



دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر
فصلنامه‌ی کاربرد شیمی در محیط زیست

سال دهم، شماره‌ی ۳۷
زمستان ۱۳۹۷، صفحات ۵۱-۴۵

مطالعات نظریه تابعی دانسیته بازهای پیریمیدینی تیمین، سیتوزین و اوراسیل

لیلی رحیمی اهر

گروه شیمی معدنی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

Email: L-rahimi-ahar@iau-ahar.ac.ir

زهرا جوانشیر

گروه شیمی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

چکیده

در این تحقیق، گاف انرژی HOMO-LUMO، قطبش پذیری، پارامترهای ساختاری، جرم مولکولی، سختی، نرمی، بار الکتریکی و پتانسیل الکتریکی اتم‌ها در فاز گازی بازهای پیریمیدینی تیمین، سیتوزین و اوراسیل محاسبه شد. محاسبات با استفاده از نظریه تابعی دانسیته با روش B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G بر روی ترکیبات انجام شد. در فاز گازی، قطبش پذیری $5.70/45623$ ، $64/75450$ و $58/07109$ a.u و شکاف انرژی HOMO – LUMO 5.39343 ، $4/92623$ و $5/56622$ eV با روش B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G به ترتیب برای ترکیبات تیمین، سیتوزین و اوراسیل به دست آمد. مطابق محاسبات انجام شده در فاز گازی، گاف انرژی HOMO-LUMO و سختی اوراسیل، قطبش-پذیری تیمین، ممان دو قطبی و نرمی سیتوزین بیشترین مقدار را دارد. با توجه به مقادیر HOMO در واکنش با الکتروفیل‌ها سیتوزین و با توجه به مقادیر LUMO در واکنش با هسته دوست‌ها اوراسیل واکنش پذیرتر است. اتم N3 بیشترین بار منفی و اتم اکسیژن بیشترین پتانسیل الکتریکی را دارند.

کلیدواژه: گاف انرژی HOMO-LUMO، تیمین، سیتوزین، اوراسیل، DFT.

مقدمه

نوکلئوتیدها اعمال متعددی را در متابولیسم سلولی بر عهده دارند و اجزای سازنده اسیدهای نوکلئیک (پلیمر نوکلئوتیدها) هستند. دو نوع اسید نوکلئیک، شامل اسید داکسی ریبونوکلئیک (DNA) و اسید ریبونوکلئیک (RNA) وجود دارد. هر نوکلئوتید از باز نیتروژنی، یک قند پنتوز و یک یا چند گروه فسفات تشکیل شده است.

بازهای نیتروژنی موجود در نوکلئوتیدها، از دو ترکیب مادر، به نام‌های پیریمیدین و پورین، مشتق می‌شوند. بازهای پیریمیدین شامل سیتوزین، تیمین و اوراسیل است.

هر دو مولکول DNA و RNA، دو باز پورینی اصلی و دو باز پیریمیدینی اصلی دارند. در هر دو این مولکول‌ها، یکی از بازهای پیریمیدینی سیتوزین بوده ولی دومین باز پیریمیدینی اصلی موجود در DNA و RNA را به ترتیب تیمین و اوراسیل تشکیل می‌دهند.

تنها در موارد نادر ممکن است تیمین در RNA و اوراسیل در DNA دیده شود [۱].

مکانیسم احتمالی فعالیت تقلیدکننده‌ی انسولین کمپلکس-های پراکسو وانادیم شامل اوراسیل و سیتوزین به عنوان لیگاند در موش‌ها مورد بحث قرار گرفته است [۲]. متابولیسم آنالوگ‌های پیریمیدین و نوکلئوزیدهای آن‌ها مطالعه شده است.

آنتی‌متابولیت پیریمیدین مانند فلوروپیریمیدین‌ها در سرطان شناسی بالینی (در موش‌ها) استفاده می‌شود [۳].

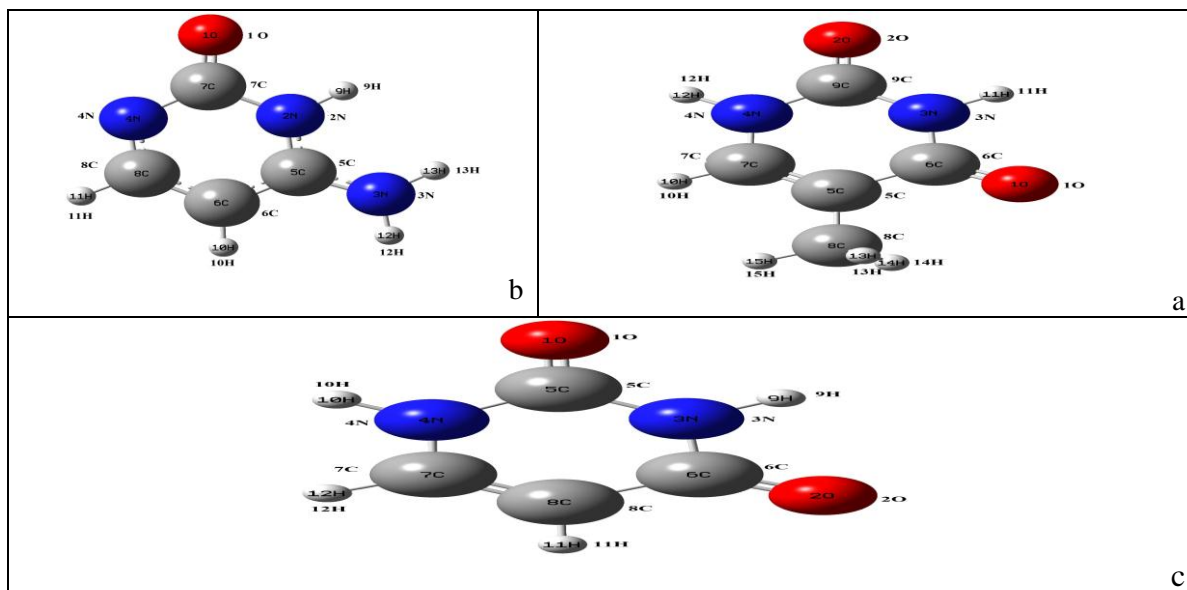
هدف از این تحقیق محاسبات مربوط به بهینه‌سازی ساختار مولکولی، انرژی بهینه شده، ممان دوقطبی، قطبش پذیری، جرم مولکولی، بار الکتریکی اتم‌ها، E_{LUMO} ، E_{HOMO} ، گاف انرژی (اختلاف HOMO-LUMO)، سختی کل و نرمی در فاز گازی ترکیبات تیمین، سیتوزین و اوراسیل مطالعه شده است. محاسبات با روش DFT/B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G در فاز گازی انجام شده است.

جزئیات محاسبات

محاسبات توسط نرم افزار گوسین 09W [۴]، با روش DFT/B3LYP [۵-۷] و با مجموعه پایه 6-311G انجام شده است.

نتایج و بحث**- ساختار مولکولی و محاسبات DFT**

ساختار مولکولی بهینه شده ترکیبات تیمین، سیتوزین و اوراسیل با استفاده از DFT/B3LYP/6-311G در شکل ۱ و پارامترهای هندسی بهینه‌سازی با استفاده از DFT (نظریه تابعی دانسیته) با روش B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G در جدول ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱: ساختار مولکولی بهینه شده ترکیبات تیمین (a)، سیتوزین (b) و اوراسیل (c) با استفاده از DFT/B3LYP/6-311G

جدول ۱- پارامترهای هندسی بهینه‌سازی ترکیبات تیمین، سیتوزین و اوراسیل با روش DFT/B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G

مقادیر طول پیوند (Å)						
روش و مجموعه پایه	DFT/B3LYP/6-311G					
	تیمین		سیتوزین		اوراسیل	
R1	R(1,6)	1.247	R(1,7)	1.241	R(1,5)	1.2411
R2	R(2,9)	1.2424	R(2,5)	1.3685	R(2,6)	1.2443
R3	R(3,6)	1.4084	R(2,7)	1.439	R(3,5)	1.3877
R4	R(3,9)	1.3888	R(2,9)	1.01	R(3,6)	1.4147
R5	R(3,11)	1.0101	R(3,5)	1.3657	R(3,9)	1.0101
R6	R(4,7)	1.3878	R(3,12)	1.0029	R(4,5)	1.3963
R7	R(4,9)	1.3907	R(3,13)	1.0037	R(4,7)	1.3835
R8	R(4,12)	1.0065	R(4,7)	1.386	R(4,10)	1.0066
R9	R(5,6)	1.4632	R(4,8)	1.3301	R(6,8)	1.453
R10	R(5,7)	1.3534	R(5,6)	1.3887	R(7,8)	1.3505
R11	R(5,8)	1.5013	R(6,8)	1.4085	R(7,12)	1.0793
R12	R(7,10)	1.08	R(6,10)	1.078	R(8,11)	1.0761
R13	R(8,13)	1.0917	R(8,11)	1.0834		
R14	R(8,14)	1.0917				
R15	R(8,15)	1.0903				

انرژی HOMO بالاتر مربوط به مولکول واکنش پذیرتر در واکنش با الکتروفیل‌ها، در حالی که انرژی LUMO کم‌تر مربوط به واکنش‌های مولکولی با هسته دوست‌ها است [۱۰]. در فاز گازی ترتیب واکنش‌پذیری ترکیبات محاسبه شده با الکتروفیل‌ها با توجه به مقادیر HOMO (اوراسیل > تیمین > سیتوزین) و ترتیب واکنش‌پذیری ترکیبات محاسبه شده با هسته دوست‌ها با توجه به مقادیر LUMO، به این ترتیب (سیتوزین > تیمین > اوراسیل) است.

مفهوم سختی در سال ۱۹۸۳ توسط پار و پیرسون [۱۱] اندازه‌گیری شد. سختی کل [۱۱] توسط $\eta = (I - A) / 2$ (پتانسیل یونیزاسیون و A، الکترون خواهی) و S (نرمی کل) [۱۲] توسط $S = 1 / 2\eta$ بدست می‌آید.

اختلاف انرژی بین HOMO و LUMO گاف انرژی نامیده می‌شود [۸]. گاف انرژی HOMO-LUMO توصیف‌کننده پایداری شیمیایی مولکولی است. مولکول‌های سخت گاف انرژی HOMO-LUMO بالا و مولکول‌های نرم گاف انرژی HOMO-LUMO پایینی دارند [۱۳].

جدول ۳ مقادیر انرژی اوربیتال‌های HOMO، LUMO، گاف انرژی، سختی کل و نرمی مربوط به ترکیبات تیمین، سیتوزین و اوراسیل را نشان می‌دهد. مطابق این جدول ۳ میزان گاف انرژی و سختی ترکیبات مطالعه شده با روش DFT/B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G به ترتیب (سیتوزین > تیمین > اوراسیل) است.

جرم مولکولی ترکیبات تیمین، سیتوزین و اوراسیل محاسبه شده در فاز گازی با مجموعه پایه 6-311G، ۱۲۶/۰۴۲۹۳، ۱۱۱/۰۴۳۲۶ و ۱۱۲/۰۲۷۲۸ (amu) است.

ممان دو قطبی توزیع بار مولکول را نشان می‌دهد و به عنوان یک بردار در سه بعد است. بنابراین، می‌تواند به عنوان توصیف‌گر جهت شرح حرکت باری در سراسر مولکول استفاده شود. جهت بردار ممان دو قطبی در مولکول بستگی به مراکز بارهای مثبت و منفی دارد [۸].

انرژی بهینه شده، ممان دو قطبی و قطبش‌پذیری تیمین، سیتوزین و اوراسیل در جدول ۲ آورده شده است. طبق محاسبات انجام شده ترتیب پایداری انرژی بهینه شده (سیتوزین > اوراسیل > تیمین)، ترتیب ممان دو قطبی به ترتیب (تیمین > اوراسیل > سیتوزین) و قطبش‌پذیری (اوراسیل > سیتوزین > تیمین) است.

جدول ۲- انرژی بهینه شده، ممان دو قطبی و قطبش‌پذیری ترکیبات تیمین، سیتوزین و اوراسیل با روش DFT/B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G

روش و مجموعه پایه	DFT/B3LYP/6-311G		
	اوراسیل	سیتوزین	تیمین
فاز گاز	-۴۱۴/۷۹۶۹۱	-۳۹۴/۸۹۵۲۰	-۴۵۴/۱۱۵۳۲
E(RB3LYP) (a.u.)			
ممان دو قطبی (Debye)	۴/۷۲۵۳	۸/۹۵۲۵	۴/۶۷۰۸
قطبش‌پذیری (a.u.)	۵۸/۰۷۱۰۹	۶۴/۷۵۴۵۰	۷۰/۴۵۶۲۳

- اوربیتال‌های مولکولی HOMO، LUMO، سختی کل و نرمی کل

بالاترین اوربیتال مولکولی پر شده (HOMO) نشان‌دهنده توانایی دادن الکترون و پایین‌ترین اوربیتال مولکولی خالی (LUMO) نشان‌دهنده توانایی پذیرفتن الکترون است [۹].

جدول ۳- مقادیر انرژی اوربیتال‌های HOMO، LUMO، گاف انرژی، سختی کل و نرمی مربوط به ترکیبات تیمین، سیتوزین و اوراسیل بر حسب واحد الکترون ولت

روش و مجموعه پایه	DFT/B3LYP/6-311G				
	HOMO (ev)	LUMO (ev)	گاف انرژی (ev)	$[\eta=(I-A)/2]$ (ev)	$[S=1/2\eta]$ (ev) ⁻¹
تیمین	-۶/۹۲۴۵۸	-۱/۵۳۱۱۵	۵/۳۹۳۴۳	۲/۶۹۶۷۲	۱۳۷/۲۸۲۱۸
سیتوزین	-۶/۱۸۸۵۳	-۱/۲۶۲۳۰	۴/۹۲۶۲۳	۲/۴۶۳۱۱	۱۵۰/۳۰۲۱۴
اوراسیل	-۷/۲۴۶۷۵	-۱/۶۸۰۵۳	۵/۵۶۶۲۲	۲/۷۸۳۱۱	۱۳۳/۰۲۰۶۳

- بار الکتریکی اتم‌ها

محاسبات بار الکتریکی اتمی مولیکن نقش مهمی به عنوان بار اتم‌ها در ممان دوقطبی، قطبش پذیری مولکولی، ساختار الکترونی و بسیاری از خواص مربوط به سیستم‌های مولکولی دارد [۱۴]. توزیع بار مولیکن ترکیبات محاسبه شده با استفاده از روش DFT/B3LYP در جدول ۴ آورده

شده است. همان‌طور که در جدول ۴ مشاهده می‌شود، در فاز گازی همه اتم‌های هیدروژن بار الکتریکی مثبت دارند. بیش‌ترین بار منفی تیمین، سیتوزین و اوراسیل به طور عمده در اتم N3 و بیش‌ترین بار مثبت به ترتیب در اتم C9، C7 و C5 قرار دارد.

جدول ۴- بار الکتریکی اتم‌ها مربوط به ترکیبات تیمین، سیتوزین و اوراسیل با روش DFT/B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G

روش و مجموعه پایه (DFT/B3LYP/6-311G)						
فاز گاز	تیمین		سیتوزین		اوراسیل	
	اتم	بار الکتریکی (e)	اتم	بار الکتریکی (e)	اتم	بار الکتریکی (e)
1	O	-0.58941	O	-0.60016	O	-0.60716
2	O	-0.61315	N	-0.60472	O	-0.57684
3	N	-0.62135	N	-0.76034	N	-0.62799
4	N	-0.59052	N	-0.53123	N	-0.59419
5	C	-0.14255	C	0.44439	C	0.77311
6	C	0.61524	C	-0.40428	C	0.60838
7	C	0.05645	C	0.73989	C	0.06967
8	C	-0.58375	C	0.11190	C	-0.34428
9	C	0.77119	H	0.40655	H	0.42749
10	H	0.21080	H	0.21739	H	0.42011
11	H	0.42729	H	0.19399	H	0.23803
12	H	0.41887	H	0.39721	H	0.21368
13	H	0.22075	H	0.38940		
14	H	0.22075				
15	H	0.19939				
بار کل		0.00000		0.00000		0.00000

- پتانسیل الکتریکی اتم‌ها

پتانسیل الکتریکی تیمین، سیتوزین و اوراسیل با استفاده از روش DFT/B3LYP در جدول ۵ آورده شده است. در فاز گازی، اتم O1 سیتوزین، اتم‌های O1 و O2 تیمین و اوراسیل بیش‌ترین پتانسیل الکتریکی را دارند.

جدول ۵- پتانسیل الکتریکی اتم‌ها مربوط به ترکیبات تیمین، سیتوزین و اوراسیل با روش DFT/B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G

روش و مجموعه پایه		DFT/B3LYP/6-311G					
شماره	فاز گاز	تیمین		سیتوزین		اوراسیل	
		اتم	پتانسیل الکتریکی (e)	اتم	پتانسیل الکتریکی (e)	اتم	پتانسیل الکتریکی (e)
1	O	-22.39100	O	-22.42052	O	-22.38325	
2	O	-22.38833	N	-18.32623	O	-22.39039	
3	N	-18.33003	N	-18.33049	N	-18.32813	
4	N	-18.31394	N	-18.41787	N	-18.30856	
5	C	-14.73593	C	-14.63837	C	-14.59887	
6	C	-14.64226	C	-14.76134	C	-14.63840	
7	C	-14.69033	C	-14.64487	C	-14.68023	
8	C	-14.76375	C	-14.72059	C	-14.74383	
9	C	-14.60375	H	-0.96963	H	-0.97609	
10	H	-1.04054	H	-1.07149	H	-0.95677	
11	H	-0.97819	H	-1.09148	H	-1.06550	
12	H	-0.96161	H	-0.96484	H	-1.03355	
13	H	-1.10043	H	-0.96074			
14	H	-1.10043					
15	H	-1.09540					

نتیجه گیری

ممان دو قطبی (تیمین > اوراسیل > سیتوزین) است. ترتیب واکنش پذیری ترکیبات محاسبه شده با الکتروفیل‌ها با توجه به مقادیر HOMO (اوراسیل > تیمین > سیتوزین) و ترتیب واکنش پذیری ترکیبات محاسبه شده با هسته دوست‌ها با توجه به مقادیر LUMO، به ترتیب (سیتوزین > تیمین > اوراسیل) است. بیش‌ترین بار منفی تیمین، سیتوزین و اوراسیل به طور عمده در اتم N3 و بیش‌ترین بار مثبت به ترتیب در اتم C9، C7 و C5 قرار دارد. اتم O1 سیتوزین، اتم‌های O1 و O2 تیمین و اوراسیل بیش‌ترین پتانسیل الکتریکی را دارند.

منابع

[۱] آلبرت ال لنینگر، الف، نلسون، د، کاکس، م، ترجمه محمدی، ر، ۱۳۸۹، اصول بیوشیمی لنینجر، ویرایش پنجم، جلد اول، ناشر آیتز.

در این تحقیق محاسبات مربوط به بهینه‌سازی شکل مولکولی، به دست آوردن انرژی مینیمم، جرم مولکولی، ممان دو قطبی، قطبش پذیری، بار الکتریکی اتم‌ها، پتانسیل الکتریکی اتم‌ها، E_{HOMO} ، E_{LUMO} ، گاف انرژی، سختی کل، نرمی در ترکیبات تیمین، سیتوزین و اوراسیل در فاز گازی انجام شده است. محاسبات با روش DFT/B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G انجام شده است. مطابق محاسبات، تغییرات میزان گاف انرژی و سختی ترکیبات در فاز گازی به ترتیب (سیتوزین > تیمین > اوراسیل)، قطبش پذیری (اوراسیل > سیتوزین > تیمین)،

- [2] Sarkar, A. R., Mandal, Sh., 2000, *Met Based Drugs*. 7(3) 157-164.
- [3] DAHER, G. C., HARRIS, B. E., DIASIO, R. B., 1990, *Pharmac. Ther.* 48,189-222.
- [4] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A. F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J. L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, Jr., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J. J., Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, M., Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V. G., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Dapprich, S., Daniels, A. D., Farkas, O., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., Fox, D. J., 2009, *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT.
- [5] Parr, R. G., Yang, W., 1989, *Density functional theory of atoms and molecules*. Oxford, New York.
- [6] Becke, A. D., *Chem. J.*, 1993, *Phys.* 98, 5648.
- [7] Lee, C., Yang, W., Parr, R. G., 1988, *Phys. Rev. B*. 37(2), 785.
- [8] Vinod, K. S., Periandy, S., Govindarajan, M., 2015, *Spectrochim. Acta. A*, 136, 808.
- [9] Sudha, S., Karabacak, M., Kurt, M., Cinar, M., Sundaraganesan, N., 2011, *Spectrochim. Acta A*, 84, 184.
- [10] Rauk, A., 2001, *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*, 2nd edn. John Wiley & Sons, New York, 34.
- [11] Parr, R. G., Pearson, R. G., *Am. J.*, 1983, *Chem. Soc.* 105, 7512.
- [12] Liu, G. H., Parr, R. G., *Am. J.*, 1995, *Chem. Soc.* 117 (1995) 3179.
- [13] Öztürk Kiraz, A., Çelik, Ö., Değirmenci, M. J., 2019, *Macromol. Sci. A*. 56(6), 597.
- [14] Carthigayan, K., Xavier, S., Periandy, S., 2015, *Spectrochim. Acta. A*, 142, 350.