

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد مرودشت

گروه شیمی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

گرایش: شیمی فیزیک

عنوان:

**تعیین رفتار داروهای ضد سرطان سیس پلاتین در مجاورت نوکلئوتیدهای  
رشته ی DNA و چگونگی رفتار آنها در شرایط محیطی متفاوت با کمک  
روشهای مکانیک کوآنتوم و دینامیک مولکولی**

استاد راهنما:

دکتر امین رضا ذوالقدر

استاد مشاور:

دکتر مریم بهادری

نگارش:

مژگان عباسی

پاییز ۱۳۹۰



## صورتجلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد (M.Sc)

نام و نام خانوادگی دانشجو: مژگان عباسی در تاریخ ۹۰/۹/۱۶ رشته : شیمی-فیزیک

از پایان نامه خود با عنوان : تعیین رفتار داروهای ضد سرطان سیس پلاتین در مجاورت نوکلئوتیدهای رشته ی DNA و چگونگی رفتار آنها در شرایط محیطی متفاوت با کمک روشهای مکانیک کوآتوم و دینامیک مولکولی

بدرجه و نمره دفاع نموده است .

نام و نام خانوادگی اعضاء هیات داوری سمت امضاء اعضای هیات داوری

۱-دکتر امین رضا ذوالقدر استاد راهنما

۲-دکتر مریم بهادری استاد مشاور

۳-دکتر نیما کراچی استاد داور

۴-دکتر سارا فخرایی استاد داور

مراتب فوق مورد تایید است. مدیر /معاونت پژوهشی

مهر و امضاء

تقدیم به :

کسانی که نیمی از آسمان در دستشان و نیمی از زمین در  
قلبشان است.

**پدر و مادر عزیزم**

و همچنین به دو عزیز نازنین برادرانم که طی این سالها بیشترین  
تلاش را برای من انجام دادند.

## تقدیر از :

استاد گرامی جناب آقای دکتر امین رضا ذوالقدر که با تلاش بی دریغشان یاری رسان من در انجام این پروژه نظیر بودند.  
و همچنین با تشکر از استاد مشاور سرکار خانم دکتر مریم بهادری که بنده را در این مسیر یاری رساندند.

## چکیده:

اهمیت ترکیبات سیس پلاتین در درمان بیماری های مختلف از جمله سرطان، ما را بر آن داشت تا چگونگی اثر این داروها را بر نوکلئوتیدهای رشته ی DNA مورد بررسی قرار دهیم. بررسی ها را با استفاده از روش های مکانیک کوانتومی تئوری تابعی چگال (DFT) در سطح محاسباتی B3 LYP/LANL2DZ انجام داده ایم تا جهت گیری دارو را نسبت به رشته و برهمکنش آن را مورد توجه قرار داده و بتوان قدرت آن را مورد محاسبه قرار داد. در این مطالعه ۴ نوکلئوتید آدنین، سیتوزین، گوانین و تیمین انتخاب شدند. بررسی ساختاری بر روی ۳ موقعیت متفاوت از رشته شامل: حلقه پیریمیدینی (پورینی)، هتروسیکل تتراهیدروفوران و انتهای عاملی زنجیره های آدنین، سیتوزین، گوانین و تیمین صورت گرفت. نتایج بررسی های انرژی سیستم ها روشن می سازد که بیشترین برهمکنش بین حلقه پورینی گوانین و سیس پلاتین با ۱۰۷.۱۸- کیلوژول بر مول رخ می دهد. کمترین جذب دارو توسط سیتوزین در بخش، هتروسیکل آن رخ می دهد.

**کلمات کلیدی:** سیس پلاتین، ساختار پایدار نوکلئوتید-سیس پلاتین، روش های کوانتوم مکانیکی، داروی ضد سرطان.

## فهرست مطالب

صفحه

عنوان

### فصل اول

۲	۱-۱) مقدمه ای بر سیس پلاتین .....
۳	۱-۱-۱) سنتز سیس پلاتین .....
۴	۱-۱-۲) نام های دیگر سیس پلاتین .....
۴	۱-۱-۳) مشخصات سیس پلاتین .....
۵	۱-۲) آنزیم ها .....
۵	۱-۲-۱) تاریخچه DNA .....
۶	۱-۲-۲) ساختار DNA .....
۷	۱-۲-۳) نوکلئوتیدها .....
۸	۱-۲-۴) بازآلی .....
۹	۱-۳) مکانیسم سیس پلاتین با DNA (بررسی برهمکنش سیس پلاتین و DNA) .....
۱۱	۱-۴) شیمی محاسباتی .....
۱۱	۱-۴-۱) دسته بندی شیمی محاسباتی .....
۱۱	۱-۴-۱-۱) مکانیک مولکولی (MM) .....
۱۴	۱-۴-۱-۲) مکانیک کوانتومی .....
۱۴	۱-۴-۱-۲-۱) دسته بندی مکانیک کوانتوم .....
۱۴	۱-۴-۱-۲-۱-۱) روشهای آغازین (ab initio) .....
۱۵	۱-۴-۱-۲-۱-۲) تئوری تابعی چگال (DFT) .....
۱۵	۱-۴-۱-۲-۱-۲-۱) قضیه هوهن برگ و کوهن .....
۱۶	۱-۴-۱-۲-۱-۲-۱-۱) روش کوهن-شام .....
۱۸	۱-۴-۱-۲-۱-۲-۱-۲) روشهای DFT .....
۱۹	۱-۵) گسترش توابع پایه .....
۱۹	۱-۵-۱) تعاریف توابع پایه .....
۲۰	۱-۵-۱-۲) معرفی اوربیتالهای نوع اسلیتر (STO's) .....
۲۰	۱-۵-۱-۱) مجموعه پایه کمینه یا مجموعه پایه زتای یگانه .....
۲۱	۱-۵-۱-۲) مجموعه پایه زتای دوگانه (DZ) .....
۲۱	۱-۵-۱-۳) مجموعه پایه زتای سه گانه (TZ) .....
۲۱	۱-۵-۱-۴) مجموعه پایه والانس - شکافته شده (SV) .....
۲۱	۱-۵-۱-۵) توابع پایه قطبی شده .....
۲۲	۱-۵-۳) معرفی اوربیتالهای نوع گاوسی (GTO'S) .....
۲۲	۱-۵-۳-۱) گاوسی های دکارتی .....

۲۲	..... گاوسی های هماهنگ کروی (۲-۳-۵-۱)
۲۳	..... توابع پایه گاوسی ادغام شده (CGTF'S) (۴-۵-۱)
۲۳	..... تشکیل توابع پایه CGTF'S (۱-۴-۵-۱)
۲۳	..... مجموعه پایه $H-Xe(3-21G)$ (۲-۴-۵-۱)
۲۴	..... مجموعه پایه $(H-Zn), 6-31G$ (۳-۴-۵-۱)
۲۴	..... مجموعه پایه $(H-Zn), 6-31G^*$ (۴-۴-۵-۱)
۲۴	..... مجموعه پایه $6-31G^{**}$ (۵-۴-۵-۱)
۲۴	..... مجموعه پایه $H-Ar(3-21G^{(*)})$ (۶-۴-۵-۱)
۲۵	..... توابع پایه های $6-31+G^*$ , $3-21+G$ , $6-31++G^*$ , $3-21++G$ (۷-۴-۵-۱)
۲۵	..... توابع پایه ی بزرگ (۸-۴-۵-۱)
۲۵	..... STO-3G (۹-۴-۵-۱)
۲۶	..... توابع پایه cc (cc-pVnZ) (۱۰-۴-۵-۱)
۲۷	..... توابع پایه تقویت شده (aug-cc-pVnZ) (۱-۱۰-۴-۵-۱)
۲۷	..... توابع پایه cc-pCVnZ (۲-۱۰-۴-۵-۱)
۲۷	..... توابع پایه پتانسیل موثر هسته (ECP) (۵-۵-۱)
۲۸	..... برخی از مشخصات مهم توابع پایه ECP (۱-۵-۵-۱)
۲۸	..... هدف کلی (۶-۱)
۲۸	..... مروری بر کار های گذشته (۷-۱)

## فصل دوم

۳۱	..... روش کار (۱-۲)
۳۲	..... پیشرفت DFT (۱-۱-۲)
۳۲	..... روش B3LYP (۲-۱-۲)

## فصل سوم

۳۶	..... بحث و نتایج (۱-۳)
۸۳	..... نتیجه گیری (۲-۳)
۸۵	..... پیشنهادات
۸۶	..... منابع



## فهرست جداول

عنوان

صفحه

- جدول (۱-۱): تعداد توابع پایه در یک مجموعه STO کمینه ..... ۲۰
- جدول (۲-۱): گاوسی های ادغامی مجموعه پایه های CC ..... ۲۶
- جدول (۱-۳): مقادیر طول پیوند، زاویه پیوندی و زاویه چهاروجهی کمپلکس نوکلئوتید پایه سیتوزین-سیس پلاتین ..... ۵۸
- جدول (۲-۳): مقادیر طول پیوند، زاویه پیوندی و زاویه چهاروجهی کمپلکس نوکلئوتید گوانین-سیس پلاتین (روی حلقه پورینی) ..... ۶۰
- جدول (۳-۳): کمپلکس نوکلئوتید پایه آدنین-سیس پلاتین ..... ۶۶
- جدول (۴-۳): کمپلکس نوکلئوتید پایه سیتوزین-سیس پلاتین ..... ۶۷
- جدول (۵-۳): کمپلکس نوکلئوتید پایه گوانین-سیس پلاتین ..... ۶۸
- جدول (۶-۳): کمپلکس نوکلئوتید پایه تیمین-سیس پلاتین ..... ۶۹
- جدول (۷-۳): کمپلکس نوکلئوتید آدنین-سیس پلاتین (روی حلقه پورینی) ..... ۷۱
- جدول (۸-۳): کمپلکس نوکلئوتید آدنین-سیس پلاتین (انتهای عاملی زنجیره) ..... ۷۲
- جدول (۹-۳): کمپلکس نوکلئوتید آدنین-سیس پلاتین (نزدیک هتروسیکل تتراهیدروفوران) ..... ۷۳
- جدول (۱۰-۳): کمپلکس نوکلئوتید سیتوزین-سیس پلاتین (روی حلقه پیریمیدین) ..... ۷۳
- جدول (۱۱-۳): کمپلکس نوکلئوتید سیتوزین-سیس پلاتین (نزدیک هتروسیکل تتراهیدروفوران) ..... ۷۵
- جدول (۱۲-۳): کمپلکس نوکلئوتید سیتوزین-سیس پلاتین (نزدیک انتهای عاملی زنجیره) ..... ۷۵
- جدول (۱۳-۳): کمپلکس نوکلئوتید گوانین-سیس پلاتین (روی حلقه پورینی) ..... ۷۶
- جدول (۱۴-۳): کمپلکس نوکلئوتید گوانین-سیس پلاتین (نزدیک انتهای عاملی زنجیره) ..... ۷۷
- جدول (۱۵-۳): کمپلکس نوکلئوتید گوانین-سیس پلاتین (نزدیک هتروسیکل تتراهیدروفوران) ..... ۷۸
- جدول (۱۶-۳): کمپلکس نوکلئوتید تیمین-سیس پلاتین (روی حلقه پیریمیدین) ..... ۷۸
- جدول (۱۷-۳): کمپلکس نوکلئوتید تیمین-سیس پلاتین (نزدیک هتروسیکل تتراهیدروفوران) ..... ۸۰
- جدول (۱۸-۳): کمپلکس نوکلئوتید تیمین-سیس پلاتین (نزدیک انتهای عاملی زنجیره) ..... ۸۰
- جدول (۱۹-۳): انرژی برهم کنش کمپلکس نوکلئوتید های پایه-سیس پلاتین ..... ۸۳
- جدول (۲۰-۳): انرژی برهم کنش کمپلکس نوکلئوتید های -سیس پلاتین ..... ۸۴

## فهرست نمودارها

صفحه

عنوان

نمودار (۱-۱): اوربیتالهای نوع اسلیتر و گاوسی ..... ۱۹

## فهرست اشکال

صفحه	عنوان
۲	شکل (۱-۱): سیس پلاتین .....
۴	شکل (۲-۱): سنتز سیس پلاتین .....
۶	شکل (۳-۱): DNA .....
۷	شکل (۴-۱): (a) پورین ها و (b) پیریمیدین ها .....
۸	شکل (۵-۱): ساختار نوکلئوتید .....
۱۰	شکل (۶-۱): اتصالات عرضی درون رشته ای 1,2-d(GpG) .....
۱۰	شکل (۷-۱): اتصالات عرضی درون رشته ای و میان رشته ای .....
۱۳	شکل (۸-۱): نمایشی از اتمهای ۴،۱-۳،۱-۲،۱ .....
۳۶	شکل (۱-۳): ساختار بهینه ی نوکلئوتید پایه ی آدنین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ .....
۳۷	شکل (۲-۳): ساختار بهینه ی نوکلئوتید پایه ی سیتوزین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ .....
۳۷	شکل (۳-۳): ساختار بهینه ی نوکلئوتید پایه ی گوانین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ .....
۳۸	شکل (۴-۳): ساختار بهینه ی نوکلئوتید پایه ی تیمین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ .....
۳۸	شکل (۵-۳): ساختار بهینه ی نوکلئوتید آدنین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ .....
۳۹	شکل (۶-۳): ساختار بهینه ی نوکلئوتید سیتوزین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ .....
۳۹	شکل (۷-۳): ساختار بهینه ی نوکلئوتید گوانین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ .....
۴۰	شکل (۸-۳): ساختار بهینه ی نوکلئوتید تیمین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ .....
۴۱	شکل (۹-۳): ساختار بهینه ی سیس پلاتین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ .....
۴۲	شکل (۱۰-۳): ساختار بهینه ی کمپلکس نوکلئوتید پایه ی آدنین-سیس پلاتین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ .....
۴۳	شکل (۱۱-۳): ساختار بهینه ی کمپلکس نوکلئوتید پایه ی سیتوزین-سیس پلاتین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ .....
۴۴	شکل (۱۲-۳): ساختار بهینه ی کمپلکس نوکلئوتید پایه ی گوانین-سیس پلاتین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ .....
۴۵	شکل (۱۳-۳): ساختار بهینه ی کمپلکس نوکلئوتید پایه ی تیمین-سیس پلاتین در سطح تئوری B3LYP/LANL2DZ .....
۴۶	شکل (۱۴-۳): ساختار بهینه ی کمپلکس نوکلئوتید آدنین-سیس پلاتین در موقعیت نزدیک حلقه ی پورینی .....
۴۷	شکل (۱۵-۳): ساختار بهینه ی کمپلکس نوکلئوتید آدنین-سیس پلاتین در نزدیکی انتهای عاملی زنجیره ی آدنین .....
۴۸	شکل (۱۶-۳): ساختار بهینه ی کمپلکس نوکلئوتید آدنین-سیس پلاتین در موقعیت هتروسیکل تراهدروفروران .....

- شکل (۳-۱۷): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید سیتوزین-سیس پلاتین در موقعیت نزدیک حلقه‌ی پیریمیدینی ..... ۴۹
- شکل (۳-۱۸): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید سیتوزین-سیس پلاتین در نزدیکی انتهای عاملی زنجیره‌ی سیتوزین ..... ۵۰
- شکل (۳-۱۹): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید سیتوزین-سیس پلاتین در موقعیت نزدیک هتروسیکل تتراهیدروفوران ..... ۵۱
- شکل (۳-۲۰): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید گوانین-سیس پلاتین در موقعیت نزدیک حلقه‌ی پورینی ..... ۵۲
- شکل (۳-۲۱): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید گوانین-سیس پلاتین در نزدیکی انتهای عاملی زنجیره‌ی گوانین ..... ۵۳
- شکل (۳-۲۲): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید گوانین-سیس پلاتین در موقعیت نزدیک هتروسیکل تتراهیدروفوران ..... ۵۴
- شکل (۳-۲۳): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید تیمین-سیس پلاتین در موقعیت نزدیک حلقه‌ی پیریمیدینی ..... ۵۵
- شکل (۳-۲۴): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید تیمین-سیس پلاتین در نزدیکی انتهای عاملی زنجیره‌ی تیمین ..... ۵۶
- شکل (۳-۲۵): ساختار بهینه‌ی کمپلکس نوکلئوتید تیمین-سیس پلاتین در موقعیت نزدیک هتروسیکل تتراهیدروفوران ..... ۵۷
- شکل (۳-۲۶): پایدارترین ساختار رشته‌ی نوکلئوتیدی در مجاورت دارو. (آ) آدنین - سیس پلاتین برهم‌کنش با انتهای عاملی زنجیره‌ی آدنین؛ (ب) سیتوزین - سیس پلاتین برهم‌کنش با حلقه‌ی پیریمیدین؛ (ج) گوانین - سیس پلاتین برهم‌کنش با حلقه‌ی پیریمیدین؛ (د) تیمین - سیس پلاتین برهم‌کنش با انتهای عاملی زنجیره نوکلئوتیدی. ..... ۶۵

## فصل اول

- مقدمه

- هدف تحقيق

- پيشينه تحقيق

## ۱-۱) مقدمه ای بر سیس پلاتین :

فلزات ارزشمند حداقل ۳۵۰۰ سال است که برای مقاصد پزشکی بکار می روند. وجود فلزات در آنزیم های مختلف ثابت شده است و شیمی معدنی زیستی در سال های ۱۹۷۰ جایگاه تازه ای یافت. این مطلب که چند یون فلزی برای زندگی ضروری هستند احتمال وارد ساختن فلز به داروها را توصیه می نماید، همانند عوامل درمانی (پلاتین در شیمی ضد سرطان) و عوامل تشخیصی (باریم و ید برای اشعه ایکس). اریچ<sup>۱</sup> که به علت کشف شیمی ایمنی در سال ۱۹۰۸ موفق به دریافت جایزه نوبل شده بود، پایه گذار شیمی درمانی محسوب می شود. وی این نوع درمان را به صورت "استفاده از داروها برای آسیب به یک ارگانسیم مهاجم بدون آسیب رساندن به میزبان" تعریف نمود [ ۱ ]. اریچ مفهوم « گلوله جادویی » یا همان « نشانه گیری دارو » را معرفی نمود که امروزه هدف تحقیقات گسترده در سراسر دنیاست.

شیمی معدنی پزشکی با کشف خواص ضد سرطانی سیس پلاتین شکوفا گشت. سیس پلاتین اولین ترکیب شیمیایی است که موضوع پژوهش مکانیسمی گردیده است، ساختار این کمپلکس در شکل (۱-۱) آورده شده است. به علاوه، مکانیسم عملکردی و نیز روش بهینه ساختن فعالیت این ترکیب مورد بررسی قرار گرفته است.



### شکل (۱-۱): سیس پلاتین

سیس- دی آمین دی کلرید و پلاتین (II) اولین بار توسط میشل پیرو<sup>۱</sup> در سال ۱۸۴۵ مطرح گردید. این کمپلکس، همراه با آنالوگ ترانسش، توسط ورنر<sup>۲</sup> در سال ۱۸۹۳ به عنوان اولین نمونه ی ایزومرها در شیمی ترکیبات کئوردینانسی استفاده شد. با این حال واکنش آن در برابر سرطان تا سال ۱۹۶۴ نامعلوم باقی ماند [۲]، تا اینکه در اواسط دهه ی شصت، روزنبرگ<sup>۳</sup> و همکاران با خوش اقبالی توانستند خصوصیات ضدسرطانی سیس پلاتین،  $Cis-[PtCl_2(NH_3)_2]$ ، را در طول بررسی های اثر میدان های الکتریکی بر رشد باکتری  $E-Coli$ <sup>۴</sup> کشف نمایند. آنها از الکترودهای پلاتین در یک محلول حاوی کلرید و نمکهای آمونیوم در میان دیگر اجزاء استفاده نمودند. در این میان، آنها یک رخداد غیر قابل پیش بینی مشاهده نمودند: باکتری ها تبدیل به رشته های بلند شده و تکثیر نگردیدند؛ تقسیم سلولی در  $E-Coli$  متوقف شده بود [۳]. الگوی رشد باکتری  $E-Coli$  سرانجام منجر به کشف فعالیت ضدسرطان ترکیبات ترکیب شده با Pt شد. کشف نقطه ی عطف فعالیت های ضد سرطانی سیس پلاتین (II) توسط بارنت روزنبرگ برای اولین بار در سال ۱۹۶۹ در Nature منتشر شده بود [۴]. این دارو در سال ۱۹۷۱ وارد آزمایشات بالینی شد و تا پایان ۱۹۸۷ داروی ضدسرطان با مصرف بسیار گسترده محسوب می شد [۲].

سیس پلاتین به عنوان یک داروی ضدسرطان با اثر بر روی رشته های ماکرومولکول، کاهش سرعت تقسیم آن ها، مؤثرترین ترکیبی است که در حال حاضر برای درمان انواع سرطان بکار می رود [۵].

#### ۱-۱-۱) سنتز سیس پلاتین :

سنتز سیس پلاتین شاخه ای از شیمی معدنی است و از  $K_2[PtCl_4]$ <sup>۵</sup> شروع می گردد. در شکل (۱-۲) مراحل سنتز نشان داده شده است.

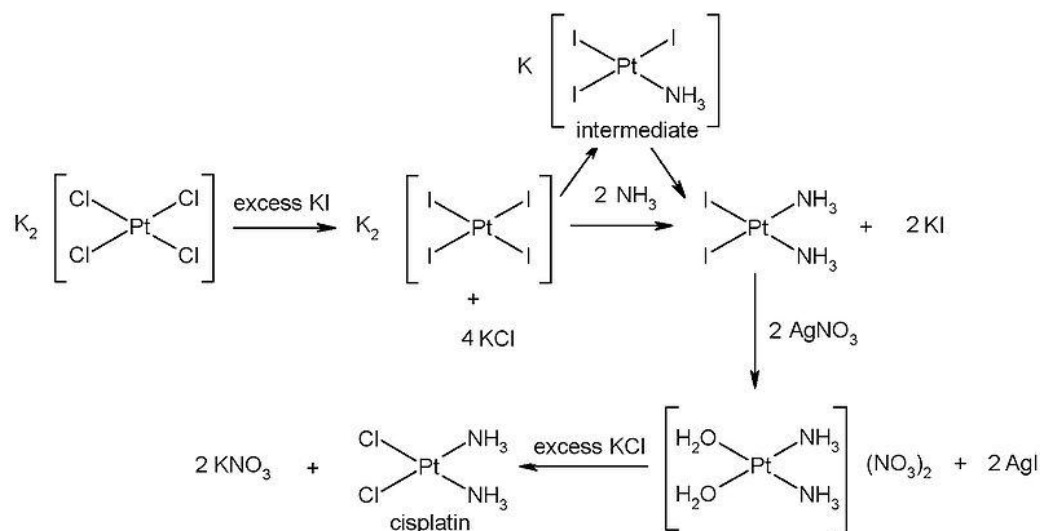
<sup>۱</sup> - Michel Peyrore

<sup>۲</sup> - Werner

<sup>۳</sup> - Rosenberg

<sup>۴</sup> - Coli Escherichia

<sup>۵</sup> - Potasium tetrachloroplatinate (II)



شکل (۲-۱): سنتز سیس پلاتین

۲-۱-۱ نام های دیگر سیس پلاتین : <sup>1</sup> DDP و <sup>2</sup> CDDP و Cisplatinum

۳-۱-۱ مشخصات سیس پلاتین :

سیس پلاتین در آب حل و در بدن به فرم محلول، آزاد می شود. در پزشکی آنرا جزء دسته ی عامل

آلکیلی قرار می دهند، عامل های آلکیلی در مرحله ی استراحت سلول بسیار فعال هستند [۶].

نیمه عمر سیس پلاتین حدود ۳۰ تا ۱۰۰ ساعت است. وزن مولکولی سیس پلاتین ۳۰۱/۱ g/mol

می باشد [۷]. سیس پلاتین یکی از اولین داروهای شناخته شده شیمی درمانی و یکی از مؤثرترین داروهای

موجود برای درمان سرطان تخمدان، بیضه، دهانه ی رحم، مثانه، سینه و ریه است [۵].

(مسئول درمان ۹۰٪ موارد سرطان بیضه است) [۳].

هدف نهایی سیس پلاتین DNA می باشد. تاثیر بالای سیس پلاتین از راحتی رهایش مولکولهای

پلاتین از آن نشأت می گیرد [۸].

پروتکل های استعمال سیس پلاتین در حال حاضر به شکل تزریق وریدی است [۲].

1- Diamminedichloroplatinum

2- Cis-diamminedichloroplatinum (II)



## ۱-۲) آنزیم ها :

### ۱-۲-۱) تاریخچه DNA :

کشف ساختمان DNA توسط واتسون و کریک<sup>۱</sup> در سال ۱۹۵۳ حادثه ای مهم در علم بود که علاوه بر ایجاد یک نظم کاملاً جدید اثراتی بر روی بسیاری از نظم های موجود گذاشت.

مهمترین الگوهای پیوند هیدروژنی در DNA توسط واتسون و کریک در سال ۱۹۵۳ شرح داده شد که در آن به طور اختصاصی آدنین به تیمین (اوراسیل) و گوانین به سیتوزین متصل می گردد.

تحقیقات بیوشیمی بر روی DNA توسط فریدریچ میچر<sup>۲</sup> شروع شد که اولین مطالعات شیمیایی سیستماتیک را بر روی هسته های سلول انجام داد.

در سال ۱۸۶۸ میچر یک ماده ی حاوی فسفر از هسته ی سلولهای چرکی (گلوبولهای سفید) موجود در بانداژهای دور ریخته شده ی جراحی جدا نمود و نام آنرا نوکلئوئین گذاشت. وی دریافت که نوکلئوئین از دو قسمت اسیدی و بازی تشکیل شده که امروزه مشخص شده که به ترتیب DNA و پروتئین می باشند.

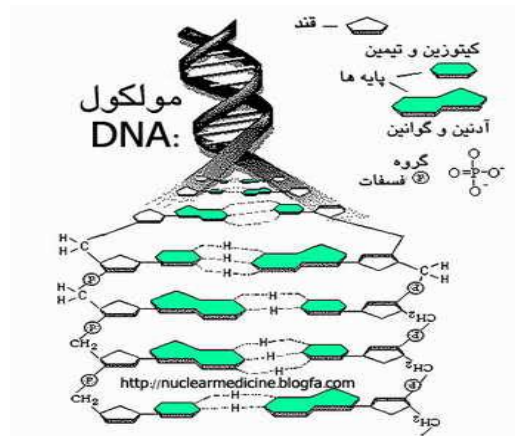
میچر و بسیاری از افراد معتقدند بودند که نوکلئوئین یا همان اسید نوکلئیک (DNA) به طریقی با وراثت سلولی ارتباط دارد ولی اولین مدرک مستقیم نشان دهنده ی نقش DNA در انتقال ژنتیکی طی کشف انجام شده توسط کلین مکلود، اسادت . آوری و ماکلین مک کارتی<sup>۳</sup> در سال ۱۹۴۴ بدست آمد [۹].

---

1- Watson-Crick

2- Friedrich Meischer

3- Colinmacload , Osuad T.avery, Maclyn Mc Carty



شکل (۳-۱): DNA

DNA سرراژه ی عبارت دیوکسی ریبونوکلیک اسید، نوعی اسید نوکلئیک می باشد. نقش اصلی مولکول DNA ذخیره سازی طولانی مدت اطلاعات ژنتیکی می باشد. دستورالعمل های ژنتیکی موجود در مولکول DNA در نهایت برای مواردی چون ساخت پروتئین و مولکولهای موجود در سلول، مورد استفاده قرار می گیرد. بنابراین قطعه ای از مولکول DNA حاوی اطلاعات لازم جهت سنتز یک محصول بیولوژیکی وظیفه دار نظیر پروتئین یا RNA را ژن می گویند. با توجه به شکل (۳-۱) از لحاظ شیمیایی، DNA از دو رشته طولانی پلیمری با واحدهای ساختاری از جنس نوکلئوتید تشکیل شده است که شامل ستون هایی از گروههای قند و فسفات می شود که پیوندی از نوع فسفودی استر ( $R-COOR'$ ) دارند. این دو رشته DNA با هم موازی هستند. مولکول های قند از طریق چهار نوع باز آلی به یکدیگر متصل می باشند [ ۱۰]. توالی این چهار باز آلی باعث رمزگذاری رشته ژنتیکی می شود که این رمزها برای ساخت اسید آمینه که واحدهای سازنده ی پروتئین می باشد مورد استفاده قرار می گیرد.

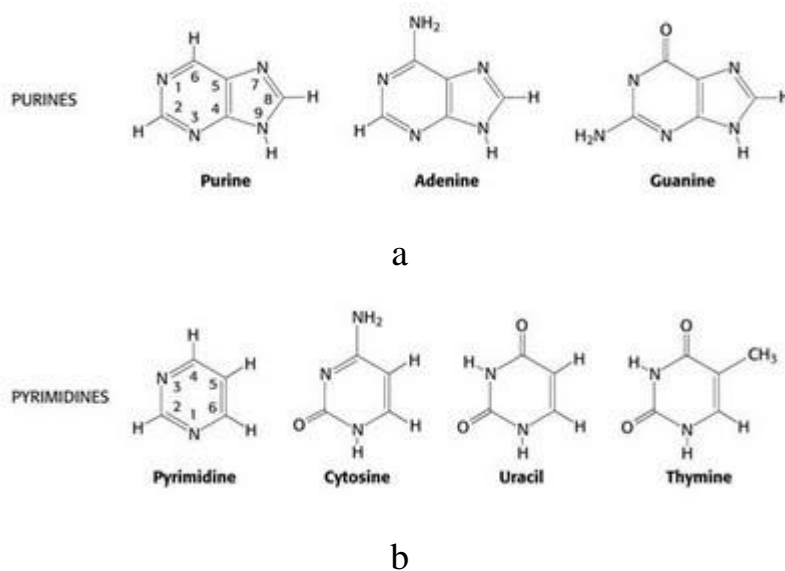
طول رشته زنجیره های DNA ۲۲ تا ۲۶ آنگستروم ( $2/2$  تا  $2/6$  نانومتر) و عرض آن  $3/3$  آنگستروم ( $0/33$  نانومتر) می باشد. دو رشته ی سازنده ی DNA ساختار درهم پیچیده ای همچون درخت انگور به شکل مارپیچ دارند [ ۱۱].

### ۱-۲-۳) نوکلئوتیدها :

نوکلئوتیدها از سه جزء ساختمانی اصلی تشکیل شده اند.

۱- بازآلی ( باز نیتروژنی)      ۲- یک پنتوز (قند پنج کربنی)      ۳- فسفات

مولکولی که فاقد گروه فسفات باشد را یک نوکلئوزید گویند. بازها و پنتوزهای موجود در نوکلئوزیدهای معمولی، ترکیبات هتروسیکلی هستند که در حلقه ی آنها علاوه بر اتم کربن، اتم دیگری یعنی نیتروژن وجود دارد. بازهای موجود در نوکلئوتیدها از دو ترکیب مادر به نام های پیریمیدین و پورین مشتق می شوند.

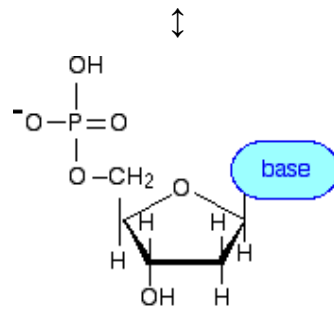
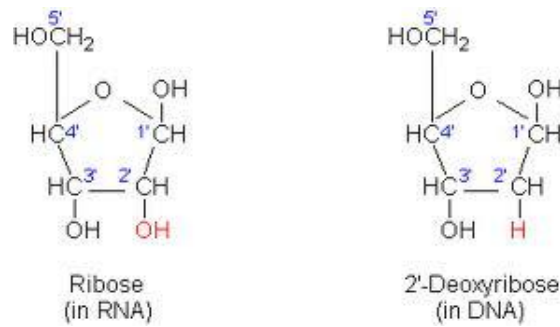


شکل (۴-۱): (a) پورین ها و (b) پیریمیدین ها

با توجه به شکل (۱-۵) گروه فسفات می تواند به کربن ۳' و یا ۵' قند متصل شود، به مجموع نوکلئوزید و گروه فسفات متصل به آن نوکلئوتید می گویند. اغلب، نوکلئوتید را نوکلئوزید فسفات می گویند. باز هر نوکلئوتید توسط یک پیوند  $\beta$ -N- گلیکوزیدی (از نیتروژن ۱- پیریمیدین ها و نیتروژن ۹- پورین ها به کربن ۱') و گروه فسفات آنها توسط یک پیوند استری (R-COOR') به کربن ۵' ریبوز متصل می گردند. [۹].

(N: نیتروژن باز آلی (پیریمیدین یا پورین)،  $\beta$ : فرم حلقوی قند مورد استفاده در DNA و پیوند N-گلیکوزیدی در

ساختار DNA: پیوند نیتروژن بازآلی با کربن ۱' قند مورد استفاده در DNA).



شکل (۵-۱): ساختار نوکلئوتید

پیوند فسفو دی استر ( $R-COOR'$ ) سبب اتصال نوکلئوتیدهای متوالی به یکدیگر می گردند. در ساختمان DNA و RNA دو نوع پنتوز وجود دارد: DNA (دئوکسی ریبونوکلئیک اسید) و RNA (ریبونوکلئیک اسید) [۱۱].

#### ۱-۲-۴) باز آلی :

در DNA نوکلئوتید هر رشته از طریق بازهای آلی در هر دو رشته به یکدیگر متصل می شوند، این اتصال بین دو باز آلی نوکلئوتیدهای دو طرف رشته می باشد، به این بازهای متصل به هم «بازمکمل» گفته می شود.

بازهای آلی به شکل «سیتوزین، گوانین، تیمین و آدنین» وجود دارند که آنها را بطور اختصاری به ترتیب به صورت A, T, G, C نشان می دهند که از این میان، باز آدنین مکمل تیمین و باز گوانین مکمل سیتوزین می باشد. هر دو مولکول RNA و DNA دارای دو باز پورینی اصلی شامل آدنین (A) و گوانین (G) و همچنین دو باز پیریمیدینی هستند. در هر دوی این مولکول ها یکی از بازهای پیریمیدینی، سیتوزین (C) است ولی دومین باز پیریمیدینی اصلی موجود در DNA و RNA را بترتیب: تیمین (T) و اوراسیل (U) تشکیل می دهند [۹].