیولوژیک شکل B پایدارترین ساختمان برای یک م ولکول DNA با توالی اتفاقی بوده و بنابراین در مطالعه ویژگیهای DNA به عنوان مرجع مقایسه مورد استفاده قرار میگیرد . شکلهای A و Z ساختمانهای دیگر DNA هستند که ساختمان بلوری آنها به خوبی تعیین شده است. این سه کانفورماسیون DNA در شکل ۱-۷ نشان داده شده است. در بسیاری از محلولهایی که عاری از آب هستند ، شکل A ترجیح داده میشود . این شکل DNA به شکل مارپیچ دوتایی راستگردان بوده ولی مارپیچ آن پهنتر است و نسبت به ساختمان B-DNA، که دارای ۱۰/۵ زوج باز موجود در هر چرخش مارپیچ است، ۱۱ زوج باز وجود دارد . صفحه زوجهای بازی در A-DNA حدود ۲۰ درجه نسبت به محور مارپیچ کج شده است. این تغییرات