

چکیده

آلفالاکتالبومین از نظر مقدار دومین پروتئین آب پنیر مهم موجود در شیر گاو است. نوع انسانی این پروتئین عملکردهای فیزیولوژیکی زیادی در دوران نوزادی دارد. در غده‌های پستانی این پروتئین به عنوان یک کوآنزیم در بیوسنتز لاکتوز شرکت می‌کند. و تولید و ترشح شیر را تسهیل می‌بخشد. آلفالاکتالبومین پروتئینی کوچک و اسیدی با وزن مولکولی ۱۴ کیلودالتون و متشکل از ۱۲۳ آمینو اسید است که با هم یک ساختار کروی تشکیل می‌دهند و شکل کروی آن با ۴ پیوند دی‌سولفیدی پایدار شده است. نقطه‌ی ایزوالکتریک این پروتئین ۴/۶ است و از لحاظ ژنتیکی به لیزوزیم شباهت دارد. آلفالاکتالبومین در واقع یک متالوپروتئین است و یک جایگاه اتصال قوی برای Ca^{2+} دارد. با توجه به اهمیت خواص بیولوژیکی و دارویی سه ترکیب کامفرول، جنیستین و رزوراترول و همچنین اهمیت و ویژگی‌های بیولوژیکی قابل توجه آلفالاکتالبومین، در این تحقیق برهم‌کنش لیگاندهای یاد شده با آلفا-لاکتالبومین به عنوان یکی از فراوان‌ترین و مهم‌ترین پروتئین‌های شیر مورد مطالعه قرار گرفت. جنیستین (۴ و ۵ و ۷-تری‌هیدروکسی‌ایزوفلاون) ایزوفلاونوئیدی است که در سویا یافت می‌شود و ویژگی‌های بیولوژیکی زیادی مانند خواص ضد سرطانی، ضد اکسیدانی و ضد التهابی از خود نشان می‌دهد. رزوراترول (۳ و ۵ و ۶-تری‌هیدروکسی-ترانس-استیل بن) یک فیتولکسین پلی فنولی است که در انواع مختلفی از گونه‌های گیاهی مثل انگور، بادام زمینی و توت موجود است. این ماده یک آنتی‌اکسیدان قوی و روبنده‌ی رادیکالهای آزاد است، دارای خواص ضد التهابی و ضد جهش‌زایی است و باعث مهار تجمع پلاکتها می‌شود. کامفرول (۳ و ۵ و ۷-تتراهیدروکسی‌فلاون) یک فلاونوئید طبیعی است که از چای، گل کلم، نارون کوهی و مرکبات استخراج شده است. این ماده دارای خواص ضد اکسیدانی، جاروب کردن رادیکالهای آزاد و خواص ضد التهابی و ضد ویروسی و ضد آلرژیکی است. در این مطالعه تکنیک‌های اسپکتروسکوپی مانند جذب UV-Vis، نشر فلورسانس، فلورسانس سینکرونس و داکینگ مولکولی مورد استفاده قرار گرفت. آزمایشهای تیتراسیون فلورسانس نشان داد که این سه لیگاند اثر خاموش‌کنندگی بر روی نشر فلورسانس پروتئین دارند. پارامترهای ترمودینامیکی مانند جایگاه پیوندی و ثابت اتصال نیز از طریق داده‌های خاموشی فلورسانس بدست آمد. فلورسانس سینکرونس نشان داد که این اتصالات تغییر قابل توجهی بر روی کانفورماسیون پروتئین ایجاد نخواهد کرد. نتایج آزمایشها ما نشان داد که پروتئین آلفالاکتالبومین نه تنها قابلیت اتصال قوی به یون‌های فلزی و اسیدهای چرب را دارد بلکه توانایی پیوند شدن به ترکیب‌های زیست فعال طبیعی را هم دارا است.

فهرست

- مقدمه و پیشینه ی تحقیق ۱
- ۱-۱-۱-۱ فلاونوئیدها ۱
- ۱-۱-۱-۱-۱ سازوکار عمل فلاونوئیدها ۳
- ۱-۱-۱-۱-۱ اثرات آنتی اکسیدانی ۳
- ۱-۱-۱-۱-۲ اثرات ضد تصلب شرایین ۴
- ۱-۱-۱-۱-۳ اثرات ضد التهاب ۴
- ۱-۱-۱-۱-۴ اثرات ضد تومور ۵
- ۱-۱-۱-۱-۵ اثرات ضد لخته شدن ۵
- ۱-۱-۱-۱-۶ اثرات ضد پوکی استخوان ۶
- ۱-۱-۱-۱-۷ اثرات ضد ویروس ۶
- ۲-۱-۱-۲ کامفرول ۷
- ۳-۱-۱-۳ جنیستین ۹
- ۴-۱-۱-۴ رزوراترول ۱۱
- ۵-۱-۱-۵ پروتئین آلفالاکتالبومین ۱۵
- ۱-۵-۱-۱-۱ آنالیز ساختار پروتئین آلفالاکتالبومین ۱۸
- ۱-۵-۱-۱-۱-۱-۱ حالت طبیعی پروتئین آلفالاکتالبومین ۱۸
- ۱-۵-۱-۲-۱-۱-۱-۱ حالت کروی مذاب پروتئین آلفالاکتالبومین (حالت غیر طبیعی) ۲۰
- ۱-۵-۲-۱-۲-۱-۱-۱-۱ مطالعات پراکندگی اشعه ی ایکس ۲۱
- ۱-۶-۱-۱-۱ نانوذرات آلفالاکتالبومین ۲۳
- ۱-۷-۱-۱-۱ برهمکنشهای مشاهده شده بین ترکیبهای مختلف و پروتئینهای مختلف ۲۴
- ۱-۸-۱-۱-۱ برهمکنشهای مشاهده شده بین ترکیبهای مختلف و پروتئین آلفالاکتالبومین ۲۴
- ۱-۹-۱-۱-۱ هدف از این پژوهش ۳۰

۳۲	بخش تجربی
۳۲	۱-۲- دستگاه‌ها
۳۲	۱-۱-۲- طیف‌سنج ماورای بنفش - مرئی
۳۲	۲-۱-۲- طیف‌سنج فلورسانس
۳۳	۳-۱-۲- ترازوی دیجیتال
۳۳	۴-۱-۲- pH متر
۳۳	۵-۱-۲- ترموستات
۳۳	۶-۱-۲- میکروپیت
۳۳	۲-۲- تهیه‌ی محلول‌های لازم
۳۳	۱-۲-۲- تهیه‌ی بافر فسفات ۰/۰۵ مولار با pH ۷/۴
۳۴	۲-۲-۲- تهیه‌ی محلول استوک پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی
۳۴	۳-۲-۲- تهیه‌ی محلول جنیستین
۳۵	۴-۲-۲- تهیه‌ی محلول رزوراترول
۳۵	۵-۲-۲- تهیه‌ی محلول کامفرول
۳۶	۳-۲- روش‌ها
۳۶	۱-۳-۲- روش نشر فلورسانس
۳۹	۱-۱-۳-۲- خاموشی نشر فلورسانس
۴۱	۲-۱-۳-۲- انتقال انرژی
۴۴	۲-۳-۲- طیف‌سنجی جذبی مرئی و فرابنفش
۴۴	۳-۳-۲- طیف‌سنجی فلورسانس سینکرونس
۴۵	۴-۳-۲- داکینگ
۴۵	۱-۴-۳-۲- فرایند انجام محاسبات با اتوداک
۴۶	۱-۱-۴-۳-۲- آماده‌سازی فایل‌های مختصات لیگاند و پروتئین
۴۶	۲-۱-۴-۳-۲- محاسبات AutoGrid

۴۷AutoDock انجام داکینگ با نرم افزار
۴۷AutoDockTools تجزیه تحلیل نتایج با استفاده نرم افزار
۴۷برهم کنش پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با لیگاندهای مورد مطالعه
۴۷۱-۱-۴-۲- تیتراسیون فلورسانس پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی توسط لیگاندهای مورد مطالعه
۴۸۲-۱-۴-۲- تعیین پارامترهای ترمودینامیکی مربوط به برهم کنش جنیستین، کامفرول، رزوراترول با BLA
۴۸۲-۴-۲- بررسی انتقال انرژی از پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی به لیگاندهای مورد مطالعه
۵۰ بحث و نتیجه گیری
۵۰۱-۳- مطالعه ی برهمکنش جنیستین، کامفرول، رزوراترول با BLA
۵۰۱-۱-۳- بررسی تیتراسیون فلورسانس BLA توسط جنیستین، کامفرول، رزوراترول
۶۲۲-۱-۳- بررسی انتقال انرژی از BLA به جنیستین، کامفرول و رزوراترول
۶۲۳-۱-۳- بررسی های ساختاری برهمکنش لیگاندهای رزوراترول، جنیستین، کامفرول با BLA با استفاده از طیف سنجی فلورسانس سینکرونس
۷۱۴-۱-۳- تعیین پارامترهای ترمودینامیکی مربوط به برهمکنش جنیستین، کامفرول، رزوراترول با BLA
۹۲۵-۱-۳- داکینگ:
۹۲۱-۵-۱-۳- آماده سازی فایل های مختصات لیگاند و پروتئین
۹۶۲-۵-۱-۳- محاسبات AutoGrid
۹۷۳-۵-۱-۳- انجام داکینگ با نرم افزار AutoDock
۹۷۴-۵-۱-۳- تجزیه تحلیل نتایج با استفاده نرم افزار AutoDockTools

فهرست شکل ها

۳شکل ۱-۱: ساختار شیمیایی انواع مختلف فلاونوئیدها
۷شکل ۲-۱: ساختار شیمیایی کامفرول
۸شکل ۳-۱: کامفرول مقاومت سلولهای سرطانی روده را نسبت به TRAIL کم می کند
۸شکل ۴-۱: ساختار شیمیایی گلیکوزید کامفرول
۹شکل ۵-۱: ساختار شیمیایی جنیستین

- شکل ۱-۶: (A) جنیستین، (B) DPPC. مولکول جنیستین پیوند هیدروژنی بین اکسیژن موقعیت ۷ و ۵ خود و قطعات غشای مدل ایجاد میکند ۱۰
- شکل ۱-۷: ساختار شیمیایی رزوراترول ۱۱
- شکل ۱-۸: اندازه گیری کالریتری ظرفیت گرمایی پروتئین آلفالاکتالبومین در حضور غلظتهای مختلف CaCl_2 نمودار داخلی تغییرات دمای دناتوراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین برحسب لگاریتم غلظت CaCl_2 را نشان میدهد. ۱۷
- شکل ۱-۱۰: کانفورماسیونهای مختلف حالت کروی مذاب پروتئین آلفالاکتالبومین ۲۱
- شکل ۱-۱۱: موقعیت آمینواسیدهای موجود در نوع ژنتیکی B پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی ۲۲
- شکل ۱-۱۲: تصویر SEM نانوذرات آلفالاکتالبومین ۲۳
- شکل ۱-۱۳: تغییرات آنتالپی تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با کلسیم و استرانسیوم ۲۶
- شکل ۱-۱۴: جایگاه اتصال کلسیم به پروتئین آلفالاکتالبومین ۲۸
- شکل ۱-۱۵: ساختار حلقه‌ی اتصال کلسیم بر روی پروتئین آلفالاکتالبومین ۲۹
- شکل ۱-۱۶: شمایی از برهم‌کنش بین پروتئین آلفالاکتالبومین و سورفاکتانتها ۳۰
- شکل ۱-۲: نمونه‌های از دی‌گرامهای جابلونسکی که پدیده‌های جذب، نشر فلورسانس و نشر فسفرسانس را نشان میدهد. ۳۷
- شکل ۲-۲: سه اسید آمینه آروماتیک تریپتوفان (Trp)، تیروزین (Tyr) و فنیل آلانین (Phe) که گروههای فلوروفور در پروتئینها است. ۳۸
- شکل ۱-۳: اثر خاموشی جنیستین بر نشر فلورسانس پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی اندازه‌گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی‌مولار با $\text{pH} = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر (افزایش غلظت جنیستین از بالا به پایین، $0 \mu\text{M} - 40 \mu\text{M}$) ۵۲
- شکل ۲-۳: اثر خاموشی کامفرول بر نشر فلورسانس پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی اندازه‌گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی‌مولار با $\text{pH} = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر (افزایش غلظت کامفرول از بالا تا پایین، $0 \mu\text{M} - 35 \mu\text{M}$). ۵۳
- شکل ۳-۳: اثر خاموشی رزوراترول بر نشر فلورسانس پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی اندازه‌گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی‌مولار با $\text{pH} = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر (افزایش غلظت رزوراترول از بالا به پایین، $0 \mu\text{M} - 16 \mu\text{M}$). ۵۳
- شکل ۳-۴: طیف نشری تیتراسیون بافر فسفات توسط رزوراترول (افزایش غلظت رزوراترول از پایین به بالا، $0 \mu\text{M} - 16 \mu\text{M}$). ۵۴
- شکل ۳-۵: طیف نشری تصحیح شده‌ی تیتراسیون BLA با رزوراترول، (افزایش غلظت رزوراترول از بالا به پایین، $0 \mu\text{M} - 16 \mu\text{M}$). ۵۴
- شکل ۳-۶: درصد خاموشی نشر فلورسانس BLA (۲/۵ میکرو مولار) بر حسب نسبت مولی جنیستین به BLA (نسبت مولی از ۰ تا ۱۸). ۵۵

- شکل ۳-۷: درصد خاموشی نشر فلورسانس BLA (۲/۵ میکرو مولار) بر حسب نسبت مولی کامفرول به BLA (نسبت مولی از ۰ تا ۱۴) ۵۶
- شکل ۳-۸: درصد خاموشی نشر فلورسانس BLA (۲/۵ میکرو مولار) بر حسب نسبت مولی رزوراترول به BLA (نسبت مولی از ۰ تا ۶) ۵۶
- شکل ۳-۹: نمودار استرن - ولمر تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با جنیستین اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر ۵۸
- شکل ۳-۱۰: نمودار لگاریتمی تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با جنیستین اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر ۵۸
- شکل ۳-۱۱: نمودار استرن - ولمر تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با کامفرول اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر ۵۹
- شکل ۳-۱۲: نمودار لگاریتمی تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با کامفرول اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر ۵۹
- شکل ۳-۱۳: نمودار استرن - ولمر تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با رزوراترول اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر ۶۰
- شکل ۳-۱۴: نمودار لگاریتمی تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با رزوراترول اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر ۶۰
- شکل ۳-۱۵: همپوشانی طیف جذبی و طیف نشری محلول ۱:۱ از BLA و جنیستین اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر ۶۳
- شکل ۳-۱۶: همپوشانی طیف جذبی و طیف نشری محلول ۱:۱ از BLA و کامفرول اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر ۶۴
- شکل ۳-۱۷: همپوشانی طیف جذبی و طیف نشری محلول ۱:۱ از BLA و رزوراترول اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر ۶۴
- شکل ۳-۱۸: طیف فلورسانس سینکرونس در $\Delta\lambda = 15 \text{ nm}$ و غلظت BLA (۲/۵ میکرو مولار) در نسبتهای مولی مختلف جنیستین به BLA در بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ (افزایش غلظت جنیستین از بالا به پایین، $0 \text{ M} - 10 \mu\text{M}$) ۶۸
- شکل ۳-۱۹: طیف فلورسانس سینکرونس در $\Delta\lambda = 15 \text{ nm}$ و غلظت BLA (۲/۵ میکرو مولار) در نسبتهای مولی مختلف کامفرول به BLA در بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ (افزایش غلظت کامفرول از بالا به پایین، $0 \text{ M} - 10 \mu\text{M}$) ۶۸
- شکل ۳-۲۰: طیف فلورسانس سینکرونس در $\Delta\lambda = 15 \text{ nm}$ و غلظت BLA (۲/۵ میکرو مولار) در نسبتهای مولی مختلف رزوراترول به BLA در بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ (افزایش غلظت رزوراترول از بالا به پایین، $0 \text{ M} - 10 \mu\text{M}$) ۶۹

- شکل ۳-۲۱: طیف فلورسانس سینکرونس در $\Delta\lambda=60\text{ nm}$ و غلظت BLA (۲/۵ میکرو مولار) در نسبت‌های مولی مختلف جنیستین به BLA در بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $\text{pH}=7/4$ (افزایش غلظت جنیستین از بالا به پایین، $0\text{ M} - 10\text{ }\mu\text{M}$).
 ۷۰.....
- شکل ۳-۲۲: طیف فلورسانس سینکرونس در $\Delta\lambda=60\text{ nm}$ و غلظت BLA (۲/۵ میکرو مولار) در نسبت‌های مولی مختلف کامفرول به BLA در بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $\text{pH}=7/4$ (افزایش غلظت کامفرول از بالا به پایین، $0\text{ M} - 10\text{ }\mu\text{M}$).
 ۷۰.....
- شکل ۳-۲۳: طیف فلورسانس سینکرونس در $\Delta\lambda=60\text{ nm}$ و غلظت BLA (۲/۵ میکرو مولار) در نسبت‌های مولی مختلف رزوراترول به BLA در بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $\text{pH}=7/4$ (افزایش غلظت رزوراترول از بالا به پایین، $0\text{ M} - 10\text{ }\mu\text{M}$).
 ۷۱.....
- شکل ۳-۲۴: اثر خاموشی لیگاند جنیستین بر نشر فلورسانس BLA (۲/۵ میکرو مولار) در دمای ۲۰ درجه سانتیگراد و تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر (افزایش غلظت جنیستین از بالا به پایین، $0\text{ }\mu\text{M} - 52\text{ }\mu\text{M}$).
 ۷۲.....
- شکل ۳-۲۵: نمودار لگاریتمی تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با جنیستین در دمای ۲۰ درجه سانتیگراد اندازه گیری تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $\text{pH}=7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر.
 ۷۲.....
- شکل ۳-۲۶: اثر خاموشی لیگاند جنیستین بر نشر فلورسانس BLA (۲/۵ میکرو مولار) در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد و تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر (افزایش غلظت جنیستین از بالا به پایین، $0\text{ }\mu\text{M} - 52\text{ }\mu\text{M}$).
 ۷۳.....
- شکل ۳-۲۷: نمودار لگاریتمی تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با جنیستین در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $\text{pH}=7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر.
 ۷۳.....
- شکل ۳-۲۸: اثر خاموشی لیگاند جنیستین بر نشر فلورسانس BLA (۲/۵ میکرو مولار) در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد و تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر (افزایش غلظت جنیستین از بالا به پایین، $0\text{ }\mu\text{M} - 52\text{ }\mu\text{M}$).
 ۷۴.....
- شکل ۳-۲۹: نمودار لگاریتمی تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با جنیستین در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $\text{pH}=7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر.
 ۷۴.....
- شکل ۳-۳۰: اثر خاموشی لیگاند جنیستین بر نشر فلورسانس BLA (۲/۵ میکرو مولار) در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد و تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر (افزایش غلظت جنیستین از بالا به پایین، $0\text{ }\mu\text{M} - 52\text{ }\mu\text{M}$).
 ۷۵.....
- شکل ۳-۳۱: نمودار لگاریتمی تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با جنیستین در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $\text{pH}=7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر.
 ۷۵.....

- شکل ۳-۳۲: نمودار وانتھوف در برهمکنش جنیستین با BLA اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر. ۷۶
- شکل ۳-۳۳: اثر خاموشی لیگاند کامفرول بر نشر فلورسانس BLA (۲/۵ میکرو مولار) در دمای ۲۰ درجه سانتیگراد و تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر (افزایش غلظت کامفرول از بالا تا پایین، $0 - \mu M$). ۷۶
- شکل ۳-۳۴: نمودار لگاریتمی تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با کامفرول در دمای ۲۰ درجه سانتیگراد اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر. ۷۷
- شکل ۳-۳۵: اثر خاموشی لیگاند کامفرول بر نشر فلورسانس BLA (۲/۵ میکرو مولار) در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد و تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر (افزایش غلظت کامفرول از بالا تا پایین، $0 - \mu M$). ۷۷
- شکل ۳-۳۶: نمودار لگاریتمی تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با کامفرول در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر. ۷۸
- شکل ۳-۳۷: اثر خاموشی لیگاند کامفرول بر نشر فلورسانس BLA (۲/۵ میکرو مولار) در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد و تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر (افزایش غلظت کامفرول از بالا تا پایین، $0 - \mu M$). ۷۸
- شکل ۳-۳۸: نمودار لگاریتمی تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با کامفرول در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر. ۷۹
- شکل ۳-۳۹: اثر خاموشی لیگاند کامفرول بر نشر فلورسانس BLA (۲/۵ میکرو مولار) در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد و تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر (افزایش غلظت کامفرول از بالا تا پایین، $0 - \mu M$). ۷۹
- شکل ۳-۴۰: نمودار لگاریتمی تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با کامفرول در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد اندازه گیری تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر. ۸۰
- شکل ۳-۴۱: نمودار وانتھوف در برهمکنش کامفرول با BLA اندازه گیری تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر. ۸۰
- شکل ۳-۴۲: اثر خاموشی لیگاند رزوراترول بر نشر فلورسانس BLA (۲/۵ میکرو مولار) در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد و تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر (افزایش غلظت رزوراترول از بالا به پایین، $0 - \mu M$). ۸۱
- شکل ۳-۴۳: طیف نشری بافر فسفات توسط رزوراترول در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد (طیف شاهد). ۸۱

- شکل ۳-۴: طیف نشری تصحیح شده‌ی تیتراسیون BLA با رزوراترول در دمای ۲۵ درجه‌ی سانتیگراد (افزایش غلظت رزوراترول از بالا به پایین، $0\ \mu\text{M}$ - $16\ \mu\text{M}$) ۸۲
- شکل ۳-۵: نمودار لگاریتمی تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با رزوراترول در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد اندازه گیری تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $\text{pH} = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر ۸۲
- شکل ۳-۶: اثر خاموشی لیگاند رزوراترول بر نشر فلورسانس BLA ($2/5$ میکرومولار) در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد و تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر (افزایش غلظت رزوراترول از بالا به پایین، $0\ \mu\text{M}$ - $16\ \mu\text{M}$) ۸۳
- شکل ۳-۷: طیف نشری بافر فسفات توسط رزوراترول در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد (طیف شاهد) ۸۳
- شکل ۳-۸: طیف نشری تصحیح شده‌ی تیتراسیون BLA با رزوراترول در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد (افزایش غلظت رزوراترول از بالا به پایین، $0\ \mu\text{M}$ - $16\ \mu\text{M}$) ۸۴
- شکل ۳-۹: نمودار لگاریتمی تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با رزوراترول در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد اندازه گیری تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $\text{pH} = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر ۸۴
- شکل ۳-۱۰: اثر خاموشی لیگاند رزوراترول بر نشر فلورسانس BLA ($2/5$ میکرومولار) در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد و تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر (افزایش غلظت رزوراترول از بالا به پایین، $0\ \mu\text{M}$ - $16\ \mu\text{M}$) ۸۵
- شکل ۳-۱۱: طیف نشری بافر فسفات توسط رزوراترول در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد (طیف شاهد) ۸۵
- شکل ۳-۱۲: طیف نشری تصحیح شده‌ی تیتراسیون BLA با رزوراترول در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد (افزایش غلظت رزوراترول از بالا به پایین، $0\ \mu\text{M}$ - $16\ \mu\text{M}$) ۸۶
- شکل ۳-۱۳: نمودار لگاریتمی تیتراسیون پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی با رزوراترول در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد اندازه گیری تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $\text{pH} = 7/4$ و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر ۸۶
- شکل ۳-۱۴: نمودار وانتروف برهمکنش رزوراترول با BLA اندازه‌گیری تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار و طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر ۸۷
- شکل ۳-۱۵: مدل تصویری از برهمکنش پروتئینها با مولکولهای کوچک ۸۹

فهرست جداول

- جدول ۱-۱: اثرات درمانی رزوراترول روی التهابهای مغزی مدل‌های حیوانی ۱۳
- جدول ۱-۲: ویژگیهای ترمودینامیکی پروتئین آلفالاکتالبومین در حضور غلظتهای مختلف CaCl_2 ۱۷
- جدول ۱-۳: مقایسه بین درصد آمینواسیدهای موجود در آلفالاکتالبومین شیر گاو و انسان ۲۲

- جدول ۱-۴: ثابتهای اتصال یونهای مختلف به پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی. ۲۵
- جدول ۱-۵: پارامترهای ترمودینامیکی اتصال یون کلسیم و استرانسیوم به پروتئین آلفالاکتالبومین گاوی. ۲۶
- جدول ۱-۲: پارامترهای فلورسانس آمینواسیدهای آروماتیک در آب و pH ختنی. ۳۹
- جدول ۲-۲: فاصله فورستر بین تریپتوفان و گیرنده‌های متفاوت. ۴۴
- جدول ۱-۳: مقادیر ثابت استرن - ولمر K_{SV} ، ثابت سرعت خاموشی دو مولکولی k_q ، تعداد جایگاههای پیوندی n و ثابت پیوندی K_A حاصل از تیتراسیون فلورسانس BLA با غظت ۲/۵ میکرومولار توسط جنیستین، کامفرول، رزوراترول اندازه گیری شده در بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH=7/4$ ، طول موج تحریک ۲۸۰ نانومتر. ۶۱
- جدول ۲-۳: ثابتهای پیوندی برهمکنش BLA با یونهای فلزی. ۶۲
- جدول ۳-۳: فاصله فورستر R_0 ، فاصله تریپتوفان تا لیگاند پیوندشده r ، انتگرال همپوشانی $J(\lambda)$ و کارایی انتقال انرژی E در برهمکنش BLA با لیگاندهای جنیستین و کامفرول اندازه گیری شده تحت شرایط بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با $pH=7/4$. ۶۵
- جدول ۳-۴: پارامترهای ترمودینامیکی برهمکنش جنیستین با BLA. ۸۷
- جدول ۳-۵: پارامترهای ترمودینامیکی برهمکنش کامفرول با BLA. ۸۸
- جدول ۳-۶: پارامترهای ترمودینامیکی برهمکنش رزوراترول با BLA. ۸۸
- جدول ۳-۷: تشخیص برهمکنشهای موجود بین لیگاند و بیومولکولها با استفاده از پارامترهای ترمودینامیکی. ۸۹
- جدول ۳-۸: مقایسه فواصل لیگاندهای مورد نظر با تریپتوفانهای فعال در نشر فلورسانس پروتئین توسط روش تجربی و روش داکینگ مولکولی. ۱۰۰

فصل اول

مقدمه و پیشینه‌ی تحقیق

۱-۱- فلاونوئیدها^۱

فلاونوئیدها طبقه‌ای از ترکیب‌های فنولی هستند که در انواع رژیم غذایی مانند میوه‌ها، سبزی‌ها، چای، کاکائو و روغن زیتون یافت می‌شوند. این ترکیب‌ها با وزن مولکولی کم همچنین به طور گسترده‌ای در برگها، دانه‌ها، پوست و گل‌های گیاهان توزیع شده‌اند. بیش از ۴۰۰۰ نوع فلاونوئید تا به حال شناخته شده است. فلاونوئیدها در گیاهان، عهده‌دار محافظت از آنها در برابر اشعه‌ی ماورای بنفش، علف‌خواران و عوامل بیماری‌زا هستند و همچنین عامل ایجاد رنگ آبی و قرمز انواع توت‌ها و برخی سبزی‌های سرشار از فلاونوئید هستند [۲۱].

فلاونوئیدها دارای خواص ضد آلرژیکی، ضد ویروسی، ضد التهابی، ضد اکسیدانی، ضد سرطانی و گشادکنندگی عروق هستند [۳]. بسیاری از خواص مفید فلاونوئیدها را به خاصیت ضد اکسیدانی و توانایی آنها در کیلیت کردن^۲ نسبت می‌دهند. تحقیقات نشان می‌دهد که مصرف میوه و سبزی سبب کاهش خطر ابتلا به انواع سرطان مانند سرطان روده و بیماری‌های قلبی عروقی می‌شود [۴]. در ابتدا عامل این محافظت به بتاکاروتن^۳ و آسکوربات^۴ نسبت داده می‌شد اما بعدها بیان شد که این ترکیب‌های فنولی نیز می‌توانند در کاهش این خطرات نقش مهمی ایفا کنند. به طور مثال کاتچین^۵ که فلاونوئید غالب در چای است، می‌تواند سبب کاهش بیماری‌های قلبی شود [۵].

¹ Flavonoids

² Chelation

³ β -Carotene

⁴ Ascorbate

⁵ Catechin

فلاونوئیدها را می‌توان بر اساس ساختار مولکولی آنها به گروه‌های مختلفی تقسیم کرد که یک نمونه از تقسیم بندی آنها شامل ۶ دسته‌ی الف: فلاون‌ها^۱، ب: فلاوانون‌ها^۲، ج: فلاوانال‌ها^۳، د: آنتوسیانین‌ها^۴، ه: فلاونول‌ها^۵، ی: ایزوفلاونوئیدها^۶ است، که ساختار شیمیایی آنها در شکل ۱-۱ آورده شده است. همانگونه که در شکل ۱-۱ آورده شده است فلاونها ساختار مسطحی دارند، زیرا یک پیوند دوگانه در حلقه آروماتیک مرکزی وجود دارد. کوئرستین عضوی از این گروه است که به مقدار فراوان در پیاز، سیب، کلم بروکلی و توت یافت می‌شود. گروه دوم فلاوانون‌ها هستند که عمدتاً در مرکبات یافت می‌شوند، مثالی از این گروه نارنج است. فلاونوئیدهای متعلق به فلاوانال‌ها عمدتاً در چای سبز و چای سیاه وجود دارند؛ در حالیکه آنتوسیانین‌ها در توت‌فرنگی و توت‌های دیگر، انگور و چای یافت می‌شوند. فلاونوئیدهای متعلق به گروه فلاونول در سیب و انواع توت‌ها وجود دارد [۶]. یک دسته‌ی دیگر که ایزوفلاونوئیدها نام دارند و بیرنگ هستند، به طور عمده در حبوبات وجود دارند. بهترین انواع ایزوفلاونوئیدها جنیستین^۷ و دیدزین^۸ هستند و منبع عمده‌ی آنها سویا است. این دو ایزوفلاونوئید همچنین در لوبیای سیاه، سفید و لپه‌ی سبز و جوانه‌ی شبدر یافت می‌شوند [۵].

¹ Flavones

² Flavanones

³ Flavanols

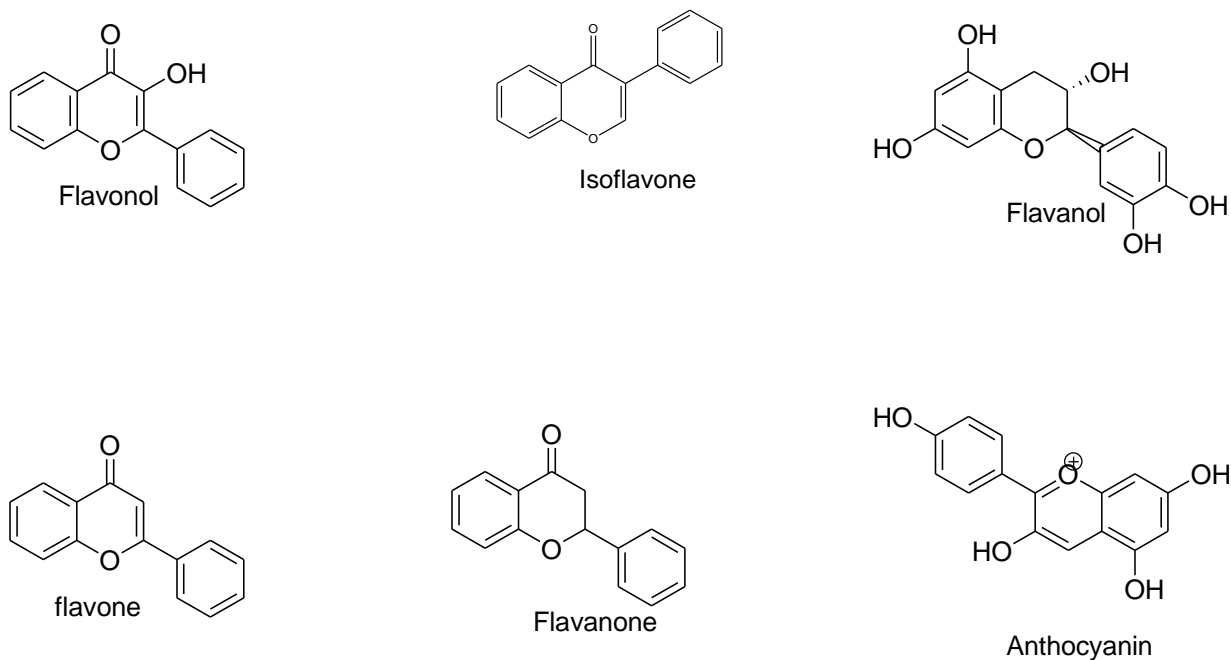
⁴ Anthocyanins

⁵ Flavonol

⁶ IsoFlavonoids

⁷ Genistein

⁸ Daidzein



شکل ۱-۱: ساختار شیمیایی انواع مختلف فلاونوئیدها [۶].

۱-۱-۱-۱ اثرات دارویی و بیولوژیکی فلاونوئیدها

فلاونوئیدها اثر سلامت بخشی خود را از مسیرها و سازوکارهای مختلفی اعمال می‌کنند.

۱-۱-۱-۱-۱ اثرات آنتی‌اکسیدانی

مهم‌ترین و شناخته شده‌ترین خاصیت هر گروه از فلاونوئیدها، قابلیت آنتی‌اکسیدانی آنها است. به نظر می‌رسد فلاون ها و کاتچین‌ها (فلاوانال‌ها) قوی‌ترین فلاونوئیدها جهت محافظت بدن در برابر گونه‌های اکسیژن فعال باشند. سلول‌ها و بافت‌های بدن، به طور مستمر در معرض رادیکال‌های آزاد و اکسیژن فعالی که در طی متابولیسم طبیعی بدن تولید می‌شوند، قرار دارند. سازوکارها و سلسله‌مراحلی که بوسیله‌ی آنها رادیکال‌های آزاد با بخش‌های سلولی تداخل می‌کنند، تاکنون بطور کامل شناخته نشده‌اند ولی یکی از مهم‌ترین وقایع، پراکسیداسیون چربی‌ها است که منجر به خرابی غشای سلولی می‌شود. این خرابی سلولی منجر به جابجایی در بار شبکه‌ی سلولی و تغییر فشار اسمزی می‌شود و نهایتاً سبب هضم و مرگ سلول می‌شود. رادیکال‌های آزاد می‌توانند عوامل التهاب را جذب کرده و منجر به التهاب عمومی و نابودی بافت شوند. ارگانیزم‌های زنده جهت محافظت خود از گونه‌های اکسیژن فعال، سازوکارهای مؤثری

را اعمال می‌کنند. سازوکار دفاع آنتی‌اکسیدانی از بدن با استفاده از آنزیم‌هایی مثل دیسموتاز سوپراکسید^۱ و کاتالاز^۲ انجام می‌شود. فلاونوئیدها علاوه بر این که فرایند آنتی‌اکسیدانی درونی بدن را تسریع می‌کنند، قادر هستند تولید کننده‌های رادیکال آزاد را نیز مهار کنند [۷].

۱-۱-۱-۲- اثرات ضد تصلب شرایین

فلاونوئیدها به علت خواص آنتی‌اکسیدانی، تأثیر عمده‌ای روی سیستم عروقی بدن دارند. رادیکال‌های اکسیژن LDL^۳ را اکسید می‌کنند که سبب صدمه دیواره آندوتلیال^۴ می‌شود و در نتیجه تصلب شرایین را تشدید می‌کند. مطالعات نشان داده است که مصرف فلاونوئیدها از بیماری‌های قلبی عروقی جلوگیری می‌کند [۴۵]. هتروگ^۵ و سایرین بیان کرده‌اند که مصرف منظم فلاونوئیدها خطر مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی را در مردان میانسال کاهش می‌دهد. مطالعات در ژاپن نشان داده است که رابطه معکوسی بین مصرف فلاونوئید و غلظت کلی کلسترول پلاسما وجود دارد [۸].

۱-۱-۱-۳- اثرات ضد التهاب

آنزیم‌های سیکلواکسیژناز^۶ و لیپواکسیژناز^۷ نقش مهمی در التهاب بدن دارند. این دو آنزیم در آزاد کردن اسیدآراکیدونیک^۸ که نقطه شروعی برای التهاب بدن است، بسیار مؤثر هستند. ترکیب‌های فنولی منتخب، از فعالیت سیکلواکسیژناز و هم‌چنین لیپواکسیژناز جلوگیری می‌کنند. این امر آزاد شدن اسیدآراکیدونیک را کاهش می‌دهد. سازوکار دقیقی که طی آن، فلاونوئیدها مانع عمل این دو آنزیم می‌شوند کاملاً مشخص

¹Superoxide dismutase

²Catalase

³Low-density lipoprotein

⁴endothelial

⁵Hetrog

⁶Cyclooxygenase

⁷Lipoxygenase

⁸Arachidonic acid

نشده است. کوثرستین، به‌طور خاص هم از فعالیت سیکلواکسیژناز و هم لیپواکسیژناز جلوگیری می‌کند، بنابراین مانع ایجاد التهاب می‌شود [۸].

۱-۱-۱-۴- اثرات ضد تومور

فعالیت ضد توموری فلاونوئیدها هنوز مورد بحث است. سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی غالباً ناکافی هستند و صدمات ناشی از اکسیژن رادیکالی، علت مؤثر در سرطان‌زایی شناخته شده است. گونه‌های اکسیژن آزاد سبب نابودی DNA و تقسیم بدون برگشت سلول‌ها می‌شوند که این امر منجر به جهش سلولی می‌شود. اگر این تغییرات در ژن‌های مهم رخ دهد، مسأله حادث‌تر خواهد بود. فلاونوئیدها به عنوان آنتی‌اکسیدان از سرطان‌زایی جلوگیری به عمل می‌آورند. برخی فلاونوئیدها مانند فیسیتین^۱ و آپیژنین^۲، بازدارنده‌های برجسته‌ی تکثیر سلولی به شمار می‌روند. مطالعات پزشکی وسیعی نشان داده است که یک رابطه معکوس بین مصرف فلاونوئید و سرطان ریه وجود دارد [۹].

۱-۱-۱-۵- اثرات ضد لخته شدن

اجتماع پلاکت‌ها هم به پیشرفت تصلب شرایین و هم به تشکیل دیواره‌ی لخته‌ای کمک می‌کند. پلاکت‌های فعال شده سبب گرفتگی سرخرگ‌های قلب شده و رادیکال‌های آزاد اکسیژن و پراکسید چربی تولید می‌کنند. در سال ۱۹۶۰ کشف شد که رنگدانه‌ی چای از مجتمع شدن پلاکت‌ها جلوگیری می‌کند. فلاونوئید میریستین^۳ از عوامل بازدارنده‌ی تجمع پلاکت در سگ و میمون شناخته شده است. فلاونول‌ها به‌طور ویژه، ضد لخته شدن پلاکت‌ها هستند، زیرا به‌طور مستقیم رادیکال‌های آزاد را به دام می‌اندازند [۹].

^۱ Fisetin

^۲ Apigenin

^۳ Myricetin

۱-۱-۱-۶- اثرات ضد پوکی استخوان:

در یک بررسی در کشور انگلیس، تراکم استخوانی بین زنان سالمندی که چای مصرف می‌کردند و گروهی که چای استفاده نمی‌کردند، مقایسه شد و مشخص شد زنانی که چای می‌نوشیدند، تراکم استخوانی بالاتری نسبت به گروه دیگر داشتند. فلاونوئیدهای موجود در چای عامل جلوگیری از بیماری پوکی استخوان هستند [۹].

۱-۱-۱-۷- اثرات ضد ویروس:

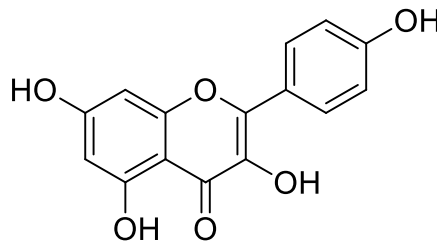
اثرات ضد ویروس فلاونوئیدها توسط ونگ^۱ مورد مطالعه قرار گرفت و مشخص شد که برخی از ویروس‌ها تحت تأثیر فلاونوئیدها قرار می‌گیرند. فعالیت این ترکیب‌ها ضد ویروس تبخال، ویروس دستگاه تنفسی، آنفلوآنزا و ویروسی که سبب عفونت مجاری تنفسی می‌شود گزارش شده است. کوئرستین خاصیت ضد عفونی‌کنندگی دارد و برخی از فلاونوئیدها هم روی همانندسازی بین سلولی ویروس‌ها اثر می‌گذارند، در حالیکه بقیه مانع خواص مسری ویروس‌ها می‌شوند. تاکنون مطالعات زیادی روی اثرات ویروس‌ها در محیط آزمایشگاهی^۲ انجام شده است ولی در مورد اثرات ضد ویروسی فلاونوئیدها در بدن انسان، مطالعات قابل توجهی انجام نشده است. به علت پخش بیماری HIV در سرتاسر دنیا از سال ۱۹۸۰، تحقیقات ضد ویروسی فلاونوئیدها به طور عمده روی HIV متمرکز شده است. کشف و توسعه فلاونوئیدها به عنوان عوامل ضد ویروس، در دو دهه‌ی گذشته گسترش یافته است ولی هنوز سهم مؤثر فلاونوئیدها در بهبود بیماران مبتلا به HIV کاملاً مشخص نشده است [۱۰].

¹ veng

² In vitro

۱-۲- کامفرول

کامفرول^۱ (۳ و ۴ و ۵ و ۷-تتراهیدروکسی فلاون) یک فلاونوئید طبیعی است که از چای، گل کلم، نارون کوهی و مرکبات استخراج شده است [۱۱]. ساختار شیمیایی این ترکیب در شکل ۱-۲ نشان داده شده است.



شکل ۱-۲: ساختار شیمیایی کامفرول [۱۲].

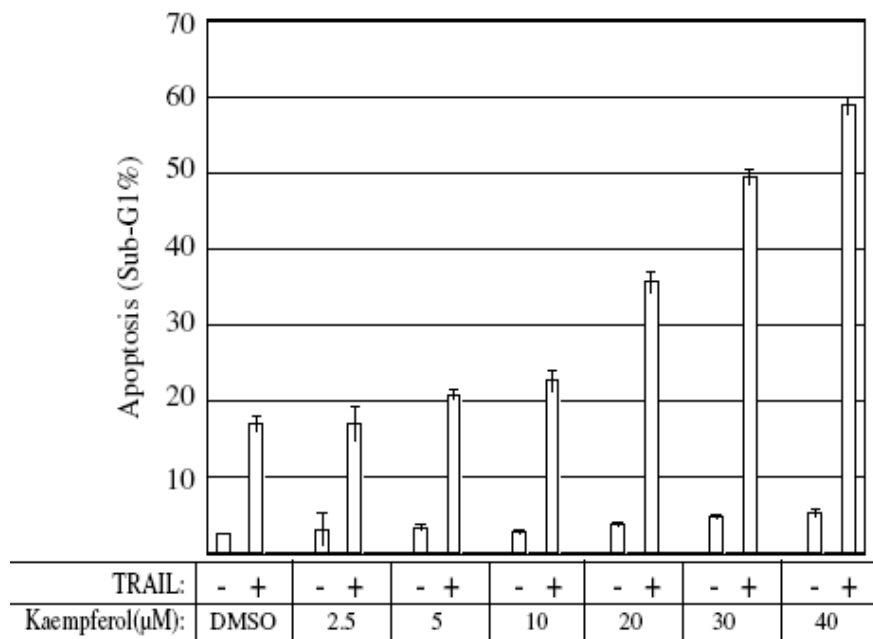
کامفرول داخل برگ‌های پیاز و هویج وجود دارد و یکی از مهمترین ترکیب‌های فعال زیستی است که در طب چینی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ماده دارای خواص ضد اکسیدانی، جاروب کردن رادیکال‌های آزاد [۱۲] و خواص ضد التهابی و ضد ویروسی و ضد آلرژیکی است [۱۳]. کامفرول دارای خواص ضد سرطانی ویژه‌ای است و باعث کاهش خطر سرطان تخمدان [۱۴]، سرطان ریه [۱۵] و سرطان پانکراس می‌شود [۱۱] و همچنین در درمان آلزایمر مؤثر است [۱۵].

TRAIL^۲ یک عامل ضد سرطانی رضایت‌بخش است. این لیگاند باعث مرگ زمان‌بندی شده‌ی سلول‌های سرطانی می‌شود اما هیچ نوع اثر سمیتی بر روی سلول‌های طبیعی و سالم ندارد. برخی از سلول‌های سرطانی گاهی نسبت به این عامل مقاومت نشان می‌دهند؛ در نتیجه باید روش‌هایی برای غلبه بر این مقاومت طراحی کرد. کامفرول سبب حساسیت سلول‌های سرطانی نسبت به TRAIL می‌شود [۱۶].

^۱ kaempferol

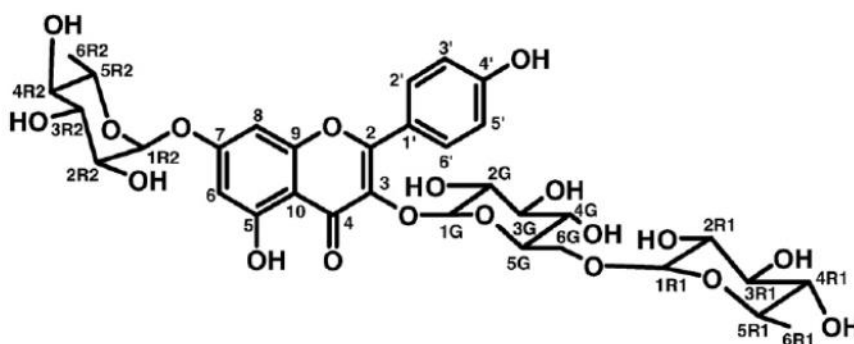
^۲ Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand

^۳ Apoptosis



شکل ۱-۳: کامفرول مقاومت سلول‌های سرطانی روده را نسبت به TRAIL کم می‌کند [۱۶].

در تحقیقی که توسط مدیروس^۱ و همکارانش صورت گرفت، اثر درمانی یکی از گلیکوزیدهای کامفرول که ساختار آن در شکل ۱-۴ آمده است، بر روی آلرژی موسوم به آسم که یک نوع التهاب ریوی است به شکل موفقیت‌آمیزی بررسی شد [۱۶].



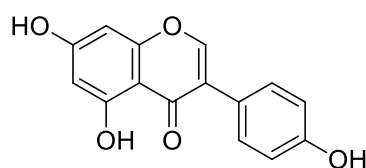
شکل ۱-۴: ساختار شیمیایی گلیکوزید کامفرول [۱۶].

^۱ Medeiros

^۲ glycoside

۳-۱- جنیستین

جنیستین (۷۵ و ۷-تری هیدروکسی ایزوفلاون) ایزوفلاونوئیدی است که در سویا یافت می‌شود و ویژگی‌های بیولوژیکی زیادی مانند خواص ضد سرطانی، ضد اکسیدانی و ضد التهابی از خود نشان می‌دهد. ساختار شیمیایی این ترکیب در شکل ۱-۵ نشان داده شده است.



شکل ۱-۵: ساختار شیمیایی جنیستین [۱۷].

جنیستین با داشتن این ویژگی‌ها یک کاندیدای متداول برای تولید دارو است [۱۸]. ایزوفلاونوئید جنیستین از نظر ساختاری شباهت زیادی به استروژن‌ها دارد و می‌تواند مانند آنها عمل کند. به همین دلیل به این ترکیب فیتواستروژن می‌گویند. جنیستین می‌تواند با 17β -استرادیول^۱ در اتصال به گیرنده‌های استروژنی رقابت کند که این رقابت ناشی از شباهت‌های ساختاری این دو ترکیب است.

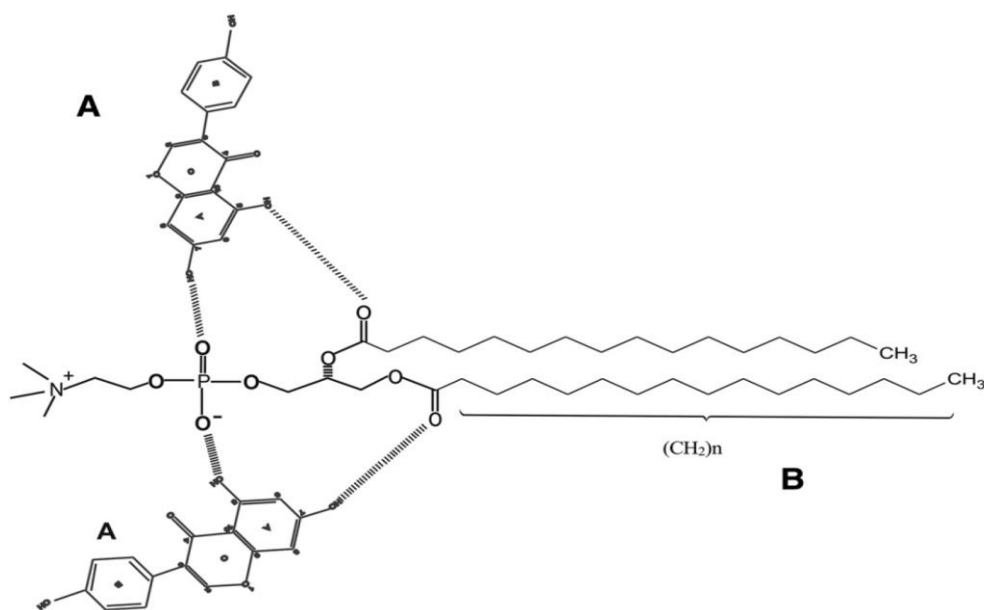
بنابراین جنیستین با بلوکه کردن جایگاه‌های اتصال استروژن، از سرطان‌هایی که توسط هورمون‌ها ایجاد می‌شود جلوگیری می‌کند [۱۹].

این ماده در کاهش خطر ابتلا به سرطان خون [۲۰]، سرطان تخمدان [۲۱]، انواع سرطان‌های ارگان‌های جامد [۲۲]، سرطان مثانه [۲۳] و سرطان پوست [۲۴] نقش دارد. تحقیقات نشان داده است که مردمان آسیایی که با رژیم سویا تغذیه شده‌اند، خطر ابتلا به سرطان سینه و پروستات در آنها کاهش یافته است [۲۵]. جنیستین در بهبود پوکی استخوان مؤثر است [۲۶] و در کاهش بیماری‌های قلبی-عروقی [۲۷] و

^۱ 17 β -estradiol

کاهش عوارض مرتبط با دیابت مانند آب مروارید هم نقش ایفا می‌کند [۲۸]. این ماده دارای خاصیت ضد جهش‌زایی ژنتیکی است [۱۷] و یک عامل ضد باکتریایی است و به طور خاص بر ضد باکتری استافیلوکوک عمل می‌کند [۲۶]. جنیستین جنبه‌های مختلفی از یک پیری سالم مثل میزان هوشیاری و عملکرد شناختی را ارتقا می‌بخشد و برای زنان یائسه، این ترکیب جایگزین مناسب‌تری نسبت به درمان‌های سنتی است که به کمک استروژن صورت می‌گیرد [۲۹] و همچنین در تنظیم کلسترول خون [۲۲] و جلوگیری از چاقی هم مؤثر است [۳۰].

برهم‌کنش جنیستین با غشاهای سلولی اثر مهمی در نقش بیولوژیکی و ضد سرطانی آن دارد. این موضوع نقش مهمی در انتقالات سلولی و همه فرایندهایی که غشا با آن در ارتباط است، ایفا می‌کند. برهم‌کنش بین جنیستین و یک غشای مدل به شکل شماتیک در شکل ۱-۶ نشان داده شده است [۳۱].



شکل ۱-۶: (A) جنیستین، (B) DPPC. مولکول جنیستین پیوند هیدروژنی بین اکسیژن موقعیت ۷ و ۵ خود و قطعات غشای مدل ایجاد می‌کند [۳۱].

¹dipalmitoylphosphatidylcholine