بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه تبریز

دانشکده علوم طبیعی

گروه علوم جانوری

پایان‌نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته میکروبیولوژی

عنوان

بررسی اثرات ضدمیکروبی مشتقات جدید ۲- متیل تیو- ۵- ایمیدازولیل چالکون دارای استخلاف‌های آلکیل و آلکیل آریل

استادان راهنما

دکتر غلامرضا زرینی - دکتر جاوید شهبازی مجرد

پژوهشگر

حلیمه هلاکو

زمستان ۱۳۹۲

تشکر و قدردانی

سپاس بیکران خدای را که دشواری‌ها را بر سر راهم هموار ساخت و به من توان آموختن بخشید تا در سایه مهرش بیاموزم و بیاندیشم.

سپاس بیکران آموزگارانم را که با یاری و رهنمونشان توانستم راه دشوار آموختن و اندیشیدن را در سایه دلسوزیشان بپیمایم.

جناب دکتر غلامرضا زرینی که بردبارانه رهنمون من در این پژوهش بودند،

جناب دکتر جاوید شهبازی مجرد که بی دریغ یاری نمودند، جناب دکتر دهقان که زحمت داوری این پایانامه را قبول نمودند و اساتید بزرگوارم سرکار خانم دکتر نفوذی، جناب دکتر رضایی، دکتر صفر علیزاده، دکتر پورفیض، دکتر خلج، دکتر شیخ زاده، دکتر بنیادی و اساتید دوره کارشناسی مرحوم سمیع الادب، سرکار خانم دکتر آهنی، سرکار خانم دکتر فزونی، جناب دکتر پردل، جناب آقای میکائیلی، بزازی، محمدی و دوستان بسیار عزیزم سرکار خانم کافی، یاری زاده، طاهران، رضایی، رحمانی، عابدحیدری، سرگزی دوست، قربانی، آقایاری، صدرموسوی، اکبری نژاد، قاسم زاده، هادوی، کرامتی، فتحی و سایر دوستانم که همیشه همراهم بودند، سرکار خانم خدایی و جناب آقای عابد بسیار سپاسگزارم.

تقدیم به:

روح بلند پدر و مادرم

فرشتگانی که از خواسته هایشان گذشتند، سختی ها را به جان خریدند، تا

من به جایگاهی که اکنون در آن ایستاده ام برسم،

مادربزرگ مهربانم که همواره دعای خیرشان بدرقه راهم بوده

و

خواهران و برادرانم که پشتوانه من در زندگیم هستند.

نام و خانوادگی دانشجو: هلاکو نام: حلیمه

عنوان پایان‌نامه: بررسی اثرات ضد میکروبی مشتقات جدید ۲-متیل تیو -۵-ایمیدازولیل چالکون دارای استخلاف‌های آلکیل و آلکیل آریل

استادان راهنما: دکتر غلامرضا زرینی و دکتر جاوید شهبازی مجرد

مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد رشته: میکروبیولوژی دانشگاه: تبریز

دانشکده: علوم طبیعی تاریخ فارغ التحصیلی: زمستان ۹۲ تعداد صفحه: ۷۵

کلید واژه‌ها: چالکون، مشتقات جدید ۲-متیل تیو -۵-ایمیدازولیل، استخلاف‌های آلکیل و آلکیل آریل، عفونت‌های میکروبی، MIC

چکیده:

افزایش مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در بین میکروارگانیسم‌های پاتوژن و عفونت‌های شدید میکروبی توسط گونه‌های پاتوژن فرصت‌طلب در افراد با ضعف ایمنی منجر به انجام تلاش‌های گسترده در زمینه دستیابی به راهکارهای نوین شده است که یکی از این راهکارها شناسایی ترکیبات ضدمیکروبی جدید و یا ایجاد تغییرات در ترکیبات شناخته شده است. چالکون‌ها یکی از بزرگترین دسته ترکیبات طبیعی هستند که در میوه‌ها، سبزی‌ها، چای و غذاهای حاوی سویا وجود دارند که دارای اثرات فارماکولوژیکی می‌باشند. فعالیت ضدمیکروبی چالکون‌ها بطور گسترده‌ای مطالعه شده و یک سری چالکون‌های طبیعی اثرات ضدمیکروبی نشان داده‌اند. با دستیابی به ساختارهای شیمیایی جدید و بررسی‌های میکروبی ترکیبات امکان کشف داروهای جدید افزایش پیدا می‌کند. در این تحقیق اثرات ضدمیکروبی ترکیب پایه ۲-متیل تیو-۵-ایمیدازولیل و استخلاف‌های مختلف آلکیل و آلکیل آریل آن علیه باکتری‌ها و قارچ‌های استاندارد و نمونه های مقاوم کلینیکی بررسی و مقادیر MIC آن‌ها تعیین شد. برای این منظور اثرات ضد میکروبی ترکیب چالکونی۴-کلروبنزیل روی باکتری *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* بررسی و مقدار MIC آن ۵۰۰ µg/ml تعیین شد. همچنین اثرات ضدمیکروبی چالکون‌های متوکسی بنزیل آمین، بنزیل آمین، اتانول آمین، ۴-کلروبنزیل، متیل چالکون و سایر مشتقات آن‌ها بررسی و مقدار MIC آن‌ها در مقایسه با جنتامیسین به دست آمد.

فهرست مطالب

۱ کلیات تحقیق ۲

۱-۱ بیان مسئله ۲

۱-۲ کلیات ۳

۱-۲-۱ سنتز ترکیبات ضدمیکروبی ۴

۱-۲-۲ آزمون‌های حساسیت ضدمیکروبی ۴

۱-۳ چالکون‌ها ۵

۱-۳-۱ ساختار چالکون‌ها ۵

۱-۳-۲ اثرات زیست شناختی چالکون‌ها ۶

۱-۳-۲-۱ اثرات آنتی‌باکتریال ۶

۱-۳-۲-۲ اثرات ضدلشمانیایی ۸

۱-۳-۲-۳ اثرات ضدمالاریایی ۹

۱-۳-۲-۴ اثرات ضدقارچی ۱۰

۱-۳-۲-۴-۱ تاریخچه داروهای ضدقارچ ۱۱

۱-۳-۲-۴-۲ مکانیسم عمل داروهای ضدقارچ ۱۲

۱-۳-۲-۴-۳ ایجاد مقاومت به داروهای ضدقارچی ۱۲

۱-۳-۲-۵ اثرات ضدویروسی ۱۳

فهرست مطالب

۱-۳-۲-۶ اثرات ضدالتهابی ۱۴

۱-۳-۲-۷ اثر آنتی‌توموری و آنتی‌میتوزی ۱۷

۱-۳-۳ بیوسنتز چالکون‌ها ۱۸

۱-۳-۴ مکانیسم عمل چالکون‌ها ۱۹

۱-۳-۵ رابطه ساختار شیمیایی و فعالیت (SAR) چالکون‌ها ۲۰

۱-۴ روش‌های مختلف سنتز چالکون‌ها ۲۲

۱-۴-۱ روش تراکم کلایزن- اشمیت ۲۲

۱-۴-۲ سنتز چالکون در حضور پالادیوم به عنوان کاتالیزور ۲۳

۱-۴-۳ واکنش‌های جانشینی- الکتروفیلیک آروماتیک‌ها ۲۳

۱-۴-۴ استفاده از تشعشعات میکروویو ۲۴

۱-۴-۵ روش آسیلاسیون فریدل- کرافتس ۲۴

۱-۵ روش‌های بررسی اثرات ضدمیکروبی ترکیبات ۲۵

۱-۵-۱ روش رقیق‌سازی در محیط کشت مایع ۲۵

۱-۵-۲ روش رقیق‌سازی در محیط کشت جامد ۲۷

۱-۵-۳ روش انتشار از دیسک ۲۸

۱-۶ روش‌های تجاری بررسی ترکیبات ضدمیکروبی در باکتری‌ها و قارچ‌ها ۳۱

۱-۷ محیط کشت‌ها ۳۲

فهرست مطالب

۱-۸ هدف کلی ۳۲

۲ مواد و روش‌ها ۳۵

۲-۱ تجهیزات و مواد مصرفی ۳۵

۲-۱-۱ تجهیزات و وسایل مورد نیاز ۳۵

۲-۱-۲ مواد مصرفی ۳۵

۲-۲ روش‌ها ۳۷

۲-۲-۱ روش‌های سنتز چالکون‌های مورد مطالعه ۳۷

۲-۲-۲ تهیه چالکون‌های مورد نیاز ۳۷

۲-۲-۳ تهیه میکروارگانیسم‌های مورد مطالعه ۴۰

۲-۲-۳-۱ تهیه استوک میکروبی ۴۰

۲-۲-۳-۲ تهیه اینوکولوم میکروبی ۴۰

۲-۲-۳-۳ آماده‌سازی ماده تلقیحی ۴۱

۲-۲-۳-۴ آزمایش آگار دیسک دیفیوژن ۴۲

۲-۲-۳-۵ راهکارهای افزایش حلالیت ترکیبات چالکونی ۴۳

۲-۲-۳-۶ تعیین MIC به روش رقت سازی در براث ۴۴

۳ نتایج ۴۶

فهرست مطالب

۳-۱ مقدمه ۴۶

۴ بحث و نتیجه‌گیری ۵۹

۴-۱ بحث ۵۹

۴-۲ نتیجه‌گیری ۶۱

۴-۳ پیشنهادات ۶۳

منابع..... ۶۵

پیوست‌ها..... ۶۹

فهرست شکل‌ها

شکل ۱-۵ چالکون دارای استخلاف فنیل اوره ۱۰
شکل ۱-۶ چالکون آنتی HIV..... ۱۴
شکل ۱-۷ چالکون ضدالتهاب ۱۵
شکل ۱-۸ گیاه *مالوتوس فیلیپینن سیس* ۱۶
شکل ۱-۹ چالکون ضدتوموری دارای استخلاف متوکسی ۱۸
شکل ۱-۱۰ بیوسنتز چالکون‌ها ۱۹
شکل ۱-۱۱ ساختار انون چالکون..... ۲۰
شکل ۱-۱۲ قرار گرفتن استخلاف‌های مختلف در چالکون و تاثیر آن‌ها بر اکتیویته آن ۲۱
شکل ۱-۱۳ تشکیل چالکون از آلدهید آروماتیک و یک استوفنون در حضور باز به عنوان کاتالیزور ۲۳
شکل ۱-۱۴ سنتز چالکون در حضور پالادیوم به عنوان کاتالیزور ۲۳
شکل ۱-۱۵ سنتز چالکون با استفاده از واکنش‌های جانشینی- الکتروفیلیک آروماتیک‌ها ۲۴
شکل ۱-۱۶ سنتز چالکون با استفاده از تشعشعات میکروویو در حضور کربنات پتاسیم ۲۴
شکل ۱-۱۷ سنتز چالکون به روش آسیلاسیون مستقیم فنل ۲۵
شکل ۱-۱۸ شمایی از نحوه‌ی تعیین MIC و MBC به روش رقیق‌سازی در محیط کشت مایع ۲۷
شکل ۱-۱۹ استانداردهای ۰/۵، ۱، ۲، ۳ مک‌فارلند برای تست‌های ضدمیکروبی ۳۱
شکل ۳-۱ روش دیسک دیفیوژن برای بررسی تاثیر ترکیبات 1d و 1c روی *E. coli* 2-1 و مقایسه هاله عدم رشد آن با تتراسیکلین 30µg و جنتامیسین 10µg(,1d= 7mm, 1c= 11mm, GM= 23mm) Te=7mm ۴۷
شکل ۳-۲ روش دیسک دیفیوژن برای بررسی تاثیر ترکیبات 3d و 2b روی *S.epidermidis* و مقایسه هاله

فهرست شکل‌ها

عدم رشد آن‌ها با جنتامیسین 10µg ۴۸

شکل ۳-۳ *کاندیدا کفیر* در محیط SDA بدون هاله عدم رشد برای ترکیبات ضدمیکروبی 1a, 1d, 2d. 5d و ترکیب 2b با هاله مهاری 2b= 12mm ۴۹

شـکل ۳-۴ نمودار ستونی تاثیر چالکون ترکیبات خانواده بنزیل (1d) روی سویه‌های میکروبی و مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌های GM 10µg, Te 30µg و Ke 10µg ۵۰

شکل ۳-۵ نمودار ستونی تاثیر چالکون ترکیبات خانواده متوکسی (2d) روی سویه‌های میکروبی و مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌های GM 10µg, Te 30µg و Ke 10µg..... ۵۱

شـکل ۳-۶ نمودار سـتونی تاثیر چالکون ترکیبات خانواده ۲- هیدروکسـی اتیل (اتانول آمین 3d) روی سویه‌های میکروبی و مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌های GM 10µg, Te 30µg و Ke 10µg ۵۱

شـکل ۳-۷ نمودار ستونی تاثیر چالکون ترکیبات خانواده متیل (4d) روی سویه‌های میکروبی و مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌های GM 10µg, Te 30µg وKe 10µg ۵۲

شـکل ۳-۸ نمودار سـتونی تاثیر چالکون ترکیبات خانواده ۴- کلروبنزیل (5d) روی سـویه‌های میکروبی و مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌های GM 10µg, Te 30µg و Ke 10µg ۵۲

شـکل ۳-۹ نمودار سـتونی تاثیر آلدهید بنزیل آمین (1c) روی سـویه‌های میکروبی و مقایسـه با آنتی‌بیوتیک‌های GM 10µg, Te 30µg و Ke 10µg ۵۳

شـکل ۳-۱۰ نمودار سـتونی تاثیر متوکسـی بنزیل آمین متیله (2b) روی سویه‌های میکروبی و مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌های GM10µg, Te 30µg و Ke 10µg ۵۳

فهرست جداول

جدول ۱-۱ مقادیر هاله عدم رشد برای مقاوم، متوسط و حساس بودن آنتی‌بیوتیک‌های جنتامیسین (GM 10µg) و تتراسیکلین (Te 30µg).....۳۰

جدول ۱-۲ مقادیر هاله عدم رشد برای مقاوم (R)، وابسته به دز (DD) و حساس (S) بودن آنتی‌بیوتیک کتوکونازول (Ke10µg).....۳۰

جدول ۲-۱ فهرست تجهیزات و مواد مصرفی مورد نیاز.....۳۶

جدول ۲-۲ اسامی ترکیبات مورد مطالعه.....۳۹

جدول ۳-۱ نتایج اندازه‌گیری قطر هاله عدم رشد به روش دیسک دیفیوژن بر حسب میلیمتر روی ۱۵ نوع باکتری.....۵۴

جدول ۳-۲ نتایج اندازه‌گیری قطر هاله عدم رشد به روش دیسک دیفیوژن بر حسب میلیمتر روی ۴ نوع قارچ ۵۵

جدول ۳-۳ مقادیر MIC ترکیبات مورد مطالعه بر حسب (µg/ml) ۵۶

چکیده

افزایش مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در بین میکروارگانیسم‌های پاتوژن و عفونت‌های شدید میکروبی توسط گونه‌های پاتوژن فرصت‌طلب در افراد با ضعف ایمنی منجر به انجام تلاش‌های گسترده در زمینه دستیابی به راهکارهای نوین شده است که یکی از این راهکارها شناسایی ترکیبات ضدمیکروبی جدید و یا ایجاد تغییرات در ترکیبات شناخته شده است. چالکون‌ها یکی از بزرگترین دسته ترکیبات طبیعی هستند که در میوه‌ها، سبزی‌ها، چای و غذاهای حاوی سویا وجود دارند که دارای اثرات فارماکولوژیکی می‌باشند. فعالیت ضدمیکروبی چالکون‌ها بطور گسترده‌ای مطالعه شده و یک‌سری چالکون‌های طبیعی اثرات ضد میکروبی نشان داده‌اند. با دستیابی به ساختارهای شیمیایی جدید و بررسی‌های میکروبی ترکیبات امکان کشف داروهای جدید افزایش پیدا می‌کند. در این تحقیق اثرات ضدمیکروبی ترکیب پایه ۲-متیل تیو-۵-ایمیدازولیل و استخلاف‌های مختلف آلکیل و آلکیل آریل آن علیه باکتری‌ها و قارچ‌های استاندارد و نمونه های مقاوم کلینیکی بررسی و مقادیر MIC آن‌ها تعیین شد. برای این منظور اثرات ضدمیکروبی ترکیب چالکونی ۴-کلروبنزیل روی باکتری *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* بررسی و مقدار MIC آن ۵۰۰ µg/ml تعیین شد. همچنین اثرات ضدمیکروبی چالکون‌های متوکسی بنزیل آمین، بنزیل آمین، اتانول آمین، ۴-کلروبنزیل، متیل چالکون و سایر مشتقات آن‌ها بررسی و مقدار MIC آن‌ها در مقایسه با جنتامیسین به دست آمد.

واژه‌های کلیدی: چالکون، مشتقات جدید ۲-متیل تیو -۵-ایمیدازولیل، استخلاف‌های آلکیل و آلکیل آریل، عفونت‌های میکروبی، MIC.

فصل اول مقدمه و

کلیات تحقیق

۱ کلیات تحقیق

۱-۱ بیان مسئله

افزایش مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در بین میکروارگانیسم‌های پاتوژن و عفونت‌های شدید میکروبی توسط گونه‌های پاتوژن فرصت‌طلب در افراد با ضعف ایمنی منجر به انجام تلاش‌های گسترده در زمینه دستیابی به راهکارهای نوین شده است که یکی از این راهکارها شناسایی ترکیبات ضدمیکروبی جدید و یا ایجاد تغییرات در ترکیبات شناخته شده است(۱).

چالکون‌ها (۳،۱-دی آریل-۲-پروپن-۱- اون) ترکیبات طبیعی و سنتتیکی هستند که خواص بیولوژیکی جالب توجهی دارند. خواص ضدمیکروبی و مخصوصا ضد قارچی آن‌ها مربوط به قسمت انون واکنش دهنده است. گروه انون چالکون می‌تواند با گروه تیول موجود در پروتئین‌های قارچ وارد واکنش افزایشی مایکل شود و ایجاد پیوند کووالانسی کند و با احتمال زیاد چالکون‌ها بیوسنتز دیواره‌ی سلولی را مهار کرده و اثرات ضدقارچی نشان می‌دهند. اثرات ضدباکتریایی چالکون‌ها ممکن است مربوط به زنجیره کربنی غیر اشباع و کتونی باشد که با گروه‌های نوکلئوفیلیک مثل گروه تیولی پروتئین‌ها کونژوگه شود(۱, ۲)

چالکون‌ها و دی هیدروچالکون‌ها برای اولین بار توسط G. Bargellini (1879-1963) سنتز شد و توسط افراد دیگری گسترش یافت. پس از آن مطالعه روی ترکیبات بوسیله Marini Betello (1915-1966) ادامه داده شد و سپس بوسیله دانشمند آمریکایی F. Dellemonache ساختار آن‌ها مشخص شد(۳).

قبل از سنتز داروهای جدید ضدمالاریا تعدادی از چالکون‌ها درابتدا از گیاهان جداسازی شدند که

اثرات ضـدمالاریایی نشـان دادند. *پلاسـمودیوم ویواکس* و *پلاسـمودیوم فالسـیپاروم* دو عامل ایجاد کننده مـالاریا هسـتند. عوامل آلکوکسـیله چالکون‌ها تاثیر بیشـتری از چالکون‌های هیدروکسـیله روی این پروتوزوئرها نشـان دادند(۴). چالکون‌ها همچنین اثرات ضـدویروسـی از خود نشان می‌دهند، مثلا اثر آن‌ها روی ویروس عامل بیماری نقص سـیسـتم ایمنی (HIV)، مشـخص شـده اسـت(۵). همچنین اثرات آنتی‌باکتریال چالکون‌ها، در باکتری‌هایی مثل *اسـتافیلوکوکوس اورئوس* و *باسـیلوس سـرئوس* که عامل بسیاری از مسمومیت‌های غذایی هستند، نیز شناخته شده است(۶).

۱-۲ کلیات

ترکیبات ضـدمیکروبی به واسطه عملکردشان در برابر سلول‌های باکتریایی یا دیگر میکروب‌ها طبقه بندی می‌شـوند.این ترکیبات می‌توانند بطور مثال در باکتری‌ها با سـنتز دیواره سلولی، ساخت پروتئین‌ها، سـاخت اسـیدهای نوکلئیک و یا مسـیرهای متابولیسمی تداخل کرده و رشد و تکثیر را متوقف کنند و یا باعث ازبین‌بردن میکروب شـوند. عملکرد ضـدمیکروبی ترکیبات در باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی بسیار شبیه هم است. در مورد قارچ‌ها این مواد می‌توانند با گروه تیول موجود در دیواره قارچ واکنش داده و آن را مهار کنند(۷).

هدف از اسـتفاده از مواد ضـدمیکروبی عمدتا از بین بردن میکروارگانیسـم‌های پاتوژن و مولد فساد می‌باشـد. امروزه مواد ضـدمیکروبی مصـنوعی و طبیعی متعددی شـناخته شـده است که تمایل به سمت اسـتفاده از مواد ضدمیکروبی طبیعی است. به هر حال مواد ضدمیکروبی باید در مقدار دوزی بکار روند که بتوانند روی میکروارگانیسم‌های موجود اثر بگذارند و در عین حال مصرف آن‌ها برای انسان ایمن باشد(۸). از طرف دیگر باید بتوانند در داخل پوشـش بسـته بندی و یا در کنار مواد غذائی پایدار مانده و با سـرعت مناسبی در محیط آزاد و منتشر شوند(۹).

۱-۲-۱ سنتز ترکیبات ضدمیکروبی

امروزه مواد ضدمیکروبی بسیاری سنتز می‌شوند(۱۰). این مواد یا به تازگی سنتز شده اند و یا اینکه روی برخی موادی که خاصیت ضدمیکروبی آن‌ها قبلا شناخته شده است تغییراتی داده‌اند مثل افزودن برخی استخلاف‌ها به آن‌ها که اثر این مواد را برای مهار میکروارگانیسم‌ها افزایش می‌دهد(۱۱)، مثالی که در این زمینه می‌توان آورد چالکون‌ها هستند که اثر ضدمیکروبی آن‌ها سالهاست محرز شده و به طور سنتی در درمان برخی بیماری‌ها از آن‌ها استفاده می‌شده و در حال حاضر هم موارد استفاده بسیاری دارد. از جمله مصارف چالکون‌ها در درمان سل علیه *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* بوده که با توسعه روش‌های شیمیایی و فارماکولوژیک مشتقات جدیدی از آن‌ها ساخته شده که موارد درمانی بیشماری پیدا کرده است(۳, ۱۲).

تحقیقات برای یافت ترکیبات ضدمیکروبی جدید و بهبود روش‌های تولید نیازمند استفاده از سیستم‌های روتین برای ارزیابی اثرات ضدمیکروبی این مواد است(۱۳).

۱-۲-۲ آزمون‌های حساسیت ضدمیکروبی

امروزه تست‌های حساسیت ضدمیکروبی[1] بطور معمول در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی روی ایزوله‌های باکتریایی انجام می‌شود(۱۴).

طبق مقالات و شواهد تاریخی موجود، پایه واساس روش‌هایی که امروزه به کار می رود همان روش‌هایی است که سابق نیز استفاده می‌شده و در حال حاضر به شکل توسعه یافته‌تر ومدرن‌تر

[1]Antimicrobial susceptibility testing (AST)

درآمده‌اند(۱۵).

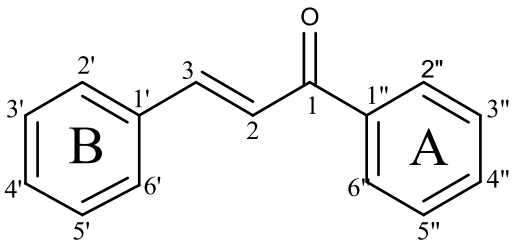
به عنوان مثال می‌توان به روش انتشار از دیسک یا دیسک دیفیوژن و روش رقت‌سازی در آگار اشاره کرد که از قدیم انجام می‌شده وامروزه نیز استفاده می‌شود. البته این روش‌ها نیاز به بهبود و استاندارد سازی دارد. نتیجه‌ای که می‌توان گرفت این است که روش‌های تعیین حساسیت ضدمیکروبی نیاز به استفاده از تکنیک‌های استاندارد دارد که اگرچه اساس آن‌ها همان روش‌های قدیمی است ولی تکنولوژی به کار بردن آن‌ها بسیار راحت‌تر از قبل بوده و نیز زمان انجام این تست‌ها به حداقل می‌رسد(۱۴).

۱-۳ چالکون‌ها

چالکون‌ها (۳،۱- دی آریل-۲- پروپن-۱- اون)، گروه بزرگی از ترکیبات طبیعی هستند که به طور گسترده در میوه‌ها، سبزیجات، ادویه‌جات، چای و سبوس یافت می‌شوند و به عنوان متابولیت ثانویه گیاهان محسوب می‌شوند(۲). چالکون‌ها به دلیل خواص بیولوژیکی و فارماکولوژیکی مانند اثرات ضدباکتریایی(۶)، ضدویروسی(۵)، ضدالتهابی(۱, ۱۶)، ضدقارچی(۱۷)، ضدسرطانی(۱۸, ۱۹)، مهار تولید نیتریک اکسید(۱, ۲۰)، آنتی میتوزی(۲۱)، ضدپروتوزوئری (آنتی‌مالاریا)(۲۲)، مهار اینترلوکین-۱(۲۳, ۲۴)، آنتی اکسیدانی(۲۵) و اثر حشره‌کشی(۲۶) مورد توجه قرار گرفته‌اند(۱).

۱-۳-۱ ساختار چالکون‌ها

چالکون‌ها پیش ساز فلاونوئیدها و ایزوفلاونوئیدها هستند، ساختمان اصلی چالکون‌ها شامل دو حلقه آروماتیک است که به وسیله گروه کربونیل دارای α و β غیراشباع (Cβ=Cα-C=O) به هم پیوند شده‌اند و به واسطه گروه فعال کتووینیلنیک دارای اثرات بیولوژیک مختلف، مثل اثرات ضدتب، ضدالتهاب و ضددرد می‌باشند(۱۹).



شکل ۱-۱ ساختار چالکون

۱-۳-۲ اثرات زیست شناختی چالکون‌ها

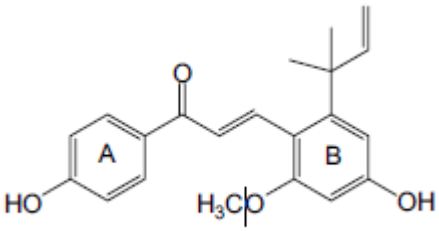
۱-۳-۲-۱ اثرات آنتی‌باکتریال

بیشتر چالکون‌ها اثر باکتریسیدال دارند که ممکن است مربوط به زنجیره کربنی غیراشباع و کتونی باشد که با گروه‌های نوکلئوفیلیک مثل گروه تیولی پروتئین‌ها کنژوگه می‌شود(۲, ۲۷).

لیکوچالکون‌های جدا شـده از گیاه شیرین بیان[1] بیشترین تاثیر را بر روی باکتریهایی مثل *باسیلوس سـوبتیلیس*[2]، *اسـتافیلوکوکوس اورئوس*[3] و *میکروکوکوس لوتئوس*[4] دارند. ریشه و ریزوم گونه‌های شیرین بیان[5] با نام علمی *Glycyrrhiza glabra* در چین برای درمان زخم معده و روده، آسـم برونشـیال، بیماری آدیسون، مسمومیت غذایی و دارویی و بیماری‌های پوستی مانند اگزما استفاده می‌شود(۱, ۲۸, ۲۹).

[1] *Glycyrrhiza inflata*
[2] *Bacillus subtilis*
[3] *Staphylococcus aureus*
[4] *Micrococcus luteus*
[5] *Liquoric*e

شکل ۱-۲ گیاه شیرین بیان



Licochalcone A