



مطالعه انرژی‌تیکی و ویژگی‌های الکترونی محصولات فتوایزومری شدن بیلی‌روبین به روش تئوری تابعی چگالی

مریم طاهری^۱، احسان زاهدی^{۲*}، محمدتقی بایی^۳

^۱گروه زیست‌شناسی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

^۲گروه شیمی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

^۳گروه شیمی، واحد آزادشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، آزادشهر، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۴۰۱/۰۷/۲۶، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۴۰۱/۱۰/۱۱، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۴۰۱/۱۰/۲۸

چکیده

در این تحقیق پایداری ترمودینامیکی و ساختارهای الکترونی ایزومرهای موجود در فرآیند فتوایزومری شدن بیلی‌روبین با استفاده از روش تئوری تابعی چگالی و تئوری تابعی چگالی وابسته به زمان در محیط حلال آب مورد مطالعه قرار گرفته است. پایداری ایزومر 4Z,15Z در مقایسه با سایر ایزومرها ناشی از وجود شش پیوند هیدروژنی درون مولکولی در این ایزومر است. پایدارترین ایزومر بیلی‌روبین دارای کمترین و ناپایدارترین ایزومر دارای بزرگترین انرژی اتصال جفت الکترون-حفره در حالت برانگیخته S₁ بودند. بیشینه جذب برای همه ایزومرهای مطالعه شده مربوط به انتقال الکترونی HOMO→LUMO و HOMO→LUMO+1 ناشی از انتقال بار π→π* بوده و پیک فرعی طیف UV-Vis مربوط انتقال بار n→π* است. طول موج اصلی جذبی در ایزومرهای بیلی‌روبین در حوالی ۴۰۰ nm مربوط به رنگ آبی-بنفش بوده و رنگ مکمل آن زرد-نارنجی است.

واژه‌های کلیدی: فتوایزومری شدن، بیلی‌روبین، تئوری تابعی چگالی، تئوری تابعی چگالی وابسته به زمان، نمودار چگالی حالات، طیف UV-Vis

۱. مقدمه

هموگلوبین متالوپروتئین انتقال دهنده اکسیژن و سایر گازها در گلبول‌های قرمز خون است [۱]. یکی از گروه‌های تشکیل دهنده هموگلوبین، هم (Hem) است که وجود آن برای اتصال اکسیژن در جریان خون ضروری است. هر واحد هم شامل یک لیگاند چهار

*عهده دار مکاتبات: احسان زاهدی

نشانی: گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

پست الکترونیک: e_zahedi@iau-shahrood.ac.ir

تلفن: ۰۲۳۳۲۳۹۴۵۳۰

دندانه بنام حلقه پورفیرین با یک اتم آهن در مرکز آن است [۲]. هنگامیکه طول عمر یک گلوبول قرمز به پایان می‌رسد پروتئین گلوبین تجزیه شده و هم آزاد می‌شود. آنزیم هم اکسیژناز^۱ باعث تبدیل هم به مونوکسید کربن، بیلی‌وردین^۲ و آهن آزاد می‌گردد [۳]. بیلی‌وردین به سرعت از طریق عامل کاهنده نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات- بیلی‌وردین ردوکتاز^۳ به بیلی‌روبین^۴ متابولیزه شده و از سلول‌ها دفع می‌شود [۴]. در نتیجه، جریان خون انسان همیشه مقداری بیلی‌روبین را در خود حمل می‌کند. هنگامی که غلظت بیلی‌روبین در جریان خون به طور غیر طبیعی افزایش یابد، بیماری هایپر بیلی‌روبینمی رخ می‌دهد [۵]. عواملی مانند کم خونی، بیماری‌های خود ایمنی، برخی داروها، کمبود باکتری‌های گوارشی (در نوزادان)، سندرم گیلبرت، بیماری کبد و انسداد مجرای صفراوی می‌توانند منجر به هایپر بیلی‌روبینمی شوند [۶-۹]. افزایش سطح بیلی‌روبین می‌تواند منجر به اختلال عملکرد حرکتی و سایر علائم عصبی شود [۱۰]. اگر سطح بیلی‌روبین در مغز سمی شود، ممکن است در نوزادان تازه متولد شده منجر به وضعیتی به نام کرنیکتروس^۵ [۱۱] شود که در آن تشنج، آسیب غیرقابل برگشت مغزی و مرگ رخ می‌دهد. بیلی‌روبین بصورت چهار ایزومر 4Z-15Z و 4Z-15E و 4E-15Z و 4Z-15E وجود دارد (شکل ۱). ایزومر 4Z-15Z شکل پایدارتر و نامحلول‌تر بیلی‌روبین است که مستقیماً توسط بیلی‌وردین ردوکتاز تولید می‌شود [۱۲]. در فرایند نوردرمانی نوزادان، فوتون با طول موج ۴۰۰-۵۳۰ nm توسط بیلی‌روبین جذب شده و در اثر آن ایزومری شدن سیس/ترانس حول پیوند دوگانه بین دو حلقه پیرول و تشکیل حلقه رخ می‌دهد [۱۳]. لومیروبین ایزومر ساختاری بیلی‌روبین است که در طی فرایند نوردرمانی از بیلی‌روبین تشکیل می‌شود [۱۴]. گرانوچی و همکارانش در سال ۲۰۰۵ [۱۵] سطوح برانگیخته ایزومر 4Z-15Z بیلی‌روبین را توسط روش تئوری تابعی چگالی وابسته به زمان^۶ مورد مطالعه قرار داده‌اند. در این کار انرژی‌های انتقال عمودی، طول موج‌های انتقال و شدت‌های مربوطه در سطوح انتقالی مختلف مورد مطالعه قرار گرفته است. آنها دریافتند که بعلت وجود پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی بهره کوانتومی ایزومری شدن کوچک است. زیتز و همکارانش در سال ۲۰۰۶ [۱۶] ایزومری شدن Z-E در ایزومر 4Z-15Z بیلی‌روبین به روش CASSCF را مورد مطالعه قرار داده‌اند. بدلیل اینکه این محاسبات بسیار وقتگیر و پرهزینه است، محققین قسمت کوچکی از مولکول بیلی‌روبین را مورد مطالعه قرار دادند. آنها دریافتند که تقاطع مخروطی بین سطوح پایه و اولین برانگیخته مربوط به ایزومری شدن Z-E بوده و ۵۰ kJ/mol پایینتر از نقطه فرانک-کوندون قرار دارد. آنها همچنین دریافتند موقعیت تراز S1 به مقدار ۵۰ kJ/mol پایینتر از تقاطع مخروطی، عامل بازده کوانتومی فلورسانس بسیار کم بیلی‌روبین و کارایی متوسط واکنش فوتوایزومری شدن است. تاکنون مطالعه جامعی بر روی کلیه ایزومرهای بیلی‌روبین و مقایسه آنها انجام نشده است. با توجه به اهمیت نوردرمانی که هر ساله صدها هزار نوزاد تازه متولد شده را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می‌دهد، درک دقیق فرآیند فوتوایزومری شدن در ایزومرهای بیلی‌روبین مورد نیاز است. در این

¹ Heme oxygenase

² Biliverdin

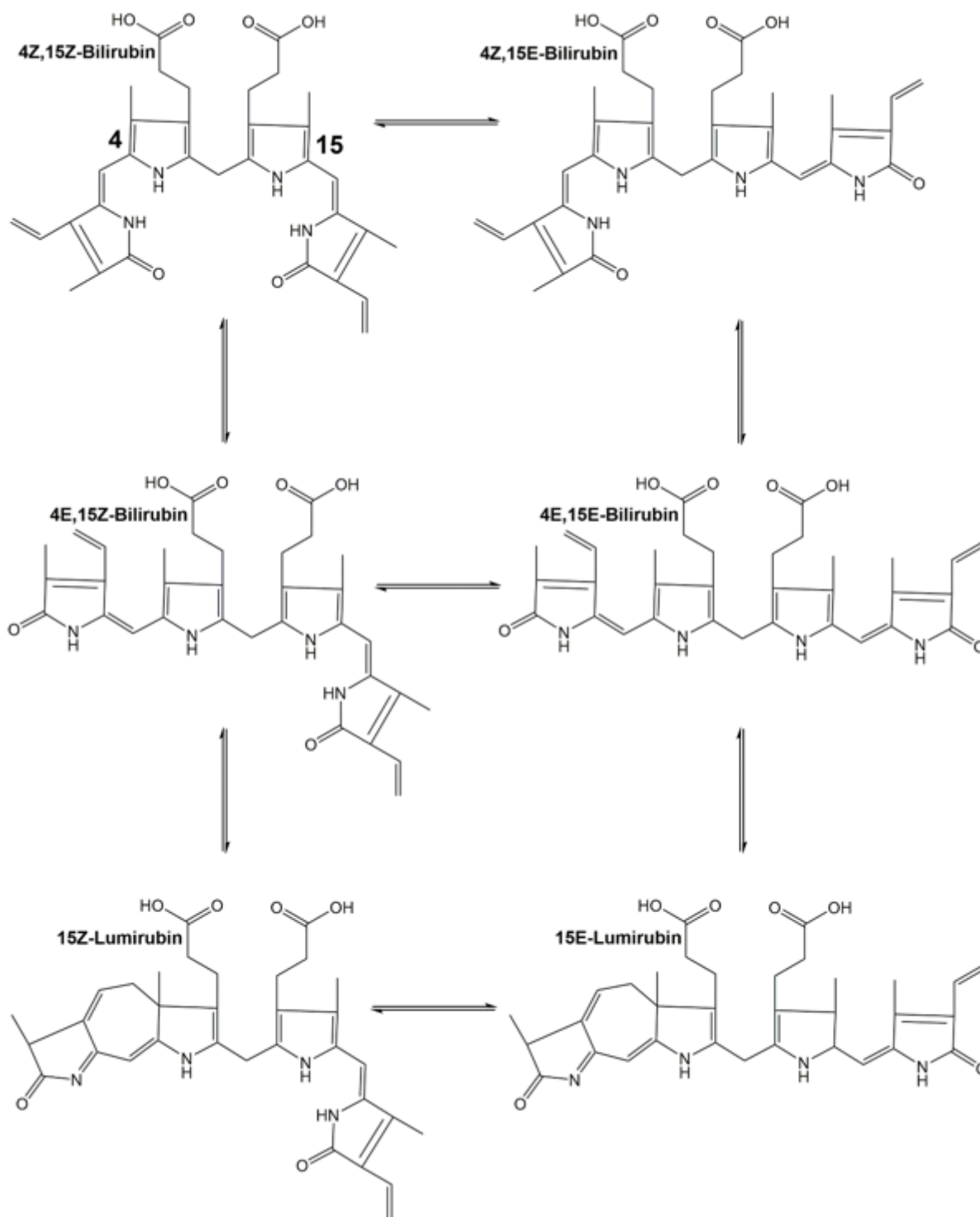
³ NADPH-biliverdin reductase

⁴ Bilirubin

⁵ Kernicterus

⁶ Time-Dependent Density Functional Theory

تحقیق پایداری ایزومرهای مختلف بیلی روبین، ویژگیهای الکترونی و انتقالات الکترونی هر ایزومر جداگانه بررسی و طول موج جذب فوتون در هر ایزومر مورد مطالعه قرار خواهد گرفت.



شکل ۱.۱. ایزومرهای مختلف بیلی روبین طی فرایند فوتوایزومری شدن

۲. روش های محاسباتی

در این تحقیق ساختار هندسی کلیه ایزومرهای مختلف بیل رویین با استفاده از تابعی تبادل همبستگی مینه سوتا ۲۰۰۶ (M06-2X) [۱۷] و تابع پایه $6-31G^*$ بهینه شدند. برای تایید ماهیت ساختارهای بهینه شده و استخراج توابع ترمودینامیکی گونه ها، محاسبات فرکانس های ارتعاشی هماهنگ در سطح بهینه شده انجام شد و ماتریس هسین^۱ گونه ها فقط دارای ویژه مقادیر مثبت بودند. محاسبات حالت برانگیخته با استفاده از تئوری تابعی چگالی وابسته به زمان در سطح محاسباتی $M06-2X/6-31G^*$ و کلیدواژه $iop(9/40=2)$ انجام پذیرفت. اثر حلال آب ($\epsilon=78.3553$) در کلیه محاسبات به طور ضمنی با استفاده از مدل حلالیت IEFPCM-SMD [۱۸]^۲ اعمال شده است. ساختار هندسی اولیه ایزومرها توسط نرم افزار Gaussview [۱۹] تهیه و کلیه محاسبات مکانیک کوانتومی ذکر شده با استفاده از نرم افزار Gaussian 16 [۲۰] انجام شده است. نمودارهای چگالی حالات^۳ با پهنای پیک در نصف ارتفاع^۴ 0.3 و طیف های مرئی-فرابنفش با پهنای پیک در نصف ارتفاع 3000 cm^{-1} با استفاده از نرم افزار Gausssum 3.0 [۲۱] ترسیم شده اند. پارامترهای ترمودینامیکی تبدیلات ایزومری با استفاده از بسته نرم افزاری KiSThelP [۲۲] در دمای 37°C استخراج شده اند.

۳. نتایج و بحث

پس از بهینه سازی ساختارهای هندسی و استخراج توابع ترمودینامیکی مولکولی هر یک از ایزومرهای بیل رویین مشخص شد که ایزومر 4Z,15Z نسبت به سایر ایزومرها از پایداری ترمودینامیکی بیشتری برخوردار است. تغییرات توابع ترمودینامیکی تبدیلات ایزومری در جدول ۱ گزارش شده است.

جدول ۱. توابع ترمودینامیکی تبدیل ایزومرهای بیل رویین محاسبه شده در سطح محاسباتی $M06-2X/6-31G^*$ ، دمای 37°C و حلال آب

واکنش	ΔH kJ/mol	ΔG kJ/mol	K_{eq} -
4Z,15Z→4Z,15E	۵۹/۳۱	۵۱/۷۱	$1/94 \times 10^{-9}$
4Z,15Z→4E,15Z	۳۹/۹۱	۴۰/۰۵	$1/79 \times 10^{-7}$
4Z,15E→4E,15E	۳۴/۳۴	۴۰/۳۹	$1/56 \times 10^{-7}$
4E,15Z→4E,15E	۵۳/۷۴	۵۲/۰۵	$1/70 \times 10^{-9}$
4E,15Z→15Z	-۲۰/۸۸	-۴/۶۵	۶/۰۷
4E,15E→15E	-۱۵/۹۷	-۸/۹۳	$3/19 \times 10^{-1}$
15Z→15E	۵۸/۶۶	۴۷/۷۷	$8/92 \times 10^{-9}$

توالی پایداری نسبی ایزومرهای مورد بررسی با توجه به مقادیر انرژی آزاد گیبس مولی نسبی (kJ/mol) در دمای ۳۱۰K به ترتیب زیر است:



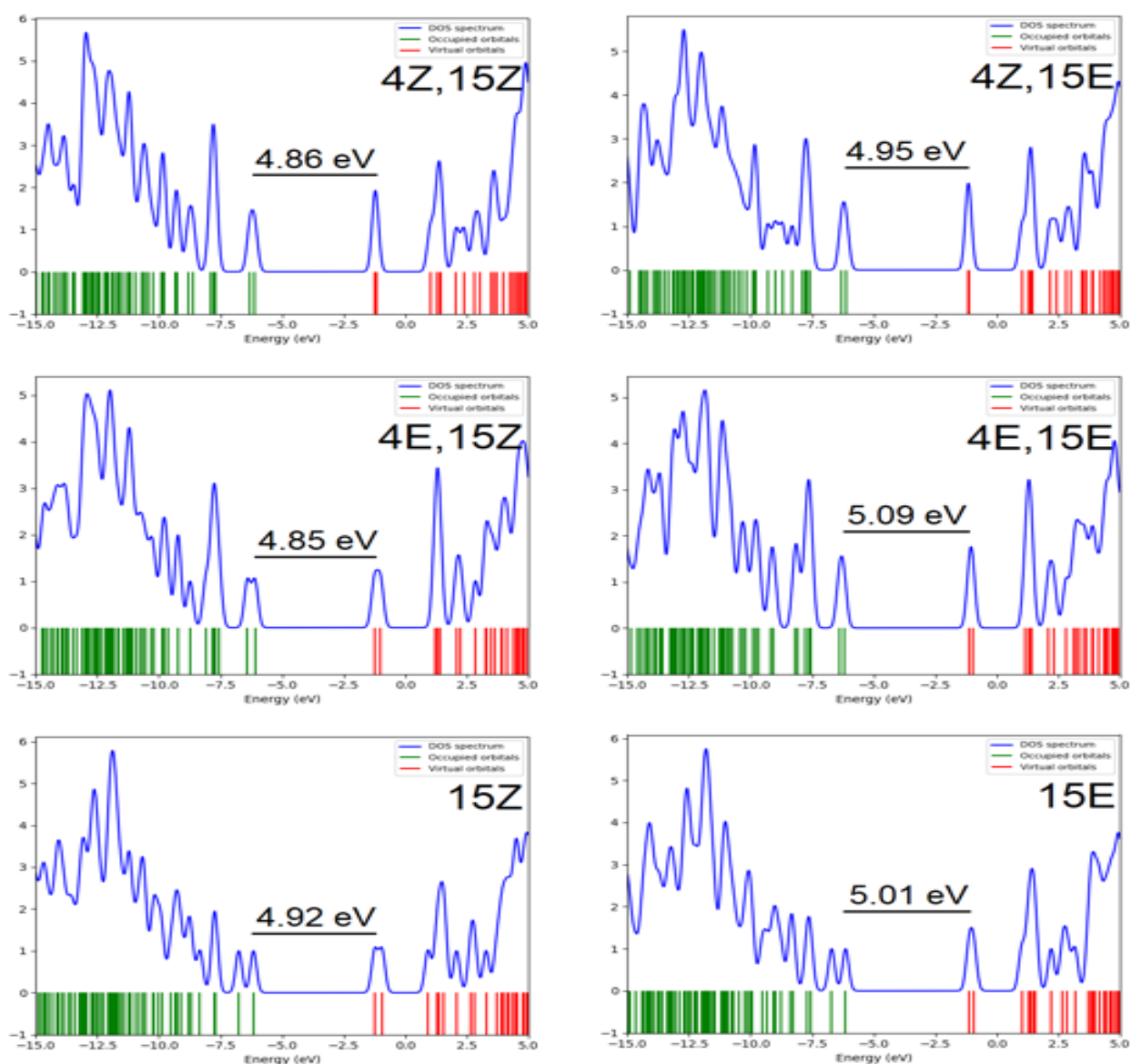
¹ Hessian

² Integral-equation-formalism polarizable continuum model with the universal solvation model density

³ Density of states

⁴ Full Width at Half Maximum (FWHM)

بررسی ساختارهای بهینه شده نشان می‌دهد که توالی پایداری نسبی ایزومرهای مورد مطالعه تحت تاثیر برهمکنش‌های پیوند هیدروژنی درون مولکولی است. در پایدارترین ایزومر، چهار پیوند هیدروژنی درون مولکولی از نوع $\text{NH}\dots\text{O}$ و ۲ پیوند هیدروژنی درون مولکولی از نوع $\text{OH}\dots\text{O}$ باعث پایداری ایزومر $4Z,15Z$ شده‌اند. در ایزومرهای $15Z$ ، $4E,15Z$ و $4Z,15E$ سه پیوند هیدروژنی درون مولکولی از نوع $\text{NH}\dots\text{O}$ و یک پیوند هیدروژنی درون مولکولی از نوع $\text{OH}\dots\text{O}$ وجود دارد. در ایزومر $15E$ فقط دو پیوند هیدروژنی درون مولکولی از نوع $\text{NH}\dots\text{O}$ و در ایزومر $4E,15E$ هیچگونه پیوند هیدروژنی درون مولکولی وجود ندارد. تعداد حالت‌های کوانتومی موجود در هر سطح انرژی که توسط الکترونها قابل اشغال است را چگالی حالات می‌گویند. نمودارهای چگالی حالات ایزومرهای بیلی‌روبین در شکل ۲ ترسیم و مقادیر شکاف انرژی هر ایزومر گزارش شده است.



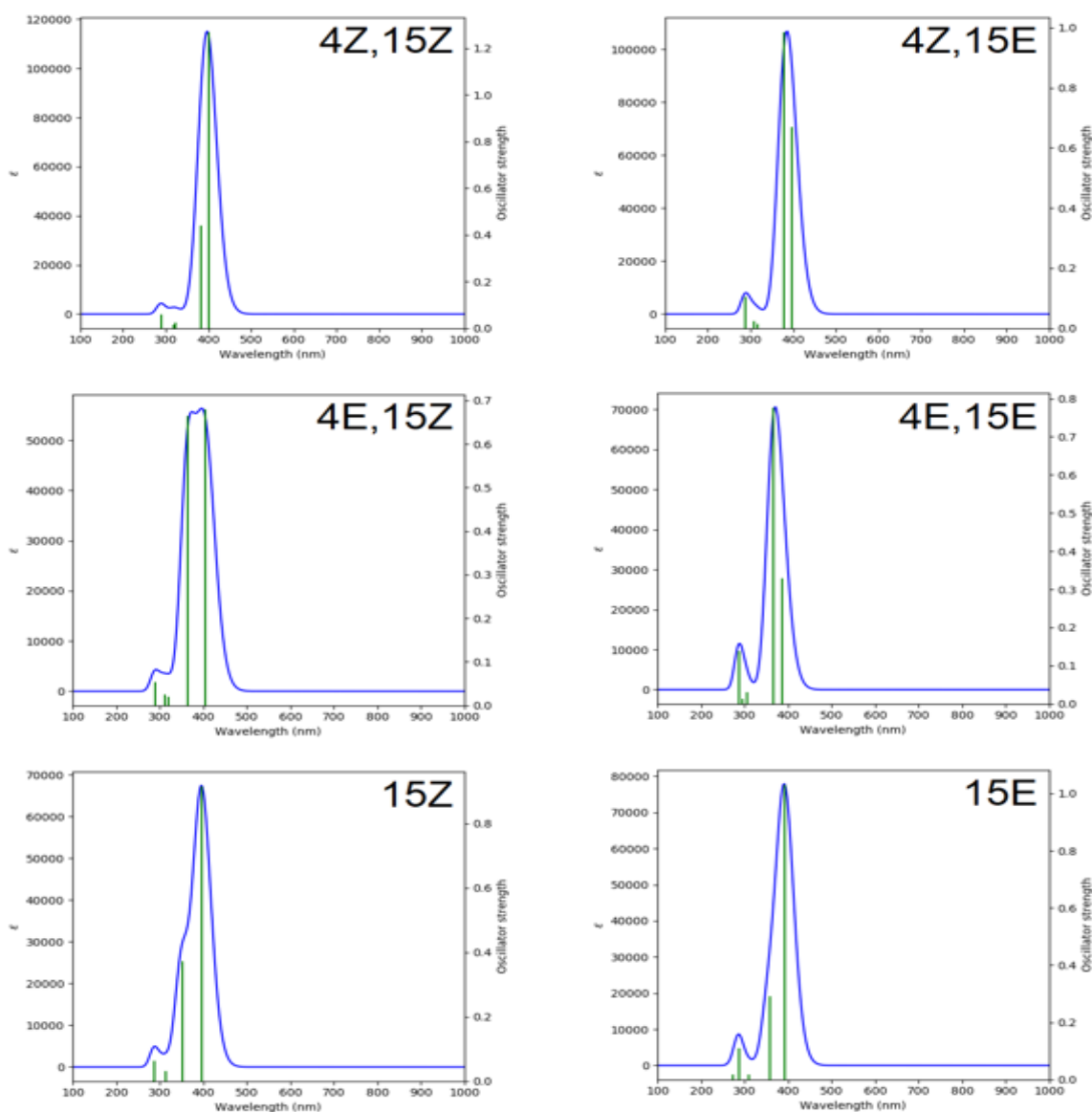
شکل ۲. نمودارهای چگالی حالات ایزومرهای بیلی‌روبین و مقادیر شکاف انرژی هر ایزومر

در این شکل، نمودارهای چگالی حالات با رنگ آبی، اوربیتال‌های پر شده با الکترون‌ها با خطوط عمودی سبز رنگ و اوربیتال‌های خالی از الکترون با خطوط عمودی قرمز رنگ نمایش داده شده‌اند. در همه ایزومرهای مطالعه شده موقعیت پیک پایین‌ترین اوربیتال مولکولی پر نشده (LUMO) در مقادیر منفی قرار داشته و منعکس کننده تمایل بالای این ایزومرها برای بدست آوردن الکترون (کاهش یافتن) است [۲۳].

توزیع الکترون در سطوح انرژی مختلف برای ایزومرهای بیلی‌روبین تقریباً مشابه بوده و شکاف انرژی آنها (فاصله بین اوربیتال‌های HOMO و LUMO) دارای اختلاف نسبتاً کوچکی است. مقادیر شکاف انرژی گزارش شده معادل با طول موج ۲۴۳-۲۵۵ nm در ناحیه طیفی ماوراء بنفش است که با مشاهدات تجربی سازگاری ندارد. کیفیت مقادیر شکاف انرژی در روش‌های تئوری تابعی چگالی وابسته به ماهیت تابعی تبادل-همبستگی استفاده شده و مقدار تابع تبدیلی هارتری-فوک بکار رفته در آن است. روش دیگر محاسبه شکاف انرژی، انرژی‌های تحریک عمودی مبتنی بر تئوری تابعی چگالی وابسته به زمان است. شکاف انرژی بدست آمده توسط این روش شکاف اپتیکی بوده و مربوط به انرژی تهیج یک فوتون از تراز یگانه حالت پایه (S_0) به تراز برانگیخته یگانه (S_1) است. مقادیر انرژی‌های تهیج، طول موج ماکزیمم، قدرت نوسان، نوع و سهم انتقال الکترونی عمده برای هر یک از ایزومرهای بیلی‌روبین در جدول ۲ گزارش شده‌اند. طیف‌های مرئی-فرابنفش ایزومرهای بیلی‌روبین نیز در شکل ۳ نمایش داده شده‌اند. همانگونه که مشاهده می‌شود مقادیر شکاف انرژی گزارش شده در شکل ۱ از مقادیر شکاف اپتیکی گزارش شده در جدول ۲ بزرگتر هستند. این تفاوت ناشی از اتصال الکتروستاتیکی الکترون و حفره در حالت برانگیخته S_1 بوده و انرژی اتصال جفت الکترون-حفره نامیده می‌شود [۲۴]. پایدارترین ایزومر بیلی‌روبین دارای کمترین انرژی اتصال جفت الکترون-حفره $1/77$ eV و ناپایدارترین ایزومر دارای بزرگترین انرژی اتصال جفت الکترون-حفره $1/89$ eV در حالت برانگیخته S_1 است. قویترین قدرت نوسان در انتقال الکترونی $S_0 \rightarrow S_1$ مربوط به ایزومر $4Z, 15Z$ با مقدار $1/2691$ است، بدین معنی که در این ایزومر انتقال بار $\pi \rightarrow \pi^*$ نسبت به سایر ایزومرها قویتر است. گستره طیف UV-Vis ایزومرهای بیلی‌روبین از 250 nm تا 450 nm است. در ایزومر $4Z, 15Z$ بیشینه جذب مربوط به انتقال الکترونی $HOMO \rightarrow LUMO$ با قدرت نوسان $1/2691$ در طول موج $400/96$ nm معادل با انرژی تهیج $3/09$ eV است. دومین انتقال حائز اهمیت در این ایزومر مربوط به $HOMO \rightarrow LUMO+1$ با قدرت نوسان $0/4391$ در طول موج $383/42$ nm معادل با انرژی تهیج $3/23$ eV است. این رفتار در ایزومرهای $4E, 15Z$ و $15E$ نیز وجود داشته و فقط در مقادیر قدرت نوسان و انرژی تهیج متفاوت هستند.

جدول ۲. مقادیر انرژی‌های تهییج، طول موج ماکزیمم، قدرت نوسان، نوع و سهم انتقال الکترونی عمده برای هر یک از ایزومرهای بیلی رویین محاسبه شده به روش TD-DFT

ایزومر	انرژی تهییج	طول موج ماکزیمم	قدرت نوسان	انتقال الکترونی	سهم انتقال الکترونی
	eV	nm			
4Z,15Z	۳/۰۹	۴۰۰/۹۶	۱/۲۶۹۱	$S_0 \rightarrow S_1$	HOMO \rightarrow LUMO (61%)
	۳/۲۳	۳۸۳/۴۲	۰/۴۳۹۱	$S_0 \rightarrow S_2$	HOMO \rightarrow L+1 (43%)
	۳/۸۴	۳۲۲/۹۵	۰/۰۲۲۸	$S_0 \rightarrow S_3$	H-1 \rightarrow LUMO (71%)
	۳/۸۹	۳۱۸/۹۷	۰/۰۱۴۴	$S_0 \rightarrow S_4$	H-1 \rightarrow L+1 (49%)
	۴/۳۰	۲۸۸/۸۸	۰/۰۵۹۷	$S_0 \rightarrow S_5$	H-2 \rightarrow LUMO (77%)
4Z,15E	۳/۱۱	۳۹۷/۵۱	۰/۶۶۹۳	$S_0 \rightarrow S_1$	HOMO \rightarrow LUMO (42%)
	۳/۲۷	۳۷۸/۶۹	۰/۹۸۵۷	$S_0 \rightarrow S_2$	HOMO \rightarrow L+1 (40%)
	۳/۹۳	۳۱۵/۵۶	۰/۰۱۳۷	$S_0 \rightarrow S_3$	H-1 \rightarrow LUMO (93%)
	۴/۰۱	۳۰۹/۱۰	۰/۰۲۴۴	$S_0 \rightarrow S_4$	HOMO \rightarrow L+1 (75%)
	۴/۳۰	۲۸۸/۱۶	۰/۱۰۵۶	$S_0 \rightarrow S_5$	H-3 \rightarrow LUMO (82%)
4E,15Z	۳/۰۶	۴۰۵/۳۰	۰/۶۸۰۲	$S_0 \rightarrow S_1$	HOMO \rightarrow LUMO (87%)
	۳/۳۹	۳۶۵/۲۱	۰/۶۶۵۲	$S_0 \rightarrow S_2$	H-1 \rightarrow L+1 (67%)
	۳/۸۷	۳۲۰/۰۱	۰/۰۱۹۹	$S_0 \rightarrow S_3$	H-1 \rightarrow LUMO (93%)
	۳/۹۸	۳۱۱/۱۲	۰/۰۲۵۳	$S_0 \rightarrow S_4$	HOMO \rightarrow L+1 (75%)
	۴/۲۹	۲۸۸/۹۹	۰/۰۵۳۸	$S_0 \rightarrow S_5$	H-3 \rightarrow LUMO (82%)
4E,15E	۳/۲۰	۳۸۶/۷۷	۰/۳۲۹۵	$S_0 \rightarrow S_1$	HOMO \rightarrow LUMO (44%)
	۳/۸۵	۳۶۶/۱۹	۰/۷۷۶۷	$S_0 \rightarrow S_2$	HOMO \rightarrow L+1 (55%)
	۴/۰۷	۳۰۴/۷۶	۰/۰۳۰۸	$S_0 \rightarrow S_3$	H-1 \rightarrow LUMO (55%)
	۴/۲۰	۲۹۵/۳۲	۰/۰۱۳۹	$S_0 \rightarrow S_4$	H-1 \rightarrow L+1 (65%),
	۴/۳۲	۲۸۶/۸۶	۰/۱۳۸۵	$S_0 \rightarrow S_5$	H-4 \rightarrow LUMO (55%)
15Z	۳/۱۲	۳۹۶/۶۴	۰/۹۱۵۸	$S_0 \rightarrow S_1$	HOMO \rightarrow LUMO (97%)
	۳/۵۳	۳۵۱/۶۰	۰/۳۷۱۴	$S_0 \rightarrow S_2$	H-1 \rightarrow L+1 (92%)
	۳/۹۵	۳۱۳/۵۰	۰/۰۳۲۰	$S_0 \rightarrow S_3$	HOMO \rightarrow L+1 (96%)
	۴/۳۱	۲۸۷/۶۵	۰/۰۶۳۱	$S_0 \rightarrow S_4$	H-2 \rightarrow LUMO (70%)
	۴/۳۵	۲۸۵/۰۱	۰/۰۰۲۵	$S_0 \rightarrow S_5$	H-1 \rightarrow LUMO (93%)
15E	۳/۱۶	۳۹۲/۸۱	۱/۰۳۱۲	$S_0 \rightarrow S_1$	HOMO \rightarrow LUMO (94%)
	۳/۴۷	۳۵۷/۴۳	۰/۲۹۰۴	$S_0 \rightarrow S_2$	H-1 \rightarrow L+1 (87%)
	۴/۰۰	۳۱۰/۲۳	۰/۰۱۶۲	$S_0 \rightarrow S_3$	HOMO \rightarrow L+1 (93%)
	۴/۳۲	۲۸۷/۰۵	۰/۱۱۰۳	$S_0 \rightarrow S_4$	H-3 \rightarrow LUMO (41%)
	۴/۵۲	۲۷۳/۹۸	۰/۰۱۶۰	$S_0 \rightarrow S_5$	H-1 \rightarrow LUMO (58%)



شکل ۳. طیف‌های مرئی-فرابنفش ایزومرهای بیلی‌روبین

در ایزومر 4Z,15E بیشینه جذب مربوط به انتقال الکترونی $HOMO \rightarrow LUMO+1$ با قدرت نوسان 0.9857 در طول موج $378/69$ nm معادل با انرژی تهیج $3/27$ eV است. دومین انتقال مربوط به $HOMO \rightarrow LUMO$ با قدرت نوسان 0.6693 در طول موج $397/51$ nm معادل با انرژی تهیج $3/23$ eV است. مشابه این رفتار در ایزومر 4E,15E مشاهده می‌شود ولی در مقادیر قدرت نوسان و انرژی تهیج متفاوت هستند. در تمام ایزومرهای بیلی‌روبین، پیک اصلی در حوالی 400 nm (رنگ آبی-بنفش) مربوط به انتقال بار $\pi^* \rightarrow \pi$ و پیک ضعیف در حوالی 300 nm مربوط به انتقال بار $n \rightarrow \pi^*$ است. با توجه به طول موج اصلی جذبی مشاهده شده در ایزومرهای بیلی‌روبین در ناحیه رنگ آبی-بنفش، رنگ مکمل آن زرد-نارنجی خواهد بود (شکل ۴).



شکل ۴. ارتباط بین رنگهای اصلی و مکمل

جابجایی‌های قرمز و آبی طی فرایند فتوایزومری شدن ایزومرهای بیلی‌روبین بسیار اندک بوده و نشان می‌دهد که تشکیل/شکستن پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی و یا تشکیل حلقه ۷ عضوی اثری بر روی جابجایی طیف‌ها ندارد. اختلاف مقادیر عددی طیف‌های مشاهده شده با مقادیر تجربی [۲۵] به دلیل برآورد نقصانی انرژی‌های تهییج ناشی از خطای ذاتی روشهای تئوری تابعی چگالی و نادیده گرفته شدن اثرات برهمکنش‌های حلال-حلال شونده است. فتوایزومری شدن ایزومر 4Z,15Z بیلی‌روبین (شدیداً غیرمحلول در آب) طی فرایند نوردرمانی منجر به تغییر پیکربندی به فرم E با قابلیت حلالیت بالا در آب شده و فرایند دفع آن تسهیل می‌گردد. واکنش‌های فتوشیمیایی که فتوایزومرهای پیکربندی را ایجاد می‌کنند در فمتوثانیه یا سریع‌تر رخ می‌دهند [۲۶].

۴- نتیجه گیری

در این تحقیق پایداری ترمودینامیکی و ساختارهای الکترونی ایزومرهای محتمل در فرآیند فتوایزومری شدن بیلی‌روبین در سطح محاسباتی $M06-2X/6-31G^*$ و محیط حلال آب مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. توابع ترمودینامیکی نشان دادند که در دمای بدن انسان ایزومر 4Z,15Z پایدارترین ایزومر است که در توافق با اطلاعات تجربی بوده و ناشی از وجود ۶ پیوند هیدروژنی درون مولکولی در این ایزومر است. نمودارهای چگالی حالات و اطلاعات اوربیتال‌های مولکولی نشان دادند که ایزومرهای مورد مطالعه تمایل بالایی برای بدست آوردن الکترون (کاهش یافتن) دارند ولی مقادیر شکاف انرژی محاسبه شده آنها در توافق با اطلاعات تجربی نیست. مقادیر شکاف اپتیکی محاسبه شده از انرژی‌های تهییج عمودی با استفاده از محاسبات تئوری تابعی چگالی وابسته به زمان نسبت به مقادیر شکاف انرژی محاسبه شده از اوربیتال‌های مولکولی با تجربه همخوانی بیشتری داشتند و اختلاف اندک باقیمانده ناشی از برآورد نقصانی انرژی‌های تهییج ناشی از خطای ذاتی روشهای تئوری تابعی چگالی و نادیده گرفته شدن اثرات برهمکنش‌های حلال-حلال شونده است. پایدارترین ایزومر بیلی‌روبین دارای کمترین و ناپایدارترین ایزومر دارای بزرگترین انرژی اتصال جفت الکترون-حفره در حالت برانگیخته S_1 بودند. در ایزومرهای 4Z,15Z و 4E,15Z و 15Z و 15E بیشینه جذب مربوط به انتقال الکترونی HOMO→LUMO و در ایزومرهای 4Z,15E و 4E,15E بیشینه جذب مربوط به انتقال الکترونی HOMO→LUMO+1، ناشی از انتقال بار $\pi \rightarrow \pi^*$ است. پیک فرعی طیف UV-Vis مربوط انتقال بار $n \rightarrow \pi^*$ است.

۵. مراجع

- [1] Saha, D., Patgaonkar, M., Shroff, A., Ayyar, K., Bashir, T., Reddy, K.V. R. (2014) Hemoglobin Expression in Nonerythroid Cells: Novel or Ubiquitous?, *Int. J. Inflamm.* 2014, 803237.
- [2] Zhang, R., Yan, X., Fan, K. (2021) Nanozymes Inspired by Natural Enzymes, *Acc. Mater. Res.* 2, 534-547.
- [3] Tohda, R., Tanaka, H., Mutoh, R., Zhang, X., Lee, Y. H., Konuma, T., Ikegami, T., Migita, C. T., Kurisu, G. (2021) Crystal structure of higher plant heme oxygenase-1 and its mechanism of interaction with ferredoxin, *J. Biol. Chem.* 296, 100217.
- [4] Hanna, D. A., Moore, C. M., Liu, L., Yuan, X., Dominic, I. M., Fleischhacker, A. S., Hamza, I., Ragsdale, S.W., Reddi, A.R. (2022) Heme oxygenase-2 (HO-2) binds and buffers labile ferric heme in human embryonic kidney cells, *J. Biol. Chem.* 298, 101549.
- [5] Barrett, K.E. (2006) *Gastrointestinal Physiology*, 2nd ed., McGraw Hill.
- [6] Tugcu, A. U., Ince, D. A., Turan, O., Belen, B., Olcay, L., Ecevit, A. (2019) Hemolytic anemia caused by non-D minor blood incompatibilities in a newborn, *Pan. Afr. Med. J.* 33, 262.
- [7] Li, Y., Shen, N., Li, J., Hu, R., Mo, X., Xu, L. (2020) Changes in Intestinal Flora and Metabolites in Neonates With Breast Milk Jaundice, *Front. Pediatr.* 8, 177.
- [8] Al-kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Abdullah, S. M., Cruz-Martins, N., Batiha, G. E. (2021) Case Report: Hyperbilirubinemia in Gilbert Syndrome Attenuates Covid-19-Induced Metabolic Disturbances, *Front. Cardiovasc. Med.* 8, 642181.
- [9] Markovic, A. P., Lalosevic, M. S., Mijac, D. D., Milovanovic, T., Dragasevic, S., Milutinovic, A. S., Krstic, M. N. (2022) Jaundice as a Diagnostic and Therapeutic Problem: A General Practitioner's Approach, *Dig. Dis.* 40, 362-369.
- [10] Rose, J., Vassar, R. (2015) Movement disorders due to bilirubin toxicity, *Semin. Fetal Neonatal Med.* 20, 20-25.
- [11] Brites, D., Silva, R. F. M. (2021) Bilirubin neurotoxicity: a narrative review on long lasting, insidious, and dangerous effects, *Pediatr. Med.* 4, 34.
- [12] Jasprova, J., Ben, M. D., Vianello, E., Goncharova, I., Urbanova, M., Vyroubalova, K., Gazzin, S., Tiribelli, C., Sticha, M., Cerna, M., Vitek, L. (2016) The Biological Effects of Bilirubin Photoisomers, *PLoS ONE*, 11, e0148126.
- [13] Onishi, S., Isobe, K., Itoh, S., Manabe, M., Sasaki, K., Fukuzaki, R., Yamakawa, T. (1986) Metabolism of bilirubin and its photoisomers in newborn infants during phototherapy, *J. Biochem.* 100, 789-795.
- [14] Ennever, J.F., Sobel, M., Mcdonagh, A.F., Speck, W.T. (1984) Phototherapy for Neonatal Jaundice: in Vitro Comparison of Light Sources, *Pediatr. Res.* 18, 667-670.
- [15] Granucci, G., Mazzoni, M., Persico, M., Toniolo, A. (2005) A computational study of the excited states of bilirubin IX, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 7, 2594-2598.
- [16] Zietz, B., Blomgren, F. (2006) Conical intersection in a bilirubin model – A possible pathway for phototherapy of neonatal jaundice, *Chem. Phys. Lett.* 420, 556-561.
- [17] Zhao, Y., Truhlar, D. G. (2008) The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06 functionals and twelve other functionals, *Theor. Chem. Acc.* 120, 215-241.
- [18] Marenich, A.V., Cramer, C. J., Truhlar, D.G. (2009) Universal solvation model based on solute electron density and a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions, *J. Phys. Chem. B* 113, 6378-6396.
- [19] Dennington, R., Keith, T. A., Millam, J. M. (2016) *GaussView, Version 6.1*, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS.

- [20] Frisch, M. J. et al. (2016) *Gaussian 16, Revision B.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [21] O'Boyle, N. M., Tenderholt, A. L., Langner, K. M. (2008) cclib: A library for package-independent computational chemistry algorithms, *J. Comp. Chem.* 29, 839-845.
- [22] Canneaux, S., Bohr, F., Henon, E. (2014) KiSTheIP: a program to predict thermodynamic properties and rate constants from quantum chemistry results, *J. Comp. Chem.* 35, 82-93.
- [23] Mohlala, L. M., Jen, T. C., Olubambi, P.A. (2020) Thermal stability and reactivity of titanium halide precursors for the atomic layer deposition of TiO₂ on a Pt (111) surface, *Procedia CIRP* 93, 9-13.
- [24] Bredas, J. L. (2014) Mind the gap!, *Mater. Horiz.* 1, 17-19.
- [25] Bacci, M., Linari, R., Agati, G., Fusi, F. (1989) UV excitable fluorescence of lumirubin, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 3, 419-427.
- [26] Mreihil, K., McDonagh, A. F., Nakstad, B., Hansen, T. W. R. (2010) Early Isomerization of Bilirubin in Phototherapy of Neonatal Jaundice, *Pediatr. Res.* 67, 656-659.

Energetic and electronic properties of bilirubin photoisomerization products using density functional theory

Maryam Taheri¹, Ehsan Zahedi^{2*}, Mohammad Taghi Baei³

Department of Biology, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

Department of Chemistry, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

Department of Chemistry, Azadshahr Branch, Islamic Azad University, Azadshahr, Iran.

Submitted: 18 October 2022, Revised: 01 January 2023, Accepted: 18 January 2023

Abstract

The thermodynamic stability and the electronic structures of bilirubin isomers along the photoisomerization process have been studied using the density functional theory and time-dependent density functional theory in aqueous solvent medium. The stability of 4Z,15Z isomer in comparison with other isomers is due to the presence of six intramolecular hydrogen bonds. The most stable bilirubin isomer has the lowest and the most unstable isomer has the highest electron-hole pair binding energy in the S_1 excited state. The maximum absorption band for all studied isomers are related to the HOMO→LUMO and HOMO→LUMO+1 electron transfers due to the $\pi\rightarrow\pi^*$ charge transfer while the weak peak of UV-Vis spectrum is related to the $n\rightarrow\pi^*$ charge transfer. The main absorption wavelength in the bilirubin isomers around 400 nm for blue-purple light and its complementary color is yellow-orange.

Keywords: Photoisomerization, Bilirubin, Density Functional Theory, Time-Dependent Density Functional Theory, Density of state plot, UV-Vis spectrum.

*Corresponding author : Ehsan Zahedi

Address: Department of Chemistry, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

Tel: 02332394530

E-mail: e_zahedi@iau-shahrood.ac.ir