بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه ولی‌عصر (عج) رفسنجان

دانشگاه علوم پایه

گروه شیمی

پایان‌نامه کارشناسی ارشد

رشته‌ی شیمی گرایش تجزیه

پیش‌بینی فعالیت ضد سرطانی یک سری از ترکیبات کورکومین

استاد راهنما:

دکتر زهرا گرکانی‌نژاد

دانشجو:

خدیجه انجم شعاع

مهر ماه ۱۳۹۲

دانشگاه ولی‌عصر(عج) رفسنجان

دانشکده‌ی علوم پایه

گروه شیمی

پایان‌نامه‌ی کارشناسی‌ارشد رشته‌ی شیمی گرایش تجزیه

خانم خدیجه انجم شعاع با عنوان

پیش‌بینی فعالیت ضد سرطانی یک سری از ترکیبات کورکومین

در تاریخ ۹۲/۰۷/۲۵ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه ..عالی.... به تصویب نهایی رسید.

۱- استاد راهنمای پایان‌نامه	**دکتر زهرا گرکانی‌نژاد**	با مرتبه ی علمی **دانشیار**	امضاء
۲- استاد مشاور پایان‌نامه			
۲- استاد داور داخل گروه	**دکتر مسعود روحانی مقدم**	با مرتبه ی علمی **استادیار**	امضاء
۳- استاد داور داخل گروه	**دکتر مرضیه محمدی**	با مرتبه ی علمی **استادیار**	امضاء
۴ – نماینده‌ی تحصیلات تکمیلی	**دکتر پروانه ایرانمنش**	با مرتبه ی علمی **استادیار**	امضاء

تمامی حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات و نوآوری‌های ناشی از پژوهش موضوع این پایان‌نامه، متعلق به دانشگاه ولی‌عصر (عج) رفسنجان است.

تشکر و قدردانی

پروردگارا، مهربانی‌ات را سپاس که چنان از گنجینه‌ی بیکرانت نثارم نمودی، که مرا یارای آن باشد که جرعه‌ای از بیکرانه‌ی دانش بنوشم و کوچک‌گامی در راه پژوهش بردارم. قدردان تمام لحظاتی هستم که گرمی مهرت را چشیدم و تمام آن لحظاتی که تو بودی و مرا قدر درک مهربانیت نبود.

به مادر مهربان و پدر عزیزم، فقط قدری سکوت هدیه میکنم. سکوتی که سرشار از سخنان ناگفته است از سپاس، سپاس، و باز هم سپاس. باشد که مرهمی باشد بر هر آنچه در این راه به جان چشیدند.

نگاهی از جنس سپاس نثار استاد عزیزم خانم دکتر گرکانی نژاد که راهنمایی‌های ارزنده و همراهی مادرانه‌شان همواره زینت تلاش‌هایم بود و بی‌شک افتخار شاگردی ایشان از بزرگترین مواهبی است که در این راه نثار اینجانب شده است.

در پایان از کلیه دوستان خوبم که مطالب زیادی به من آموختند، به ویژه هم اتاقی‌های خوبم و همه دوستانم در خوابگاه که لحظاتم بی‌وجودشان رنگی نداشت، صمیمانه سپاس گزارم و برای تمامی آن‌ها آرزوی موفقیت و سربلندی می‌کنم.

به امید آنکه حاصل کار همان باشد که باید.

خدیجه انجم شعاع

مهر ۱۳۹۲

الهی به حرمت آن نام که تو خوانی وبه حرمت آن صفت که تو چنانی دریاب که می توانی.....

تقدیم

خدای را بسی شاکرم که از روی کرم پدر و مادری فداکار نصیبم ساخته تا در سایه درخت پربار وجودشان بیاسایم و از ریشه آنها شاخ و برگ گیرم و از برکت وجودشان در راه کسب علم و دانش بهره ها گیرم. والدینی که بودنشان تاج افتخاری است بر سرم و نامشان دلیلی است بر بودنم، چرا که این دو وجود پس از پروردگار مایه هستی ام بوده اند، دستم را گرفتند و راه رفتن را در این وادی زندگی پر از فراز و نشیب به من آموختند. آموزگارانی که برایم زندگی و انسان بودن را معنا کردند، حال این رساله برگ سبزی است تحفه درویش پیشکش وجود پر مهر آنها.....

و

همه عزیزانی که محبتشان تا ابد بر لوح وجودم نقش بسته است.

چکیده

هدف اصلی از پروژه حاضر کاوش اطلاعات از مشتقات کورکومین با استفاده از مدل‌های QSAR است. این مدل‌سازی‌ها در جستجوی ترکیبات ضد سرطان قوی بر روی رده‌های سلولی سرطان انسانی، PC-3، Panc-1 و HT-29 ایجاد می‌شود. مدل‌سازی فعالیت ضد سرطان این ترکیبات به صورت تئوری به عنوان تابعی از توصیف کننده‌های مولکولی مختلف به وسیله روش‌های خطی و غیرخطی انجام شد. مدل‌سازی QSAR با استفاده از انواع مختلفی از توصیف کننده‌هایی که توسط نرم‌افزارهای دراگون و هایپرکم محاسبه شدند و همچنین نتایجی که از طیف‌های ^{13}C-NMR مولکول‌ها بدست آمد، انجام شد. ابتدا مدل‌سازی برای هر کدام از رده‌های سلولی با استفاده از رگرسیون خطی چندگانه (MLR)، حداقل مربعات جزئی (PLS) و رگرسیون اجزای اصلی (PCR) به عنوان روش‌های خطی با استفاده از توصیف کننده‌ها انجام شد. توصیف کننده‌های انتخاب شده در مدل‌های MLR مربوط به هر سه رده‌ی سلولی PC-3، Panc-1 و HT-29 شامل BELv1، GNN، RDF055m، Mor23m و جابجایی شیمیایی ^{13}C-NMR مربوط به کربن کربونیل مولکول می‌باشند. سپس شبکه عصبی مصنوعی لونبرگ مارکواردت (ANN-LM) که یک روش غیرخطی است، با استفاده از توصیف کننده‌های وارد شده در مدل MLR برای رده‌های سلولی PC-3، Panc-1 و HT-29 طراحی شد. شبکه‌های عصبی مصنوعی طراحی شده برای هر سه رده‌ی سلولی PC-3، Panc-1 و HT-29 ساختار [۱×۳×۵] دارند. در نهایت نتایج به‌دست آمده از مدل‌های مختلف مورد مقایسه قرار گرفتند، بررسی‌ها نشان داد که شبکه‌ی عصبی مصنوعی ANN-LM بهترین نتایج را برای پیش‌بینی فعالیت ضد سرطان ارائه می‌دهد.

واژگان کلیدی: ارتباط کمی ساختار-فعالیت، فعالیت ضد سرطان، کمومتریکس، مشتقات کورکومین

فهرست مطالب

عنوان.....صفحه

چکیده

فصل اول: مقدمه

۱-۱-زردچوبه (کورکومین).....۱

۱-۲- اثرات بیولوژیک کورکومین.....۲

۱-۲-۱- اثرات آنتی اکسیدانی کورکومین.....۲

۱-۲-۲- اثرات ضد التهابی کورکومین.....۳

۱-۲-۳- اثرات ضد سرطانی کورکومین.....۴

فصل دوم: معرفی سرطان و روش‌های مبارزه با آن

۲-۱- سرطان.....۶

۲-۱-۱- تاریخچه سرطان.....۷

۲-۱-۲- نام‌گذاری انواع سرطان.....۸

۲-۱-۳- عوامل ایجاد سرطان.....۸

۲-۱-۳-۱- عوامل محیطی.....۸

۲-۱-۳-۲- عوامل ژنتیکی.....۹

۲-۱-۳-۳- عوامل ایمنولوژی.....۹

۲-۱-۳-۴- سن.....۱۰

۲-۱-۴- روش‌های درمانی.....۱۰

۲-۱-۴-۱- جراحی.....۱۰

۲-۱-۴-۲- پرتودرمانی.....۱۱

۲-۱-۴-۳- شیمی‌درمانی.....۱۱

۲-۱-۴-۴- ایمونوتراپی.....۱۲

۲-۱-۴-۵- پیوند مغز قرمز استخوان و سلول‌های بنیادی.....۱۲

۲-۱-۴-۶- ژن‌درمانی.....۱۳

۲-۱-۴-۷- درمان با نور.....۱۳

۲-۱-۴-۸- حرارت درمانی.....۱۴

۲-۲- سرطان پروستات.....۱۵

۲-۲-۱- عوامل خطرساز سرطان پروستات.....۱۶

۲-۲-۲- درمان سرطان پروستات.....۱۶

۲-۲-۳- مدل‌های سرطان پروستات ۱۹
۲-۳- سرطان لوزالمعده (پانکراس) ۱۹
۲-۳-۱- عوامل خطرساز سرطان لوزالمعده ۲۰
۲-۳-۲- درمان سرطان لوزالمعده ۲۱
۲-۴- سرطان روده بزرگ (کولون) ۲۳
۲-۴-۱- انواع سرطان‌های روده بزرگ ۲۳
۲-۴-۲- علائم بالینی و میزان بقا سرطان روده بزرگ ۲۴

فصل سوم: کمومتریکس

۳-۱- کمومتریکس و تاریخچه کمومتریکس ۲۶
۳-۱-۱- کمومتریکس ۲۶
۳-۱-۲- تاریخچه کمومتریکس ۲۷
۳-۱-۳- کمومتریکس در ایران ۲۸
۳-۲- ارتباط کمی بین ساختار و فعالیت (QSAR) و تاریخچه QSAR ۲۸
۳-۲-۱- ارتباط کمی بین ساختار و فعالیت (QSAR) ۲۸
۳-۲-۲- تاریخچه QSAR ۳۱
۳-۲-۳- آنالیز هانش و فری‌ویلسون ۳۲
۳-۲-۴- بررسی‌ها برای انتخاب روش ۳۳
۳-۲-۴-۱- رگرسیون خطی ساده ۳۳
۳-۲-۴-۲- رگرسیون چندخطی ۳۳
۳-۲-۴-۳- رگرسیون چندخطی مرحله‌ای ۳۴
۳-۳- شبکه عصبی مصنوعی ۳۴
۳-۳-۱- شبکه عصبی زیستی ۳۵
۳-۳-۲- شبکه عصبی مصنوعی ۳۵
۳-۳-۳- تاریخچه شبکه عصبی ۳۷
۳-۳-۴- توپولوژی شبکه‌های عصبی مصنوعی ۳۸

فصل چهارم

۴-۱- مقدمه ۳۹
۴-۲- انتخاب سری داده‌ها ۴۰
۴-۳- رسم ساختار ترکیبات و بهینه کردن آن‌ها ۴۶
۴-۴- محاسبه توصیف‌کننده‌ها ۴۷

۴-۵- انتخاب مناسب‌ترین توصیف‌کننده‌ها..... ۴۷
۴-۵-۱- معرفی چند دسته از توصیف‌کننده‌های مولکولی..... ۵۱
۴-۵-۱-۱- توصیف‌کننده‌های BCUT..... ۵۱
۴-۵-۱-۱-۱- توصیف‌کننده‌ی BELwk..... ۵۱
۴-۵-۱-۲- شاخص بالابان سه بعدی..... ۵۲
۴-۵-۱-۳- توصیف‌کننده‌های پیکربندی سه بعدی..... ۵۲
۴-۵-۱-۳-۱- تابع توزیع شعاعی..... ۵۲
۴-۵-۱-۴- توصیف‌کننده‌های 3D- MORSE..... ۵۳
۴-۵-۱-۵- جابجایی شیمیایی..... ۵۳
۴-۶- مدل‌سازی و انتخاب بهترین مدل..... ۵۳
۴-۶-۱- رگرسیون خطی چندگانه (MLR) ۵۴
۴-۶-۲- حداقل مربعات جزئی (PLS)..... ۵۵
۴-۶-۳- رگرسیون اجزای اصلی (PCR)..... ۵۷
۴-۶-۴- مدل‌سازی با شبکه‌های عصبی مصنوعی..... ۷۷
۴-۶-۴-۱- شبکه‌های عصبی مصنوعی با الگوریتم یادگیری لونبرگ مارکواردت(ANN-LM)..... ۷۸
۴-۷- ارزیابی اعتبار مدل‌های انتخاب شده..... ۹۲
۴-۷-۱- تصادفی کردن پارامتر وابسته- y..... ۹۲
۴-۷-۲- ارزیابی متقاطع..... ۹۳
۴-۸-نتایج و بحث..... ۹۵
۴-۸-۱- مقایسه مدل‌ها از نظر کارایی و قدرت پیش‌بینی..... ۹۵
۴-۸-۲- بررسی تاثیر توصیف‌کننده‌های وارد شده در مدل MLR..... ۹۵
۴-۸-۳- تفسیر توصیف‌کننده‌های وارد شده در مدلMLR..... ۹۷

فهرست شکل‌ها

عنوان.....صفحه

شکل ۱-۱ ساختار کورکومین.....۲

شکل ۴-۱ نمودار تعداد توصیف کننده‌ها بر اساس تغییرات R برای مدل MLR مربوط به رده سلولی PC-3.....۴۸

شکل ۴-۲ نمودار تعداد توصیف‌کننده‌ها بر اساس تغییرات R برای مدل MLR مربوط به رده سلولی Panc-1.....۴۸

شکل ۴-۳ نمودار تعداد توصیف کننده‌ها بر اساس تغییرات R برای مدل MLR مربوط به رده سلولی HT-29.....۴۹

شکل ۴-۴ تعداد اجزاء در مقابل تغییرات PRESS در مدل PLS برای رده سلولی PC-3.....۵۶

شکل ۴-۵ تعداد اجزاء در مقابل تغییرات PRESS در مدل PLS برای رده سلولی Panc-1 .....۵۷

شکل ۴-۶ تعداد اجزاء در مقابل تغییرات PRESS در مدل PLS برای رده سلولی HT-29.....۵۷

شکل ۴-۷-الف نمودار مقادیر فعالیت ضدسرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه بر حسب مقادیر فعالیت ضدسرطان محاسبه شده برای رده‌ی سلولی PC-3 در مدل MLR.....۶۲

شکل ۴-۷-ب نمودار باقیمانده‌ها بر حسب مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه برای رده‌ی سلولی PC-3 در مدل MLR.....۶۲

شکل ۴-۸-الف نمودار مقادیر فعالیت ضدسرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه بر حسب مقادیر فعالیت ضدسرطان محاسبه شده برای رده‌ی سلولی PC-3 در مدل PLS.....۶۳

شکل ۴-۸-ب نمودار باقیمانده‌ها بر حسب مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه برای رده‌ی سلولی PC-3 در مدل PLS.....۶۳

شکل ۴-۹-الف نمودار مقادیر فعالیت ضدسرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه بر حسب مقادیر فعالیت ضدسرطان محاسبه شده برای رده‌ی سلولی PC-3 در مدل PCR.....۶۴

شکل ۴-۹-ب نمودار باقیمانده‌ها بر حسب مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه برای رده‌ی سلولی PC-3 در مدل PCR ۶۴

شکل ۴-۱۰-الف نمودار مقادیر فعالیت ضدسرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه بر حسب مقادیر فعالیت ضدسرطان محاسبه شده برای رده‌ی سلولی Panc-1 در مدل MLR ۶۸

شکل ۴-۱۰-ب نمودار باقیمانده‌ها بر حسب مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه برای رده‌ی سلولی Panc-1 در مدلMLR.....۶۸

شکل ۴-۱۱-الف نمودار مقادیر فعالیت ضدسرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه بر حسب مقادیر فعالیت ضدسرطان محاسبه شده برای رده‌ی سلولی Panc-1 در مدل PLS.....۶۹

شکل ۴-۱۱-ب نمودار باقیمانده‌ها بر حسب مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه برای رده‌ی سلولی Panc-1 در مدل PLS..... ۶۹
شکل ۴-۱۲-الف نمودار مقادیر فعالیت ضدسرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه بر حسب مقادیر فعالیت ضدسرطان محاسبه شده برای رده‌ی سلولی Panc-1 در مدل PCR..... ۷۰
شکل ۴-۱۲-ب نمودار باقیمانده‌ها بر حسب مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه برای رده‌ی سلولی Panc-1 در مدل PCR..... ۷۰
شکل ۴-۱۳-الف نمودار مقادیر فعالیت ضدسرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه بر حسب مقادیر فعالیت ضدسرطان محاسبه شده برای رده‌ی سلولی HT-29 در مدل MLR..... ۷۴
شکل ۴-۱۳-ب نمودار باقیمانده‌ها بر حسب مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه برای رده‌ی سلولی HT-29 در مدلMLR..... ۷۴
شکل ۴-۱۴-الف نمودار مقادیر فعالیت ضدسرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه بر حسب مقادیر فعالیت ضدسرطان محاسبه شده برای رده‌ی سلولی HT-29 در مدل PLS..... ۷۵
شکل ۴-۱۴-ب نمودار باقیمانده‌ها بر حسب مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه برای رده‌ی سلولی HT-29 در مدل PLS..... ۷۵
شکل ۴-۱۵-الف نمودار مقادیر فعالیت ضدسرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه بر حسب مقادیر فعالیت ضدسرطان محاسبه شده برای رده‌ی سلولی HT-29 در مدل PCR..... ۷۶
شکل ۴-۱۵-ب نمودار باقیمانده‌ها بر حسب مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه برای رده‌ی سلولی HT-29 در مدل PCR..... ۷۶
شکل ۴-۱۶-الف نمودار مقادیر فعالیت ضد سرطان محاسبه شده ترکیبات مورد مطالعه بر حسب مقادیر ضد سرطان تجربی برای رده سلولی PC-3 در مدل (ANN-LM)..... ۸۳
شکل ۴-۱۶-ب نمودار باقیمانده‌ها بر حسب مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه برای رده‌ی سلولی PC-3در مدل (ANN-LM)..... ۸۳
شکل ۴-۱۷-الف نمودار مقادیر فعالیت ضد سرطان محاسبه شده ترکیبات مورد مطالعه بر حسب مقادیر ضد سرطان تجربی برای رده سلولی Panc-1 در مدل(ANN-LM)..... ۸۷
شکل ۴-۱۷-ب نمودار باقیمانده‌ها بر حسب مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه برای رده‌ی سلولی Panc-1 در مدل (ANN-LM)..... ۸۷
شکل ۴-۱۸-الف نمودار مقادیر فعالیت ضد سرطان محاسبه شده ترکیبات مورد مطالعه بر حسب مقادیر ضد سرطان تجربی برای رده سلولی HT-29 در مدل (ANN-LM)..... ۹۱
شکل ۴-۱۸-ب نمودار باقیمانده‌ها بر حسب مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی ترکیبات مورد مطالعه برای رده‌ی سلولی HT-29 در مدل (ANN-LM)..... ۹۱
شکل ۴-۱۹ میانگین اثر توصیف‌کننده‌ها در مدل MLR مربوط به رده‌ی سلولی PC-3..... ۹۶

شکل ۴-۲۰ میانگین اثر توصیف‌کننده‌ها در مدل MLR مربوط به رده‌ی سلولی Panc-1.....۹۶
شکل ۴-۲۱ میانگین اثر توصیف‌کننده‌ها در مدل MLR مربوط به رده‌ی سلولی HT-29.....۹۷
شکل ۴-۲۲ الف: ترکیب شماره ۱۳، ب: ترکیب شماره ۱۴، ج: ترکیب شماره ۱۵.....۹۸
شکل۲-۲۳ الف: ترکیب شماره ۴ ب: ترکیب شماره ۱۴ ج: ترکیب شماره ۲۱ د: ترکیب شماره ۲۶.....۹۹
شکل ۴-۲۴ الف: ترکیب شماره ۵ ب: ترکیب شماره ۶ ج: ترکیب شماره ۲۸ د: ترکیب شماره ۲۹.....۱۰۰
شکل ۴-۲۵ الف: ترکیب شماره ۲۳ ب: ترکیب شماره ۲۸ ج: ترکیب شماره ۳۹ د: ترکیب شماره ۴۰.....۱۰۱

فهرست جدول‌ها

عنوان.....صفحه

جدول ۴-۱ ترکیبات دسته‌ی A به‌کار رفته در مدل‌سازی فعالیت ضدسرطان..... ۴۰
جدول ۴-۲ ترکیبات دسته‌ی B به‌کار رفته در مدل‌سازی فعالیت ضدسرطان..... ۴۱
جدول ۴-۳ ترکیبات دسته‌ی C به‌کار رفته در مدل‌سازی فعالیت ضدسرطان..... ۴۱
جدول ۴-۴ ترکیبات دسته‌ی D به‌کار رفته در مدل‌سازی فعالیت ضدسرطان..... ۴۲
جدول ۴-۵ ترکیبات دسته‌ی E به‌کار رفته در مدل‌سازی فعالیت ضدسرطان..... ۴۲
جدول ۴-۶ ترکیبات دسته‌ی F به‌کار رفته در مدل‌سازی فعالیت ضدسرطان..... ۴۳
جدول ۴-۷ ترکیبات دسته‌ی AN به‌کار رفته در مدل‌سازی فعالیت ضدسرطان..... ۴۳
جدول ۴-۸ ترکیبات دسته‌ی BN به‌کار رفته در مدل‌سازی فعالیت ضدسرطان..... ۴۴
جدول ۴-۹ ترکیبات دسته‌ی EN به‌کار رفته در مدل‌سازی فعالیت ضدسرطان..... ۴۴
جدول ۴-۱۰ ترکیبات دسته‌ی FN به‌کار رفته در مدل‌سازی فعالیت ضدسرطان..... ۴۵
جدول ۴-۱۱ ترکیب دسته‌ی AS به‌کار رفته در مدل‌سازی فعالیت ضدسرطان..... ۴۵
جدول ۴-۱۲ ترکیب دسته‌ی BS به‌کار رفته در مدل‌سازی فعالیت ضدسرطان..... ۴۵
جدول ۴-۱۳ ترکیب دسته‌ی ES به‌کار رفته در مدل‌سازی فعالیت ضدسرطان..... ۴۶
جدول ۴-۱۴ ترکیب دسته‌ی FS به‌کار رفته در مدل‌سازی فعالیت ضدسرطان..... ۴۶
جدول ۴-۱۵ همبستگی بین توصیف کننده‌های موجود در مدل‌های انتخاب شده برای هر سه رده‌ی سلولیPC-3، Panc-1 و HT-29 ..... ۴۹
جدول ۴-۱۶ مدل MLR مربوط به رده‌ی سلولی PC-3..... ۵۰
جدول ۴-۱۷ مدل MLR مربوط به رده‌ی سلولی Panc-1..... ۵۰
جدول ۴-۱۸ مدل MLR مربوط به رده‌ی سلولی HT-29 ..... ۵۱
جدول ۴-۱۹ آماره‌های مدل MLR مربوط به رده‌ی سلولی PC-3..... ۵۴
جدول ۴-۲۰ آماره‌های مدل MLR مربوط به رده‌ی سلولی Panc-1..... ۵۴
جدول ۴-۲۱ آماره‌های مدل MLR مربوط به رده‌ی سلولی HT-29..... ۵۵
جدول ۴-۲۲ آماره‌های مدل PLS مربوط به رده‌ی سلولی PC-3..... ۵۵
جدول ۴-۲۳ آماره‌های مدل PLS مربوط به رده‌ی سلولی Panc-1..... ۵۶
جدول ۴-۲۴ آماره‌های مدل PLS مربوط به رده‌ی سلولی HT-29..... ۵۶
جدول ۴-۲۵ آماره‌های مدل PCR مربوط به رده‌ی سلولی PC-3..... ۵۸
جدول ۴-۲۶ آماره‌های مدل PCR مربوط به رده‌ی سلولی Pacn-1..... ۵۸
جدول ۴-۲۷ آماره‌های مدل PCR مربوط به رده‌ی سلولی HT-29..... ۵۹
جدول ۴-۲۸ مقادیر فعالیت ضدسرطان تجربی و محاسبه شده رده‌ی سلولی PC-3 با استفاده از روش‌های

MLR، PLS و PCR برای ترکیبات مجموعه آموزشی..... ۵۹
جدول ۴-۲۹ مقادیر فعالیت ضدسرطان تجربی و محاسبه شده رده‌ی سلولی PC-3 با استفاده از روش‌های MLR، PLS و PCR برای ترکیبات مجموعه آزمایشی..... ۶۱
جدول ۴-۳۰ مقادیر فعالیت ضدسرطان تجربی و محاسبه شده رده‌ی سلولی Panc-1 با استفاده از روش‌های MLR، PLS و PCR برای ترکیبات مجموعه آموزشی..... ۶۵
جدول ۴-۳۱ مقادیر فعالیت ضدسرطان تجربی و محاسبه شده رده‌ی سلولی Panc-1 با استفاده از روش‌های MLR، PLS و PCR برای ترکیبات مجموعه آزمایشی..... ۶۷
جدول ۴-۳۲ مقادیر فعالیت ضدسرطان تجربی و محاسبه شده رده‌ی سلولی HT-29 با استفاده از روش‌های MLR، PLS و PCR برای ترکیبات مجموعه آموزشی..... ۷۱
جدول ۴-۳۳ مقادیر فعالیت ضدسرطان تجربی و محاسبه شده رده‌ی سلولی HT-29 با استفاده از روش‌های MLR، PLS و PCR برای ترکیبات مجموعه آزمایشی..... ۷۳
جدول ۴-۳۴ آماره‌های مدل شبکه‌ی عصبی مصنوعی (ANN-LM) برای فعالیت ضد سرطان مربوط به رده‌ی سلولی PC-3..... ۷۹
جدول ۴-۳۵ آماره‌های مدل شبکه‌ی عصبی مصنوعی (ANN-LM) برای فعالیت ضد سرطان مربوط به رده‌ی سلولی Panc-1..... ۷۹
جدول ۴-۳۶ آماره‌های مدل شبکه‌ی عصبی مصنوعی (ANN-LM) برای فعالیت ضد سرطان مربوط به رده‌ی سلولی HT-29..... ۷۹
جدول ۴-۳۷ مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی و محاسبه شده برای رده‌ی سلولی PC-3 با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی (ANN-LM)برای ترکیبات مجموعه آموزشی..... ۸۰
جدول ۴-۳۸ مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی و محاسبه شده برای رده‌ی سلولی PC-3 با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی (ANN-LM) برای ترکیبات مجموعه آزمایشی..... ۸۱
جدول ۴-۳۹ مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی و محاسبه شده برای رده‌ی سلولی PC-3 با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی (ANN-LM) برای ترکیبات مجموعه ارزیابی..... ۸۲
جدول ۴-۴۰ مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی و محاسبه شده برای رده‌ی سلولی Panc-1 با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی (ANN-LM)برای ترکیبات مجموعه آموزشی..... ۸۴
جدول ۴-۴۱ مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی و محاسبه شده برای رده‌ی سلولی Panc-1 با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی (ANN-LM) برای ترکیبات مجموعه آزمایشی..... ۸۵
جدول ۴-۴۲ مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی و محاسبه شده برای رده‌ی سلولی Panc-1 با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی (ANN-LM) برای ترکیبات مجموعه ارزیابی..... ۸۶
جدول ۴-۴۳ مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی و محاسبه شده برای رده‌ی سلولی HT-29 با استفاده از شبکه

عصبی مصنوعی (ANN-LM) برای ترکیبات مجموعه آموزشی..... ۸۸
جدول ۴-۴۴ مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی و محاسبه شده برای رده‌ی سلولی HT-29 با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی (ANN-LM) برای ترکیبات مجموعه آزمایشی..... ۸۹
جدول ۴-۴۵ مقادیر فعالیت ضد سرطان تجربی و محاسبه شده برای رده‌ی سلولی HT-29 با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی (ANN-LM) برای ترکیبات مجموعه ارزیابی..... ۹۰
جدول ۴-۴۶ آماره‌های مربوط به تصادفی کردن پارامتر وابسته y برای مدل MLR مربوط به رده‌ی سلولی PC-3..... ۹۲
جدول ۴-۴۷ آماره‌های مربوط به تصادفی کردن پارامتر وابسته y برای مدل MLR مربوط به رده‌ی سلولی Panc-1..... ۹۳
جدول ۴-۴۸ آماره‌های مربوط به تصادفی کردن پارامتر وابسته y برای مدل MLR مربوط به رده‌ی سلولی HT-29..... ۹۳
جدول ۴-۴۹ آماره‌های مربوط به ارزیابی متقاطع با استفاده از مدل ANN-LM برای رده‌ی سلولی PC-3..... ۹۴
جدول ۴-۵۰ آماره‌های مربوط به ارزیابی متقاطع با استفاده از مدل ANN-LM برای رده‌ی سلولی Panc-1..... ۹۴
جدول ۴-۵۱ آماره‌های مربوط به ارزیابی متقاطع با استفاده از مدل ANN-LM برای رده‌ی سلولی HT-29..... ۹۵

فصل اول

مقدمه

۱-۱- زردچوبه (کورکومین)

زردچوبه با نام علمی کورکوما لانگا[1] که به نام ریشه زردچوبه[2] در جهان مشهور است، ادویه‌ای است هندی که متعلق به خانواده زنجبیل می‌باشد. این گیاه، بومی آسیای شرقی می‌باشد و در بخش‌های مختلف هند، چین، تایوان، ژاپن، اندونزی و برخی نقاط آفریقا کشت می‌شود. قسمت‌های مورد استفاده این گیاه برای مصارف خوراکی و دارویی، ریزوم‌های (ساقه زیرزمینی) آن می‌باشد.

ریزوم زردچوبه محتوی سه آنالوگ رنگی مهم می‌باشد: کورکومین، دمتوکسی کورکومین (DMC) و بیس دمتوکسی کورکومین (BDMC) که در مجموع کورکومینوئیدها نامیده می‌شوند. این ترکیبات عامل ایجاد رنگ زرد در زردچوبه هستند که در موقعیت گروه متوکسی بر روی حلقه آروماتیک با یکدیگر متفاوتند. در میان این سه کورکومینوئید، کورکومین در زردچوبه از همه فراوانتر است[۱].

زردچوبه جزء افزودنی‌های رایج غذاهای آسیائی است اما به این ماده نباید صرفاً به عنوان یک ادویه نگاه کرد. هزاران سال است که مردم هندوستان از زردچوبه برای درمان سرماخوردگی، سرفه، اختلالات تنفسی فوقانی و به عنوان یک داروی ضد ویروس استفاده می‌کنند[۲]. در طب سنتی چین نیز زردچوبه برای درمان دل‌درد و دل‌پیچه استفاده می‌شود.

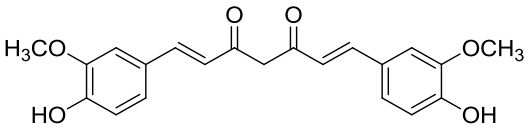
---

[1] Curcuma longa
[2] Turmeric root

امروزه مطالعات مختلف نشان داده‌اند که کورکومین زردچوبه دارای ویژگی‌های عملکردی چشمگیری است و در تحقیقات محققان خواص متفاوتی از این ترکیب گزارش کرده‌اند که از جمله می‌توان به فعالیت ضد تومور و ضد سرطان، کاهش سطح کلسترول خون و کبد، افزایش عملکرد ایمنی بدن، بازدارندگی از بیماری‌های قلبی-عروقی، جلوگیری از آسیب غشاهای زیستی در مقابل پراکسیداسیون، خاصیت ضد التهاب و کاهش آرتروز روماتیسمی و حفاظت در مقابل بیماری آلزایمر اشاره کرد[۷-۳]. همچنین گزارش شده که مصرف موضعی پماد کورکومین در درمان سرطان مؤثر است، به طوری که مصرف موضعی آن کاهش درد و کاهش خارش را برای بیماران سرطانی موجب می‌شود[۸]. اثرات محافظتی کورکومین بر علیه آسیب‌های ناشی از تشعشع گاما نیز به اثبات رسیده است[۹]. زردچوبه به عنوان محرک دستگاه گوارش، تسکین دهنده درد دندان، رفع کننده عطش زیاد، رفع کننده لکه‌های صورت و زیاد کننده ادرار و تسریع کننده التیام زخم شناخته شده است[۱۰].

۱-۲- اثرات بیولوژیک کورکومین

اثرات درمانی زردچوبه بخاطر وجود عوامل بیولوژیک متعدد آن می‌باشد، ولی مهمترین ماده فعال بیولوژیک آن پلی فنولی بنام کورکومین با فرمول شیمیائی(1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) [hepta-1,6-diene-3,5-dione] می‌باشد که حدود ۲-۸ درصد وزنی زردچوبه را تشکیل می‌دهد. ساختار کورکومین در شکل (۱-۱) نشان داده شده است.



شکل ۱-۱ ساختار کورکومین

این ماده در محیط‌های با pH فیزیولوژیک پایدار بوده ولی در محیط‌های بازی (با pH بیشتر از ۸) به سرعت تخریب می‌شود. البته افزودن سرم جنین گاوی یا مواد آنتی اکسیدان نظیر اسید اسکوربیک و گلوتاتیون به محیط کشت سلول‌ها از تخریب آن جلوگیری می‌کند. مطالعات گذشته نشان دادند که زمان احتباس کورکومین در نتیجه دفع سریع آن در بدن کوتاه است. بنابراین اثرات درمانی کورکومین در نتیجه احتباس کوتاه آن در گردش خون محدود می‌شود[۱۱]. براساس مطالعات انجام شده مقدار خوراکی کورکومین می‌تواند تا ۸۰۰ میلی‌گرم روزانه افزایش داده شود، بدون آنکه اثر توکسیسیتی[1] بر بدن داشته باشد[۱۲].

[1] Toxicity

بطور کلی مهمترین اثرات بیولوژیکی زردچوبه و کورکومین اثرات ضد التهابی، ضد توموری و آنتی اکسیدانی آن‌هاست[۱۳و۱۴].

۱-۲-۱- اثرات آنتی اکسیدانی کورکومین

رادیکال‌های فعال اکسیژن نظیر آنیون‌های سوپراکسید و رادیکال‌های هیدروکسیل در ایجاد آترواسکلروزیس و کارسینوژنز نقش دارند، لذا پاکسازی این عوامل در جلوگیری از بروز بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان مفید است. اثرات آنتی اکسیدانی کورکومین در غیرفعال کردن رادیکال‌های آزاد ثابت شده است، ولی این اثرات اغلب وابسته به دوز و شرایط محیطی هستند. نیتریک اکسید (NO) نیز مولکولی با نیمه عمر کوتاه می‌باشد که توسط سیستم آنزیمی نیتریک اکسید سینتاز از L-آرژنین تولید می‌شود. نیتریک اکسید جزء رادیکال‌های آزاد بوده و باعث تشکیل رادیکال‌های نیتروژنی می‌شود که می‌توانند به DNA آسیب وارد نموده و باعث ایجاد سرطان شوند. از نظر فیزیولوژیکی نیتریک اکسید در پاسخ‌های ایمنی، تونیسیته عروق، اگریگاسیون پلاکتی، انتقال تحریکات عصبی و ارسال سیگنال‌های داخل سلولی نقش دارد و از نظر پاتولوژیکی می‌تواند در ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان موثر باشد. کورکومین در غلظت‌های پائین، بیان ژن نیتریک اکسید سینتاز قابل القاء (iNOS)[1] را مهار نموده و از مراحل اولیه کارسینوژنز جلوگیری می‌کند. همچنین کورکومین در غلظت‌های خاصی بدن را از آسیب‌های سلولی ناشی از تشعشعات رادیواکتیو محافظت می‌کند. تجویز زردچوبه به هامستر از آسیب کلیه‌ها بوسیله آدریامایسین جلوگیری می‌کند. هنگام اشعه درمانی یا شیمی درمانی نیز می‌توان از کورکومین بعنوان یک ماده آنتی اکسیدان تحت نظر یک انکولوژیست استفاده کرد[۱۴ و ۱۵].

۱-۲-۲- اثرات ضد التهابی کورکومین

یکی از جالبترین خواص زردچوبه خاصیت ضد التهابی آن است بطوریکه در طب چینی زردچوبه به عنوان داروی موضعی و خوراکی برای درمان التهاب بکار می‌رود. مطالعات نشان می‌دهد که کورکومین با مهار القاء بیان COX2 و iNOS و مهار کینازهای جانوس (JAK-STAT) و مهار تولید سایتوکین‌هایی نظیر انترفرون گاما و انترلوکین ۶ باعث مهار پاسخ‌های التهابی می‌شود. بخشی از اثرات ضد التهابی زردچوبه ممکن است بخاطر اثرات مهاری کورکومین روی فعالیت آنزیم هیالورونیداز باشد. هیالورونیداز آنزیمی است که در محل زخم تولید می‌شود و نقش حفاظت کننده برای بدن دارد ولی ترشح بی رویه این آنزیم می‌تواند باعث ایجاد التهاب شود. همچنین زردچوبه با تحریک تولید پروتئین‌های شوک حرارتی اثرات ضد التهابی خود را نشان می‌دهد. پروتئین‌های شوک حرارتی روی

[1] inducible isoform Nitric Oxide Synthases

سیستم ایمنی موثر بوده و عملکردی شبیه به سالیسیلات‌ها و ایندومتاسین دارند. با توجه به یافته‌های فوق به‌نظر می‌رسد که بتوان از کورکومین در درمان التهابات استفاده کرد، بطوریکه اثرات ضد التهابی آن در درمان آرتریت روماتوئید و بیماری‌های التهابی چشم نظیر کاتاراکت نشان داده شده است و در حقیقت یکی از درمان‌های موثر آرتریت استفاده از ترکیب داروئی کورکومین و گلوکوزآمین است[۱۴].

۱-۲-۳- اثرات ضد سرطانی کورکومین

یکی از خواص کورکومین اثرات ضد سرطانی آن است. تحقیقات متعددی نشان داده‌اند که کورکومین از ایجاد سلول‌های توموری جلوگیری نموده و سرعت رشد و پیشرفت بسیاری از سرطان‌ها را کاهش می‌دهد. بطوریکه مطالعات متعدد نشان داده‌اند که استفاده از زردچوبه بعنوان چاشنی غذایی از سرطان‌های معده و کولون جلوگیری می‌کند.

کورکومین در دوزهای خاصی باعث القاء آپوپتوزیس در بسیاری از سلول‌های سرطانی شده و اغلب باعث توقف این سلول‌ها در فاز G2 میتوز می‌شود. از طرفی توقف سلول‌ها در فاز G2 آن‌ها را نسبت به اثرات سیتوتوکسیک رادیوتراپی حساس‌تر می‌کند. القاء آپوپتوزیس در اثر افزایش بیان کاسپازهای مختلف بخصوص کاسپازهای ۳ ، ۸ و ۹ در سلول‌های سرطانی رخ می‌دهد. بعلاوه کورکومین با مهار پروتئازوم باعث فعال شدن کاسپاز ۹ می‌گردد. اثرات ضد باکتریایی، ضد ویروسی و ضد قارچی کورکومین نیز ممکن است بخاطر اثرات آن روی القاء آپوپتوزیس در باکتری‌ها، قارچ‌ها و سلول‌های آلوده باشد. بعلاوه کورکومین روی آزاد شدن سیتوکروم C، تولید رادیکال‌های آزاد و ثبات P53 موثر بوده و بدین ترتیب اثرات آپوپتوتیک خود را نشان می‌دهد. میتوکندری‌ها نیز نقش مهمی در پرولیفراسیون سلول‌ها و آپوپتوزیس دارند. کورکومین باعث افزایش نفوذپذیری غشاء میتوکندری‌ها می‌شود و نظیر سایر مهارکننده‌های پروتئازوم روی سلول‌های در حال پرولیفراسیون اثر قوی تری نسبت به سلول‌های تمایز یافته دارد. متاسفانه بعضی از داروهای ضد سرطان با کورکومین تداخلات دارویی دارند و اثرات آپوپتوتیک آن را کاهش می‌دهند.

آنژیوژنز باعث تسهیل رشد، تغذیه و متاستاز تومورها شده و جهت تبدیل بافت‌هایی که در مرحله هیپرپرولیفراتیو یا پیش از بدخیمی هستند به حالت بدخیم اهمیت دارد. همچنین نشان داده شده است که تشدید آنژیوژنز در پیش‌آگهی بسیاری از تومورها بخصوص تومورهای بافت سفت اهمیت دارد. کورکومین با مهار آنژیوژنز بافت سرطانی، باعث کاهش رشد سلول‌های سرطانی شده و همچنین فعالیت تلومرازی را در این سلول‌ها کاهش می‌دهد. این ماده با مهار فاکتور رشد سلول‌های اندوتلیال عروقی (VEGF)، گیرنده اختصاصی آن (VEGF receptor) و یا آنژیوپوئتین از آنژیوژنز و تشکیل عروق خونی جدید در سلول‌های توموری جلوگیری نموده و رشد آن‌ها را متوقف می‌کند.