تحضير وتوصيف ودراسة الالتحام الجزيئي وتطبيقات لبعض معقدات الأدوية الفلزية

اعداد

عبير علي شرف الدين

اشراف الدكتور المشارك

مصطفى علي حسين

تلعب أيونات المعادن أدوارًا رئيسية كمكونات للمستحضرات الصيدلانية في مجال العلاج المضاد للسرطان والتهاب المفاصل وطب القلب والأوعية الدموية. تعتبر أيونات المعادن الانتقالية من مجمعات علاج السرطان المعروفة باسم سيسبلاتين، والتي تستخدم في ما يقرب من ٥٠ ٪ من جميع علاجات السرطان، على الرغم من آثارها الجانبية السامة الكبيرة. لذلك، ركز أطباء الأورام الآن على تطوير مجمعات جديدة ذات سمية أقل والتي تمنع نمو الخلايا السرطانية بآليات مختلفة للعمل عند مقارنتها بالعلاجات القائمة على البلاتين.

جذبت مجمعات الأدوية التي أساسها المعدن انتباه المجتمع العلمي بسبب تطبيقاتها السريرية المتفوقة مقارنة بالأدوية الخالية من المعدن. على سبيل المثال، يعتبر سلفاديازين الزنك والسلفاديازين Ag (I) أكثر فعالية من سلفاديازين ويستخدمان لتعزيز التئام الجروح والسيطرة على العدوى. وبالتالي، فإن البحث عن مجمعات عقاقير جديدة تعتمد على المعادن يمثل أولوية عالية لعلماء الكيمياء الحيوية الطبية.

أربعة عقاقير معروفه بها العديد من مواقع الارتباط المحتملة التي يمكن تنسيقها مع أيونات المعادن، وهي Carbamizol (CMZ) و ٦ mercapturine (6-MP)-و Sulfaclozine (SCZ) و Thiamphenicol (TM) ، تسطيع التفاعل مع أيونات المعادن الانتقالية لتكوين المركبات. أكدت المجمعات المعدنية المعزولة والمستقرة للغاية والملونة هياكلها من خلال تقنيات توصيف متنوعة مثل التحليل الأولي والتقنيات الطيفية والحرارية. تعد النسبة المولية وأطياف الأشعة تحت الحمراء (IR) طريقة عملية للتحقيق في نظام الربط والذرات المرتبطة بمجال التناسق. علاوة على ذلك، يعد التحليل الطيفي بالرنين البارامغناطيسي (EPR)نهجًا قويًا لدراسة تنسيق الترابط لمركبات النحاس الثنائي. يمكن تأكيد هندسة ولون المجمعات المعدنية الجديدة وتفسيرها بواسطة مطياف الامتصاص بسبب الانتقال الفريد للأيون المعدني في المحاليل. أيضاً، يعد التحليل الحراري الوزني أداة أساسية تم استخدامها لدراسة الاستقرار المركب وجزيئات الماء الشبكية، ولتمييز الهيكل النهائي.

تجريبيًا، تم تنفيذ تقنيات مختلفة للتحقيق في التأثير المحتمل لتنسيق أيونات المعادن على إمكاناتها كعلاجات. واحدة من أقل الطرق تكلفة وأبسطها هي تجارب المعايرة الطيفية مع CT-DNA لدراسة ألفة ربط المجمعات المعدنية. كما تم استخدام نهج الالتحام الجزيئي لفحص التفاعل الجزيئي للمركبات والرابط الحر لاختبار قدرتها التثبيطية تجاه مستقبلات بروتين السرطانات المختلفة. أخيرًا، تم استخدام فحوصات السمية الخلوية في المختبر باستخدام نوعين من الخلايا، خلايا سرطان الثدي (MCF-7) و خلايا سرطان القولون (CaCo-2) لتقييم فعالية جميع المركبات

Synthesis, Characterization, Molecular Docking Study and Application of Some Metal-based Drug Complexes

by

Abeer Ali sharfalddin

Supervised By

Dr. Mostafa Ali Hussein

Abstract

Metal ions have played key roles as components of pharmaceuticals in the field of anticancer therapy, arthritis, and cardiovascular medicine. Transition metal ions are well known cancer treatment complexes as cisplatin, which is utilized in nearly 50% of all cancer therapies, despite its significant toxic side effects. Therefore, oncologists have now focused on developing new complexes with less toxicity and which inhibit cancer cell growth by different mechanisms of action when compared with platinum-based therapeutics.

Metal based drugs complexes have drawn attention from the scientific community because of their superior clinical applications compared to the free drugs. For example, zinc sulfadiazine and Ag(I) sulfadiazine are more effective than sulfadiazine and used to promote wound healing and to control infection. Thus, searching for novel metal-based drug complexes is a high priority for medicinal biochemists.

Four acknowledged drugs with several potential binding sites that could be coordinated with metal ions namely, Carbamizole (CMZ), 6-mercaptopurine (6-MP), Sulfaclozine (SCZ) and Thiamphenicol (TM) have reacted with transition metal ions to synthesize their metal complexes. The isolated, highly stable and colored metal complexes confirmed their structures by varied characterization techniques such as elemental analysis, spectral, thermal techniques. Molar ratio and Infrared (IR) spectra are practical method to investigate binding system and atoms that

associated the coordination sphere. Moreover, electronic paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy is a powerful approach to study the ligand coordination of Cu(II) compounds. The geometry and the color of the newly metal complexes could be confirmed and interpret by the absorption spectroscopic due to the unique transition of the metal ion in solution. Thermogravimetric analysis (TGA) is an essential tool that has been used to study compound stability and lattice water molecules, and to characterize the structure.

Experimentally, various techniques were carried out to investigate the possible influence of the metal ions coordination on their potential as therapeutics. One of the least expensive and simplest methods is spectroscopic titration experiments with CT-DNA to study binding affinity of the metal complexes with the pharmacological target. A molecular docking approach was also used to examine the molecular interaction of the newly synthesized compounds and the free ligand to test their inhibitory capacity towards different cancer protein receptors. Finally, *in-vitro* cytotoxicity assays using two cell lines, breast cancer cell line (MCF-7) and colon cancer cell line (CaCo-2), were used to evaluate all compounds.