دانشکده علوم پایه- گروه شیمی

پایان‌نامه کارشناسی ارشد- گرایش شیمی فیزیک

عنوان:

مطالعه شیمی‌فیزیکی برهم‌کنش بین HSA و کمپلکس سالن-کبالت (III)

استاد راهنما:

دکتر محمدرضا حسین‌دخت

استاد مشاور:

دکتر محمدرضا بزرگمهر

نگارش:

فاطمه جنتی‌فرد

شهریورماه ۱۳۹۱

بسم الله الرحمن الرحيم

چکیده

برهم‌کنش بین ترکیب سنتزی سالن-کبالت (III) دارای لیگاند شیف‌باز N و N'- دی پیریدوکسیل (۱ و ۴- بوتان دی آمین) به عنوان یک لیگاند چهاردندانه با آلبومین سرم انسانی (HSA) در شرایط بافر فسفات (pH ۷/۴) با استفاده از روش‌های طیف‌سنجی UV-Vis، فلورسانس، ویسکومتری و داکینگ بررسی گردید. با استفاده از اطلاعات طیف‌سنجی UV-Vis و معادله هیل، ثابت اتصال، ظرفیت پیوندی و ثابت هیل به ترتیب M^{-1} ۱۰^{۴}× ۳/۸۵۴، ۳ و ۰/۶۳۲ برآورد شد. مقدار ثابت هیل کمتر از یک است که نشان دهنده تعاون منفی است. طیف‌های فلورسانس HSA در حضور کمپلکس سالن-کبالت (III) نشان دادند که شدت فلورسانس پروتئین تهییج شده در طول موج‌های ۲۸۰ و ۲۹۵ نانومتر کاهش می‌یابد. بنابراین، کمپلکس سالن-کبالت (III) به HSA متصل می‌شود و این ترکیب به عنوان یک خاموش‌کننده عمل می‌کند. همچنین، با توجه به نمودار استرن- ولمر سازوکار خاموشی فلورسانس استاتیک بین HSA و لیگاند پیشنهاد می‌شود. بر طبق معادله لینویوربرگ ثابت‌های اتصال برابر با M^{-1} ۷/۲×۱۰^{۴} در طول موج ۲۸۰ نانومتر و M^{-1} ۳×۱۰^{۴} در طول موج ۲۹۵ نانومتر تعیین شد و نشان داد که با ثابت اتصال محاسبه شده در روش طیف سنجی UV-Vis سازگار هستند. فاصله پیوندی بین HSA و کمپلکس سالن-کبالت (III) با توجه به نظریه انتقال انرژی رزونانس فلورسانس مقدار ۲/۴۸ نانومتر تخمین زده شد. ویسکوزیته ویژه HSA در حضور کمپلکس سالن-کبالت (III) کاهش پیدا کرد که نشان می‌دهد اتصال بین کمپلکس سالن-کبالت (III) و پروتئین باعث تاخوردگی ساختار HSA می‌شود. پیش‌بینی جایگاه‌های اتصال توسط روش داکینگ، با بهره‌گیری از انرژی آزاد اتصال صورت گرفت. بهترین جایگاه اتصال پیش‌بینی شده در این مطالعه شامل باقی‌مانده‌های آرژنین ۱۱۴، آرژنین ۱۱۷، لوسین ۱۱۵، تیروزین ۱۶۱ است. همچنین، انرژی آزاد گیبس محاسبه شده (ΔG) برای برهم‌کنش کمپلکس کبالت (III) با HSA برابر با $kcal\ mol^{-1}$ ۹/۶- است.

واژه‌های کلیدی: آلبومین سرم انسانی، ترکیب سالن-کبالت (III)، طیف‌سنجی UV-Vis، طیف‌سنجی فلورسانس، ویسکومتری، داکینگ مولکولی.

خدا عظیم نیست، او عظمت است. خدا مهربان نیست، او مهربانی است. خدا عاشق نیست، او عشق است.

- خدایا اکنون نشانم ده که چگونه علم و دانشم را خردمندانه و عاشقانه به کار گیرم و راهی بیابم که در هر ذره ای که می نگرم جز جمال تو چیزی نبینم.
- خدایا مؤثرترین راه بندگیت را نشانم ده و چه عظمتی است دانستن اینکه تو عاشق بندگان خویش هستی، پس کمک کن که لایق و سزاوار عشق تو گردم.
- پروردگارا به من ایمان و جرأتی ده که آنچه را که حق می دانم به خاطر آنچه «بد می دانند» کتمان نکنم.
- خدایا مرا آن ده که آن به.

تقدیم به پیشگاه مقدس حضرت علی ابن موسی الرضا (ع) که آستان ملکوتیش مأوای همیشگی ام است،

و به فرزندش قبله هر قافله به انتظار.

تقدیم به پدر مهربانم: او که آغوش گرمش را گشود تا فرصت پرواز یابم. هر چه داشت به پایم ریخت و هر چه آرزو کردم برایم خواست. او که تمام امروزهای من تجسم دیروزهای از دست رفته اش است. او که لبخندهای امروزم را به بهای سیاهی موهایش و طراوت زندگیش برایم به ارمغان آورده است.

تقدیم به مادر عزیزم: آرام جانم و مهربانتر از من به من، اولین پزشک درمانگر زندگیم، اولین لبخندی که به یاد دارم. اولین در همه جا. او که در نیایش های دیروزش امروز مرا از خدا خواست. او که گذشت از هر آنچه نمی توان گذشت.

باسپاس فراوان از استادارجمندم جناب آقای دکتر حسین دخت، مظهر علم و اخلاق، معلم صبوری که خالصانه مرا از راهنمایی های بی دریغشان در زمینه تحقیق بهره مند ساختند.

باتشکر ویژه از جناب آقای دکتر بزرگمهر که بامشاوره ارزنده خود راهگشای این تحقیق بوده اند.

از اساتید بزرگوار، جناب آقای دکتر آسوده و سرکار خانم دکتر گوهرشادی بسیار سپاسگزارم که داوری این پایان نامه را قبول زحمت نموده اند.

باتشکر از برادر عزیزم، احمد، که همواره در طول تحصیل متحمل زحماتم بود و وجودش مایه دلگرمی ام می باشد. نیکبختی و سعادتش بزرگترین آرزوی قلبی من است.

از دوستان خوبم به ویژه خانم ها رو جنبش و وردیان به پاس حمایت ها و مهربانی های خالصانه شان تشکر می کنم.

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه

۱-۱- پروتئین‌ها ۲

۱-۱-۱- خصلت اسیدی و بازی پپتیدها ۳

۱-۱-۲- ساختار پروتئین ۳

۱-۲- آلبومین سرم انسانی ۶

۱-۲-۱- ساختار HSA ۶

۱-۲-۲- پیوندشدن لیگاندهای مختلف به HSA ۸

۱-۳- معرفی ترکیبات سالن ۹

۱-۴- کاربرد کمپلکس‌های سالن- فلز ۱۱

۱-۴-۱- کمپلکس‌های سالن- فلز به عنوان کاتالیزور ۱۱

۱-۴-۲- کمپلکس‌های سالن- فلز به عنوان آنتی‌اکسیدان ۱۱

۱-۴-۳- کمپلکس‌های سالن- فلز به عنوان مدل ۱۱

۱-۴-۴- خاصیت ضدباکتریایی و ضدویروسی کمپلکس‌های سالن ۱۱

۱-۵- معرفی کمپلکس سنتزی سالن-کبالت (III) ۱۲

۱-۶- روش‌های مختلف بررسی برهم‌کنش بین HSA با لیگاند ۱۳

۱-۶-۱- مطالعات UV-Vis ۱۳

۱-۶-۲- مطالعات طیف‌سنجی نشری ۱۶

۱-۶-۳- ویسکوزیته ۱۹

۱-۶-۴- روش محاسباتی داکینگ ۲۱

۱-۶-۴-۲- نرم‌افزارهای داکینگ ۲۲

۱-۷- هدف از مطالعه برهم‌کنش کمپلکس سنتزی سالن-کبالت (III) با HSA ۲۳

فصل دوم: مواد و روش‌ها

۲-۱- وسایل و تجهیزات ۲۵

۲-۲- نرم‌افزارهای مورد استفاده ۲۵

۲-۳- مواد مورد استفاده ۲۵

۲-۴- روش‌ها ۲۶

۲-۴-۱- طیف‌سنجی مرئی- فرابنفش (UV-Vis) ۲۶

۲-۴-۱-۱- تعیین ضریب جذب HSA ۲۶

۲-۴-۱-۲- تعیین ضریب جذب کمپلکس آزاد ۲۶

۲-۴-۱-۳- تعیین ضریب جذب کمپلکس اتصال یافته به HSA ۲۶

۲-۴-۱-۴- برآورد کمیت‌های ترمودینامیکی اتصال کمپلکس به HSA ۲۷

۲-۴-۲- طیف‌سنجی فلورسانس ۲۷

۲-۴-۳ بررسی تغییرات ویسکوزیته ۲۸

۲-۴-۴- داکینگ مولکولی ۲۸

فصل سوم: نتایج و بحث

۳-۱- طیف‌سنجی جذبی در ناحیه مرئی- فرابنفش (UV-Vis) ۳۰

۳-۱-۱- محاسبه ضریب جذب مولی HSA ۳۰

۳-۱-۲- محاسبه ضریب جذب مولی کمپلکس سالن-کبالت (III) آزاد ۳۱

۳-۲- طیف‌سنجی فلورسانس ۳۹

۳-۲-۱- بررسی برهم‌کنش HSA و کمپلکس سنتزی سالن–کبالت (III) ۳۹

۳-۲-۲- سازوکار خاموشی فلورسانس برهم‌کنش HSA با کمپلکس سالن–کبالت (III) ۴۲

۳-۲-۳- مقایسه خاموشی فلورسانس HSA و لیگاند در طول موج‌های تهییجی ۲۸۰ و ۲۹۵ نانومتر ۴۶

۳-۲-۴- انتقال انرژی رزونانسی فلورسانس بین HSA با کمپلکس سالن–کبالت (III) ۴۷

۳-۳- بررسی تغییرات ویسکوزیته ۴۹
۳-۴- داکینگ مولکولی ۵۱
۳-۵- نتیجه‌گیری ۵۳
۳-۶- پیشنهادات ۵۵
منابع ۵۶
پیوست ۱ ..... ۶۶
پیوست ۲ ..... ۶۸
پیوست ۳ ..... ۷۰

فهرست اشکال

شکل ۱-۱- ساختمان رزونانسی یک دی‌پپتید ۲

شکل ۱-۲- ساختار اسیدهای آمینه در pH های مختلف. ۳

شکل ۱-۳- ترتیب ساختار پروتئین ۵

شکل ۱-۴- ساختار آلبومین سرم انسانی (HSA) ۷

شکل ۱-۵- فرایند تشکیل شیف‌باز ۹

شکل ۱-۶- فرایند تشکیل لیگاند سالن ۹

شکل ۱-۷- کمپلکس سالن-کبالت (III) ۱۲

شکل ۳-۱- طیف HSA با غلظت‌های مختلف ۳۰

شکل ۳-۲- نمودار کالیبراسیون HSA در طول موج ۲۷۸ نانومتر ۳۱

شکل ۳-۳- طیف کمپلکس سالن-کبالت (III) با غلظت‌های مختلف ۳۲

شکل ۳-۴- نمودار کالیبراسیون کمپلکس سالن-کبالت (III) در طول موج ۲۶۵ نانومتر ۳۳

شکل ۳-۵- نمودار ۱/A برحسب ۱/P برای کمپلکس سالن-کبالت (III) در طول موج ۲۶۵ نانومتر ۳۵

شکل ۳-۶- اثر کمپلکس سالن-کبالت (III) بر طیف جذبی HSA ۳۶

شکل ۳-۷- ایزوترم پیوندی کمپلکس سالن-کبالت (III) ۳۷

شکل ۳-۸- نمودار اسکاچارد برهم‌کنش HSA با کمپلکس سالن-کبالت (III) ۳۷

شکل ۳-۹- نمودار هیل برهم‌کنش HSA با کمپلکس سالن-کبالت (III) ۳۸

شکل ۳-۱۰- اثر کمپلکس سالن–کبالت (III) بر روی طیف نشری فلورسانس HSA در طول موج تهییجی ۲۸۰ نانومتر ۳۹

شکل ۳-۱۱- اثر کمپلکس سالن–کبالت (III) بر روی طیف نشری فلورسانس HSA در طول موج تهییجی ۲۹۵ نانومتر ۴۰

شکل ۳-۱۲- شدت فلورسانس HSA در طول موج‌های ۳۳۱ و ۳۴۱ نانومتردر حضور کمپلکس کبالت ۴۱

شکل ۳-۱۳- نمودار استرن- ولمر برهم‌کنش HSA با کمپلکس کبالت در طول موج تهییجی ۲۸۰ نانومتر ۴۳
شکل ۳-۱۴- نمودار استرن- ولمر برهم‌کنش HSA با کمپلکس کبالت در طول موج تهییجی ۲۹۵ نانومتر ۴۴
شکل ۳- ۱۵- نمودار لینویور- برک برهم‌کنش HSA با کمپلکس کبالت در طول موج‌های تهییجی ۲۸۰ و ۲۹۵ نانومتر ۴۵
شکل ۳-۱۶- نمودار مقایسه منحنی‌های خاموشی HSA در حضور کمپلکس کبالت (III) در طول موج‌های تهییجی ۲۸۰ و ۲۹۵ نانومتر ۴۷
شکل ۳-۱۷- تطابق کامل طیف فلورسانس HSA و طیف جذبی کمپلکس کبالت (III) ۴۹
شکل ۳-۱۸- نمودار ویسکوزیته ویژه مربوط به HSA.....۵۰
شکل ۳-۱۹- نمودار اثر کمپلکس سالن – کبالت (III) بر ویسکوزیته ویژه HSA ۵۱
شکل ۳-۲۰- کمپلکس سالن – کبالت (III) متصل شده به باقی‌مانده‌های HSA ۵۲
شکل ۴-۱- اطلاعاتی که در فایل متنی Config.txt برای پروتئین و لیگاند نوشته شده‌اند.....۶۶
شکل ۴-۲- نتایج نهایی که در فایل log.pdbqt گزارش می‌شود و بهترین شیوه اتصال را با انرژی آزاد حداقل مشخص می‌نماید.....۶۷

فهرست جداول

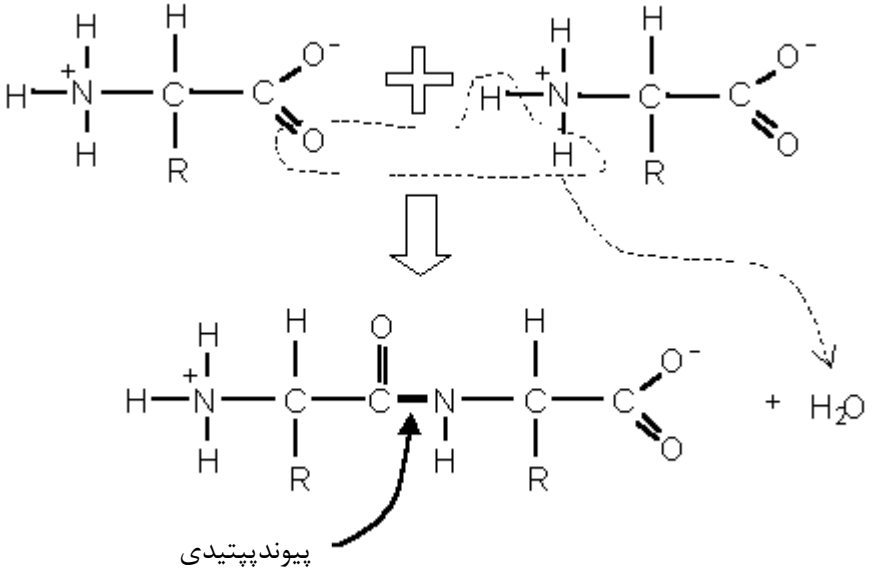
جدول ۳-۱- ثابت‌های پیوندی برهم‌کنش HSA با کمپلکس کبالت (III) در طول موج‌های تهییجی ۲۸۰ و ۲۹۵ نانومتر.....۴۶
جدول ۳-۲- مقادیر مربوط به انتقال انرژی رزونانسی فلورسانس بین HSA و کمپلکس کبالت (III) ۴۸

فصل اول

مقدمه

۱-۱- پروتئین‌ها

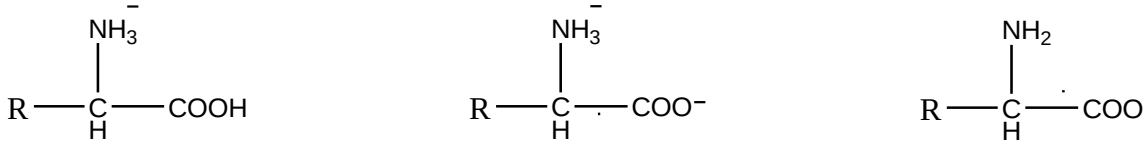
درشت‌مولکول‌های زیستی که به پلیمرهای تراکمی مرسوم هستند شامل پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک هستند. واحد سازنده پروتئین اسید آمینه نامیده می‌شود. در ساختمان پروتئین‌های طبیعی بیست نوع اسیدآمینه مختلف شرکت دارند. بسته به نوع پروتئین، تعداد اسیدهای آمینه در آن‌ها متفاوت است. فرمول عمومی اسیدهای آمینه $CHR—(NH_2COOH)$ است. تفاوت اسیدهای آمینه در گروه R است. اسیدهای آمینه بر اساس گروه R به پنج دسته آلیفاتیک، غیرقطبی، آروماتیک، قطبی و دارای بار تقسیم می‌شوند. اسیدهای آمینه با تشکیل پیوند پپتیدی (آمیدی) ایجاد رشته پلی‌پپتیدی می‌کنند. هر پروتئین شامل یک یا چند رشته پلی‌پپتیدی است. پیوند پپتیدی به میزان ٪۴۰ خصلت مضاعف دارد. ساختمان رزونانسی یک دی‌پپتید در شکل ۱-۱ نشان داده شده است.



شکل ۱-۱: ساختمان رزونانسی یک دی‌پپتید

۱-۱-۱- خصلت اسیدی و بازی پپتیدها

اسیدهای آمینه حداقل دو گروه اسیدی (—COOH) و آمینی (—NH_2) دارند. در pH اسیدی تمامی اسیدهای آمینه دارای بار مثبت، در pH ایزوالکتریک بدون بار و در pH بازی دارای بار منفی هستند (شکل ۱-۲).



شرایط اسیدی (pH ≈ ۲) شرایط خنثی (pH = ۷) شرایط قلیایی (pH ≈ ۱۰)

شکل ۱-۲: ساختار اسیدهای آمینه در pH های مختلف

به هنگام تشکیل زنجیر پپتیدی، به علت تشکیل پیوند آمیدی، گروه‌های اسیدی و آمینی مصرف می‌شوند، مگر اسیدهای آمینه ابتدا و انتهای زنجیر که در یکی گروه آمین و در دیگری گروه اسیدی به صورت آزاد باقی می‌ماند. برای نشان دادن یک زنجیر پلی‌پپتیدی، به طور قراردادی اسیدآمینه‌ای که گروه آمین آن آزاد است را در سمت چپ و آن که گروه اسیدی آن آزاد می‌باشد را در سمت راست نشان می‌دهند. بار کلی پلی‌پپتید به pH و نوع اسیدهای آمینه سازنده آن بستگی دارد.

۱-۱-۲- ساختار پروتئین

عمل یک پروتئین فقط وقتی قابل فهم است که ساختار پروتئین روشن باشد. تمامی پروتئین‌ها دارای چهار یا حداقل سه ساختار هستند. این ساختارها عبارتند از:

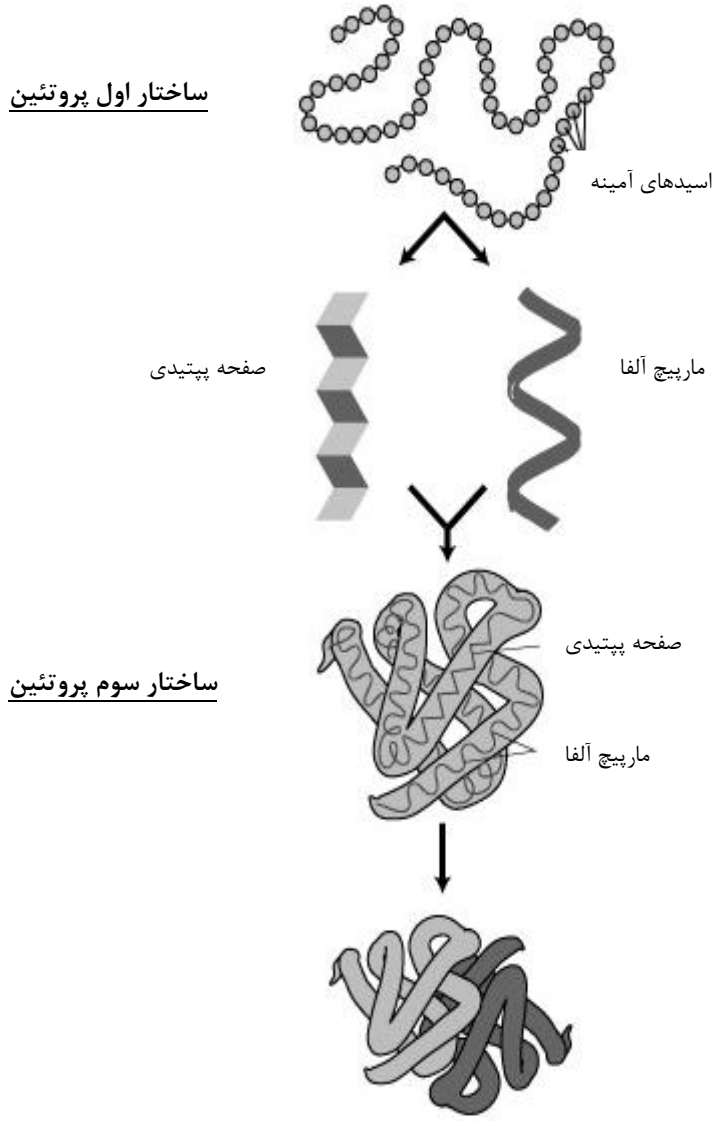
- ساختار اول[1] آرایش خطی یا توالی اسیدهای آمینه است. ساختار اول همان ساختمان شیمیایی پروتئین است که از ایجاد پیوند کوالان میان اسیدهای آمینه حاصل می‌شود. به عبارتی نیروی نگه‌دارنده ساختار اول پروتئین یک نیروی شیمیایی است که همان پیوند کوالان است. با شکستن این پیوند، پروتئین به پپتید یا اسیدهای آمینه آزاد تبدیل می‌شود.

- ساختار دوم[2] نظم در یک بعد و یا نظم موضعی است. این ساختار به صورت مارپیچی است. ساختار دوم پروتئین‌ها، مارپیچ‌هایی که توسط زنجیره‌های پلی‌پپتیدی ساخته شده است را شرح می‌دهد. در واقع، مشخصه ساختار دوم پروتئین حضور مارپیچ آلفا[3] و صفحات بتا[4] است. مارپیچ‌ها به وسیله پیوندهای هیدروژنی بین هیدروژن‌های گروه آمینی کنار هم قرار می‌گیرند. مفهوم پیوند هیدروژنی توسط لینوس پاولینگ مطرح شد.

- ساختار سوم[5] تاخوردگی[6] شبکه سه بعدی را شرح می‌دهد. این ساختار به موقعیت هر اتم و اسیدآمینه در فضای سه بعدی بستگی دارد. ساختار سوم پروتئین نشان‌دهنده ساختمان فضایی آن است که عامل پایدارکننده این بنای فضایی برهم‌کنش‌های ضعیف نظیر برهم‌کنش‌های آبگریز، برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک، نیروهای واندروالس و پیوندهای هیدروژنی است. این برهم‌کنش‌های ضعیف در کنار یکدیگر قرار گرفته و ساختار سوم پایداری را ایجاد می‌کنند. معمولاً ساختار سوم، ساختار فعال پروتئین است.

- ساختار چهارم[7] معمولاً مربوط به پروتئین‌هایی است که بیش از یک زیرواحد زنجیره پلی‌پپتیدی دارند. تجمع کوالانسی پلی‌پپتیدها و تشکیل یک کمپلکس چند واحدی ساختار چهارم را تعریف می‌کند. در ساختار چهارم موقعیت هر کدام از زیرواحدها مشخص است. نیروی نگه‌دارنده ساختار چهارم مانند برهم‌کنش‌های ضعیف ساختار سوم است [۳-۱]. شکل ۱-۳ ساختار پروتئین را به ترتیب افزایش مرتبه پیچیدگی آن‌ها نشان می‌دهد.

1. Primary structure
2. Secondary structure
3. α - Helix
4. β - Sheet
5. Tertiary structure
6. Folding
7. Quaternary structure



شکل ۱-۳: ترتیب ساختار پروتئین. ساختار پروتئین ابتدا با اسیدآمینه شروع می‌شود که تشکیل ساختار اولیه را می‌دهد، نظم موضعی مارپیچ‌ها ساختار دوم، ساختار کروی سوم و ترکیب زنجیره‌ها و تشکیل کمپلکس ساختار چهارم.

۱-۲- آلبومین سرم انسانی (HSA)

آلبومین سرم انسانی، فراوان‌ترین پروتئین پلاسما، دارای غلظتی معادل ۰/۷-۰/۶ میلی‌مولار است. HSA در کبد تولید شده و به میزان ٪۸۰ در تنظیم فشار اسمزی خون نقش دارد [۷-۴]. این پروتئین کروی با ۵۸۵ اسیدآمینه به صورت یک زنجیر پلی‌پپتیدی است [۸]. HSA اعمال زیستی زیادی از جمله انتقال لیگاندهای مختلف را در سیستم گردش خون عهده‌دار است. آلبومین سرم انسانی نقش مهمی در حمل و انتقال بسیاری از لیگاندها مانند اسیدهای چرب، متابولیت‌ها، استروئیدها، هورمون‌ها، ویتامین‌ها، داروها و رنگ‌ها به عهده دارد [۱۲-۹]. بیشتر از ٪۹۰ داروها در بدن انسان به این پروتئین متصل می‌شوند [۱۳]. بنابراین بررسی میزان تمایل لیگاند به HSA اهمیت زیادی دارد.

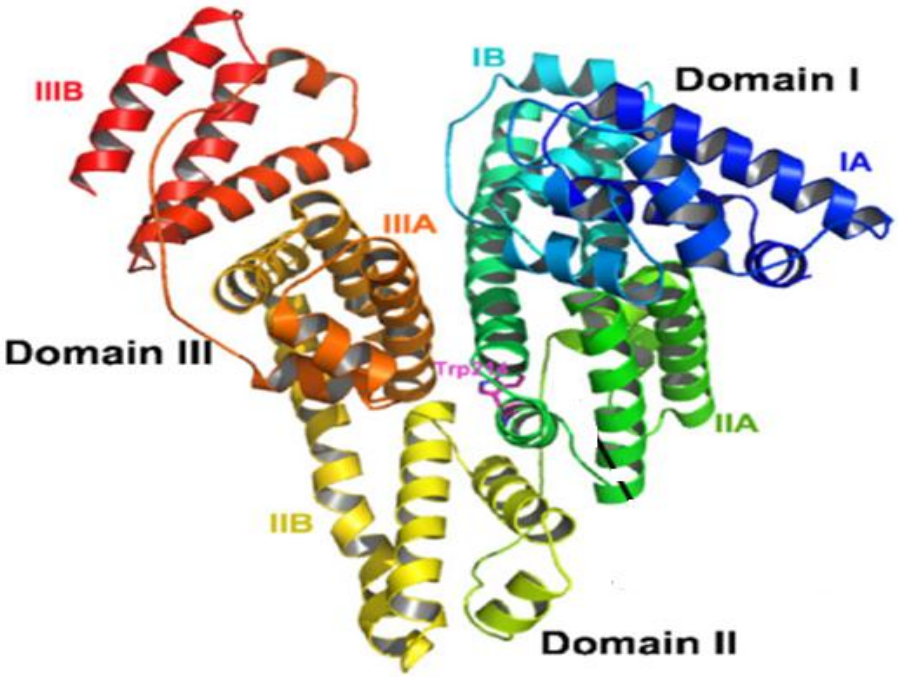
۱-۲-۱- ساختار HSA

با بررسی ساختار سه‌بعدی HSA مشخص شد که این مولکول نامتقارن قلبی‌شکل دارای پهنای ۸ نانومتر، ضخامت ۳ نانومتر و ارتفاع ۶/۹ نانومتر می‌باشد که می‌توان سطح مقطع آن را به صورت یک مثلث متساوی الاضلاع فرض کرد [۱۴]. HSA تقریباً از ٪ ۶۷ مارپیچ آلفا تشکیل شده است. HSA شامل سه دامنه مشابه I و II و III است به طوری که هر دامنه به دو زیردامنه A و B تقسیم می‌شود [۱۵و۱۶].

جایگاه‌های اصلی اتصال لیگاند روی HSA در حفره‌های آبگریزی در زیردامنه‌های IIA و IIIA هستند که به ترتیب مربوط به جایگاه I و جایگاه II می‌باشند. جایگاه II با بسیاری از لیگاندها مانند ایبوپروفن پیوند می‌دهد. آسپرین در هر دو جایگاه I و II توزیع می‌شود در حالی که وارفارین و بسیاری از دیگر داروها مانند فنیل بوتازون، تولبوتامید و ایندومتاسین در جایگاه I قرار می‌گیرند. داروهایی که به جایگاه I متصل می‌شوند عمدتاً آنیون‌های هتروسیکلی حجیم باردار هستند و اسیدهای کربوکسیل آروماتیک با یک بار منفی به طور معمول در جایگاه II قرار می‌گیرند [۱۹-۱۷].

مکان تک‌باقیمانده تریپتوفان در موقعیت ۲۱۴ در جایگاه I است. فلورسانس آلبومین ناشی از اسیدهای آمینه تریپتوفان، تیروزین و فنیل آلانین است و در واقع می‌توان گفت فلورسانس ذاتی آلبومین مربوط به تریپتوفان

است زیرا اسیدآمینه فنیل‌آلانین طول عمر بسیار کوتاهی دارد و فلورسانس تیروزین بیشتر اوقات یونیزه شده و خاموش می‌شود. در صورتی که تیروزین نزدیک گروه آمین و یا گروه کربوکسیل تریپتوفان قرار گیرد خاموش می‌شود. خصوصیات فلورسانس ذاتی آلبومین به محیط اطراف بسیار حساس است و زمانی که محیط آلبومین کمی تغییر کند فلورسانس ذاتی آن نیز تغییر می‌کند [۲۰و۲۱]. شکل ۱-۴ ساختار آلبومین سرم انسانی (HSA) را نشان می‌دهد.



شکل ۱-۴: ساختار آلبومین سرم انسانی (HSA)

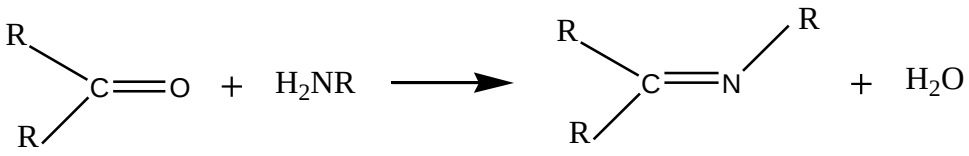
۱-۲-۲- پیوند شدن لیگاندهای مختلف به HSA

عمل زیستی بسیاری از پلیمرهای زیستی به پیوند شدن مولکول‌های کوچک و یا یون‌ها مربوط می‌شود. در واقع اغلب اعمال زیستی، ناشی از برهم‌کنش مولکول‌های کوچک همانند متابولیت‌ها و تنظیم‌کننده‌ها با ناحیه خاصی از درشت‌مولکول است. برای فهم عمل آنها به اطلاعاتی درباره پیوند شدن لیگاند به درشت‌مولکول نیاز است. بسیاری از داروها و مولکول‌های کوچک به طور برگشت‌پذیر به آلبومین پیوند می‌شوند [۲۲]. اتصال لیگاندهای مختلف به HSA، مانند آفت‌کش‌ها [۲۳]، رنگ‌ها [۲۶-۲۴]، آنتی‌اکسیدان‌ها [۲۷]، ویتامین‌ها [۲۸]، نانوذرات [۲۹]، آمینواسیدها [۳۰] با روش‌های مختلفی مورد مطالعه قرار گرفته است. برهم‌کنش داروهای مختلف با HSA توسط روش‌های مختلف انجام شده است. به عنوان مثال برهم‌کنش HSA با داروهای ضدسرطان [۳۶-۳۱]، داروهای ضدانعقاد خون [۳۷]، داروهای ضدفشار خون [۳۸] و داروهایی به منظور درمان هپاتیت [۳۹] مطالعه شده است.

HSA معمولاً به عنوان یک پروتئین مدل برای توصیف کمپلکس پروتئین - دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲۷-۲۵]. تمایل داروها به پروتئین به طور مستقیم روی غلظت دارو در جایگاه پیوندی، مدت زمان مؤثر بودن دارو و مقدارشان در اعمال زیستی در سیستم زنده مؤثر است [۴۱و۴۰]. پروتئین آلبومین سرم انسانی در جذب و پخش داروها شرکت دارد. پیوند قوی می‌تواند غلظت داروی آزاد در پلاسما را کاهش دهد، در حالی‌که پیوند ضعیف منجر به یک نیم‌عمر کوتاه یا توزیع ضعیف می‌شود. مطالعه پیوند شدن مولکول‌ها و یون‌های کوچک به درشت‌مولکول‌ها به منظور درک طبیعت انتقال و توزیع این گونه‌ها در سیستم‌های زیستی به این دلیل حائز اهمیت است که این قبیل برهم‌کنش‌ها نقش کلیدی در فرایندهای انتقال و پخش ایفا می‌کنند. پیوند شدن لیگاند به درشت‌مولکول از نوع غیر کووالان است [۴۲]. پیوند شدن، انواع مختلفی دارد. مثلاً یک درشت‌مولکول ممکن است فقط یک گروه شامل یک یا چند جایگاه پیوندی و یا چندین گروه پیوندی داشته باشد. جایگاه‌های پیوندی ممکن است یکسان و یا غیر یکسان، مستقل و یا وابسته باشند. در مورد جایگاه‌های وابسته، پر شدن یک جایگاه توسط یک لیگاند تمایل جایگاه‌های دیگر را برای پذیرش لیگاندها تغییر می‌دهد. برای درک نقش سیستم‌های بیوشیمیایی، نیاز است که تعداد جایگاه‌ها، میزان پذیرش درشت‌مولکول به لیگاند و میزان برهم‌کنش بین لیگاند و درشت‌مولکول مشخص باشد.

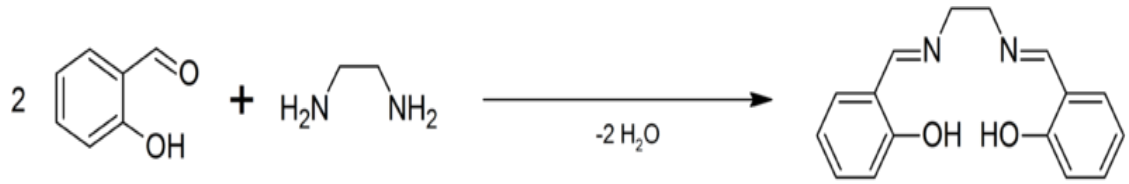
۱-۳- معرفی ترکیبات سالن[1]

سالن‌ها در دسته لیگاندهای شیف‌باز[2] متقارن قرار می‌گیرند. شیف بازها ترکیباتی هستند که توسط واکنش‌های تراکمی تشکیل می‌شوند (شکل۱-۵).



شکل ۱-۵: فرایند تشکیل شیف‌باز

سالن، اختصارکلمه‌های سالیسیل آلدهید و اتیلن دی‌آمین و معرف لیگاند N و N/ دی‌سلیسیلیدین اتیلن دی‌آمین است. این لیگاند به صورت پودر زرد رنگ و محلول در حلال‌های آلی قطبی است. لیگاندهای سالن در نتیجه متراکم شدن دو اکی‌والان سالیسیل آلدهید با یک اکی‌والان آمین در حلال الکلی مانند اتانول و متانول تشکیل می‌شوند [۴۳]. فرایند تشکیل لیگاند سالن در شکل ۱-۶ نشان داده شده است.



شکل ۱-۶: فرایند تشکیل لیگاند سالن

1. Salen
2. Shiff-base