

سورة الاحقاف



دانشگاه آزاد اسلامی  
واحد مرودشت

گروه شیمی  
شیمی فیزیک

عنوان :

**چگونگی اثر داروهای ضد سرطان جدید بیولوژیکی امیدازولی بر درمان  
بیماریها با استفاده از روشهای مکانیک کوانتومی و دینامیک مولکولی**

استاد راهنما :

دکتر امین رضا ذوالقدر

استاد مشاور:

دکتر مریم بهادری

نگارش:

سرور ثریا

پاییز 1390

تقدیم بہ:

پدر مہربانم

مادر فداکارم

و دو برادر عزیزم سروش و سینا

## پاسکزاری:

باسپاس و تقدیر فراوان از استاد فریخته و فرزانه، جناب آقای دکتر ذوالقدر که با بذل وقت و دقت نظر فراوان، در

ارائه این مجموعه، مریاری فرمودند و به من فرصت بهره‌گیری از اندیشه‌های والا و تفکر عمیق خویش در عرصه علم شیمی را

بخشیدند.

باسپاس و تقدیر از راهبانی و همکاری سرکار خانم دکتر بهادی که در سمت مشاور در این پروژه مراهبکاری کردند.

باسپاس و تقدیر فراوان از هدایت دلسوزانه و اندیشمندانه استادان معزز بخش شیمی فیزیک دانشگاه آزاد مرودشت و

مدیر گروه محترم بخش جناب آقای دکتر زارع.

در پایان نیز از بزرگواری و همراهی پدر و مادرم که همیشه مشوق بنده بوده‌اند نهایت تشکر و سپاس را دارم.

## چکیده

تحقیقات گسترده‌ی پژوهشگران منجر به کشف خواص ضدسرطانی ترکیبات مشتق شده از ایمیدازول گردیده است. با توجه به جدید بودن این سری از ترکیبات و نقص داروهای موجود که باعث ایجاد ضایعاتی در رشته‌ی DNA می‌شوند، نیاز مبرم به یافتن راه‌هایی برای مقابله با این معضل احساس می‌شود. ارزش و دقت روش‌های محاسباتی، ما را بر آن داشت تا 4 نوکلئوتید آدنین، سیتوزین، گوانین و تیمین را به عنوان معیاری از رشته‌ی DNA برگزیده و اثر ترکیب (1) - (4-کلروبنزیلیدن آمینو)-4- فنیل-1-H- ایمیدازول -2- آمین) را به عنوان یکی از داروهای ضد سرطان جدید بیولوژیکی ایمیدازولی که به تازگی تأثیر دارویی آن اثبات شده است، بر هر یک از این نوکلئوتیدهای رشته‌ی DNA مورد بررسی قرار دهیم. بررسی‌ها روشن می‌سازند که بیشترین برهم‌کنش دارو و نوکلئوتید با گوانین محاسبه گردیده است. کلمات کلیدی: داروی ضدسرطان، (1) - (4-کلروبنزیلیدن آمینو)-4- فنیل-1-H- ایمیدازول -2- آمین)، DNA، نوکلئوتید.

## • فهرست مطالب

### فصل اول

- 1-1-1-1 مقدمه ..... 1
- 2-1-1 سنتز و فعالیت‌های بیولوژیکی 2-آمینو-1-آریلیدن آمینو ایمیدازول‌ها به عنوان داروهای ضد سرطان خوراکی ..... 2
- 3-1-3 ساختار و کارکرد DNA ..... 6
- 1-3-3-1 کشف اسیدهای نوکلئیک ..... 6
- 2-3-3-1 ساختمان رشته‌ای DNA ..... 6
- 3-3-3-1 مارپیچ دو رشته‌ای DNA ..... 10
- 4-3-3-1 پیوندهای هیدروژنی ..... 12
- 4-1-4 مکانیسم عمل داروهای ضد سرطان ..... 13
- 5-1-5 توابع پایه ..... 14
- 1-5-1-1 تعریف توابع پایه ..... 14
- 2-5-1-2 انواع توابع پایه ..... 15
- 1-2-5-1-1 توابع پایه اسلیتر ..... 15
- 1-1-2-5-1-1 مجموعه پایه مینیمال ..... 15
- 2-1-2-5-1-1 توابع پایه زتای دوگانه ..... 15
- 3-1-2-5-1-1 توابع پایه زتای سه گانه ..... 16
- 4-1-2-5-1-1 توابع پایه والانس - شکافته شده ..... 16
- 1-4-1-2-5-1-1 توابع پایه زتای دوگانه و زتای سه گانه والانس ..... 16
- 5-1-2-5-1-1 توابع پایه قطبی شده ..... 16
- 2-2-5-1-1 توابع پایه نوع گاوسی ..... 17
- 1-2-2-5-1-1 توابع پایه گاوسی دکارتی ..... 17
- 2-2-2-5-1-1 توابع پایه گاوسی کروی ..... 18
- 3-2-2-5-1-1 واژگان مجموعه پایه گاوسی ..... 18
- 1-3-2-2-5-1-1 مجموعه پایه گاوسی ادغام شده ..... 19
- 1-1-3-2-2-5-1-1 مجموعه‌های گاوسی ادغام شده مینیمال ..... 19
- 2-1-3-2-2-5-1-1 توابع پایه STO-NG ..... 19
- 3-1-3-2-2-5-1-1 توابع پایه 3-21G و 6-31G ..... 20
- 4-1-3-2-2-5-1-1 توابع پایه 3-21G(\*) ..... 20
- 5-1-3-2-2-5-1-1 توابع پایه 6-31G\* و 6-31G\*\* ..... 21

21	..... 6-31+G* و 3-21+G پایه توابع پایه 6-1-3-2-2-5-1
21	..... 6-31++ G* و 3-21++G پایه توابع پایه 7-1-3-2-2-5-1
22	..... انواع روش‌های کوانتوم مکانیکی 6-1
22	..... 1-6-1 آشنایی با ارتباط DFT و شیمی
23	..... 2-6-1 آشنایی با تابعیت چگالی و نظریه های آن
23	..... 1-2-6-1 مدل توماس - فرمی
24	..... 2-2-6-1 قضیه ی هوهنبرگ - کوهن
25	..... 3-2-6-1 روش KS (کوهن - شم)
30	..... 7-1 اهداف پژوهش

### فصل دوم

31	..... 1-2 روش کار
32	..... 2-2 مجموعه‌های پایه پتانسیل مؤثر هسته
33	..... 1-1-2 تابع پایه LANL2DZ
33	..... 3-2 تابعی‌های هیبریدی
34	..... 1-3-2 تابع هیبریدی B3LYP

### فصل سوم

35	..... 1-3 بحث و نتایج
56	..... 2-3 نتیجه‌گیری

75 ..... پیشنهادات

76 ..... فهرست منابع

## • فهرست جدول‌ها

جدول (1-1): فعالیت ضد سرطانی 2-آمینو-1-آریلیدن آمینو ایمیدازول‌ها در برابر سلول‌های سرطان	4
NUGC-3.....	4
جدول (2-1): ترکیب بازی DNA (درصد مولی)	9
جدول (1-3): مقادیر انرژی برهم‌کنش دارو و نوکلئوتیدهای سازنده رشته‌ی DNA $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	59
جدول (2-3): مقادیر انرژی برهم‌کنش دارو و نوکلئوتیدهای پایه سازنده رشته‌ی DNA	59
$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ .....	59
جدول (3-3): مقادیر طول پیوند، زاویه پیوندی، زاویه چهاروجهی و بار اتم کمپلکس دارو- نوکلئوتید	59
گوانین.....	59
جدول (4-3): مقادیر طول پیوند، زاویه پیوندی، زاویه چهاروجهی و بار اتم کمپلکس دارو- نوکلئوتید پایه	69
سیتوزین (موقعیت نزدیک حلقه ایمیدازولی).....	69



## • فهرست شکل‌ها

- شکل (1-1): واکنشگرها و شرایط جهت ساخت مشتقات 2-آمینو-1-آریلیدن آمینو ایمیدازول‌ها ..... 3
- شکل (2-1): مشتقات 2-آمینو-1-آریلیدن آمینو ایمیدازول‌ها ..... 3
- شکل (3-1): بازهای نیتروژنی و هتروسیکلیک در DNA ..... 7
- شکل (4-1): ساختمان یک نوکلئوتید DNA ..... 7
- شکل (5-1): ساختمان نوکلئوتیدهای DNA و نام اختصاری آن‌ها ..... 8
- شکل (6-1): ساختمان کووالانسی یک زنجیره ی پلی نوکلئوتیدی DNA ..... 10
- شکل (7-1): مدل DNA واتسون-کریک ..... 11
- شکل (8-1): جفت شدن بازهای مکمل در DNA ..... 13
- شکل (1-3): ساختار بهینه ی نوکلئوتید پایه ی آدنین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ ..... 35
- شکل (2-3): ساختار بهینه ی نوکلئوتید پایه ی سیتوزین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ ..... 36
- شکل (3-3): ساختار بهینه ی نوکلئوتید پایه ی گوانین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ ..... 36
- شکل (4-3): ساختار بهینه ی نوکلئوتید پایه ی تیمین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ ..... 37
- شکل (5-3): ساختار بهینه ی نوکلئوتید آدنین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ ..... 37
- شکل (6-3): ساختار بهینه ی نوکلئوتید سیتوزین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ ..... 38
- شکل (7-3): ساختار بهینه ی نوکلئوتید گوانین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ ..... 38
- شکل (8-3): ساختار بهینه ی نوکلئوتید تیمین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ ..... 39
- شکل (9-3): ساختار بهینه ی دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ ..... 40
- شکل (10-3): پایدارترین ساختار بهینه ی دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ ..... 40
- شکل (11-3): ساختار بهینه ی کمپلکس نوکلئوتید آدنین-دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ ..... 41
- شکل (12-3): ساختار بهینه ی کمپلکس نوکلئوتید سیتوزین-دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ ..... 42
- شکل (13-3): ساختار بهینه ی کمپلکس نوکلئوتید گوانین-دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ ..... 43

- شکل (3-14): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید تیمین-دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ ..... 44
- شکل (3-15): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید پایه آدنین - دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ (موقعیت نزدیک حلقه ایمیدازولی) ..... 45
- شکل (3-16): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید پایه آدنین - دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ (موقعیت نزدیک فنیل) ..... 46
- شکل (3-17): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید پایه آدنین - دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ (موقعیت نزدیک اتم کلر) ..... 47
- شکل (3-18): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید پایه سیتوزین - دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ (موقعیت نزدیک حلقه ایمیدازولی) ..... 48
- شکل (3-19): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید پایه سیتوزین - دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ (موقعیت نزدیک فنیل) ..... 49
- شکل (3-20): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید پایه سیتوزین - دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ (موقعیت نزدیک اتم کلر) ..... 50
- شکل (3-21): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید پایه گوانین - دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ (موقعیت نزدیک حلقه ایمیدازولی) ..... 51
- شکل (3-22): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید پایه گوانین - دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ (موقعیت نزدیک فنیل) ..... 52
- شکل (3-23): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید پایه گوانین - دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ (موقعیت نزدیک اتم کلر) ..... 53
- شکل (3-24): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید پایه تیمین - دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ (موقعیت نزدیک حلقه ایمیدازولی) ..... 54
- شکل (3-25): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید پایه تیمین - دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ (موقعیت نزدیک فنیل) ..... 55
- شکل (3-26): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید پایه تیمین - دارو در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ (موقعیت نزدیک اتم کلر) ..... 56
- شکل (3-27): پایدارترین ساختار رشته‌ی نوکلئوتیدی در مجاورت دارو ..... 57

## • فصل اول :

مقدمه

پیشینه تحقیق

هدف تحقیق

## 1-1- مقدمه

مطالعات شیمیایی منجر به شناخت خواص ضد سرطانی برخی از ترکیبات شده است. این داروها غالباً در شیمی درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند که برخی اوقات این نتایج رضایت بخش نبوده و منجر به درمان ناقص خواهند شد [1].

سرطان یعنی رشد، تکثیر و گاهی انتشار غیرطبیعی سلول‌های بدن [2]. اغلب سلول‌های طبیعی بدن در پاسخ به تحریکاتی که از داخل و خارج بدن به آن‌ها وارد می‌شود، رشد و تولید مثل می‌کنند و در نهایت می‌میرند. اگر این فرآیند در مسیر تعادل و صحیح خود اتفاق بیفتد، بدن سالم می‌ماند و عملکرد طبیعی خود را حفظ می‌کند اما مشکلات، زمانی شروع می‌شود که یک سلول طبیعی دچار "جهش" و یا تغییر شده و به سلول سرطانی تبدیل می‌شود [3]. شکل ظاهری و نیز عملکرد سلول‌های سرطانی شده با سلول‌های طبیعی تفاوت دارد [4]. جهش و یا تغییر ایجاد شده در DNA<sup>1</sup> یا ماده ژنتیکی سلول اتفاق می‌افتد [5]. وقتی DNA یک سلول تغییر می‌کند، آن سلول با سلول‌های سالم کنار خود تفاوت می‌یابد و دیگر کار سلول‌های طبیعی بدن را انجام نمی‌دهد. این سلول تغییر یافته از سلول‌های همسایه‌اش جدا می‌شود و نمی‌داند چه زمانی رشدش باید به پایان برسد و بمیرد [6]. به عبارت دیگر سلول تغییر یافته از دستورها و علائم داخلی که سلول‌های دیگر در کنترل آن‌ها هستند، پیروی نمی‌کند و به جای هماهنگی با سلول‌های دیگر خودسرانه عمل می‌کند [7].

تحقیقات گسترده‌ی پژوهشگران در سال‌های اخیر، منجر به کشف خواص ضد سرطانی ترکیبات مشتق شده از ایمیدازول گردیده است. با توجه به جدید بودن این سری از ترکیبات و نقص داروهای موجود

---

<sup>1</sup> - Deoxyribonucleic acid

که باعث ایجاد ضایعاتی در رشته‌ی DNA می‌شوند، نیاز مبرم به علم شیمی فیزیک و یافتن راه‌هایی برای مقابله با این معضل احساس می‌شود.

## 1-2- سنتز و فعالیت‌های بیولوژیکی 2-آمینو-1-آریلیدن آمینوایمیدازول‌ها<sup>2</sup> به عنوان

### داروهای ضد سرطان خوراکی

2-آمینو-1-آریلیدن آمینوایمیدازول‌ها، گروه جدیدی از مواد ضد سرطان خوراکی (مصرف از طریق دهان) می‌باشند. این ترکیبات در یک مرکز کشف دارو با استفاده از ارزیابی دقیق سلول سرطانی طراحی شدند. ترکیبات ساخته شده انتخابی، علیه سلول‌های سرطان انسان اثر سیتوتاکسیتی<sup>3</sup> نشان دادند. مکانیسم‌های اصلی برای فعالیت ضدسرطانی در زمان برهم‌کنش با DNA مشخص شد. بدین گونه جهش DNA متوقف و از تکثیر سلول‌های تومور جلوگیری گردید [8].

این ترکیبات ضدسرطانی در هر دو مسیر دهانی و داخل وریدی باعث افزایش طول عمر موش با لوسمی P388 گردید. این مواد ضدسرطانی ایمیدازولی در پژوهش‌های پیش بالینی بررسی و آماده‌ی استفاده در سطح بالینی هستند [9].

در این جا سنتزها و عملکردهای بیولوژیکی جدید ترکیبات 2-آمینو-1-آریلیدن آمینوایمیدازول‌ها را که توسط آزمون سیتوتاکسیتی سلول انسان شناسایی گردیدند، بررسی شده است. روش کلی برای سنتز 2-آمینو-1-آریلیدن آمینوایمیدازول‌ها در شکل (1-1) نشان داده شده است. با شروع از آمینوگوانیدین<sup>4</sup>، آمین آزاد با افزودن هیدروکلرید به دی‌اکسیدکربن بدست می‌آید با 4-کلرو-بنزالدهید<sup>5</sup> برهم‌کنش داده تا محصول 1 (گوانیل هیدرازون)<sup>6</sup> را با بازدهی 91% تولید نماید. سپس محصول 1 در حضور 2-برمواستوفنون<sup>7</sup>

---

<sup>2</sup>- 2-amino -1-arylidenaminoimidazoles

<sup>3</sup>- cytotoxicity

<sup>4</sup>- aminoguanidine

<sup>5</sup>- 4-chloro-benzaldehyde

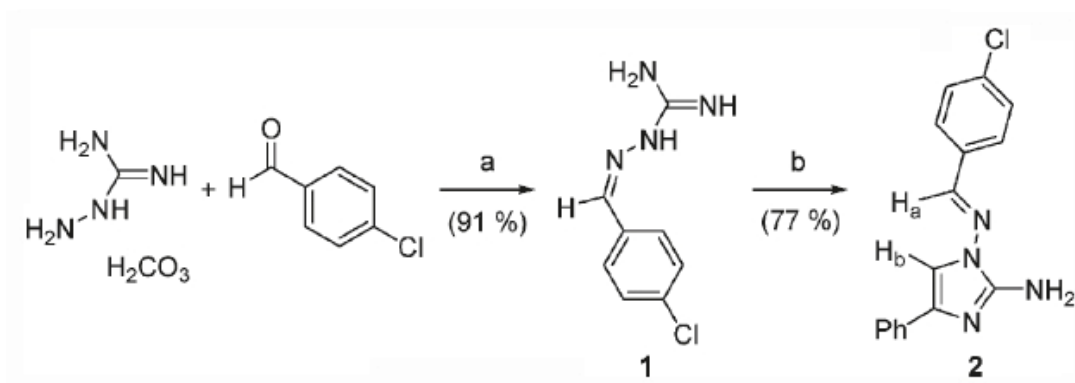
<sup>6</sup>- guanylhydrazone

<sup>7</sup>- 2-bromoacetophenone

محصول 2 (1- (4-کلروبنزیلیدین آمینو)-4-فنیل-1-*H*-ایمیدازول-2-آمین) با بازده 77% را تولید می کند.

روش های ساخت در شکل (1-1) اجرا شده تا ترکیبات 2-آمینو-1-آریلیدین آمینو ایمیدازول ها

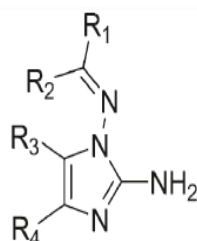
ترکیبات (2 الی 23) در شکل (2-1) تشکیل شوند [10-13].



شکل (1-1): واکنشگرها و شرایط:

(a) 4-chlorobenzaldehyde, reflux, 10 min;

(b) 2-bromoacetophenone, NaOH, EtOH, 70 °C, 4 h .



- |  |  |
|--|--|
| 2: R <sub>1</sub> = 4-chlorophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = phenyl            | 13: R <sub>1</sub> = 4-quinolyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = phenyl                     |
| 3: R <sub>1</sub> = 4-fluorophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = phenyl            | 14: R <sub>1</sub> = 4-chlorophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = biphenyl               |
| 4: R <sub>1</sub> = 4-bromophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = phenyl             | 15: R <sub>1</sub> = 4-chlorophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = 2-methoxyphenyl        |
| 5: R <sub>1</sub> = 4-chlorophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = 3-pyridinyl       | 16: R <sub>1</sub> = 4-chlorophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = 5-chloro-2-thienyl     |
| 6: R <sub>1</sub> = phenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = phenyl                    | 17: R <sub>1</sub> = 4-chlorophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = 3-thiophenyl           |
| 7: R <sub>1</sub> = 3-methyl-2-thienyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = phenyl        | 18: R <sub>1</sub> = 4-chlorophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = 2-pyridinyl            |
| 8: R <sub>1</sub> = 4-(trifluoromethyl)phenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = phenyl | 19: R <sub>1</sub> = 4-fluorophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = 3-pyridinyl            |
| 9: R <sub>1</sub> = 4-chloro-2-nitrophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = phenyl    | 20: R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> = 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenyl, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = phenyl |
| 10: R <sub>1</sub> = 3,4-dichlorophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = phenyl       | 21: R <sub>1</sub> = 4-chlorophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = 2-thiophenyl           |
| 11: R <sub>1</sub> = 2,3-dichlorophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = phenyl       | 22: R <sub>1</sub> = 4-chlorophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = phenyl, R <sub>4</sub> = phenyl            |
| 12: R <sub>1</sub> = 2-chlorophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = phenyl           | 23: R <sub>1</sub> = 4-chlorophenyl, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = 1,3-thiazol-2-yl       |

شکل (2-1): مشتقات 2-آمینو-1-آریلیدین آمینو ایمیدازول ها

<sup>8</sup> - 1-(4-chlorobenzylideneamino)-4-phenyl-1 *H* - imidazol-2-amine

در تحقیقات زیستی تمامی ترکیبات 2-آمینو-1-آریلیدن آمینو ساخته شده ابتدا برای ارزیابی سیتوتاکسیته در سلول‌های NUGC-3 سرطان معده‌ی انسان مورد بررسی قرار گرفت. بدین طریق فعالیت سلول سرطانی، بعد از درمان با ترکیبات مربوطه اندازه‌گیری شد. سپس ترکیبات فعال « ترکیبات 2 الی 23 در شکل (2-1) » انتخاب شده و سپس برای مکانیسم‌های مولکولی و سلولی ممکن برای فعالیت‌های ضدسرطانی بررسی گردید. این تحقیقات نشان داد که ترکیبات نام برده شده با برهم‌کنش DNA در سلول‌های NUGC-3 سرطان معده‌ی انسان و بازدارندگی تکثیر تومورهای انسان در سیستم بافت‌شناسی اثرگذارند [14]. به علاوه، فعالیت‌های ضدتومور در داخل بدن نیز با استفاده از مدل موش با سلول‌های P388 لوسمی بررسی شدند [9].

فعالیت ضد سرطانی در لوله‌ی آزمایشگاه در مقابل سلول‌های سرطانی NUGC-3 معده انسان در غلظت‌های  $IC_{50}^9$  در جدول (1-1) آورده شده است.

جدول (1-1): فعالیت ضد سرطانی 2-آمینو-1-آریلیدن آمینو ایمیدازول‌ها در برابر سلول‌های سرطان NUGC-3 معده‌ی انسان ( $IC_{50}$  براساس mM توسط حداقل سه آرایش انجام شده)

IC <sub>50</sub>	ترکیب	IC <sub>50</sub>	ترکیب	IC <sub>50</sub>	ترکیب
0/31	18	0/74	10	0/06	2
0/06	19	5/12	11	0/05	3
0/86	20	3/97	12	0/58	4
0/08	21	>10	13	0/23	5
>10	22	>10	14	0/84	6
0/51	23	5/20	15	0/91	7
		3/28	16	5/77	8
		0/05	17	>10	9

رابطه فعالیت بین جایگزین‌های 2-آمینو-1-آریلیدن آمینو ایمیدازول مورد پژوهش قرار گرفت. ترکیبات 6، 7 و 13 تصاویر مقادیر  $IC_{50}$  سیتوتاکسیته 0.84 و 0.91 و  $mM > 10$  در برابر سلول‌های

<sup>9</sup>- The half maximal inhibitory concentration

سرطان NUGC-3 را نشان دادند. در میان آن‌ها جانشین فنیل اثرات قوی‌تری نسبت به بقیه ترکیبات نشان داد.

فعالیت‌های ضدسرطان ترکیبات 2 و 3 و 5 موجود در شکل (1-2) در لوله‌ی آزمایشگاه مشاهده و برای ارزیابی بیشتر فعالیت‌های زیستی در مطالعات کاربردی بررسی شدند. در طی این آزمایش‌ها مشخص شد که 4-فلوئوروفنیل (ترکیب 3) فعالیت قابل مقایسه‌ای با 4-کلروفنیل (ترکیب 2) دارد.

مقادیر  $IC_{50}$  0.06 و 0.05 برای ترکیبات 2 و 3 است، در حالی که از ترکیب 4 (4-برموفنیل) به بعد به کاهش فعالیت منجر می‌گردد. از این رو جانشینی در موقعیت 4 نقش اساسی برای فعالیت سیتوتاکسیتی بازی می‌کند. بدین ترتیب برهم‌کنش‌های خاص بر روی سایت‌های پیونددهی و کیفیت سیستم‌های ارزیابی با بررسی واکنش‌ها و ترکیبات مذکور صورت می‌گیرد.

سلول‌های سرطانی معده NUGC-3 به مدت 96 ساعت در معرض 1 میلی مولار از ترکیب 2 و 3 قرار گرفتند و نشان داده شد که ترکیبات مناسبی برای فعالیت‌های ضدسرطانی می‌باشند. همچنین مجدداً این آزمایش به مدت 16 ساعت بر روی ترکیب 2 انجام شد. مشخص شد که ترکیب 2 باعث کاهش غلظت در تعداد سلول‌های تومور NUGC-3 معده‌ی انسان می‌شود. ترکیب 3 همچنین فعالیت‌های ضد تکثیر علی‌ه تومورهای معده و روده نشان می‌دهد. پدیده‌ی مشابه در تومورهای SW-480 روده‌ی انسان که در معرض ترکیب 2 قرار گرفته‌اند مشاهده گردید.

همچنین آزمایشات شیمیایی نشان داد که ترکیب 2 می‌تواند در محیط اسیدی  $PH=2$  پایدار باشد پس نتیجه‌گیری شد که این ترکیب در محیط اسیدی معده پایدار می‌ماند [8].

تحقیقات دیگر انجام شده نشان داد که ترکیب‌های 2 و 3 می‌توانند هم از طریق دهانی و هم وریدی به عنوان داروهای ضدسرطان مورد استفاده قرار گیرند [15] و ترکیب 2 از آن جهت برتر از ترکیب 3 می‌باشد که بدون اینکه وزن بدن را تغییر دهد تأثیرگذار است [8] از سوی دیگر هر دو در افزایش طول عمر موش لوسمی P388 تأثیر دارند، به طوری که مصرف خوراکی ترکیب 2 به مدت 9 روز طول عمر موش



لوسمی P388 را از 14% به 114% افزایش داد در حالی که ترکیب 3 افزایش طول عمر 110% را نشان می‌دهد [9].

سرطان علت اصلی اکثر مرگ و میرها در سراسر جهان است. شیمی درمانی همچنان یکی از گزینه‌های درمان اصلی موجود برای سرطان محسوب می‌شود [16]. از آن جا که اکثر داروهای ضدسرطان که هم‌اکنون از آن‌ها استفاده می‌شود از طریق تزریق وارد بدن بیمار می‌شود [17] بنابراین مراقبت بیشتری لازم است و بایستی تلاش‌های بیشتر جهت تحقیق در مورد داروهای ضدسرطان دهانی صورت گیرد.

### 3-1- ساختار و کارکرد DNA

#### 1-3-1- کشف اسیدهای نوکلئیک

با وجودی که شناخت اسیدهای نوکلئیک به یک قرن پیش برمی‌گردد، ولی اطلاعات اساسی در مورد ساختمان آن‌ها فقط طی چند دهه‌ی اخیر کشف شده است.

کشف ماده‌ای که بعداً DNA نام گرفت، در سال 1869 بوسیله فردریک میشر<sup>10</sup> انجام شد. این

دانشمند

در هنگام مطالعه برروی گلبول‌های سفید، هسته‌ی سلول‌ها را استخراج کرد و سپس بر روی آن محلول قلیایی ریخت. حاصل این آزمایش، رسوب لزجی بود، که بررسی‌های شیمیایی آن نشان داد که، ترکیبی از کربن، هیدروژن، اکسیژن، نیتروژن و درصد بالایی از فسفر می‌باشد. میشر این ماده را نوکلئین نامید [18]. زمانی که ماهیت اسیدی این ماده مشخص گردید، نام آن به اسید نوکلئیک<sup>11</sup> تغییر یافت [19].

#### 2-3-1- ساختمان رشته‌ای DNA

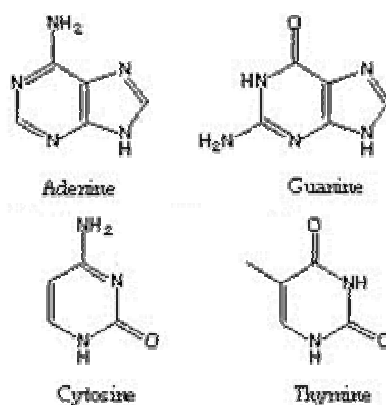
<sup>10</sup>- Friedrich Miescher

<sup>11</sup>- Nucleic Acid

از کشف نوکلئین بوسیله فردریک میشر تا اطلاعات گسترده‌ی امروزی در مورد ساختمان سه بعدی DNA، مسیری بسیار طولانی و پیچیده طی شده است. ابتدا ساختمان اجزاء تشکیل دهنده، سپس نحوه اتصال زیر واحدها به یکدیگر و نهایتاً ساختمان سه بعدی DNA در فضا تعیین گردید.

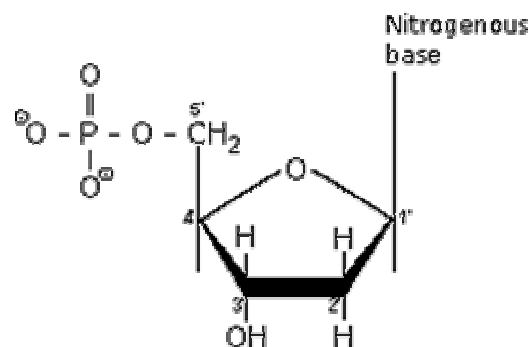
سرعت پیشرفت تعیین ساختمان DNA بسیار کند بوده است. در سال 1930 (60 سال پس از کشف نوکلئین بوسیله میشر) کاسل و لوین<sup>12</sup> دریافتند که نوکلئین، در واقع اسید دزوکسی ریبونوکلئیک (DNA) است. بررسی‌های شیمیایی آن‌ها مشخص کرد که زیر واحد تکرار شونده اصلی DNA، نوکلئوتید می‌باشد که از سه قسمت: یک قند (2' - دزوکسی - D-ریبوز)، یک گروه 5- فسفات و یکی از چهار باز آلی نیتروژن دار حلقوی آدنین (A)، گوانین (G)، سیتوزین (C) و تیمین (T) تشکیل شده است. از این چهار باز، دو باز آدنین و گوانین از بازهای پورینی و دو باز سیتوزین و تیمین از بازهای پیریمیدین می‌باشند (شکل 1-3).

کارهای بعدی لوین، چگونگی اتصال این سه جزء به یکدیگر را نشان داد. او ثابت کرد که بازهای آلی (T, C, G, A) به کربن 1' - C قند 2' - دزوکسی ریبوز از طریق یک پیوند  $N - \beta$  - گلیکوزیدی متصل می‌شوند. او این مجموعه‌ی قند و باز آلی را نوکلئوزید نامید. او همچنین نشان داد که گروه فسفات می‌تواند به کربن 3' - C و یا 5' - C قند، متصل شود (شکل 1-4).

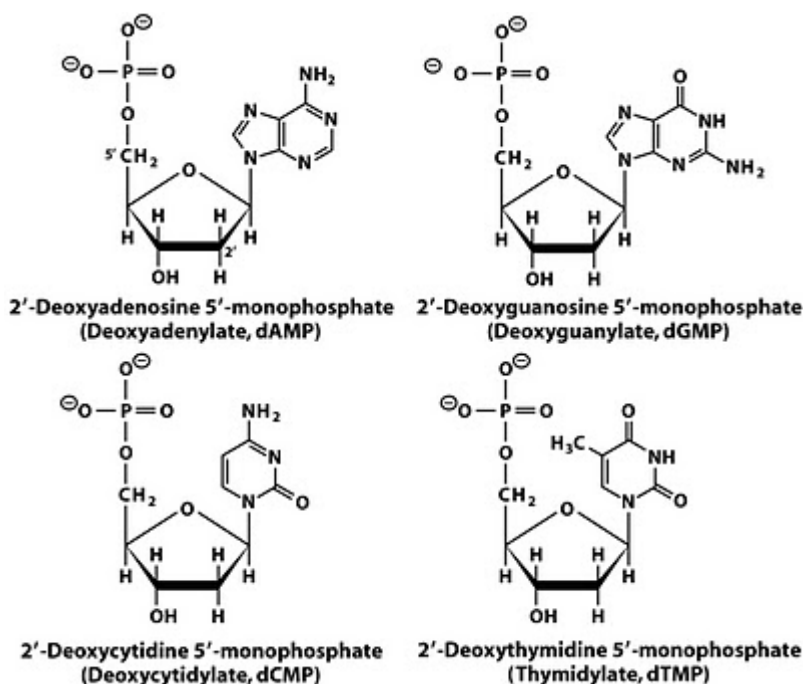


شکل (3-1): بازهای نیتروژنی و هتروسیکلیک در DNA

<sup>12</sup>- A.Kossel & P.Levine



شکل (4-1): ساختمان یک نوکلئوتید DNA



شکل (5-1): ساختمان نوکلئوتیدهای DNA و نام اختصاری آنها

به مجموعه نوکلئوزید و گروه فسفات متصل به آن، نوکلئوتید می‌گویند (شکل 5-1) [20].

لویین با توجه به این نکته که یون فسفات می‌تواند هم به کربن 3' و هم به کربن 5' متصل شود، چنین استنباط کرد که دو نوکلئوتید از طریق یک پیوند فسفودی‌استر به هم متصل می‌شوند. به این صورت که گروه هیدروکسیل یک نوکلئوتید با گروه فسفات دیگر واکنش داده و پیوند فسفودی‌استر را به وجود می‌آورد. از آنجایی که پیوند فسفودی‌استر، کربن‌های 3' و 5' دو قند مجاور را به هم متصل می‌کند،

این پیوند را پیوند 3' - 5' فسفودی استر نیز می نامند. یک زنجیره در اثر اتصال پشت سر هم تعدادی 2' - دزوکسی ریبونوکلئوتید به وسیله ی پیوندهای دزوکسی ریبونوکلئوتید، تشکیل می شود.

تمامی نوکلئوتیدها در یک زنجیره ی پلی نوکلئوتیدی، دارای جهت یکسان می باشند. به این صورت که نوکلئوتید انتهایی در یک سمت زنجیره، دارای یک گروه 5' آزاد و نوکلئوتید انتهایی در سمت دیگر زنجیره، دارای یک گروه 3' آزاد می باشد. بنابراین زنجیره ی پلی نوکلئوتیدی دارای جهت بوده و این جهت را به صورت 3' → 5' نشان می دهند. بنابراین اگر در نوکلئوتید ابتدایی، کربن 5' در بالای حلقه پنتوز و کربن 3' در زیر آن باشد، در تمامی نوکلئوتیدهای بعدی زنجیره ی کربن 5' در بالای حلقه ی پنتوز جای خواهد داشت (شکل 1-6).

نسبت مولی بازهای تشکیل دهنده DNA یا به عبارت دیگر ترکیب بازی DNA را می توان از طریق هیدرولیز نمونه ی DNA و تعیین مقادیر بازهای مختلف در آن به دست آورد. به دلیل مشکل بودن جداسازی و تعیین مقدار بازهای ترکیب بازی DNA تا 80 سال پس از کشف آن تعیین نشده بود، تا اینکه روش ساده کروماتوگرافی کاغذی کشف شد. در اواخر دهه ی 1940 اروین شارگاف<sup>13</sup> کروماتوگرافی کاغذی را برای تعیین ترکیب بازی نمونه های DNA جدا شده از موجودات مختلف به کار برد. این دانشمند دریافت که در هر نمونه DNA، تعداد مولهای A برابر تعداد مولهای T و تعداد مولهای G برابر تعداد مولهای C می باشد (جدول 1-2) [21].

بنابراین تا سال 1950 موارد زیر مشخص شده بود:

- DNA، یک پلی مر رشته ای متشکل از واحدهای 2' - دزوکسی ریبونوکلئیک اسید می باشد، که به وسیله پیوندهای فسفودی استر 3' - 5' به هم متصل شده اند.

- DNA، حاوی چهار زیر واحد dA, dT, dC, dG می باشد.

- مقادیر مولی dA, dT با یکدیگر و dG, dC نیز با یکدیگر مساوی می باشند. (جدول 1-2).

- در صد (G+C) لزوماً برابر با در صد (A+T) نیست.

---

<sup>13</sup> - E.Chargaff