



مطالعه نظری هسته دوستی کلی و موضعی هترواتم‌ها در بازهای آسیب دیده DNA

علی ابراهیمی، حجت ثمره دلارامی، فاطمه کاظمی

دانشگاه سیستان و بلوچستان، دانشکده علوم پایه، گروه شیمی، زاهدان، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۵/۰۷/۱۱، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۵/۰۹/۱۹، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۵/۰۹/۲۷

چکیده

مقادیر هسته دوستی کلی و موضعی بازها و جفت بازهای آسیب دیده DNA، به منظور پیش‌بینی و مقایسه‌ی فعالیت آن‌ها، با استفاده از محاسبات کوانتوم مکانیکی در سطح B3LYP/6-311++G(d,p) محاسبه شده است. بدین منظور، از مقادیر توابع فوکوئی و چگالی الکترونی محاسبه شده در نقطه بحرانی پیوند توسط تحلیل اتم‌ها در مولکول‌ها (AIM) استفاده شده است. تحلیل AIM بر روی توابع موج به دست آمده در سطح نظری B3LYP/6-311++G(d,p) انجام شده است. به طور کلی، تشکیل پیوند هیدروژنی هنگام جفت شدن بازها باعث کاهش میزان هسته دوستی شده است. مقادیر پروتون افینیتی، بازیسته و پتانسیل الکترواستاتیک مولکولی نیز در سطح مذکور محاسبه شده است، که در بسیاری از موارد روند تغییرات پروتون افینیتی، بازیسته و پتانسیل الکترواستاتیک همسو با یکدیگر هستند.

واژه‌های کلیدی: ۱- متیل آدنین، ۳- متیل آدنین، ۷- متیل آدنین، ۳- متیل گوانین، ۲- متیل گوانین، ۸- اکسو گوانین، سیتوزین، تیمین، نظریه تابعی چگال، هسته دوستی.

۱. مقدمه

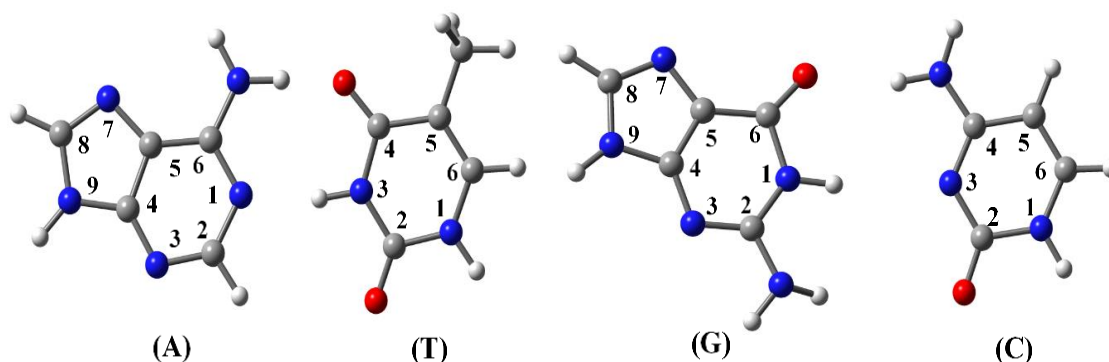
در طول دوره تکامل، دزوکسی ریبو نوکلئیک اسید (DNA) به عنوان مولکول ایده آل برای برنامه نویسی و ذخیره سازی ژنتیکی موجودات زنده انتخاب شد. یک دلیل اصلی برای انتخاب DNA به عنوان منبع نگهداری این اطلاعات مهم، ثبات ذاتی پیوندهای شیمیایی آن است که به طور قابل ملاحظه‌ای در برابر تهاجم توسط عوامل شیمیایی خارجی و حلال مقاوم هستند. با وجود مقاوم بودن پیوندهای شیمیایی در ساختار DNA در مقابل تهاجم‌های شیمیایی حلال و عوامل خارجی، احتمال آسیب رسیدن به بازهای

*عهده دار مکاتبات: علی ابراهیمی

نشانی: زاهدان - دانشگاه سیستان و بلوچستان - دانشکده علوم پایه - گروه شیمی

تلفن: ۰۵۴۳۳۴۴۶۵۶۵ پست الکترونیک: E-mail: ebrahimi@chem.usb.ac.ir

DNA در محیط سلول وجود دارد. واحدهای ساختاری DNA نوکلئوتیدها هستند که شامل نوکلئوزید و گروه‌های فسفات متصل به آنها هستند. نوکلئوزیدها از یک حلقه‌ی قند (ریبوز یا دزوکسی ریبوز) و یکی از چهار نوکلئوباز آدنین (A)، گوانین (G)، سیتوزین (C) و تیمین (T) (شکل ۱) تشکیل شده‌اند که به وسیله‌ی پیوندی به نام پیوند N-گلیکوزیدی به یکدیگر متصل هستند. دو نوکلئوباز آدنین و گوانین از بازهای پورینی و دو نوکلئوباز سیتوزین و تیمین از بازهای پیریمیدینی می‌باشند [۱].



شکل ۱. بازهای موجود در DNA

جفت شدن دقیق این بازها طبق قانون «واتسون-کریک» [۲] فقط به صورت G-C و همچنین A-T صورت می‌گیرد، که به دلیل وجود گروه‌های شیمیایی روی بازهای A، T، C، G و ویژگی‌های پیوندهای هیدروژنی است و ایجاد پیوند بین G-T و A-C ممکن نیست. پیوندهای هیدروژنی بین آدنین از یک رشته با باز تیمین رشته مقابل و باز گوانین یک رشته با سیتوزین رشته مقابل بوجود می‌آیند.

موقعیت‌های ۲، ۴ و ۶ در بازهای پیریمیدینی و موقعیت‌های ۲، ۶ و ۸ در بازهای پورینی کمبود الکترون دارند و دارای ویژگی الکترون دوستی هستند. همچنین اتم‌های اکسیژن و نیتروژن موجود در ساختار این بازها دارای جفت الکترون غیر پیوندی هستند که می‌توانند این جفت الکترون را در اختیار معرف‌های الکترون دوست قرار دهند.

دو راه برای ایجاد آسیب در DNA وجود دارد: ۱- برون‌زاد که ناشی از اشعه فرابنفش خورشید، تابش‌های یونیزه کننده پرنانرژی، تجزیه آبی و آسیب‌های گرمایی، برخی از توکسین‌های گیاهی، ترکیبات شیمیایی جهش‌زا مانند ترکیبات آروماتیک، شیمی‌درمانی سرطان‌ها و عکسبرداری‌های پزشکی و ویروس‌هاست، و ۲- درون‌زاد که شامل اکسیدشدن بازها، آلکیله شدن بازها مانند متیله شدن، هیدرولیز بازها مانند از دست دادن آمین‌ها، جفت نشدن درست بازها که می‌تواند از اشکالات همانندسازی باشد، و تغییر شکل یا بزرگ‌شدگی بازها. هر کدام از این آسیب‌های DNA می‌توانند باعث ایجاد جهش شوند که صفات زیستی بعضی از افراد یک گونه را تغییر می‌دهد.

در این تحقیق، با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی، هسته دوستی موضعی هترواتم‌ها در بازها و جفت بازهای آسیب دیده DNA توسط دو روش استفاده از توابع فوکوئی [۳-۴-۵] و نقطه بحرانی پیوند B...HX [۶-۷] مطالعه شده است تا تغییر فعالیت این جایگاه‌های هسته دوست پس از جفت شدن بازها و آسیب دیدن مشخص شود. همچنین پروتون افینیتی هترواتم‌ها و پتانسیل الکترواستاتیک مربوط به نقاط نزدیک جفت الکترون ناپیوندی آن‌ها در این ترکیب‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است [۸].

۲. روش های محاسباتی

همه محاسبات کوانتوم مکانیکی به کمک نرم افزار Gaussian 09 [۹] در سطح B3LYP/6-311++G(d,p) [۱۰] انجام شده است. جمعیت الکترون روی هر اتم با استفاده از محاسبات تحلیل جمعیت طبیعی (NPA) و بسته نرم‌افزاری NBO 3.0 [۱۱] موجود در مجموعه نرم‌افزاری Gaussian 09 در سطح مذکور انجام شده است.

هسته دوستی موضعی (N_k^-) با استفاده از تابع فوکوئی، که یکی از مهم‌ترین توصیف‌گرهای فعالیت موضعی است [۱۲]، و هسته دوستی کلی مولکول به دست می‌آید (معادله ۱)، که بدین منظور از تابع فوکوئی برای حمله الکتروفیلی (معادله ۲) استفاده شده است.

$$N_k^- = N * f_k^- \quad (1)$$

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N - 1) \quad (2)$$

به منظور محاسبه f_k^- از جمعیت‌های الکترونی روی هر اتم توسط دو روش تحلیل جمعیت مولیکن (MPA) و تحلیل جمعیت طبیعی (NPA) استفاده شده است. در این کار، برای محاسبه هسته دوستی کلی مولکول‌ها از چهار روش زیر استفاده شده است (معادلات ۳ تا ۷) [۱۳].

$$N = E_{HOMO} - E_{HOMO(TCE)} \quad (ev) \quad (3)$$

$$N = \frac{1}{\omega} ; \omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (4)$$

$$N = \frac{10}{\omega^-} ; \omega^- = \frac{I^2}{2(I-A)} \quad (5)$$

$$N = \frac{10}{\omega^-} ; \omega^- = \frac{(3I+A)^2}{16(I-A)} \quad (6)$$

$$\eta = (I - A) \approx E_{LUMO} - E_{HOMO} , \mu = -\frac{(I+A)}{2} \approx \frac{(E_{HOMO}+E_{LUMO})}{2} \quad (7)$$

که در اینجا، ω شاخص الکترون دوستی گلوبال، μ پتانسیل شیمیایی الکترونی [۱۴]، η سختی شیمیایی، I انرژی یونش عمودی (تغییر انرژی وقتی که یک الکترون از سیستم حذف می‌شود) و A الکترون خواهی (تغییر انرژی، در نتیجه اضافه کردن یک الکترون به سیستم) است.

پروتون افینیتی و بازیسته‌ی یک ترکیب در فاز گازی در دمای ۲۹۸/۱۵ کلوین، به ترتیب به عنوان تغییرات آنتالپی و انرژی آزاد گیبس طی پروتونه شدن آن تعریف می‌شوند.

$$PA = \Delta H_g^0(A) + \Delta H_g^0(H^+) - \Delta H_g^0(AH^+) \quad (۸)$$

$$GB = \Delta G_g^0(A) + \Delta G_g^0(H^+) - \Delta G_g^0(AH^+) \quad (۹)$$

که مقادیر آنتالپی و انرژی آزاد گیبس پروتون در فاز گازی به ترتیب برابر با ۱/۴۸ و ۶/۲۸ کیلوکالری بر مول است [۱۵]. از ساختارهای بهینه شده در سطح B3LYP/6-311++G(d,p) برای تهیه فایل‌های تابع موج استفاده شده که به عنوان ورودی نرم افزار AIM2000 [۱۶] استفاده شده است. محاسبات اتم در مولکول (AIM) به منظور تعیین چگالی الکترونی نقطه بحرانی پیوند B...HF و سپس تخمین هسته دوستی آن جایگاه اتمی توسط معادله زیر انجام شده است.

$$P = cN_B E_{HX} \quad (۱۰)$$

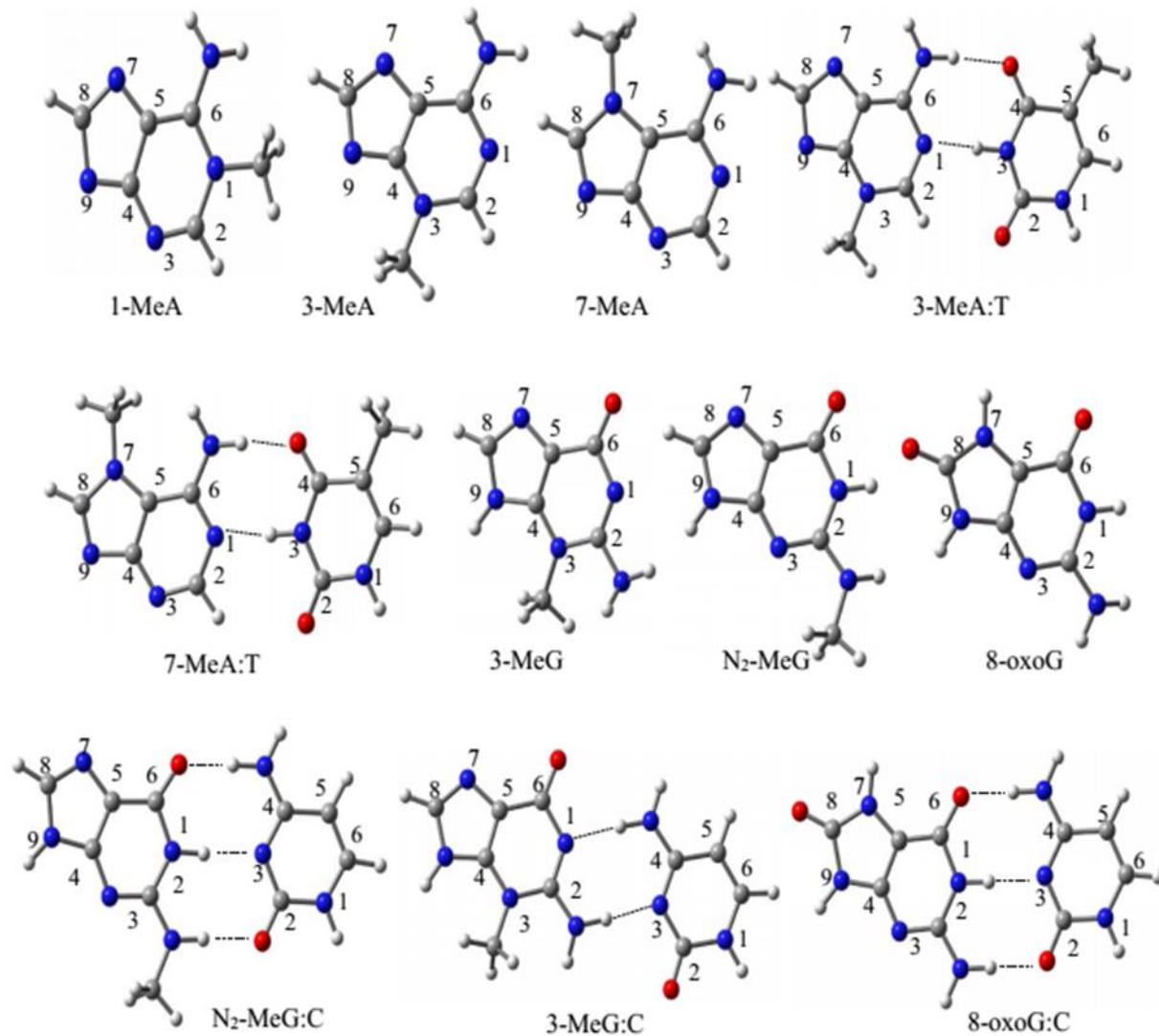
که در اینجا، P یک خاصیت نقطه بحرانی پیوند $(\rho, \nabla \rho^2)$ و G و c یک ثابت تناسب، N هسته دوستی و E الکترون دوستی مونومرهای منفرد B (باز لوئیس) و HX (هیدروژن-هالید) در کمپلکس دارای پیوند هیدروژنی B...HX هستند. فایل‌های لازم برای محاسبه‌ی پتانسیل الکترواستاتیک (MEP) نیز با کمک نرم افزار Gaussian 09 در سطح نظری ذکر شده بدست آمده است. برای مشاهده‌ی MEP از برنامه Gaussview 5.0 استفاده شده است. منفی‌ترین نقاط MEP (V_{min}) نیز از داده‌های پتانسیل الکترواستاتیک برای نواحی نزدیک به جفت الکترون اتم نیتروژن و اکسیژن موجود در بازها و جفت بازهای DNA بدست آمده است.

۳. نتایج و بحث

ساختار بهینه‌شده بازها و جفت‌بازهای آسیب دیده DNA شامل ۱-متیل آدنین (1-MeA)، ۳-متیل آدنین (3-MeA)، ۷-متیل آدنین (7-MeA)، ۳-متیل گوانین (3-MeG)، N۲-متیل گوانین (N2-MeG)، ۸-اکسو گوانین (8-oxoG)، ۳-متیل آدنین-تیمین (3-MeA:T)، ۷-متیل آدنین-تیمین (7-MeA:T)، N۲-متیل گوانین-سیتوزین (N2-MeG:C)، ۳-متیل گوانین-سیتوزین (3-MeG:C)، ۸-اکسو گوانین-سیتوزین (8-oxoG:C) در شکل (۲) نشان داده شده است.

۳-۱. تخمین هسته دوستی با استفاده از توابع فوکوئی

مقادیر E_{HOMO} ، E_{LUMO} و هسته دوستی کل به دست آمده با استفاده از معادلات (۳) تا (۷) برای بازها و جفت بازهای آسیب دیده DNA در جدول ۱ درج شده است. رابطه معکوس بین شکاف HOMO-LUMO و مقدار هسته دوستی کل تقریباً وجود دارد، به ویژه هنگامی که بازها و جفت بازهای هم خانواده را جداگانه بررسی می کنیم.



شکل ۲. ساختار بینه بازها و جفت بازهای آسیب دیده DNA

۳-۲. تخمین هسته دوستی موضعی با استفاده از توابع فوکوئی

مقادیر هسته دوستی موضعی (N_k) برخی از جایگاه‌های اتمی در بازها و جفت بازهای آسیب دیده DNA با استفاده از معادلات (۱) و (۲) محاسبه شده است. مقادیر محاسبه شده توابع فوکوئی و N_k برای بازها و جفت بازها در جداول ۲ و ۳ درج شده است (با توجه به تخمین N از چهار معادله، چهار مقدار برای N_k گزارش شده است).

جدول ۱. مقادیر انرژی HOMO، LUMO و مقادیر هسته دوستی کلی بدست آمده با استفاده از معادلات (۳) تا (۷) برای بازها و جفت بازهای آسیب دیده DNA (بر حسب eV)

	-E _{HOMO}	-E _{LUMO}	E _L -E _H	N(I)	N(II)	N(III)	N(IV)
1-MeA	6.313	1.325	4.988	3.176	0.684	2.503	1.944
3-MeA	6.187	1.487	4.700	3.302	0.638	2.456	1.871
7-MeA	6.521	1.181	5.340	2.968	0.720	2.512	1.986
N ₂ -MeG	5.966	0.785	5.181	3.522	0.909	2.911	2.375
3-MeG	6.252	1.189	5.063	3.237	0.731	2.591	2.036
8-oxoG	5.898	1.158	4.740	3.591	0.762	2.725	2.134
3-MeA:T	6.029	1.661	4.368	3.459	0.591	2.403	1.792
7-MeA:T	6.272	1.507	4.766	3.216	0.630	2.422	1.846
N ₂ -MeG:C	5.406	1.675	3.730	4.083	0.595	2.553	1.864
3-MeG:C	6.145	1.220	4.925	3.344	0.726	2.609	2.040
8-oxoG:C	5.382	1.858	3.524	4.106	0.538	2.433	1.739

مطابق جدول ۲، ترتیب هسته دوستی هترو اتم‌ها در باز 1-MeA به صورت $N1 > N3 > N9 > N7$ است. اما در روش MPA مقدار f_k برای $N1$ منفی به دست آمده است و شاید روش NPA برای تخمین هسته دوستی هترو اتم‌های این باز مناسب‌تر است. قرار گرفتن گروه متیل روی $N1(A)$ باعث کاهش هسته دوستی این جایگاه اتمی شده است و از آنجا که این اتم جفت الکترون آزاد خود را در اختیار گروه متیل قرار می‌دهد، این نتیجه قابل پیش‌بینی است. افزایش هسته دوستی $N7$ را می‌توان به اثر القایی الکترون دهنده‌گی گروه متیل نسبت داد و افزایش این خاصیت برای $N9$ در مقایسه با باز معمولی آدنین [۱۷] را نیز به وجود جفت الکترون آزاد روی این اتم در باز آسیب دیده ربط داد.

در باز آسیب دیده 3-MeA روند مقدار هسته دوستی هترو اتم‌ها به صورت $N3 > N9 > N1 > N7$ است. $N3$ در اثر متیله شدن، جفت الکترون آزاد خود را در اختیار گروه متیل قرار داده و دچار کاهش قابل توجه هسته دوستی در مقایسه با آن در A شده است. دلیل افزایش هسته دوستی $N9$ مشابه با مورد 1-MeA است. هسته دوستی نیتروژن $N1$ و $N7$ پس از متیله شدن در مقایسه با A به ترتیب کاهش و افزایش یافته است.

مطابق جدول ۲، ترتیب هسته دوستی هترو اتم‌ها در باز 7-MeA با روش NPA به صورت $N1 > N9 > N7 > N3$ و با روش MPA به صورت $N7 > N1 > N9 > N3$ است. می‌توان گفت که نتیجه به دست آمده از روش MPA منطقی‌تر است زیرا جفت الکترون آزاد روی $N7$ در پیوند با گروه متیل شرکت کرده و هسته دوستی آن باید کمترین مقدار را داشته باشد.

هر دو روش NPA و MPA ترتیب هسته دوستی هترو اتم‌ها در باز N_2 -MeG را به صورت $N1 > N7 > N3 > O6$ پیش‌بینی کرده‌اند، که با توجه به عدم وجود جفت الکترون آزاد روی $N1$ و وجود ۲ زوج ناپیوندی روی $O6$ ، کمترین و بیشترین مقدار هسته دوستی برای این موقعیت‌ها منطقی به نظر می‌رسد.

ترتیب بدست آمده برای هسته دوستی هترو اتم‌ها در 3-MeG با استفاده از روش NPA به صورت $O6 > N3 > N1 > N7$ و با استفاده از روش MPA به صورت $O6 > N1 > N7 > N3$ است، که با توجه به عدم وجود جفت الکترون آزاد روی N3 در اثر متیله شدن انتظار می‌رود این موقعیت کمترین مقدار هسته دوستی را داشته باشد. N1 در این باز در مقایسه با آن در باز G درای جفت الکترون آزاد بوده و بنابراین هسته دوستی آن افزایش می‌یابد.

جدول ۲. مقادیر تابع فوکونئی (f_k) و هسته دوستی موضعی (بر حسب eV) مربوط به جایگاه‌های اتمی در بازهای آسیب دیده DNA با استفاده از دو روش MPA و NPA

	f_k	Nk(I)	Nk(II)	Nk(III)	Nk(IV)
N1(1-MeA)	0.008(-0.001)	0.026(-0.004)	0.006(-0.001)	0.021(-0.003)	0.016(-0.002)
N3(1-MeA)	0.028(0.080)	0.090(0.254)	0.019(0.055)	0.071(0.200)	0.055(0.155)
N7(1-MeA)	0.172(0.167)	0.547(0.531)	0.118(0.114)	0.431(0.418)	0.335(0.325)
N9(1-MeA)	0.057(0.093)	0.181(0.294)	0.039(0.063)	0.143(0.232)	0.111(0.180)
N1(3-MeA)	0.042(0.072)	0.137(0.238)	0.027(0.046)	0.102(0.177)	0.078(0.135)
N3(3-MeA)	0.028(0.011)	0.093(0.037)	0.018(0.007)	0.069(0.028)	0.053(0.021)
N7(3-MeA)	0.108(0.131)	0.358(0.432)	0.069(0.084)	0.266(0.321)	0.203(0.245)
N9(3-MeA)	0.047(0.090)	0.156(0.297)	0.030(0.057)	0.116(0.221)	0.088(0.168)
N1(7-MeA)	0.060(0.089)	0.177(0.265)	0.043(0.064)	0.150(0.224)	0.118(0.177)
N3(7-MeA)	0.143(0.150)	0.423(0.444)	0.103(0.108)	0.358(0.376)	0.283(0.297)
N7(7-MeA)	0.094(0.054)	0.278(0.162)	0.067(0.039)	0.235(0.137)	0.186(0.108)
N9(7-MeA)	0.086(0.090)	0.255(0.266)	0.062(0.065)	0.216(0.225)	0.171(0.178)
O6(N ₂ -MeG)	0.153(0.148)	0.541(0.521)	0.140(0.135)	0.447(0.431)	0.364(0.351)
N3(N ₂ -MeG)	0.137(0.132)	0.484(0.464)	0.125(0.120)	0.400(0.383)	0.326(0.313)
N7(N ₂ -MeG)	0.047(0.090)	0.167(0.316)	0.043(0.082)	0.138(0.261)	0.112(0.213)
O6(3-MeG)	0.209(0.193)	0.675(0.625)	0.153(0.141)	0.541(0.500)	0.425(0.393)
N1(3-MeG)	0.086(0.098)	0.277(0.316)	0.063(0.071)	0.222(0.253)	0.174(0.199)
N7(3-MeG)	0.034(0.081)	0.109(0.262)	0.025(0.059)	0.088(0.210)	0.069(0.165)
N3(3-MeG)	0.124(0.069)	0.402(0.223)	0.091(0.050)	0.321(0.179)	0.253(0.141)
N3(8-oxoG)	0.074(0.100)	0.266(0.360)	0.056(0.076)	0.202(0.273)	0.158(0.214)
O6(8-oxoG)	0.164(0.159)	0.588(0.572)	0.125(0.121)	0.446(0.434)	0.349(0.340)
O8(8-oxoG)	0.177(0.174)	0.634(0.626)	0.135(0.133)	0.482(0.475)	0.377(0.372)

در 8-oxoG ترتیب بدست آمده برای هسته دوستی هترواتم‌ها با هر دو روش NPA و MPA به صورت $O8 > O6 > N3$ است که به دلیل وجود جفت الکترون ناپیوندی روی O6 و O8 مطابق انتظار است.

در ادامه بحث، تغییر هسته دوستی هترواتم‌های بازهای آسیب دیده پس از جفت شدن مورد بررسی قرار گرفته است؛ داده‌های مربوطه در جدول ۳ درج شده است. ترتیب هسته دوستی هترواتم‌های باز 3-MeA و T پس از تشکیل جفت باز 3-MeA:T به ترتیب بصورت $O2 > O4$ و $N7 > N9 > N1 > N3$ است. مشابه با 3-MeA، موقعیت N3 کم‌ترین مقدار هسته دوستی و N7 و N9 دارای بیشترین مقدار هسته دوستی هستند.

جدول ۳. مقادیر تابع فوکوئی (f_k) و هسته دوستی موضعی (بر حسب eV) مربوط به جایگاه‌های اتمی در جفت بازهای آسیب دیده DNA با استفاده از دو روش NPA و MPA

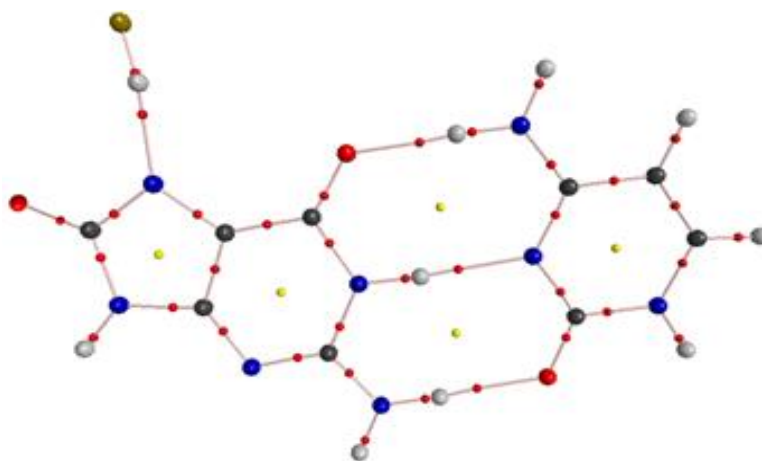
	fk-	Nk(I)	Nk(II)	Nk(III)	Nk(IV)
N1(3-MeA:T)	0.019(0.054)	0.066(0.185)	0.011(0.032)	0.046(0.129)	0.034(0.096)
N3(3-MeA:T)	0.017(0.001)	0.058(0.004)	0.010(0.001)	0.040(0.003)	0.030(0.002)
N7(3-MeA:T)	0.084(0.099)	0.289(0.341)	0.049(0.058)	0.201(0.237)	0.150(0.177)
N9(3-MeA:T)	0.040(0.079)	0.139(0.272)	0.024(0.046)	0.097(0.189)	0.072(0.141)
O2(T:3-MeA)	0.030(0.028)	0.103(0.097)	0.018(0.016)	0.072(0.067)	0.053(0.050)
O4(T:3-MeA)	0.011(0.014)	0.037(0.047)	0.006(0.008)	0.025(0.033)	0.019(0.024)
N1(7-MeA:T)	0.035(0.049)	0.113(0.159)	0.022(0.031)	0.085(0.119)	0.065(0.091)
N3(7-MeA:T)	0.104(0.110)	0.336(0.355)	0.066(0.070)	0.253(0.267)	0.193(0.204)
N7(7-MeA:T)	0.049(0.032)	0.159(0.103)	0.031(0.020)	0.120(0.078)	0.091(0.059)
N9(7-MeA:T)	0.055(0.062)	0.176(0.199)	0.035(0.039)	0.133(0.150)	0.101(0.114)
O2(T:7-MeA)	0.050(0.048)	0.162(0.154)	0.032(0.030)	0.122(0.116)	0.093(0.088)
O4(T:7-MeA)	0.026(0.028)	0.082(0.091)	0.016(0.018)	0.062(0.069)	0.047(0.053)
N3(N2-MeG:C)	0.152(0.135)	0.619(0.551)	0.090(0.080)	0.387(0.345)	0.283(0.252)
O6(N2-MeG:C)	0.126(0.117)	0.514(0.477)	0.075(0.070)	0.321(0.298)	0.234(0.218)
N7(N2-MeG:C)	0.042(0.083)	0.173(0.340)	0.025(0.050)	0.108(0.212)	0.079(0.155)
O2(C:N2-MeG)	-0.011(0.000)	-0.046(0.001)	-0.007(0.000)	-0.029(0.001)	-0.021(0.000)
N3(C:N2-MeG)	-0.024(-0.031)	-0.098(-0.128)	-0.014(-0.019)	-0.061(-0.080)	-0.045(-0.058)
O6(3-MeG:C)	0.121(0.114)	0.404(0.381)	0.088(0.083)	0.315(0.297)	0.246(0.232)
N7(3-MeG:C)	0.026(0.060)	0.086(0.202)	0.019(0.044)	0.067(0.157)	0.052(0.123)
O2(C:3-MeG)	0.095(0.086)	0.316(0.289)	0.069(0.063)	0.247(0.225)	0.193(0.176)
N3(8-oxoG:C)	0.074(0.107)	0.302(0.438)	0.040(0.057)	0.179(0.260)	0.128(0.186)
N7(8-oxoG:C)	-0.199(0.075)	-0.817(0.308)	-0.107(0.040)	-0.484(0.183)	-0.346(0.131)
O8(C:8-oxoG)	0.155(0.156)	0.636(0.642)	0.083(0.084)	0.377(0.380)	0.269(0.272)

در جفت باز 7-MeA:T ترتیب هسته دوستی بدست آمده برای هترو اتم‌های 7-MeA با روش NPA به صورت $N3 > N9 > N7 > N1$ و با روش MPA به صورت $N3 > N9 > N1 > N7$ است. مشابه با مورد 7-MeA، N7 کمترین مقدار هسته دوستی را دارد و N1 که در پیوند هیدروژنی شرکت می‌کند نیز دچار کاهش این کمیت شده است. مطابق انتظار، هسته دوستی O2(T) بیشتر از O4(T) است. هسته دوستی N3 در N2-MeG پس از جفت شدن با باز T افزایش یافته و هسته دوستی O6 و N7 اندکی کاهش یافته است. بعد از تشکیل جفت باز، O6 در گیر پیوند هیدروژنی می‌شود و بدیهی است که هسته دوستی آن کاهش می‌یابد. موقعیت‌های O2(C) و N3(C) نیز در تشکیل پیوند هیدروژنی با N2-MeG شرکت می‌کنند، بنابراین هسته دوستی آن‌ها نیز کاهش می‌یابد. در جفت باز 3-MeG:C، اتم‌های O6(C) و O2(C) در تشکیل پیوند هیدروژنی شرکت نمی‌کنند (شکل ۲) و انتظار می‌رود که مقادیر هسته دوستی بزرگی داشته باشند. مطابق جدول ۶، ترتیب هسته دوستی هترو اتم‌ها با استفاده از هر دو روش NPA و MPA به صورت $O6(G) > O2(C) > N7(G)$ است.

در مورد آخر، ترتیب هسته دوستی هترو اتم‌ها در جفت باز 8-oxoG:C به صورت $O8 > N3 > N7$ است. با توجه به عدم وجود زوج الکترون ناپیوندی روی N7 و وجود زوج‌های ناپیوندی روی O8، این دو موقعیت به ترتیب کمترین و بیشترین مقدار هسته دوستی را دارند.

۳-۳. تخمین هسته دوستی با استفاده از چگالی الکترونی نقطه بحرانی پیوند B...HX

در اینجا باز لوئیس یا B همان باز یا جفت باز است و اسید لوئیس یا HX نیز HF انتخاب شده است. یک نمونه نمودار مولکولی بدست آمده از محاسبات AIM برای این ساختارها در شکل (۳) نشان داده شده است.



شکل ۳. نمودار مولکولی برای HF...8-oxoG. دایره‌های کوچک نشان دهنده نقاط بحرانی پیوند و خطوط نشان دهنده مسیر پیوند است

با استفاده از معادله (۹)، هسته دوستی موضعی برای جایگاه‌های اتمی مهم در بازها و جفت بازها محاسبه شده است. برای به دست آوردن ثابت c در معادله (۹)، مقادیر هسته دوستی آب و الکترون دوستی HF برابر با ۱۰ انتخاب شده است و با جای گذاری چگالی الکترونی (ρ) به جای P در معادله (۹) مقدار c برابر با $4/05 \times 10^{-4}$ به دست آمده است. ρ محاسبه شده از AIM در نقاط بحرانی پیوند

B...HF، انرژی تشکیل کمپلکس B...F (ΔE_{comp}) و هسته دوستی موضعی محاسبه شده از معادله (۹) برای جایگاه‌های اتمی مهم در بازها و جفت بازها در جدول ۴ ارائه شده است. مطابق جدول، ترتیب هسته دوستی هترو اتم‌های باز 1-MeA به صورت $N7 > N9 > N3$ است که در توافق با نتیجه بدست آمده از توابع فوکوئی است. ترتیب هسته دوستی هترو اتم‌ها در باز 3-MeA ($N7 > N1 > N9$) در توافق کامل با نتیجه به دست آمده از توابع فوکوئی ($N7 > N9 > N1$) نیست. احتمالاً دلیل این تفاوت برهمکنش اتم فلورین با اتم‌های هیدروژن مجاور است. هم‌چنین ترتیب هسته دوستی هترو اتم‌ها در 7-MeA ($N1 > N3 > N9$) با ترتیب به دست آمده از توابع فوکوئی ($N3 > N9 > N1$) متفاوت است.

جدول ۴: مقادیر چگالی الکترونی (ρ) در نقاط بحرانی پیوند B...HF (بر حسب au)، انرژی تشکیل کمپلکس B...HF (بر حسب kcal mol^{-1}) و هسته دوستی موضعی (بر حسب eV) مربوط به هترو اتم‌ها در بازها و جفت بازهای آسیب دیده DNA

	$\rho(\text{au})$	$-\Delta E_{\text{comp}}$	Nk
N3(1-MeA)	0.045	11.492	11.151
N7(1-MeA)	0.068	16.196	16.666
N9(1-MeA)	0.057	15.594	14.001
N1(3-MeA)	0.060	12.324	14.789
N7(3-MeA)	0.065	15.880	16.046
N9(3-MeA)	0.057	13.967	14.050
N1(7-MeA)	0.064	13.865	15.757
N3(7-MeA)	0.051	13.283	12.583
N9(7-MeA)	0.047	12.545	11.685
N7(3-MeA:T)	0.065	15.939	16.014
N9(3-MeA:T)	0.063	15.607	15.502
N3(7-MeA:T)	0.051	13.555	12.629
N9(7-MeA:T)	0.041	11.118	10.043
N3(N ₂ -MeG)	0.062	13.15	15.392
O6(N ₂ -MeG)	0.048	12.450	11.762
N7(N ₂ -MeG)	0.050	13.119	12.390
N3(N ₂ -MeG:C)	0.065	14.726	16.083
N7(N ₂ -MeG:C)	0.053	14.623	13.117
N1(3-MeG)	0.046	12.528	11.304
O6(3-MeG)	0.049	14.365	12.155
N7(3-MeG)	0.046	12.454	11.326
N7(3-MeG:C)	0.047	12.744	11.538
N3(8-oxoG)	0.060	11.818	14.855
O6(8-oxoG)	0.052	12.501	12.719
O8(8-oxoG)	0.046	11.713	11.410
N3(8-oxoG:C)	0.063	13.348	15.528
O8(C:8-oxoG)	0.049	12.528	11.970

ترتیب هسته دوستی به دست آمده در جفت بازهای 3-MeA:T ($N7>N9$) و 7-MeA:T ($N3>N9$) در توافق با نتایج حاصل از توابع فوکوئی است. اگرچه ترتیب هسته دوستی هترواتم‌ها در باز $N2\text{-MeG}$ ($N3>N7>O6$) در توافق با نتیجه‌ی به دست آمده از توابع فوکوئی ($O6>N3>N7$) نیست، روند هسته دوستی در مورد جفت باز $N2\text{-MeG:C}$ با نتیجه حاصل از توابع فوکوئی کاملاً همخوانی دارد ($N3>N7$).

با توجه به جدول ۴، هسته دوستی $O6$ در باز 3-MeG مشابه با نتیجه حاصل از توابع فوکوئی بیشترین مقدار را به خود اختصاص داده است. با استفاده از این روش، هسته دوستی $N1$ و $N7$ تقریباً یکسان است در صورتیکه با استفاده از توابع فوکوئی هسته دوستی $N1$ بیشتر از $N7$ به دست آمده است. باید متذکر شد که در جفت باز 3-MeG:C فقط هسته دوستی $N7$ را می‌توان با این روش تخمین زد زیرا جهت‌گیری بازها در این جفت باز تغییر کرده است.

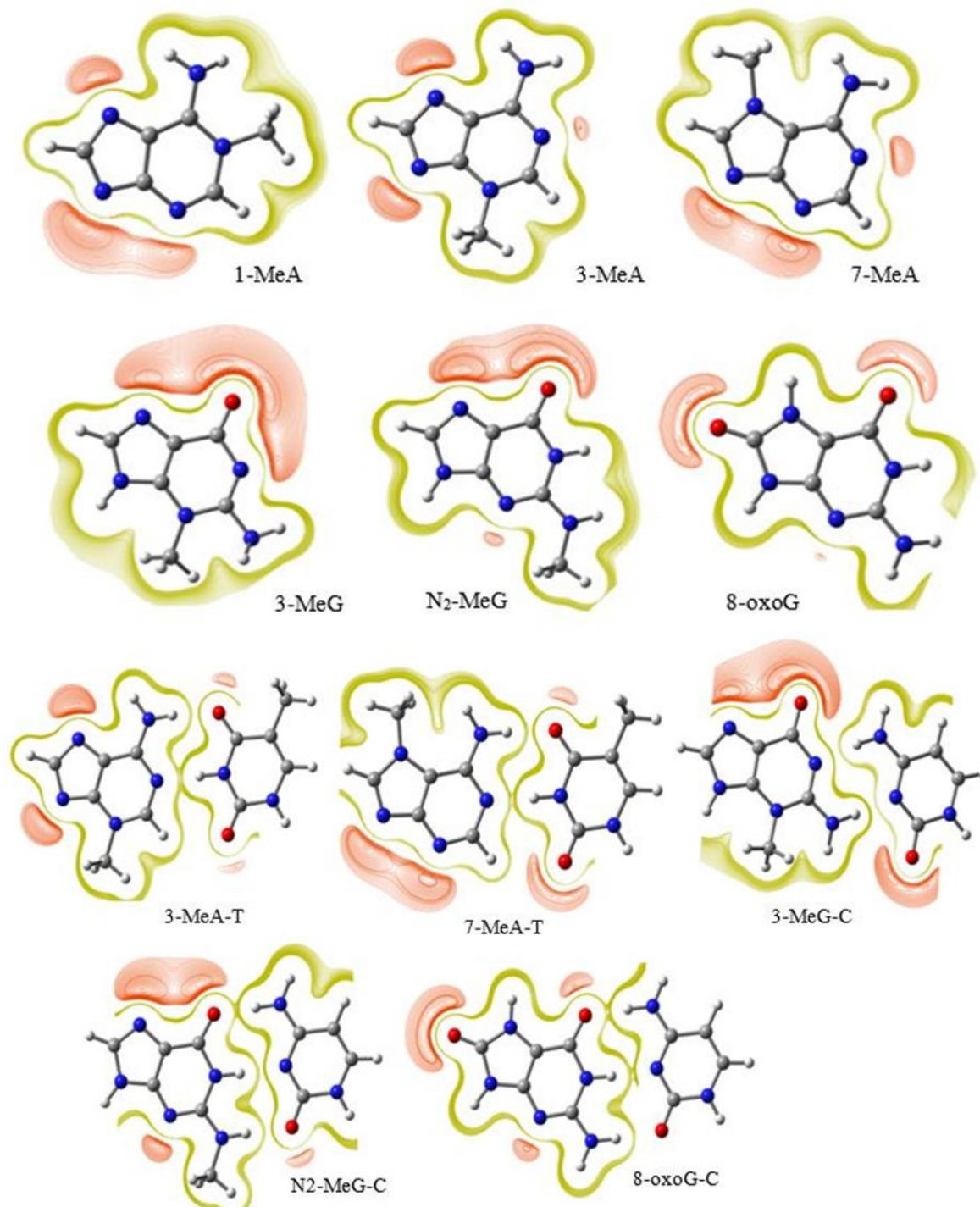
در مورد باز 8-oxoG ، ترتیب هسته دوستی ($N3>O6>O8$) عکس ترتیب به دست آمده از توابع فوکوئی است ($O8>O6>N3$). هم‌چنین نتایج به دست آمده برای هترواتم‌ها در جفت بازهای 8-oxoG:C ($N3>O8$) در توافق با نتایج به دست آمده از توابع فوکوئی نیست.

۳-۴. محاسبه پروتون افینیتی، بازیسته و پتانسیل الکترواستاتیک مولکولی

نقشه پتانسیل الکترواستاتیک بازها و جفت بازهایی که در این کار مورد بررسی قرار گرفته‌اند در شکل (۴) نشان داده شده است. با استفاده از این شکل می‌توان یک مقایسه‌ی کیفی بین خاصیت هسته دوستی هترواتم‌ها در بازها و این خاصیت در هنگام جفت شدن بازها انجام داد. مقادیر عددی پتانسیل الکترواستاتیک مولکولی (MEP)، پروتون افینیتی (PA) و بازیسته (GB) برای جایگاه‌های مهم در بازها و جفت بازها در جدول ۵ درج شده است. مشاهده می‌شود که روند تغییرات PA، GB و MEP کاملاً یکسان است. این روند برای باز 1-MeA به صورت $N9>N7>N3$ است. هسته دوستی بدست آمده از هر دو روش توابع فوکوئی و نقطه بحرانی پیوند B...HX نیز کم‌ترین مقدار را برای نیتروژن ۳ نشان داده است. روند به دست آمده برای باز 3-MeA و 7-MeA به ترتیب به صورت $N7>N9>N1$ و $N3>N9>N1$ است، که در توافق با ترتیب هسته دوستی بدست آمده از توابع فوکوئی است. روند تغییرات این کمیت‌ها برای جفت بازهای 3-MeA:T و 7-MeA:T به ترتیب به صورت $N7>N9$ و $N3>N9$ است که در توافق کامل با ترتیب هسته دوستی بدست آمده از روش توابع فوکوئی و نقطه بحرانی پیوند B...HF است.

روند تغییرات PA، GB و MEP برای باز $N2\text{-MeG}$ ($N7>O6>N3$) با ترتیب هسته دوستی همخوانی ندارد. این رفتار ممکن است به ازدحام فضایی ناشی از گروه متیل مربوط باشد. روند به دست آمده برای جفت باز $N2\text{-MeG:C}$ ($N7>N9$) نیز معکوس نتیجه حاصل از محاسبه هسته دوستی توسط روش‌های توابع فوکوئی و نقطه بحرانی پیوند B...HX می‌باشد. ترتیب PA و GB برای هترواتم‌های باز 3-MeG به صورت $O6>N1>N7$ و ترتیب MEP برای آنها به صورت $O6>N7>N1$ است. ترتیب PA با هسته دوستی

محاسبه شده توسط توابع فوکوئی (روش MPA)، و نتیجه بدست آمده از MEP با هسته دوستی بدست آمده از چگالی الکترونی در نقطه بحرانی پیوند B...HX همخوانی دارد.



شکل ۴. نقشه پتانسیل الکترواستاتیک دو بعدی بازها و جفت بازهای آسیب دیده DNA

با توجه به جدول ۵، اتم N7 گوانین در جفت باز 3-MeG:C منفی ترین پتانسیل الکترواستاتیک را به خود اختصاص داده است که با نتیجه بدست آمده از توابع فوکوئی در تناقض است. ترتیب PA و GB هترواتم‌ها در باز 8-oxoG یکسان (O6>O8>N3) ولی ترتیب MEP مشابه ترتیب هسته دوستی محاسبه شده از توابع فوکوئی (O8>O6>N3) است. همچنین در این باز اتم N3 کمترین مقدار هسته دوستی را به خود اختصاص داده است. از آنجا که این باز دارای دو گروه الکترون کشنده بوده و به دلیل قرار گرفتن گروه الکترون کشنده در موقعیت اورتو نسبت به اتم نیتروژن N3، به دست آمدن مقدار هسته دوستی کوچک برای این جایگاه اتمی معقول به نظر می‌رسد. در جفت باز 8-oxo-G:C نیز PA و GB برای اتم N3 بیشتر از اتم O8 است در صورتیکه MEP برای اتم اکسیژن ۸ منفی تر است. نتیجه حاصل از MEP با نتیجه بدست آمده از تخمین هسته دوستی توسط توابع فوکوئی همخوانی دارد.

۴. نتیجه گیری

به منظور پیش‌بینی و مقایسه‌ی فعالیت بازها و جفت بازهای آسیب دیده‌ی DNA، هسته دوستی هترواتم‌ها در آنها با استفاده از توابع فوکوئی و مقدار چگالی الکترونی در نقطه بحرانی پیوند B...HF در سطح B3LYP/6-311++G(d,p) مورد بررسی قرار گرفته است. شرکت بازها در پیوند هیدروژنی باعث کاهش هسته دوستی آنها به میزان قابل توجهی خواهد شد. اگرچه در برخی موارد نتایج بدست آمده توسط این دو روش با یکدیگر همخوانی ندارند ولی می‌توان گفت جایی که نوع هترواتم یکسان است مقایسه مقادیر هسته دوستی به دست آمده از دو روش بیشتر قابل اعتماد است. در مورد روش استفاده از توابع فوکوئی نیز می‌توان گفت که چون برای بدست آوردن تابع فوکوئی، فقط جمعیت الکترونی روی هر اتم مورد توجه است، بنابراین اثر ازدحام فضایی نادیده گرفته می‌شود. بررسی مقادیر بازیسته و پروتون افینیتی این ترکیبات نیز ارتباط منطقی بین آنها را نشان می‌دهد، به طوری که هر دو خاصیت با افزایش پایداری هسته دوست (باز) کاهش می‌یابد. از طرف دیگر، پتانسیل الکترواستاتیک در اطراف هترواتم‌ها، یک معیار خوب برای بررسی توانایی آنها در پذیرفتن هیدروژن می‌باشد. تقریباً در تمامی موارد، ترتیب مقادیر پتانسیل الکترواستاتیک با پروتون افینیتی و بازیسته همخوانی دارد.

۵. مراجع

- [1] Touboul, D., Bouchoux, G. and Zenobi, R., Gas-phase protonation thermochemistry of adenosine. *The Journal of Physical Chemistry B*, 112(37) (2008) 11716-11725.
- [2] Watson, J.D. and Crick, F.H., Molecular structure of nucleic acids. *Nature*, 171(4356) (1953) 737-738.
- [3] Yang, W. and Mortier, W.J., The use of global and local molecular parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines. *Journal of the American Chemical Society*, 108(19) (1986) 5708-5711.
- [4] Jhon, Y.H., Shim, J.G., Kim, J.H., Lee, J.H., Jang, K.R. and Kim, J., Nucleophilicity and accessibility calculations of alkanolamines: applications to carbon dioxide absorption reactions. *The Journal of Physical Chemistry A*, 114(49) (2010) 12907-12913.
- [5] Parr, R.G. and Yang, W., Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. *Journal of the American Chemical Society*, 106(14) (1984) 4049-4050.
- [6] Legon, A.C. and Millen, D.J., Hydrogen bonding as a probe of electron densities: Limiting gas-phase

nucleophilicities and electrophilicities of B and HX. *Journal of the American Chemical Society*, 109(2) (1987) 356-358.

[7] Legon, A.C., Prereactive complexes of dihalogens XY with Lewis bases B in the gas phase: a systematic case for the halogen analogue B... XY of the hydrogen bond B... HX. *Angewandte Chemie International Edition*, 38(18) (1999) 2686-2714.

[8] Gadre, S.R. and Shirsat, R.N., *Electrostatics of atoms and molecules*. Universities Press (2000).

[9] Frisch, M.J., Gaussian 09, revision 09. A0; Gaussian. Inc.: Wallingford, CT (2009).

[10] Shao, Y., Molnar, L.F., Jung, Y., Kussmann, J., Ochsenfeld, C., Brown, S.T., Gilbert, A.T., Slipchenko, L.V., Levchenko, S.V., O'Neill, D.P. and DiStasio Jr, R.A., Advances in methods and algorithms in a modern quantum chemistry program package. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 8(27) (2006) 3172-3191.

[11] Glendening, E.D., Reed, A.E., Carpenter, J.E. and Weinhold, F., NBO Version 3.1 Program Manual. *Theoretical Chemistry Institute and Department of Chemistry, University of Wisconsin: Madison, WI* (1990).

[12] Padmanabhan, J., Parthasarathi, R., Sarkar, U., Subramanian, V. and Chattaraj, P.K., Effect of solvation on the condensed Fukui function and the generalized philicity index. *Chemical physics letters*, 383(1) (2004) 122-128.

[13] Pratihar, S. and Roy, S., Nucleophilicity and site selectivity of commonly used arenes and heteroarenes. *The Journal of organic chemistry*, 75(15) (2010) 4957-4963.

[14] Parr, R.G., Donnelly, R.A., Levy, M. and Palke, W.E., Electronegativity: the density functional viewpoint. *The Journal of Chemical Physics*, 68(8) (1987) 3801-3807.

[15] Moser, A., Range, K. and York, D.M., Accurate proton affinity and gas-phase basicity values for molecules important in biocatalysis. *The Journal of Physical Chemistry B*, 114(43) (2010) 13911-13921.

[16] Biegler-Konig, F., Schonbohm, J. and Bayles, D., Software news and updates-AIM2000-A program to analyze and visualize atoms in molecules. *Journal of Computational Chemistry*, 22(5) (2001) 545-559.

[17] ابراهیمی. ع.، کاظمی. ف.، ح. ثمره دلارامی، پاکزاد. ف.، تخمین نوکلئوفیلیسیتهی هترواتم‌ها در بازها و جفت بازهای DNA، مجله

شیمی کوانتومی و اسپکتروسکوپی، ۴ (۱۳۹۳) ۴۳-۵۲.