

دراسة التركيب الالكتروني والشكل الهندسي لمركب الستافيودين (D4T)

بأسلوب ميكانيك الكم

كرار عبد علي سعيد

فلاح شريف عبد سهيل*

* كلية الصيدلة/جامعة الكوفة

Abstract

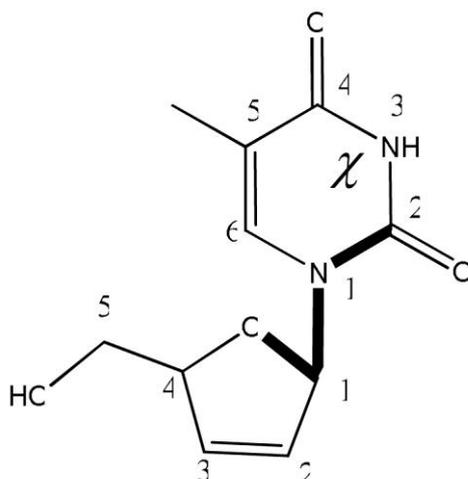
Potential energy curves of Glycosidic bond rotation of (D4T) (2'-3'-dideoxy-2'-3'-dideoxythymidine) molecule an HIV-1 reverse transcriptase inhibitor is calculated by used B3LYP/6-31G(d) level theory, for knowing number of conformations of this system. The calculations has been showed that, there are two minima conformers of D4T molecule Syn and Anti. The last conformer is energetically preferred by (2.28 kcal/mol). From pseudorotation cycle, to knowing modes of puckering and determine the maximum amplitude puckering of five sugar member ring, it is showed that the puckering of Anti conformer ring is large relative to Syn. Generally the sugar ring into both conformers is semiplanar, with significant in total energy, dipole moment, potential energy, heat of formation, frontal molecular orbitals values.

الخلاصة

تم الاستعانة بمنحني طاقة الجهد الناتج من دوران الاصرة الكلايكوسيدية المفردة لجزيئة الستافيودين (2'-3'-dideoxy-2'-3'-dideoxythymidine)، والتي هي احد مثبطات انزيم الاستنساخ العكسي لفيروس (HIV-1)، المحسوب باسلوب دوال الكثافة الهجينة B3LYP/6-31G(d)، للتنبؤ بعدد الهيئات الفراغية للنظام، حيث اتضح ان جزيئة D4T تمتلك هيئتين فراغيتين مستقرتين، وان الهيئة الفراغية Anti هي الهيئة المفضلة طاقياً بمقدار (2.28 kcal/mol). ومن الاستعانة بدائرة الدوران الكاذب للتعرف على نوع تجعيد حلقة السكر الخماسية وكذلك مقدار سعة التجعيد الاعظم، واتضح ايضاً ان مقدار الانحراف في الحلقة الخماسية للهيئة الفراغية Anti كان اكبر مما هو عليه في الهيئة Syn، وبصورة عامة تكون الحلقة الخماسية في كلتا الهيئتين الفراغيتين شبه مستوية، مع ملاحظة اختلاف الهيئتين في قيم الطاقات الكلية وحرارة التكوين وعزم ثنائي القطب وجهد التأين وقيم طاقات المدارات الخارجية.

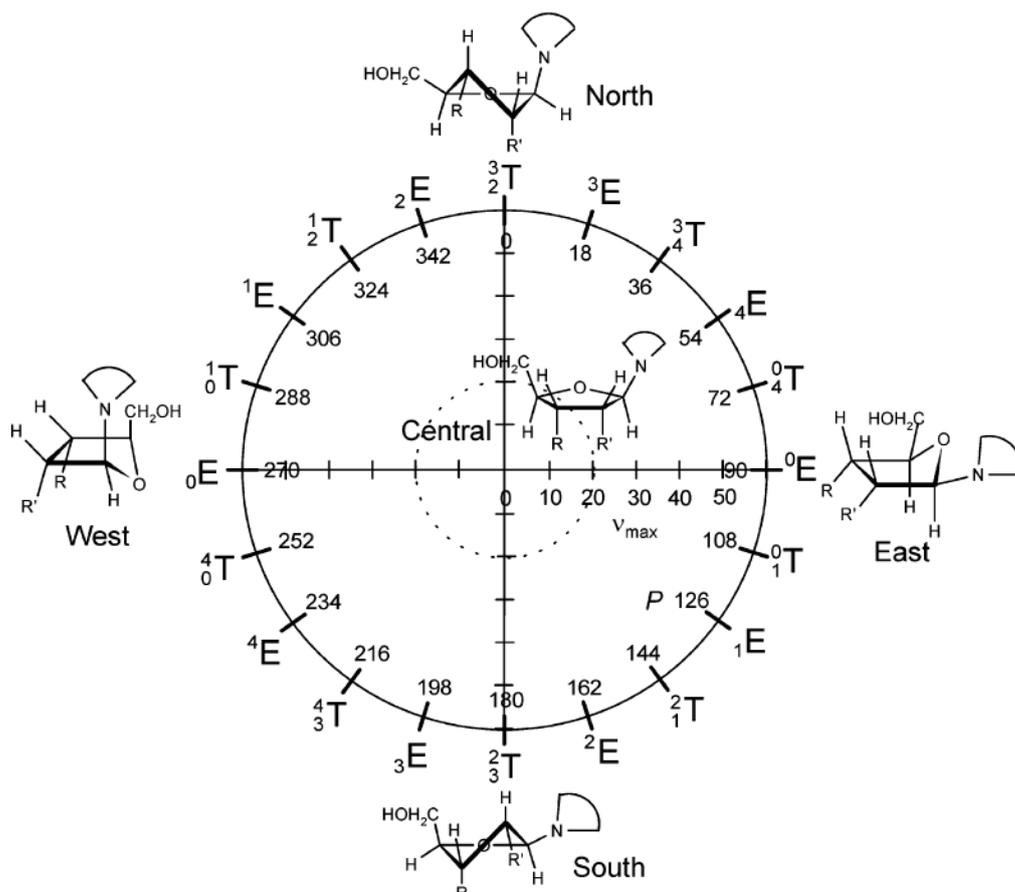
المقدمة

مثبطات انزيم الاستنساخ العكسي من نوع النيوكليوسيدات NRTIs هي صنف من الأدوية المضادة للفيروسات التي تضاعف خارتها الجينية (retrovirus)، وتستخدم لعلاج عدوى فايروس نقص المناعة المكتسب (HIV) والاورام والسرطان، حيث ان هذه الادوية تعمل على فعالية انزيم الاستنساخ العكسي الذي يحتاجه الفايروس ليتكاثر [1,2]. تسلك سلوك متشابه للنيوكليوتيدات منقوصة الأوكسجين اللازمة لتصنيع DNA الفيروسي، حيث انها تنافسها على الموقع الفعال للانزيم وتدمج نفسها ضمن سلسلة DNA الناضج للفيروس [3] D4T (Stavudine) هو احد هذه الاصناف والذي يحمل الاسم النظامي (-2'-3'-dideoxythymidine) ويطلق عليه اختصاراً D4T وهو مشابه في تركيبه للثياميدين [4] وتسلسل ذراته كما ورد في النشرة الصادرة عن نظام التسمية الدولي IUPAC [5] مبين في الشكل (1).



شكل ١ : مركب (2'-3'-didehydro-2'-3'-dideoxythymidine) موضح عليه تسلسل الذرات حسب التسمية النظامية

النيوكليوسيدات من نوع البايرومدين تمتلك قطعتين رئيسيتين الأولى حلقة السكر الخماسية (Furanose) والثانية الحلقة السادسة غير المتجانسة (pyrimidine)، تربطهما اصرة كلايكوسيدية هي الاصرة (C1'-N1)^[1]، وهناك اربعة مقاييس مهمة في دراسة الهياكل الفراغية للنيوكليوسيدات، وهي تجعد الحلقة الخماسية للسكر، ودوران القاعدة فوق حلقة السكر، وتوجيه السلسلة الجانبية التي تقع فوق الحلقة الخماسية (C4'-C5')، وتوجيه المجموعة او المجاميع المرتبطة بقطعة البايرومدين التي تمثل احد اهم عناصر زاوية الدوران المتشكلة من الذرات (O4'-C1'-N1-C2). تعطي الطرق النوعية القديمة لوصف انبعاث الحلقة نتائج تقريبية غير كافية لوصف انماط الالتواء الوسطية عندما تكون هذه الانماط مهمة، لذلك عولجت مسألة التجعد للحلقات الخماسية بصورة تحليلية من خلال مفهوم الدوران الكاذب، واول ما عولجت بهذا المبدأ هي حلقات السايكلوبنتان^[7] وبعدها طبقت على حلقات الفيورانوز المعوضة^[8]. وقد لوحظ في حلقة السايكلوبنتان ان تغيرات الهيئة لا تمر خلال حالة وسطية مستوية وان التجعد الاكبر يدور بصورة افتراضية من دون حواجز طاقة كامنة معطياً عدد لا متناهي من الهياكل الفراغية، وهذه يمكن ان توصف بمصطلحات زاوية الدوران الاعظم (درجة التجعد)، V_{max} وزاوية طور الدوران الكاذب P، كما في الشكل (٢)^[9]، وإذا كانت الحلقة الخماسية متماثلة المعوضات مثلما في النيوكليوسيدات، عندها سوف تتخلق عتبة الطاقة الكامنة والتحدد الدوران الكاذب وتقود إلى أنماط تجعد مفضلة.



شكل ٢ : دورة الدوران الكاذب لحلقة الفيورانوز في النيوكليوسيدات^[١٠]

ان قيم زاوية الطور تعطى مضاعفات 36° ، في حين الهبتين (T) و (E) في الشكل اعلاه تتغير كل 18° درجة ، وفي النيوكليوسيدات تحسب زاوية الطور للدوران الكاذب P من خلال الزوايا بين وجهين وتعطى بالمعادلة (١) ^[١٠]

$$\tan P = \frac{(v_4 + v_1) - (v_3 + v_0)}{2v_2 (\sin 36^\circ + \sin 72^\circ)} \dots\dots\dots(1)$$

- اذا كانت P اقل من الصفر فيتم جمع ناتج قيمة P مع 360°
 - و اذا كانت v_2 اقل من الصفر فيتم جمع ناتج قيمة P مع 180°
- كما توصف درجة انحراف الحلقة الخماسية بـ (v_{max}) التي تعطى بالمعادلة (٢) وتصف اعظم تجعد خارج مستوي الحلقة :

$$v_{max} = abs\left(\frac{v_2}{\cos P}\right) \dots\dots\dots(2)$$

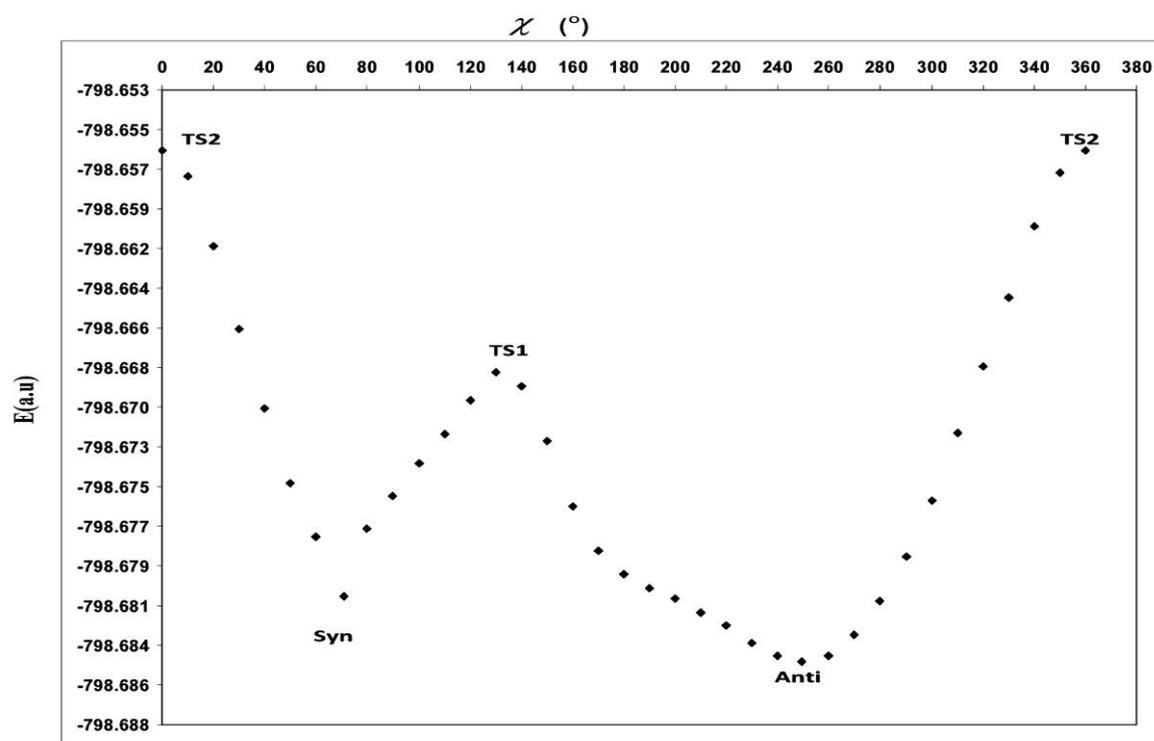
طريقة الحساب

تم الاستعانة ببرنامج كاوس Gaussian03 لحساب البنية الهندسية للمركبات قيد الدراسة على وفق طريقة الحساب (DFT) density functional theory وباسلوب [RB3LYP] وبمجاميع قاعدة 6-31G(d) وبأستخدام نفس الطريقة تم حساب الطاقة الكلية الجزيئية، وعزم ثنائي القطب، وسطح طاقة الجهد الالكتروستاتيكي. إما بالنسبة لطاقات المدارات الخارجية (HOMO/LUMO) فجرى حسابها بأستخدام

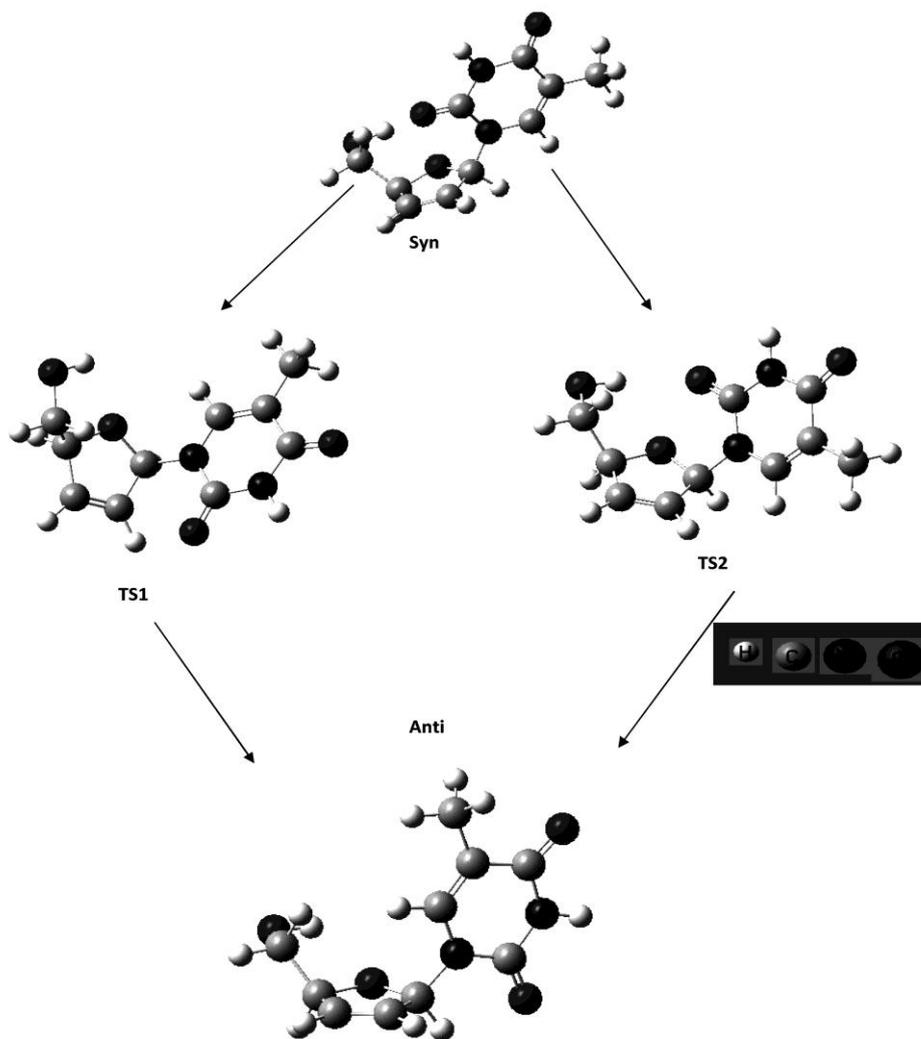
طريقة هار تري-فوك HF وبمجاميع قاعدة 6-31G(d) ، كما تم حساب طاقة التأين IE باستخدام نظرية كوبمان Koopman's Theorem التي تنص (ان طاقة التأين الاولى هي عبارة عن القيمة السالبة لاعلى مدار جزيئي مشغول بالالكترونات)^[١١،١٢] او تم حساب الترددات الاهتزازية بنفس مستوي النظرية [RB3LYP/6-31G(d)] للتأكد من ان الهياكل الفراغية المتوازنة في النقطة المحلية الصغرى minima، وكذلك الحالات الانتقالية للتأكد بانها في نقطة السرج Saddle Point.

النتائج والمناقشة

تم رسم منحنى الطاقة للدوران الداخلي للاصرة الكلايكوسيدية في مركب D4T حيث ان الطاقة الكلية عند كل نقطة قد تم حسابها بطريقة دالة الكثافة DFT، وبأسلوب B3LYP/6-31G(d)، والمبين في الشكل (٣)، ويتضح من المنحنى ان هناك اربعة نقاط ثابتة على طول المنحنى . حيث يظهر المنحنى ان هناك هيئتين مستقرتين عند زاوية الدوران ($\chi = 70.542^\circ$) والتي تقابل الهيئتين الفراغية (Anti)، و ($\chi = 70.915^\circ$) وتقابل الهيئتين الفراغية (Syn)، و ان هناك حالتين انتقاليين TS1 عند الزاوية ($\chi = 134.260^\circ$)، و TS2 عند الزاوية ($\chi = -0.001^\circ$). ومن حسابات الطاقة الكلية الظاهرة في الجدول وجد (٢) ان الهيئتين الفراغية Anti تكون طاقياً اكثر استقراراً من الهيئتين Syn بمقدار (2.28 kcal/mol) ويعود سبب ذلك الفرق الى اختلاف الوضعية التي تتخذها الجزيئات في الفراغ، إذ تكون الهيئتين Anti في وضعية فراغية اقل إعاقة من الهيئتين Syn لان الأخيرة تكون فيها مجموعة الكربونيل (C2=O2) فوق الحلقة الخماسية مباشرة، وبهذا تكون قريبة من الكثافة الالكترونية العالية لذرة الاوكسجين (O4') في الحلقة ، لذلك ستعاني حشد فراغي اكثر مما في الهيئتين Anti وكما هو موضح في الشكل (٤). أما بالنسبة لوضعية الحالة الانتقالية TS1 فتتشكل نتيجة اتخاذ مجموعة الكربونيل (C2=O2) الوضعية الفراغية التي تكون فيها بموقع معاكس لاتجاه ذرة اوكسجين الحلقة الخماسية في حين تتخذ مجموعة الكربونيل الموقع القريب من ذرة اوكسجين الحلقة الخماسية في الحالة الانتقالية TS2 وهذا يفسر سبب كون الهيئتين الفراغية TS1 مفضلة طاقياً .



شكل ٣ : منحنى تغير الطاقة الكامنة مع زاوية بين الأسطح لمركب الستايفودين محسوب على وفق طريقة الحساب (DFT) وبأسلوب [RB3LYP/6-31G(d)]



شكل ٤: الهينات الوضعية المتوازنة للهينة Syn و الهينة Anti وللحالة الانتقالية الاولى والثانية لجزيئة D4T

يتضح من الجدول (١) ان هناك تقارب مابين النتائج المحسوبة والنتائج الملحوظة تجريبياً الناتجة من قياسات الاشعة السينية لحلقة البايريميدين لمركب الثايمدين^[١٣] والاختلاف في المقاييس التجريبية يكون مقتصر على الزوايا بين الوجهين لكونها لا تحتاج الى طاقة عالية لتغيرها، حيث تعتبر الزوايا بين الوجهين من المقاييس الاساسية لزواوية الطور P وسعة التجعد الاعظم V_{Max} .

جدول ١: بعض قيم أبعاد الأواصر وزوايا الأواصر وزوايا بين الوجهين لكلتا الهيئتين الفراغيتين لمركب D4T محسوبة بطريقة نظرية دوال الكثافة DFT بأسلوب [RB3LYP/6-31G(d)]

Bonds/A0	Anti	Syn	Exp ^[13]	Angles(°)	Anti	Syn
N1-C2	1.402	1.401	1.390	C6-C5-C4	118.2	118.2
C2-N3	1.384	1.386	1.375	C6-C5-Me5	123.9	123.9
N3-C4	1.407	1.405	١,٣٨5	C5-C6-N1	124.2	124.8
C4-C5	1.465	1.463	1.407	C4-C5-Me5	117.9	118.0
C5-C6	1.351	1.351	1.350	C5-C4-N3	113.9	113.6
C6-N1	1.385	1.388	1.377	C5-C6-O14	125.5	125.7
C2-O2	1.220	1.219	1.224	C6-N1-C2	121.5	120.7
C4-O4	1.221	1.221	1.236	C6-N1-C1'	120.3	118.8
C5-Me5	1.501	1.501	1.498	C2-N1-C1'	117.9	120.2
N1-C1'	1.468	1.477	1.475	N1-C2-N3	113.4	113.6
C1'-C2'	1.508	1.507		N1-C2-O2	123.7	124.1
C2'--C3'	1.331	1.329		N1-C1'C2'	114.1	116.3
C3'-C4'	1.503	1.501		N1-C1'O4'	110.4	111.6
C4'-O4'	1.444	1.451		N3-C2-O2	122.9	122.3
C4'-C5'	1.530	1.531		C2-N3-C6	128.7	129.0
C5'-O5'	1.413	1.419		N3-C4-O4	120.5	120.7
C4'-H'	1.101	1.010		C3'C4'-O4'	104.3	104.2
Dihedral Angle/A ⁰	Anti	Syn		Dihedral Angle/A ⁰	Anti	Syn
O4'-C1'-N1--C2	249.55	70.91		C5-C6-N1-C2	-1.657	٣,١٣٠
C4'-O4'-C1'-C2'	-6.26	-2.63		C6-N1-C2-N3	1.963	-3.597
O4'-C1'-C2'-C3'	3.97	3.78		N1-C2-N3-C4	-1.506	٢,٤١٩
C1'-C2'-C3'-C4'	-0.25	-3.41		C2-N3-C4-C5	0.544	-0.404
C2'-C3'-C4'-O4'	-3.52	1.74		N3-C4-C5-C6	0.015	-0.482

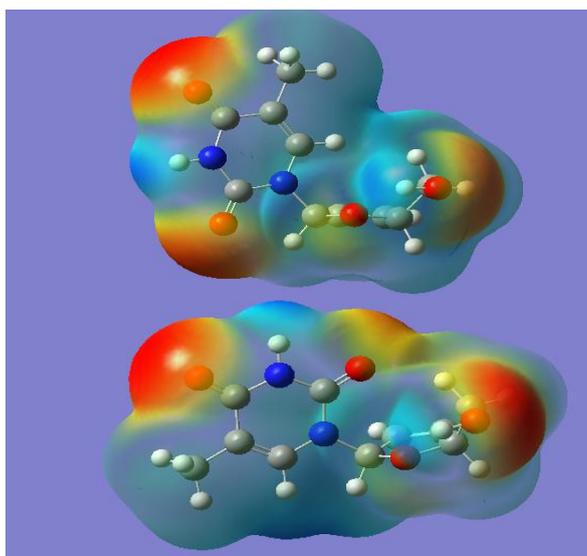
ويلاحظ من نتائج الحسابات في الجدول (٢) الاختلاف بين الهيئتين الفراغيتين في قيم الطاقة الكلية وعزم ثنائي القطب وقيم الاوربتالات الخارجية وطاقة التآين وحرارة التكوين. ان سبب اختلاف قيمة الطاقة الكلية في كلتا الهيئتين الفراغيتين الظاهرة يعود الى اختلاف توزيع ذرات الجزيئات في الفراغ وهذا يؤدي الى تغير عامل هاملتون لكونه يعتمد اعتماد كبيراً على مواقع النوى الذرية، ويعني ذلك تغير القيمة الذاتية للطاقة الكلية الناتجة عن حل معادلة شرودنكر. واما عزم ثنائي القطب فإن اختلاف توزيع السحابة الالكترونية للشحنة السالبة الجزئية الظاهرة على اوكسجين مجاميع الكربونيل في كلتا الهيئتين الفراغيتين والظاهرة في الشكل (٥)، سيسبب اختلاف ملحوظ في المحصلة الكلية لعزم ثنائي القطب، ولكنه لا يكون واضح في القيمة المحسوبة والمعطاة في الجدول (٢). اما قيم اعلى اوربتال مشغول بالالكترونات واوطا اوربتال فارغ فقد

تم حسابها باستخدام نظرية هارترلي فوك للمدارات المقيدة وحسب نظرية كويمان لانها تعطي دقة مقبولة، والسبب هو اهمال نظرية هارترلي- فوك ارتباط الالكترين، وكذلك اهمالها للارتخاء الالكتروني عند فقدان الالكترين الاعلى طاقة من الجزيئة، في حين اخذت نظرية دالة الكثافة الخاصيتين بنظر الحساب لذلك ستكون رديئة في تطبيق نظرية كويمان [15]، ومن هذه الخصائص يتضح ان الهيئة Anti تكون اكثر فعالية كيميائية من الهيئة Syn لان الهيئة الفراغية الاولى تحتاج الى طاقة اقل كي تكون ايون موجب كما يتبين ان قيم حرارة التكوين للمركبات في الوضعية الفراغية Anti تكون اكثر سالبية من الوضعية الفراغية Syn وهذا يعني انها اكثر استقرارا حيث كلما كانت حرارة التكوين سالبة وكبيرة كان المركب أكثر استقرارا [15]

جدول ٢ : بعض الخصائص الالكترونية للهيئتين الفراغيتين (Anti) و (Syn)

Property	Anti	Syn
Energy (a.u)	-798.68452810	-798.68087870
Dipole moment (Debye)	4.7674	4.4934
HOMO (eV)	-9.425	-9.443
LUMO (eV)	2.812	2.867
IE (eV)	9.425	9.443
ΔH_f	-106.067	-104.396

يظهر الشكل (٥) الجهد الالكتروستاتيكي لجزيئة (D4T)، إذ تمثل المناطق الحمراء المساحة ذات الكثافة الالكترونية عالية الشحنة، في حين تعبر المناطق الزرقاء عن المناطق ذات الكثافة الالكترونية المنخفضة. ويظهر الشكل ان الكثافات الالكترونية العالية تتموقع على ذرات الاوكسجين، بسبب احتوائها على مزدوجات الكترونية، كما يلاحظ أيضا ان ذرات الهيدروجين المرتبطة مباشرة بالاوكسجين والنيروجين تعاني من نقص في الكثافة بسبب سالبية الاوكسجين والنيروجين العالية .



شكل ٥ : سطح الجهد الالكتروستاتيكي لجزيئة الستايفودين للوضعين الفراغيين Anti و Syn محسوب على وفق طريقة الحساب (DFT) وباسلوب [RB3LYP/6-31G(d)]

تم حساب زاوية الطور للدوران الكاذب P من خلال المعادلة (١)، ومن خلال الاستعانة بدائرة الدوران الكاذب لتحديد نوع التجعيد في حلقة السكر الخماسي. إن قيم زاوية الطور P للهيئة الفراغية Anti كانت بمقدار (92.24) درجة وهذا يدل على انها تكون ضمن فترة $108 \leq P \leq 72$ درجة، يعني ذلك ان الحلقة الخماسية للسكر ستمتلك التجعيد من نوع O4'-endo والذي يقابل هيئة الظرف (Envelop) ويرمز له (E') وهذا يدل على ان جميع ذرات الكربون للحلقة الخماسية تقع على مستوي واحد ماعدا ذرة الاوكسجين التي تقع خارج الحلقة وبالالاتجاه المعاكس لذرة الكربون C5'. وبما ان المركب يمتلك زاوية طور مقدارها (92, 24) درجة والتي تقع ضمن مدى [(+90) - (180) - (-90)] فان الحلقة الخماسية ستمتلك الوضعية الفراغية الواقعة في الجزء الجنوبي لدائرة الدوران الكاذب، تدعى عندها بالهيئة الفراغية من نوع (S). كما تم حساب قيمة اعظم سعة انحراف خارج مستوي الحلقة (V_{Max}) لبيان درجة الانحراف للحلقة الخماسية، إذ كانت قيمة اعظم سعة انبعاج عن مستوي الحلقة v_{Max} بمقدار (6.46). ويكون للحلقة الخماسية في الهيئة Syn التجعيد من نوع C2'-endo ويشار لها بـ (E^2) أي ان جميع ذرات الحلقة الخماسية تقع بمستوي واحد ماعدا ذرة كربون (C2') فإنها تقع خارج هذا المستوي باتجاه ذرة (C5') لانها واقعة ضمن الفترة $180 \leq P \leq 144$ درجة اما نوع الهيئة الفراغية للحلقة الخماسية للسكر D4T فتكون من نوع (N) لان قيم زاوية الطور P تقع ضمن مدى [(+90) - (180) - (-90)] وبالنسبة لمقدار اعظم سعة انبعاج خارج مستوي الحلقة v_{Max} ، فانه كان بمقدار (3, 84). وكمعادل يكون الانبعاج في مقدار الحلقة لكلا الهيئتين قليل نسبة بالنيوكلوسيدات الطبيعية حيث تقع ضمن المنطقة المركزية التي تكون فيها قيمة v_{Max} اقل من 20 والتي تعتبر فيها الحلقة الخماسية مستوية تقريباً^[١٠].

الاستنتاجات

إن مقدار الانحراف في الحلقة الخماسية للهيئة الفراغية Anti كان اكبر مما هو عليه في الهيئة Syn ، كما ان حاجز الطاقة لتحويل بين الهيئتين الفراغيتين يكون اقل من 4 kcal/mol وان الهيئة الفراغية Anti تكون طاقياً اكثر استقراراً من الهيئة Syn مع اختلافهما في باقي الخصائص الالكترونية.

References

- 1) L. L. Brunton , J. S . Lazo; [2006] "Pharmacological Basis of Therapeutics" Goodman , 11^{Ed} ,:1280,1281.
- 2) U. A Walker, N. Venhoff, E. C Koch, M. Olschewski, J. Schneider and B. Setzer,; [2003]" Uridine abrogates mitochondrial toxicity related to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in HepG2 cells" Inter. Med. Press ,Antiviral Therapy 8:463-470 .
- 3) L. Shargel , Alanlt .h. Mutnick , Paul.F. Souney , Larry N. Swanson [2010]"Comprehensive Pharmacy Review " Wolters Kluwer , 7th Ed. ,:966 , 969
- 4) M. Mirmehrabi, S. Rohani and M. C. Jennings[2005];" Stavudine" Acta Cryst.. C61, o695–o698
- 5) Cornish-Bowden, [1983]; "Abbreviations and symbols for the description of conformations of polynucleotide chains" Pure & Appi. Chem., [IUPAC] Vol.55, No.8, pp.1273—1280,
- 6) R. K. Murray, D. K. Granner, P. A. Mayes, V. W. Rodwell, ; [2003] " Harber's illustrated biochemistry " McGraw-Hill , 26Th Ed ,:308.

- 7) Altona C. and Sundaralingam M.,[1972] "**Analysis Of The Sugar Ring In Nucleosides And Nucleotides**. A New Description Using The Concept Of Pseudorotation " J American Chem. Soc. Vol. 94 :23.
- 8) Kilpatrick J.E Pitzer K.S and Spitzer R.; [1947] "Thermodynamics and molecular structure of cyclopentane" J.Am.Chem.Soc. Vol 69:2483.
- 9) Hall, L.D Steiner, R.P and Pederson, ;[1970] "Studies of specifically fluorinated carbohydrates. Part V1.1 Some pentofuranosyl fluorides" .Can.J.Chem.Vol 48 :1155.
- 10) Guangyu S., Johannes H. V., Igor V. F., Victor E. M.and Marc C. N.;[2004] "Pseudo-Rotational Online Service and Interactive Tool, Applied to a Conformational Survey of Nucleosides and Nucleotides", 44, 1752-1762.
- 11)Jensen F. [2007];"An Introduction to Computational Chemistry" John Wiley & Sons Ltd, 2nd Ed. England.pp:92
- 12)Koopmans, Tjalling [1934]. " Classification of wave functions and eigenvalues of the individual electrons of an atom ". Elsevier 1, 1-6
- 13)Cambridge Structural Database. <http://webcsd.ccdc.cam.ac.uk>
- 14)Cramer C.J.;[2004]"Essentials of Computational Chemistry Theories and Models", John Wiley & Sons Ltd, 2nd Ed, England.194
- 15)Atkins P. [2001]" Physical Chemistry" Oxford, 6th Ed, UK,pp: 351