



سال سوم، شماره ۱۱
تابستان ۱۳۹۱، صفحات ۴۵-۵۲

دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر
فصلنامه‌ی کاربرد شیمی در محیط زیست

محاسبات DFT روی ساختار مولکول متوتروکسات در برهم کنش با

یون‌های تالیم و پتاسیم

بهنام اسدزاده

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر، اهر، ایران
b.asadzadeh62@yahoo.com

سعیده ابراهیمی اصل

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر، اهر، ایران

چکیده

در این تحقیق از محاسبات Ab-Initio برای تعیین محل‌های فعال لیگاند استفاده شده است. با استفاده از نرم افزار گوسین ۰۹ محاسبات DFT روی داروی ضد سرطان متوتروکسات انجام شده است. بهینه سازی هندسی کامل و محاسبات تئوری کامل به وسیله روش و مجموعه پایه B3LYP/lan12dz و B3LYP/6-31G روی متوتروکسات انجام شده است. هم‌چنین نسبت بین همه پارامترها از قبیل اختلاف بین همه انرژی‌ها، پارامترهای هندسی، بار روی اتم‌ها، انرژی‌های HOMO و LUMO و ممان دوقطبی، نیز بدست آمده‌اند. HOMO روی گروه L-گلو تامات واقع شده، و انتقال LUMO HOMO دلالت بر انتقال چگالی الکترونی به 2,4-diaminopteridine از گروه L-گلو تامات دارد. علاوه بر این، این اوربیتال‌ها به میزان قابل توجهی در موقعیت خود برای MTX هم‌پوشانی دارند.

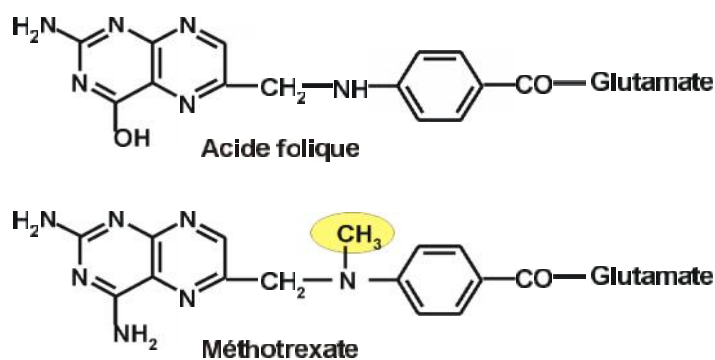
کلید واژه: گوسین ۰۹، تئوری تابع چگالی (DFT)، بهینه‌سازی، HOMO LUMO MTX.

مقدمه

ساخت DNA و RNA ضروری است. فولات برای ایفاء نقش خود به عنوان کوفاکتور باید به وسیله آنزیم DHFR به FH4 تبدیل شود. متوترکسات به آنزیم DHFR اتصال یافته و از تبدیل FH2 به FH4 جلوگیری می‌کند، در نتیجه، از ساخت پورین و پیریمیدین جلوگیری می‌شود. آنتی متابولیت‌ها در فاز S یا ساخت چرخه سلولی دخالت می‌کنند [۳]، [۵]، [۶]، [۷]، [۸].

خواص فیزیکی مثل ساختار هندسی، طول پیوندها، بار الکتریکی روی اتم‌ها، ممان دوقطبی از طریق محاسبات کوانتومی و ثابت پایداری و جایگاه‌های اتصال یون‌ها به حلقه برای برهم‌کنش‌های متوترکسات تعیین می‌گردد.

مولکول متوترکسات دارویی است که سرطان‌هایی با تومورهای از نوع تروفوبلاستیک کوریوکارسینوم، مول هیداتیدفرم، لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) لنفوم، پسوریازیس شدید، آرتریت روماتوئید شدید و مقاوم، درمان کمکی اُستئوسارکوم، بیماری قارچی نوع میکوزفونگوئید پیشرفته، لنفوسارکوم را درمان می‌کند. (شکل ۱-۱) مکانیسم اثر متوترکسات شبیه آنتی نئوپلاستیک فولیک اسید است که با اتصال به آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز (DHFR) از تبدیل دی‌هیدروفولات (FH2) به تراهِیدروفولات (FH4) جلوگیری می‌کند. فولات برای ساخت طبیعی پورین‌ها و پیریمیدین‌ها و در نتیجه



شکل (۱-۱): ساختار مولکول متوترکسات و اسید فولیک

برنامه‌ها و نرم‌افزارهای بکار گرفته شده در محاسبات

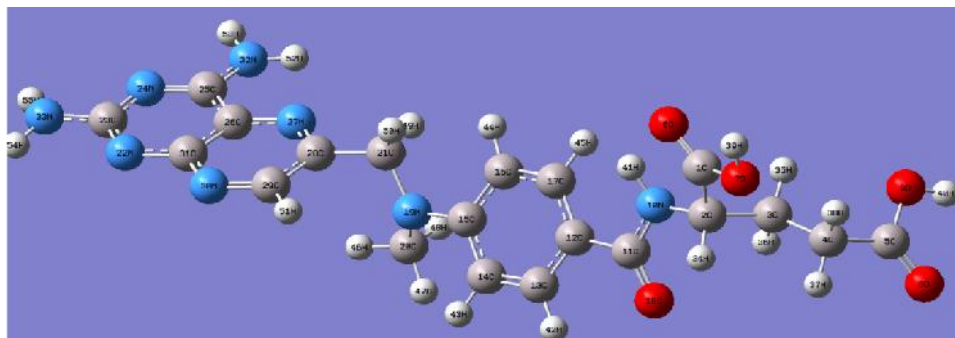
پیوندی می‌باشد. پارامترهای هندسی محاسبه شده در روش

B3LYP کاملاً قابل اطمینان هستند [۱]، [۲]، [۴]

۱-۱-۲ انواع دستورات مورد استفاده در برنامه**گوسین**

- 2-1-1-2 HF/STO-3G Fopt Freq
- 2-1-1-3 B3LYP/6-31G* Fopt Freq
- 2-1-1-4 BLYP/LANL2DZ Fopt Freq

محاسبات با استفاده از نرم افزارهای گوس ویو و گوسین ۰۹ انجام گرفت. روش‌های محاسباتی استفاده شده در این تحقیق روش‌های HF و B3LYP برای بهینه‌سازی می‌باشند. همچنین مجموعه پایه‌های STO-3G و ۳۱-۶ G* استفاده شده است. نتایج B3LYP دارای دقت کافی برای بیشتر کاربردها از قبیل مطالعات انرژی تفکیک پیوند، گرمای تشکیل و پارامترهای هندسی از قبیل طول پیوند و زوایای



شکل (۱-۲): ساختار ترسیمی متوترکسات توسط نرم افزار گوس ویو و مبنای شماره گذاری‌ها در این تحقیق

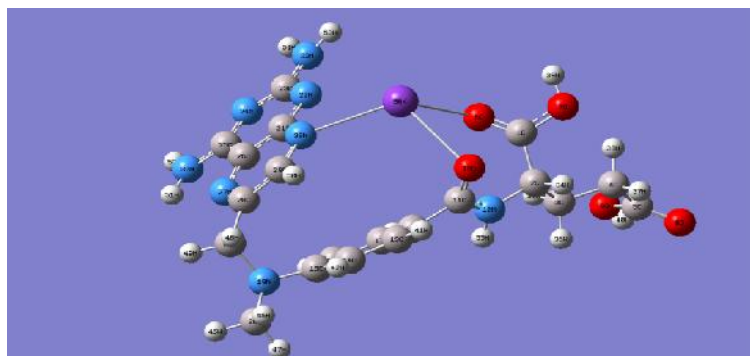
تفسیر یافته‌ها

۱-۳ بررسی محاسباتی ساختار برهم کنش

مولکول متوترکسات با فلزات پتاسیم و تالیم

برای ساختار متوترکسات و برهم کنش‌های آن با فلزات پتاسیم و تالیم در موقعیت‌های مختلف اتم‌های فعال از نظر الکترونی، انرژی درونی (E), آنتالپی (H), انرژی آزاد گیبس (G) و انرژی‌های کل (E_T) محاسبه شد.

محاسبات بر مبنای روش‌های HF و B3LYP برای ساختار مولکولی MTX، و مجموعه پایه 6-31G* برای حالت‌های برهم کنش MTX با پتاسیم و LANL2DZ برای برهم کنش با تالیم انجام گردید. آخرین و کامل‌ترین روش گزارش شده روش B3LYP می‌باشد.



شکل (۱-۳): ساختار بهینه شده برهم کنش یون پتاسیم با متوترکسات در موقعیت اتم نیتروژن شماره ۱۰ (10N)

با مجموعه پایه 6-31G* و روش B3LYP

جدول (۱-۳): اختلاف انرژی درونی E، اختلاف آنتالپی H، اختلاف انرژی آزاد گیبس G و اختلاف انرژی کل E_T در حالت‌های مختلف برهم کنش

پتاسیم با مولکول متوترکسات به روش B3LYP و مجموعه پایه 6-31G*

K= POTASIUМ	B3LYP/6-31G* (6-31G(d))			
	Et (Kcal/Mol)	E(Kcal/Mol)	H(Kcal/Mol)	G(Kcal/Mol)
33 _N	14.16	14.06	14.06	11.98
9 _O	4.84	4.84	4.84	3.39
10 _N	1.97	1.61	1.61	2.57
6 _O	1.97	1.61	1.61	2.57
8 _O	1.44	1.47	1.47	0.00
18 _O	1.44	1.47	1.47	0.00

جدول (۲-۳): اختلاف انرژی درونی E، اختلاف آنتالپی H، اختلاف انرژی آزاد گیبس G و اختلاف انرژی کل ET، در حالت‌های مختلف برهم

کنش تالیم با مولکول متوترکسات به روش B3LYP و مجموعه پایه lanl2dz

TL = Thallium	B3LYP/lanl2dz			
	Et (Kcal/Mol)	E(Kcal/Mol)	H(Kcal/Mol)	G(Kcal/Mol)
18 _O	12.06	11.96	11.96	15.67
6 _O	6.85	6.80	6.80	9.79
10 _N	6.85	6.80	6.80	5.51
33 _N	6.13	6.28	6.28	5.51
22 _N	6.13	6.28	6.28	4.84
9 _O	4.08	3.94	3.95	4.11

پترین انرژی یا پایدارترین حالت را گروه‌های اسید کربوکسیلیک و گروه آمیدی گلوتامات و دو موقعیت حلقه پتریدین که یکی هترواتم نیتروژن و دیگری گروه آمین می باشد، را نشان می‌دهند. (جدول ۳-۱) و (جدول ۳-۲) بنابراین مقایسه انرژی متوترکسات با انرژی برهم‌کنش متوترکسات با پتاسیم و تالیم نیز نشان می‌دهند که برهم‌کنش با دارا بودن انرژی کمتر، پایدار بوده و فرضیه ایجاد پیوند بین لیگاند و فلز به قطعیت می‌رسد. (جدول ۳-۴)

نتایج حاصل از محاسبات کوانتمی از نوع DFT با روش B3LYP و مجموعه پایه های lanl2dz و 6-31G* نشان می‌دهد که اختلاف انرژی درونی E، اختلاف آنتالپی H، اختلاف انرژی آزاد گیبس G و اختلاف انرژی کل ET در حالت‌های افزایشی پتاسیم به موقعیت‌های فعال از نظر الکترونی برهم‌کنش در حالتی که یون پتاسیم به اکسیژن شماره ۱۸ و یون تالیم به اکسیژن شماره ۹ متصل گردد، پایدارترین حالت را نشان می‌دهند. در این برهم‌کنش منفی

جدول (۳-۳): طول پیوند (R/Å) برهم‌کنش مولکول متوترکسات با یون فلزی پتاسیم و تالیم در موقعیت‌های زیر با مجموعه پایه 6-31G* lanl2dz

B3LYP/6-31G*: MTX			B3LYP/6-31G*: MTX-K			B3LYP/lanl2dz: MTX- TL		
طول پیوند (انگسترم)			طول پیوند (انگسترم)			طول پیوند (انگسترم)		
18°								
-	-	-	K	8O	2.589	TL	8O	2.633
-	-	-	K	18O	2.466	TL	18O	2.397
O8	C5	1.209	O8	C5	1.225	O8	C5	1.254
O18	C11	1.231	O18	C11	1.253	O18	C11	1.295
9°								
			K	8O	۲.۵۵۸	TL	O9	۲.۸۱۳
			K	O18	۲.۴۸۰	TL	O18	۲.۳۷۳
C11	O18	۱.۲۳۱	C11	O18	۱.۲۵۲	C11	O18	۱.۲۹۸
C5	O8	۱.۲۰۹	C5	O8	۱.۲۱۸	C5	O8	۱.۲۳۰
10 N								
			K	O6	۲.۷۲۳	TL	O6	۲.۶۹۲
			K	O18	۲.۷۸۶	TL	N10	۲.۸۳۸
			K	N30	۲.۸۱۹			
O6	C1	۱.۲۱۳	O6	C1	۱.۲۱۷	O6	C1	۱.۲۵۷
33 N								
			K	N30	۲.۷۳۴	TL	N30	۲.۶۸۴

				K	N22	۲.۷۵۵		TL	N22	۲.۷۰۷
N30	C29	۱.۳۱۷		N30	C29	۱.۳۲۶		N30	C29	۱.۳۴۵
N22	C23	۱.۳۳۲		N22	C23	۱.۳۴۷		N22	C23	۱.۳۶۷

در حقیقت این نیروی دافعه با کوچک شدن فاصله دو هسته اتم از هم، زیاد می‌شود، زیرا موقعی که در یک ستون از جدول تناوبی عدد اتمی اضافه می‌شود، الکترون‌های ظرفیتی در فاصله دورتری از هسته اتم مربوط قرار دارند، ولی از طرف دیگر با افزایش حجم اتم، قوه دافعه دو هسته شرکت کننده در پیوند اضافه می‌شود. با اضافه شدن حجم اتم طول این فاصله بیش تر می‌شود.

ثبات هر کدام از طول پیوندها قابل توجه بوده، و این موضوع مؤید آن است که خصوصیات یک پیوند به مقدار بسیار زیاد بستگی به ماهیت اتم‌های پیوند کننده دارد. با وجود این باید قبول کرد که بین دو اتم مشخص ممکن است پیوندهایی وجود داشته باشند، که در ترکیبات مختلف طول آن‌ها و انرژی‌شان کاملاً متفاوت باشد. رابطه بین طول پیوند و مرتبه پیوند بدین صورت است:

یگانه < دو گانه < سه گانه، یعنی با افزایش طول پیوند خصلت S بیشتر می‌شود. که این امر در حالت افزایش پتاسیم بیشتر شده، اما در حالت برهم کنش با تالیم باز هم افزایش پیدا کرده است.

طول پیوندهای برهم کنش متوتروکسات با پتاسیم و تالیم، با طول پیوندهای خود مولکول متوتروکسات مقایسه گردید. و نتایج زیر حاصل شد:

طول پیوند، مشخص کننده ماکزیمم پایداری و یا مینیمم انرژی برای یک جفت اتم است که در پیوند شرکت می‌کند. میزان کاهش و افزایش طول پیوند در موقعیت‌های مختلف متفاوت است. در حالت افزایش پتاسیم به موقعیت گروه‌های فعال طول پیوند افزایش می‌یابد و در حالت افزایش تالیوم طول پیوند بیشتر افزایش نشان می‌دهد.

موقعی که برهم کنش ایجاد می‌شود، مجموع انرژی برهم کنش نسبت به انرژی پتاسیم و مولکول متوتروکسات کاهش می‌یابد. و به حالت پایداری میل پیدا می‌کند. که این امر برای پتاسیم و تالیم در جدول جدول (۳-۴) در حالت افزایش به اکسیژن شماره ۶ نشان داده شده است.

جدول (۳-۴): مقایسه انرژی کل برهم کنش با انرژی خود مولکول، پتاسیم و تالیم

H _T	K	-376327	TL	-32257
	MTX	-997193	MTX	-997193
	MTX-K	-1373572	MTX-TL	-1029344

(۳-۵) پارامتر بهینه شده ساختار برهم کنش متوتروکسات با پتاسیم شامل بار روی اتم‌ها در موقعیت‌های مختلف اتصال به گروه‌های فعال الکترونی و ممان دو

قطبی با مجموعه پایه وروش: *B3LYP/6-31G

ردیف	MTX	K	بار روی پتاسیم در برهم کنش	بار اتم پذیرنده برهم کنش	Dipole M (Debye)
1	8 _o	-0.732	-0.871	1.038	20.46
2	18 _o	-0.860	-1.168	1.038	20.46
3	9 _o	-0.407	-0.414	1.046	19.28
5	19 _N	-	-	-	6.07
6	10 _N	-0.671	-0.589	0.876	5.03
7	6 _o	-0.739	-0.790	0.876	5.03

جدول (۳-۶): پارامتر بهینه شده ساختار برهم کنش متوترکسات با پتاسیم شامل بار روی اتم‌ها (مولیکن) در موقعیت‌های مختلف اتصال به گروه‌های فعال الکترونی و ممان دو قطبی با مجموعه پایه وروش: B3LYP/ lanl2dz

ردیف	TL	MTX	بار اتم پذیرنده برهم کنش	بار روی تالیوم دربرهم کنش	Dipole M (Debye)
1	33 _N	-0.463	-0.375	0.951	16.38
2	9 _O	-0.407	-0.127	0.786	11.39
3	8 _O	-0.732	-0.947	1.153	9.63
4	10 _N	-0.671	-0.796	1.014	9.10
5	6 _O	-0.739	-0.808	1.002	9.10
6	18 _O	-0.860	-0.525	0.780	8.16

الکتروپوزیتیوی برای حالات افزایشی اتمها در موقعیت‌های

مختلف هم برای تالیم و هم برای پتاسیم عمومیت دارد. ضمناً دو قطبی الکتریکی براساس منفی‌ترین مقدار رابطه عکس نشان می‌دهد. یعنی برای حالات پایدار از نظر انرژی کل، دو قطبی الکتریکی کمتری نشان می‌دهد. که به خاطر ساختار فضایی و کروی بودن حالات پایدار می‌باشد. مثلاً اکسیژن شماره ۶، ۸، ۹، ۱۸ و نیتروژن شماره ۱۰ که مینیمم انرژی و ماکزیمم پایداری را نشان می‌دهند، دو قطبی الکتریکی کم‌تری دارند.

در مجموع در هر دو حالت برهم کنش جریان الکترون‌ها از اتم‌های الکترونگاتیو کناری به سمت اتم‌های الکترون کشنده برهم کنش کننده جاری است. که در پتاسیم بار منفی تمامی اتم‌های برهم کنش کننده افزایش یافته، و باعث افزایش خصلت الکترونگاتیوی آن اتم‌ها می‌شود. اما در تالیم از مقدار بار منفی تمامی اتم‌های برهم کنش کننده کاسته شده، و خصلت الکترونگاتیوی آنها کاهش نشان می‌دهد. در عوض تمامی اتم‌های کناری این اتم‌های برهم کنش کننده تراکم ابر الکترونی را به سمت خود کشیده، و از خصلت الکتروپوزیتیویته آنها کاسته شده، و الکترونگاتیویته آنها افزایش می‌یابد. در واقع به علت افزایش حجم اتم تالیم و لایه‌های الکترونی آن دافعه الکترون- الکترون دو اتم برهم کنش کننده، تراکم ابر الکترونی ما بین دو اتم کناری قرار گرفته و این امر باعث

افزایش طول پیوند بین دو اتم می‌شود. و هر چه تفاوت الکترونگاتیوی بین دو اتم تشکیل دهنده یک پیوند کم‌تر باشد، طول پیوند حاصل بزرگتر خواهد بود. لازم به ذکر است که میزان جذب الکترون از اتم‌های الکترونگاتیو دور دست در حالت برهم کنش با تالیم به مراتب بیشتر از پتاسیم می‌باشد. و این روند تغییرات خصلت الکترونگاتیوی و

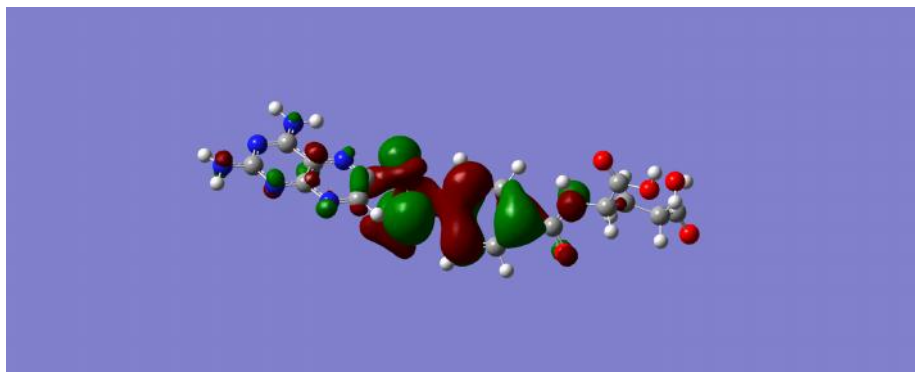
جدول (۷-۳) HOMO، LUMO و اختلاف آن‌ها (LUMO-HOMO) بر حسب کیلو کالری بر مول مولکول متوتروکسات در برهم کنش با پتاسیم و تالیم با مجموعه پایه و روش B3LYP/lan2dz و B3LYP/6-31G*

	TL: B3LYP/lan2dz			K: B3LYP/6-31G* (6-31G(d))		
	HOMO (Kcal/Mol)	LUMO (Kcal/Mol)	LUMO-HOMO (Kcal/Mol)	LUMO-HOMO (Kcal/Mol)	LUMO (Kcal/Mol)	HOMO (Kcal/Mol)
9 _o	-180.726	-105.621	-75.105	-84.675	-82.617	-167.292
8 _o	-181.153	-107.378	-73.775	-80.778	-86.068	-166.846
6 _o	-181.693	-110.145	-71.548	-86.833	-109.198	-196.031
10 _N	-181.693	-110.145	-71.548	-86.833	-109.198	-196.031
18 _o	-182.276	-114.180	-68.096	-80.778	-86.068	-166.846
30 _N	-191.055	-140.999	-50.056	-62.223	-117.230	-179.452
33 _N	-183.243	-134.963	-48.280	-62.242	-117.211	-179.452

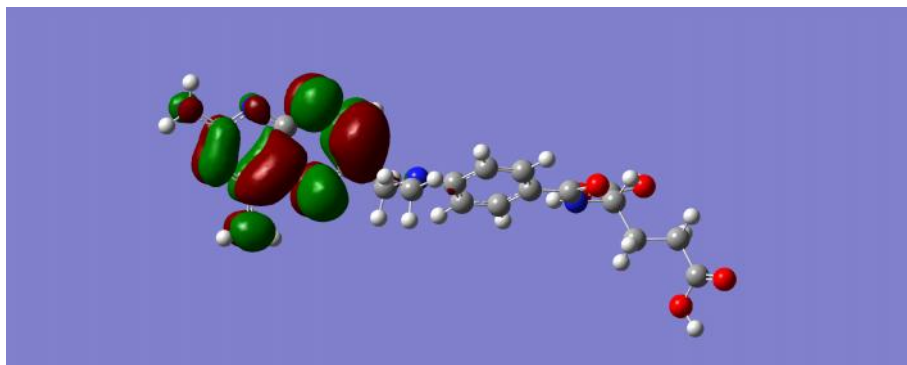
از گروه L-گلوتامات دارد. علاوه بر این، این اوربیتال‌ها به میزان قابل توجهی در موقعیت خود برای MTX، همپوشانی دارند..

$\Delta(LUMO-HOMO)$ برای هر دو یون فلزی در موقعیت-های افزایشی روی گروه‌های کربوکسیلیک اسید و گروه آمیدی بزرگ‌تر است، که این اختلاف $\Delta(LUMO-HOMO)$ با تغییر فلز از تالیم به پتاسیم افزایش پیدا می‌کند. اختلاف HOMO متوتروکسات با LUMO یون فلزی در برهم کنش خیلی کمتر می‌باشد و این امر نشان دهنده برقراری برهم کنش بین مولکول و یون فلزی می‌باشد و این تفاوت در برهم کنش برای پتاسیم (۷.۳) کمتر از تالیم (۳۹.۹) است که به مفهوم پیوند قوی در برهم کنش پتاسیم نسبت به تالیم می‌باشد

بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده (HOMO) و پایین-ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (LUMO) اوربیتال‌های اصلی و بخشی از ثبات شیمیایی هستند. HOMO، نشان دهنده توانایی برای اهدای الکترون، LUMO، به عنوان نشان دهنده توانایی پذیرنده الکترون هستند. و انرژی‌های HOMO و LUMO توسط روش B3LYP/6-31G(d) محاسبه شده‌اند. این جذب الکترونیکی مربوط به انتقال از حالت پایه به اولین حالت تحریک شده است. و عمدتاً توسط یک تحریک الکترون از بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده HOMO به پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (LUMO)، شرح داده می‌شود. HOMO، روی گروه L-گلوتامات واقع شده، و انتقال LUMO HOMO دلالت برانتقال چگالی الکترونی به 2,4-diaminopterin دارد.



شکل (-) : اوربیتال مولکولی هومو برای متوتروکسات



شکل (-) : اوربیتال مولکولی لومو برای متو تروکسات

HOMO energy (B3LYP) = -130.966 Kcal/mol
 LUMO energy (B3LYP) = -43.298Kcal/mol
 HOMO-LUMO energy gap (B3LYP) = -87.668Kcal/mol

۵- اختلاف HOMO متوترکسات با LUMO یون فلزی در برهم کنش خیلی کم تر می‌باشد و این امر نشان دهنده برقراری برهم کنش بین مولکول و یون فلزی می‌باشد.

[1] وصالی شریانی، ا.، ۱۳۸۶، آموزش برنامه گوسین و هاپیرکم با روش ساده، تهران: اندیشه سرا، چاپ اول، ص ۸۶.

[2] Abel, E.W.; 1973. *Comprehensive inorganic chemistry vol. 2*. Pergamon. Oxford. England.

[3] Johnston, A.; Gudjonsson, J.E.; Sigmundsdottir, H.; Runar, L.B.; Valdimarsson. H.; 2005. "The anti-inflammatory action of methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis. but by the suppression of activation and adhesion molecules". *Clinical Immunology* 114 (2): 154-63.

[4] McDonald, R.N.; (1989). *Tetrahedron* . 45. 3993.

[5] Meyer, Leo M.; Miller, Franklin R.; Rowen, Manuel, J.; Bock, George.; Rutzky, Julius.; 1950. "Treatment of Acute Leukemia with Amethopterin (4-amino. 10-methyl pteroyl glutamic acid)". *Acta Haematologica* 4 (3): 157-67.

[6] Mol, F.; Mol, B.W.; Ankum, W.M.; Van Der Veen, F.; Hajenius. P.J. 2008. "Current evidence on surgery. systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis". *Human Reproduction Update* 14 (4): 309-19.

[7] Rajagopalan, P.T; Ravi, Z.Z.; McCourt, L.; Dwyer, M.; Benkovic, S.J.; Hammes, G.G.; 2002. "Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: Ensemble and single-molecule kinetics". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (21): 13481-6.

[8] Scheinfeld, N.; 2006. "Three cases of toxic skin eruptions associated with methotrexate and a compilation of methotrexate-induced skin eruptions". *Dermatology online journal* 12 (7): 15.

نتایج

۱- برای ساختار متوتروکسات و برهم کنش های آن با فلزات پتاسیم و تالیم در موقعیت های مختلف اتم های فعال از نظر الکترونی، انرژی درونی (E)، آنتالپی (H)، انرژی آزاد گیبس (G)، انرژی های کل (E_T) و همچنین اختلاف انرژی درونی E ، اختلاف آنتالپی H ، اختلاف انرژی آزاد گیبس G و اختلاف انرژی کل E_T ، محاسبه شد.

۲- انرژی کل در برهم کنش یون فلزی پتاسیم به مولکول متوتروکسات، منفی ترین انرژی یا پایدارترین حالت در موقعیت های گروه آمیدی و کربوکسیلیک اسیدهای گلوتامات به دست آمد.

۳- مقایسه انرژی لیگاند متوتروکسات با انرژی برهم کنش متوتروکسات پتاسیم و تالیوم نیز نشان می‌دهند که برهم کنش با دارا بودن انرژی کمتر، پایدار بوده، و فرضیه ایجاد پیوند، بین لیگاند و فلز به قطعیت می‌رسد.

۴- طول پیوند (R/Å) بین تمام اتم های سازنده مولکول متوتروکسات پس از بهینه سازی از نوع محاسباتی DFT توسط نرم افزار گوسین ۰۹، محاسبه، و با طول پیوند در حالت برهم کنش پتاسیم و تالیوم با مولکول متوتروکسات، در موقعیت های مختلف فعال پس از بهینه سازی مقایسه شد.