

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد مرودشت

دانشکده علوم پایه - گروه شیمی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

گرایش: شیمی فیزیک

عنوان:

بررسی برهمکنش بین اسیدآمینه های هیستیدین و آسپارتیک اسید در ساختار
نوع دوم صفحه ای بتا از دیدگاه نظریه تابعی چگالی

استاد راهنما:

دکتر محسن سرگلزایی

استاد مشاور:

دکتر مریم بهادری

نگارش:

حمید حمیدیان

بهار ۱۳۹۲



صورتجلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد (M.Sc)

نام و نام خانوادگی دانشجو: در تاریخ رشته : شیمی فیزیک

از پایان نامه خود با عنوان: بررسی برهمکنش بین اسیدآمینه های هیستیدین و آسپارتیک اسید در ساختار نوع دوم صفحه ای بتا از دیدگاه نظریه تابعی چگالی

با درجه: و نمره دفاع نموده است

نام و نام خانوادگی اعضاء هیات داوران سمت امضای اعضای هیات داوران

۱- دکتر محسن سرگلزایی استاد راهنما

۲- دکتر مریم بهادری استاد مشاور

۳- دکتر ستاره شیخ استاد داور

۴- دکتر نیما کراچی استاد داور

مدیر /معاون پژوهشی

موارد فوق مورد تایید می باشد

تقدیم ہے:

پدر و مادر عزیزم:

کہ میرا راسی آن نیست کہ زحمت بی دینشان را آنکوزہ کہ شایسته و بایسته است پاس کویم۔

و

ہمسفر عزیزم

کہ ہمراہ و مشوق من در تمامی سخما بودہ

و کلمہای بلخ زندگیم

طہ، یاسین، یوسف و نبیین

شکر و قدر دانی:

منت خدای را عزوجل که طاعتش موجب قرنت است و به شکر اندرش مزید نعمت. هر نفسی که فرومی رود مدتی است و چون برمی آید مفرح ذات. پس در هر نفسی دو نعمت موجود است. و بر هر نعمت شکر واجب.

بر خود لازم می دانم که از زحمات بی دریغ دکتر محسن سرکلزایی که بارها منی های ارزشمند خود ره کشای اینجانب بودند نهایت شکر و قدر دانی را داشته باشم.

همچنین از زحمات دکتر مریم بهادی به عنوان مشاور و دکتر ساره شیخ داور خارجی و دکتر نیما کراچی به عنوان داور داخلی کمال شکر و سپاسگزاری را دارم.

و از تمامی اساتید دانشگاه آزاد مروودشت، مخصوص مدیر گروه شیمی دکتر احد زارع که در راه کسب علم و دانش مرا یاری کردند نهایت سپاس و قدر دانی را داشته

باشم.

چکیده:

انتقال پروتون، بین شاخه های جانبی اسید آمینه در محاسبات تیتراسیون پروتئین و محاسبات pK_a پروتئین، نقش دارند لذا دانستن مکانیسم انتقال پروتون بین شاخه های جانبی اسید های آمینه از اهمیت خاصی برخوردار است. در این تحقیق با استفاده از روشهای محاسباتی (روش B3LYP و تابع پایه $6-311++G^{**}$) مکانیسم انتقال پروتون و تشخیص حالت واسط بین اسید آمینه های هیستیدین، و آسپارتیک اسید، مورد بررسی قرار گرفت، و ویژگیهای ساختاری که شامل طول و زوایای پیوندی مولکولهای مذکور می باشد، بدست آمد. و همچنین با استفاده از محاسبات ترمودینامیکی، ثابتهای سرعت و ثابت تعادل در فاز گاز و محلول و همچنین pK_a بدست آمد.

کلمات کلیدی: هیستیدین، آلانین، آسپارتیک اسید، انتقال پروتون، DFT، B3LYP

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول: مقدمه
۱	مقدمه
۳	۱-۱- شیمی محاسباتی
۴	۱-۱-۱- روش های مکانیک مولکولی
۶	۲-۱-۱- روش مکانیک کوانتومی :
۷	۱-۲-۱-۱- روش نیمه تجربی
۸	۱-۲-۲-۱- روش های آغازین
۱۲	۱-۲-۲-۱-۱- روش هارتری-فاک
۱۳	۲-۲-۲-۱-۱- تئوری تابعی چگالی
۱۵	۳-۱-۱- مجموعه پایه
۱۶	۱-۳-۱-۱- مجموعه پایه مینیمال
۱۶	۲-۳-۱-۱- مجموعه پایه ظرفیتی مجزا
۱۷	۳-۳-۱-۱- مجموعه های پایه قطبیده
۱۸	۴-۳-۱-۱- مجموعه های پایه توابع نفوذی (توابع پخش شده)
۲۰	۲-۱- نظریه اتم ها در مولکول ها (AIM)
۲۱	۳-۱- تحلیل اربیتال پیوندی طبیعی (NBO)
۲۲	۴-۱- سطح انرژی پتانسیل (PEC)

- ۱-۴-۱- مشخصه نقاط ایستا ۲۴
- ۵-۱- پپتیدها و آمینو اسیدها ۲۵
- ۶-۱- تحقیقات انجام شده روی پپتیدها و آمینو اسیدها با استفاده از روشهای مکانیک کوانتومی ۲۷

فصل دوم: پیشینه تحقیق

- ۱-۲- نقطه زینی ۳۰
- ۲-۴- ثابت تعادل محلول ۳۷
- ۲-۵- محاسبه ثابت سرعت گاز ۳۹
- ۲-۶- محاسبه ثابت سرعت محلول ۳۹
- ۲-۷- محاسبه pka پپتید (هیستیدین آلانین و آسپارتیک اسید) ۴۰

فصل سوم: بررسی نتایج

- ۳-۱- بررسی نتایج ۴۳
- ۳-۱-۱- بررسی نتایج طول پیوندها بر اساس جداول (۱-۳) و (۲-۳) ۶۰
- ۳-۱-۴- آنالیز Nbo ۶۹
- ۳-۲- نتیجه گیری ۷۱
- منابع ۷۲

فهرست جداول

صفحه	عنوان
35	جدول ۱-۲ مقدار انرژی داده های ترمودینامیکی (آزاد گیبس، آنتالپی، آنتروپی) در حالت گاز.....
36	جدول ۲-۲ مقدار انرژی داده های ترمودینامیکی (آزاد گیبس، آنتالپی، آنتروپی) در حالت محلول.....
49	جدول ۱-۳ طول پیوند ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید آلانین و هیستیدین در حالت گاز و گذار گاز.....
	جدول ۲-۳ طول پیوند ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید آلانین و هیستیدین در حالت محلول و گذار محلول
50
	جدول ۳-۳ زوایای پیوندی ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید آلانین و هیستیدین در حالت گاز و گذار گاز
51
	جدول ۴-۳ زوایای پیوندی ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید آلانین و هیستیدین در محلول و گذار محلول
52
53	جدول ۵-۳ اندازه بار الکتریکی ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید آلانین و هیستیدین در حالت گاز.....
	جدول ۶-۳ انرژی های پایدار اندرکنش دهنده-پذیرنده مربوط به ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید آلانین و
54	هیستیدین در حالت گاز (۱).....
	جدول ۷-۳ انرژی های پایدار اندرکنش دهنده-پذیرنده مربوط به ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید آلانین و
55	هیستیدین در حالت گاز (۲).....
	جدول ۸-۳ انرژی های پایدار اندر کنش دهنده-پذیرنده مربوط به ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید آلانین و
56	هیستیدین در حالت محلول (۱).....

جدول ۳-۹ انرژی های پایدار اندرکنش، دهنده-پذیرنده مربوط به ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید آلانین و هیستیدین در حالت محلول (۲) 57

جدول ۳-۱۰ انرژی های پایدار اندرکنش، دهنده-پذیرنده مربوط به ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید آلانین و هیستیدین در حالت گذار گاز 58

جدول ۳-۱۱ انرژی های پایدار اندرکنش، دهنده-پذیرنده مربوط به ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید آلانین و هیستیدین در حالت گذار محلول 59

فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۲-۱ نمودار نقطه زینی مرتبه اول.....	30
شکل ۲-۲ نمودار چند بعدی نقطه زینی	31
شکل ۲-۳ نمودار مشتق دوم انرژی نسبت به مختصات	31
شکل ۲-۴ اختلاف انرژی آزاد گیبس.....	32
شکل ۲-۵ نمودار چرخه ترمودینامیکی.....	34
شکل ۲-۶ نمودار حالت گذار	35
شکل ۳-۱ ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید، آلانین و هیستیدین در حالت گاز (۱)	43
شکل ۳-۲ ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید، آلانین و هیستیدین در حالت گاز (۲)	43
شکل ۳-۳ ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید، آلانین و هیستیدین در حالت محلول (۱)	44
شکل ۳-۴ ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید، آلانین و هیستیدین در حالت محلول (۲)	44
شکل ۳-۵ ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید، آلانین و هیستیدین در حالت گذار گاز	45
شکل ۳-۶ ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید، آلانین و هیستیدین در حالت گذار محلول	45
شکل ۳-۷ اندازه بار الکتریکی ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید، آلانین و هیستیدین در حالت گاز (۱) ..	46
شکل ۳-۸ اندازه بار الکتریکی ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید، آلانین و هیستیدین در حالت گاز (۲) ..	46
شکل ۳-۹ اندازه بار الکتریکی ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید، آلانین و هیستیدین	

47در حالت گذارگاز.....

شکل ۳-۱۰ اندازه بار الکتریکی ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید، آلانین و هیستیدین در حالت محلول (۱)

47

شکل ۳-۱۱ اندازه بار الکتریکی ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید، آلانین و هیستیدین در حالت محلول (۲)

48

شکل ۳-۱۲ اندازه بار الکتریکی ساختار بهینه شده آسپارتیک اسید، آلانین و هیستیدین در حالت گذار محلول

48

فصل اول

مقدمه

مقدمه

گسترش کاربرد رایانه در شیمی در سالهای اخیر موجب پیدایش شاخه جدیدی در تحقیقات شیمی به نام شیمی محاسباتی شده است که زمینه مناسبی را در کنار سایر روشهای معمول، نظیر روشهای طیف سنجی، جهت فهمیدن هرچه بهتر واکنشها و فرایندهای شیمیایی فراهم آورده است. امروزه به کمک برنامه‌های محاسباتی پژوهش‌ها در مورد مواد ناشناخته‌ای که هنوز سنتز نشده‌اند یا در شرایط عادی نمی‌توانند وجود داشته باشند یا حد واسط‌های فعال که بررسی آنها با روشهای فیزیکی امروزی کار دشواری است و یا مطالعه حالت گذار واکنشها، به منظور پی بردن به مکانسیم آنها امکان پذیر شده است. از این رو با گسترش برنامه‌های کامپیوتری در زمینه شیمی، شیمیدانان توانسته‌اند به حقایق شیمیایی زیادی دست یابند. چگونگی استفاده شیمیدانان از رایانه متناسب با پیشرفت آن بوده است. تحولی بزرگ، در حدود سال ۱۹۸۰ رخ داد، این بار شیمیدانان تئوری‌های خود را بصورت نرم افزارهای درآورده و این حجم وسیع اطلاعات را برای پردازش به کامپیوتر دادند تا پیشگویی پدیده‌های شیمیایی را بر عهده گیرد، بنابراین پدیده‌های نظیر تعیین ساختار مولکولی، گرمای تشکیل، ممان دو قطبی، پتانسیل یونیزاسیون، دانستیه بار، درجه پیوند، و نظایر آنها توسط این برنامه‌ها قابل پیش‌بینی شد. امروزه طراحی و ساخت دارو‌ها به کمک رایانه بر مبنای خواص فیزیکی و شیمیایی آنها و با در نظر گرفتن اجزاء مولکولی غشاء‌های سلولی یا سایر اجزاء وابسته به آنها، دورنمای بسیار روشنی برای صنعت دارو سازی پیش‌بینی می‌کند. در سالهای اخیر با اتکا بر دانش

کامپیوتر، کاوش های منظمی در حوزه داروهای جدید، به سرعت جهت شناسائی مولکول های که می بایستی بصورت ترکیبی در آزمایش به کار گرفته شوند، صورت پذیرفته است، و دارو های بسیاری با استفاد از این روش به عرصه تجاری سازی رسیده اند مزیت عمده مدلسازی مولکولی در این است که با استفاده از محاسبات نسبتاً ساده می توانیم تعداد حالات مقدور برای حل یک مسئله واقعی را کم کنیم. بعلاوه در مراحل طراحی و تولید، و همچنین در مراحل توسعه، با اتخاذ روشهای دقیق و صحیح، اعتبار آزمایشات را تایید نموده یا آنها را هدایت کنیم. مدل سازی مولکولی می تواند به عنوان یک زیر ساخت نامرئی، در توسعه علم و فناوری مورد توجه قرار گیرد.[۱]

۱-۱- شیمی محاسباتی

شیمی محاسباتی با استفاده از اصول ریاضی و تئوری به حل مسائل شیمیایی می پردازد.

اولین بار محاسبات تئوری در علم شیمی توسط والتر هایتلر^۱ و فریتز^۲ در سال ۱۹۲۷ در لندن صورت

گرفت [۲].

مهم ترین دلایل استفاده از شیمی محاسباتی:

* آزمایش سریعتر فرضیه ها و نظریه های جدید، در شیمی

* کاهش تعداد آزمایش های لازم و صرفه جویی در زمان تحقیقات

* فهم آسانتر و سریعتر مسایل شیمی

* دست یابی به صحت و سقم یافته های علمی در مقایسه با کارهای تجربی برای سامانه های کوچک

^۱ - walter Heitler

^۲ - Fritz

* آزمایشات کم خطر بدون نیاز به مواد و تولید پسماند [۳]

شیمی محاسباتی به دو بخش وسیع تقسیم می شود

مکانیک مولکولی^۱

مکانیک کوانتومی^۲

۱-۱-۱- روش های مکانیک مولکولی

در این روش با استفاده از قوانین فیزیک کلاسیک، ساختار، ویژگی مولکولها را پیشگویی می کنند. مبنای محاسبات مولکولی، برهم کنش میان هسته ها ست و از رفتار الکترون ها در این گونه محاسبات صرف نظر می شود. محاسبات مولکولی صریحا در مورد الکترون های یک سیستم مولکولی بحث نمی کند، در عوض محاسباتی را انجام می دهند که به واکنشهای هسته ای مربوط می شود البته این محاسبات اثرات الکترونی میدانهای نیرو را نیز شامل می شود. مکانیک مولکولی به دلیل اینکه برنامه نویسی محاسباتی آن پیچیده گی خاصی ندارد و از سوی دیگر زمان محاسبات در آن کوتاه است. به آسانی قابل فهم و تجزیه و تحلیل است از مهمترین ویژگی های این روش به شمار می آید .

روش مکانیک مولکولی محدودیت های نیز دارد از جمله:

* هر میدان نیرو برای گروه کمی از مولکولها نتیجه بخش است و برای همه مولکولها مورد استفاده قرار نمی گیرد.

¹ - Molecular mechanics theory

² - Electronic structure theory

*مکانیک مولکولی نمی تواند مراحل تشکیل، یا شکست پیوندها را توضیح دهد، زیرا این روش الکترون ها را نادیده می گیرد، پس نمی توان مسائل شیمیایی مربوط به اثرات الکترونی را حل کند.

میدان نیرو شامل اجزای زیر است

(۱) یک دسته از پارامترها، تعیین می کنند که انرژی پتانسیل یک مولکول، چگونه با موقعیت اتمهای تشکیل دهنده آن تغییر می کند

(۲) یک دسته از پارامترها ماهیت یک عنصر را در یک محیط ویژه تعیین می کنند. انواع اتمها ویژگی ها و رفتارهای مختلفی را بسته به نوع محیط از خود نشان می دهند به عنوان مثال، یک اتم کربن در گروه کربنیل نسبت به کربنی که با سه هیدروژن پیوند داده است، رفتار متفاوتی نشان می دهد. ویژگی های یک اتم در یک ساختار، به هیبریداسیون، بار، و انواع اتمهایی که به آن متصل شده اند بستگی دارد.

(۳) تعدادی از پارامترها معادلات و انواع اتمها را به داده های تجربی مربوط می سازند این پارامترها مقادیری هستند که برای ارتباط ویژگی های اتمی به انرژی، و داده های ساختاری نظیر پیوندها و اندازه زوایا، در معادلات مورد استفاده قرار می گیرند.[۴]

البته بطور دقیق نمی توان بین مکانیک مولکولی و مکانیک کوانتومی مرز مشخصی قایل شد بلکه این

دو روش دارای حوزه های مشترکی نیز می باشند از جمله :

الف) محاسبات انرژی یک ساختار مولکولی مشخص و همچنین خواص وابسته به انرژی (ترمو شیمی). [۵]

ب) بهینه^۱ سازی شکل مولکول ها، که ساختار مولکول با کمترین مقدار انرژی را در محدوده نزدیک به ساختار اولیه مشخص می کند. بهینه سازی شکل مولکولها، در درجه اول به شیب انرژی (مشتق اول انرژی نسبت به موقعیت اتمها) بستگی دارد.[۶]

ج) محاسبه فرکانس های ارتعاشی مولکولها، که از جنبش بین اتمی در مولکول ناشی می شود. این فرکانس ها به مشتق دوم انرژی نسبت به ساختار اتمی بستگی دارند. (البته محاسبات فرکانس برای همه روش های شیمی محاسبه ای امکان پذیر نیست. [۷]

۱-۱-۲- روش مکانیک کوانتومی^۲:

مکانیک کوانتومی با تکیه بر معادلات شرودینگر و با در نظر گرفتن ساختار الکترونی به تشریح مولکول می پردازد. قوانین مکانیک کوانتومی به وسیله هایزنبرگ^۳، بورن^۴، و جوردن^۵، در سال ۱۹۲۵ و به وسیله شرودینگر^۶ در سال ۱۹۲۶ بیان شد. حالت یک سیستم مکانیک کوانتومی به وسیله تابع حالت Ψ که تابعی از مختصات ذرات و زمان است، توصیف می شود. تغییر Ψ با زمان، به وسیله معادله وابسته به زمان شرودینگر، $(i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} = H\Psi)$ تعیین می شود. در این معادله (H) عملگر هامیلتونی مکانیک کوانتومی است که با کمیت کلاسیکی انرژی مطابقت دارد. نقش معادله شرودینگر در مکانیک کوانتومی همانند قانون دوم نیوتن در مکانیک کلاسیکی است. [۸]

مهمترین روشهای مکانیک کوانتومی عبارتند:

¹ - Optimization

² - molecular mechanics theory

³ - Heisenberg

⁴ - Born

⁵ - Jourdan

⁶ - Schrodinger

الف) نیمه تجربی^۱

ب) آغازین^۲

ج) مجموعه پایه^۳

۱-۱-۲-۱-۱ روش نیمه تجربی

این روش جز روش های کوانتومی است که در آنها فقط از الکترون های لایه ظرفیت استفاده می شود و الکترونهاى داخلی به صورت یک پتانسیل مرکزی در نظر گرفته می شود. زمان محاسبه این روش ها کوتاه می باشد اما صحت نتایج به دست آمده از آنها محدود است. در این روشها فقط از اوربیتالهای نوع اسلیتر (STO^۴) یا مجموعه پایه حداقل یا کمینه^۵ برای توصیف اوربیتالهای اتمی استفاده می شود. اخیراً این روشها به گونه ای توسعه یافته اند که توانایی محاسبه ممان دوقطبی، گرمای تشکیل و پتانسیل یونش را هم دارند. تعداد اندکی از این روشها توانایی محاسبه طیف های الکترونی و جابجایی های شیمیایی NMR را دارند. علت استفاده از روش های نیمه تجربی آن است که در حال حاضر محاسبات روش آغازین دقیق، روی مولکولهای نسبتاً بزرگ امکان پذیر نیست [۹].

مهم ترین معایب روش های نیمه تجربی عبارتند از:

*طول پیوند های هیدروژنی از طول پیوند واقعی بلندتر و انرژی آن از مقدار واقعی کمتر می باشد.

*مولکولهای که مزاحمت فضایی فراوانی داشته باشند بسیار ناپایدارند.

*سد انرژی چرخشی محاسبه شده از مقدار واقعی بیشتر است.

¹ - semiempirical method

² - ab-initio

³ - Basis set

⁴ - stater type orbitals

⁵ - minimal

یکی از روشهای نیمه تجربی روش AM_1 می باشد این برنامه مطالعه حالت گذار و اندازه گیری سد انرژی فعال سازی را امکان پذیر می کند. اما این روش با وجود مزایا، در مورد ساختارهای دارای پیوند فسفر-اکسیژن، ترکیبات نیترو (انرژی را مثبت تر پیش بینی می کند)، پراکسیدها (طول پیوند پراکسیدی را 0.17 آنگستروم کوتاه تر پیش بینی می کند) و ترکیبات حاوی اکسیژن-سلیسیم (زاویه پیوندی $O-Si-O$ رابزرگتر پیش بینی می کند) کارایی ندارد. این روش سد انرژی چرخشی را یک سوم مقدار واقعی برآورد می کند و روش PM_3 که یکی از روش های نیمه تجربی می باشد سد انرژی چرخشی پیوند آمیدی در پپتیدها را بسیار کم و ناچیز پیش بینی می کند. و یا حتی در مواردی، سد انرژی، معادل صفر خواهد شد.

[۱۰]

فواصل غیر پیوندی بسیار کمتر از مقدار واقعی است. و بار روی نیتروژن با خطای زیادی محاسبه می شود. مولکولهای چند حلقه ای به اندازه واقعی مسطح در نظر گرفته نمی شوند و پیوندهای هیدروژنی، به میزان 0.1 انگستروم کوتاه تر پیش بینی می شوند. حلقه های پنج عضوی را پایدار تر از مقدار واقعی نشان می دهد.

۱-۲-۲-۱- روش های آغازین

روش های آغازین از روش های تمام کوانتومی^۱ به شمار می آید از بین تمامی روشهای محاسباتی، روش های آغازین، مطمئن ترین و قابل اعتماد ترین روش ها می باشد، در این روشها از هامیلتونی واقعی استفاده می شود و از داده های تجربی به کار گرفته نمی شود. در این روش بهترین تقریب های ریاضی برای سیستم های واقعی به کار گرفته می شوند. [۱۱]

¹ - full quantum mechanical method