چکیده

در این رساله، چهار کمپلکس پلی‌پیریدیلی جدید از مس(II) با فرمول‌های $[Cu(tptz)(dppz)](PF_6)_2$، $[Cu(tpy)(dppz)](PF_6)_2$، $[\{Cu(tppz)Cl\}_2(\mu\text{-}Cl)](PF_6)\cdot toluene$ و $[Cu_2(\mu\text{-}Cl)_2(\mu\text{-}tppz)]_n(PF_6)_{2n}$ سنتز و شناسایی شدند که در ترکیب آنها tptz = ۲،۴،۶- تریس(۲- پیریدیل)-۱،۳،۵- تری‌آزین، dppz = دی‌پیریدو[۳،۲-*a*:۲′،۳′-*c*]فنازین، tpy = ۲،۲′:۶′،۲″- ترپیریدین و tppz = ۲،۳،۵،۶- تتراکیس(۲- پیریدیل)پیرازین است. همچنین دو کمپلکس پلی‌پیریدیلی دیگر با فرمول‌های $[Cu(tptz)Cl_2]\cdot 2H_2O$ و $[Cu(tptz)_2](PF_6)_2$ که قبلاً در این گروه تحقیقاتی سنتز شده بود، برای انجام مطالعات تکمیلی مانند تعیین ساختار بلوری و بررسی برخی خواص بیولوژیکی مورد توجه قرار گرفتند. ساختار حالت جامد کمپلکس‌های $[Cu(tptz)Cl_2]\cdot 2H_2O$، $[Cu(tpy)(dppz)](PF_6)_2$، $[\{Cu(tppz)Cl\}_2(\mu\text{-}Cl)](PF_6)\cdot toluene$ و $[Cu_2(\mu\text{-}Cl)_2(\mu\text{-}tppz)]_n(PF_6)_{2n}$ به‌کمک کریستالوگرافی اشعه-X تک‌بلور تعیین شد. نتایج نشان دادند که کمپلکس‌های $[Cu(tptz)Cl_2]\cdot 2H_2O$ و $[Cu(tpy)(dppz)](PF_6)_2$ از واحدهای منومری مجزا تشکیل شده‌اند، حال آن‌که کمپلکس $[\{Cu(tppz)Cl\}_2(\mu\text{-}Cl)](PF_6)\cdot toluene$ یک کمپلکس دوهسته‌ای با لیگاند پل کلرو است. همچنین مشخص شد که کمپلکس $[Cu_2(\mu\text{-}Cl)_2(\mu\text{-}tppz)]_n(PF_6)_{2n}$ یک پلیمر کوئوردیناسیون تک‌بعدی است که در ساختار آن، لیگاندهای tppz و کلرو به‌صورت پل کوئوردینه شده‌اند. با تعیین پیکربندی اطراف یون فلز مرکزی در کمپلکس پنج‌کوئوردینه $[Cu(tpy)(dppz)](PF_6)_2$ مشخص شد که این کمپلکس به‌صورت جالب توجهی مدل اَدیسون را نقض می‌کند و علی‌رغم τ =۰/۳۲۴، آرایش فضایی لیگاندها از نوع دو هرمی مثلثی انحراف‌یافته است. در ادامه، برخی از فعالیت‌های بیولوژیکی کمپلکس‌های $[Cu(tptz)_2](NO_3)_2$، $[Cu(tptz)(dppz)](NO_3)_2$، $[Cu(tpy)(dppz)](ClO_4)_2$ و $[\{Cu(tppz)Cl\}_2(\mu\text{-}Cl)](NO_3)$ مورد بررسی قرار گرفت. شیوه و میزان برهم‌کنش این کمپلکس‌ها با DNA به‌کمک تکنیک‌های مختلف دستگاهی مانند طیف‌سنجی‌های جذب الکترونی، نشر فلوئورسانس، دورنگ‌نمایی حلقوی، دورنگ‌نمایی خطی، تکنیک‌های ولتامتری چرخه‌ای و پالس دیفرانسیلی و همچنین آزمون تغییر تحرک در الکتروفورز بر روی ژل آگارز بررسی شد. نتایج به‌دست آمده حاکی از این است که برهم‌کنش کمپلکس‌های $[Cu(tptz)(dppz)](NO_3)_2$ و $[Cu(tpy)(dppz)](ClO_4)_2$ با DNA، به‌شیوه اینترکلیشن و از طریق جای‌گیری لیگاند dppz در بین بازهای DNA انجام می‌شود، حال آن‌که دو کمپلکس $[Cu(tptz)_2](NO_3)_2$ و $[\{Cu(tppz)Cl\}_2(\mu\text{-}Cl)](NO_3)$ به‌شیوه اینترکلیشن جزئی همراه با اتصال شیاری با DNA برهم‌کنش می‌کنند. علاوه‌براین، مشخص شد که میزان برهم‌کنش کمپلکس $[Cu(tptz)(dppz)](NO_3)_2$ با DNA (K_{app} = ۹/۳ × ۱۰^{۶} M^{-1}) اندکی بیشتر از کمپلکس $[Cu(tpy)(dppz)](ClO_4)_2$ (K_{app} = ۶/۷ × ۱۰^{۶} M^{-1}) است. همچنین برهم‌کنش کمپلکس $[Cu(tptz)_2](NO_3)_2$ با DNA (K_b = ۱/۵ × ۱۰^{۴} M^{-1}) قوی‌تر از کمپلکس $[\{Cu(tppz)Cl\}_2(\mu\text{-}Cl)](NO_3)$ (K_b = ۷/۴ × ۱۰^{۳} M^{-1}) است. فعالیت نوکلئازی کمپلکس‌های $[Cu(tptz)_2](NO_3)_2$، $[Cu(tpy)(dppz)](ClO_4)_2$ و $[\{Cu(tppz)Cl\}_2(\mu\text{-}Cl)](NO_3)$ بر روی پلاسمید pEGFP-N1 در غیاب و در حضور عوامل فعال‌ساز مانند H_2O_2 و آسکوربیک اسید بررسی شد. نتایج نشان داد که در شرایط یکسان، ترتیب قدرت نوکلئازی این کمپلکس‌ها به این صورت است: $[Cu(tptz)_2](NO_3)_2$ > $[Cu(tpy)(dppz)](ClO_4)_2$ > $[\{Cu(tppz)Cl\}_2(\mu\text{-}Cl)](NO_3)$. در واقع، کمپلکس‌های $[Cu(tptz)_2](NO_3)_2$ و $[Cu(tpy)(dppz)](ClO_4)_2$ هم در غیاب و هم در حضور عامل فعال‌ساز (H_2O_2) فعالیت نوکلئازی قابل توجهی را از خود نشان می‌دهند، حال آن‌که کمپلکس $[\{Cu(tppz)Cl\}_2(\mu\text{-}Cl)](NO_3)$ تنها در حضور عامل فعال‌ساز (آسکوربیک اسید) قادر به شکستن زنجیره DNA است. این نتایج و همچنین نتایج حاصل از بررسی‌های مکانیسمی نشان دادند که مکانیسم عمده در فرآیند شکست DNA در حضور این کمپلکس‌ها از نوع اکسیداتیو است. فعالیت سمیت سلولی کمپلکس‌های $[Cu(tptz)_2](NO_3)_2$، $[Cu(tpy)(dppz)](ClO_4)_2$ و $[\{Cu(tppz)Cl\}_2(\mu\text{-}Cl)](NO_3)$ بر رده سلول سرطانی MCF-7 (آدنوکارسینومای سینه انسان) به‌کمک آزمون MTT مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که این کمپلکس‌ها طی یک روند وابسته به غلظت بر سلول‌های سرطانی اثر کشنده دارند. مقایسه اثر سمیت سلولی این کمپلکس‌ها در شرایط یکسان (تیمار ۲۴ ساعتی سلول‌ها با کمپلکس)، این ترتیب را برای فعالیت ضدسرطانی آنها نشان داد: $[Cu(tptz)_2](NO_3)_2$ (IC_{50} = ۱/۹۸ μM) < $[Cu(tpy)(dppz)](ClO_4)_2$ (IC_{50} = ۴/۵۷ μM) < $[\{Cu(tppz)Cl\}_2(\mu\text{-}Cl)](NO_3)$ (IC_{50} > ۵۰ μM) که با ترتیب فعالیت نوکلئازی این کمپلکس‌ها در توافق است. اثر سمیت سلولی کمپلکس $[\{Cu(tppz)Cl\}_2(\mu\text{-}Cl)](NO_3)$ در زمان‌های تیمار ۴۸ و ۷۲ ساعت نیز بررسی شد و به‌ترتیب IC_{50} برابر با ۱۸/۵۲ و ۱۶/۰۳ برای این کمپلکس به‌دست آمد. از نکات جالب توجه در این پژوهش، مقایسه سمیت سلولی کمپلکس‌ها با داروی *سیس*-پلاتین است. نتایج نشان داد که در شرایط یکسان (تیمار ۲۴ ساعتی) اثر کشندگی دو کمپلکس $[Cu(tptz)_2](NO_3)_2$ و $[Cu(tpy)(dppz)](ClO_4)_2$ بر سلول‌های MCF-7 بسیار بیشتر از داروی *سیس*-پلاتین (IC_{50} = ۵۷/۹۰ μM) است. با استفاده از روش رنگ‌آمیزی DAPI، اثر آپوپتوز القایی این دو کمپلکس نیز بر روی سلول‌های MCF-7 بررسی شد. با مشاهده تغییرات مورفولوژیکی وابسته به آپوپتوز در سلول‌های تیمار شده با این دو کمپلکس، احتمال می‌رود که اثر کشندگی این کمپلکس‌ها بر روی سلول‌های سرطانی از مسیر القاء آپوپتوز انجام شود. برهم‌کنش کمپلکس $[\{Cu(tppz)Cl\}_2(\mu\text{-}Cl)](NO_3)$ با آلبومین سرم گاوی (BSA) نیز به‌کمک طیف‌سنجی‌های جذب الکترونی و نشر فلوئورسانس بررسی شد. نتایج به‌دست آمده حاکی از برهم‌کنش قابل توجه این کمپلکس با BSA در حالت پایه است (K_b = ۲/۳ × ۱۰^{۵} M^{-1}).

کلمات کلیدی: کمپلکس‌های پلی‌پیریدیلی مس(II)، ساختار بلوری، پارامتر اندیس ساختاری زاویه‌ای، برهم‌کنش با DNA، برهم‌کنش با BSA، تکنیک دورنگ‌نمایی خطی، فعالیت نوکلئازی، فعالیت سمیت سلولی، القاء آپوپتوز.