***محاسبات شيمي كوانتومی بر پایه نظریه تابعیت چگالی روی آفتکش******دیازینون***

1. *فرزاد جواهری1، زهرا شریعتی نیا2، محمد حسن موسی زاده31*
2. **-کارشناسی ارشد، شیمی معدنی، دانشگاه صنعتي امیرکبیر (پلی تکنیک تهران)**
3. **2- عضو هیات علمی دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتي امیرکبیر (پلی تکنیک تهران)**
4. **3- عضو هیات علمی دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتي امیرکبیر (پلی تکنیک تهران)**

تاریخ دریافت: 1400/09/12 تاریخ پذیرش: 1400/10/13

**چکیده**

*در پژوهش حاضر به جهت بررسی اثر آفتکش های ارگانوفسفره روی اسید آمینه سرین به مطالعه محاسبات شیمی کوانتومی بر پایه نظریه تابعیت چگالی روی آفتکش دیازینون و مشتقات آن همچنین کمپلکس­های این مشتقات با سرین پرداخته شد. محاسبات شیمی کوانتومی DFT با روشB3LYP و مجموعه پایه 31-6G(d,p) انجام گرفت. انرژی پایداری و ممان دوقطبی این سیستم ها اندازه گیری شدند. آنتالپی و انرژی آزاد گیبس کمپلکس های دیازینون همگی مثبت است که گرماگیر بودن و غیرخودبخودی بودن تشکیل این کمپلکس ها را نشان می دهد. مقدار باند گپ که از اختلاف انرژی اوربیتال های هومو و لومو محاسبه شده است، در کمپلکس­های دیازینون نزدیک به هم ودر حدود 7/5 الکترون ولت است. مقادیر ممان دو قطبی این کمپلکس­ها در بازه 4/3 تا 1/10 الکترون ولت قرار دارند. در ادامه مطالعه به بررسی توصیف­گرهای کوانتوم مکانیکی پرداخته شد و در تعیین بهترین کمپلکس ها از آن­ها استفاده گردید. طول و زوایای پیوند ترکیبات قبل و بعد از تشکیل کمپلکس محاسبه و مقایسه گردید و تغییر زوایا و فرم کلی ساختارها جداگانه بررسی شد. داده های QTAIM مطالعه شد و ماهیت پیوندهای موجود بررسی شد. ماهیت پیوند بین اسیدآمینه سرین با کلیه مشتقات دیازینون الکترواستاتیک بوده و برهمکنش های درون ملکولی نشاندهنده پایداری این کمپلکس ها است.*

**واژگان کلیدی:** *محاسبات شیمی کوانتمی، نظریه تابعیت چگالی، آفتکش­های ارگانو فسفره،، دیازینون، DFT.*

**مقدمه**

*استفاده از سموم به تاريخ روم و يونان باستان مرتبط مي شود . فردي به نام هومر از يك سم تدخيني كه ناشي از سم گوگرد بوده است ، نام برده است. پلني (Pleny) ايتاليايي كاربرد آرسينك را بر عليه حشرات و همچنين سودا (Soda) و جوش شيرين را براي اصلاح بذر توصيه كرده اند. در اثناي دهه هاي 1970- 1980 بسياري از آفت كش هاي جديد معرفي شدند آنها بطور كامل براساس مكانيزمهاي بيولوژيكي و بيوشيميايي پايه ريزي شده اند و در مقايسه با آفت كش هاي قديمي تر اغلب آنها در پايين ترين دز بسيار مؤثر هستند. دیازینون در سال 1952 در کمپانی سیبا-گایگی سوئیس سنتز و به جهان معرفی گردید. این سم در ابتدا برای کنترل سوسک حمام، کک و مورچه مورد استفاده قرارگرفت و بعدا بطور وسیع تری در زراعت و باغداری بکار گرفته شد. اثر بخشی سریع و قوی آن باعث گردید تا کنون نیز در بسیاری از نقاط جهان از جمله ایران مورد استفاده مستمر قرار گیرد. دیازینون برای انسان و پستانداران خطرناک بوده و درجه سمیت دیازینون mg/kg 214 تعیین شده است. سموم آفت کش بر اساس نوع ساختار شيميایي به سموم ارگانوفسفره، ارگانوکلره، ارگانوازته (کاربامات) و پيرترویيدها دسته بندی ميشوند ]1[. دیازینون جزء سموم ارگانوفسفره بوده که مكانيسم عمل آن مانند سایر مواد ارگانوفسفره مي باشد؛ به این صورت که باعث مهار کلي آنزیمها و به طور عمده آنزیم استيلکولين ميگردد ]2[. این ترکیبات با فسفریلاسیون اسیدآمینه سرین در جایگاه فعال آنزیم استیل کولین استراز باعث مهار آنزیم شده و تجمع استیل کولین باعث تحریک پذیري زیاد گیرندههاي نیکوتینی و موسکارینی میشود که در نهایت منجر به وقوع بحران کولینرژیک تشنج و در موارد حاد ضایعه مغزي و مرگ میشود ]3-6[. سرین (Ser) یکی از اسید آمینه‌هایی است که در ساختار پروتئین‌ها بکار می‌رود و از جمله اسید آمینه‌ای الکل دار و دارای گروه -OH است. سرین در رشته‌های ابریشم بسیار فراوان بوده و در ساختمان چربی‌ها و پروتئین‌های مرکب نیز شرکت می‌کند. سرین به علت داشتن گروه الکلی در مولکول با مولکول­های آب پیوند هیدروژنی ایجاد می‌کنند و به آسانی در آن حل می‌شوند.*

*با توجه به اینکه در روشهای تحقیقاتی تجربی انجام آزمایشات مکرر موجب انباشت مواد شیمیایی نا خواسته میگردد و ایجاد اینگونه پسماندهای شیمیایی برای محیط زیست خطر آفرین بوده و امحاء آن نیز مستلزم وقت و هزینه میباشد، در سال­های اخیر رویکرد شیمیدان­ها به استفاده از شیمی محاسباتی بیشتر شده است. درشیمی محاسباتی میتوان رفتار ترکیبات ناپایدار را نیز با هم رصد کرد و با استفاده از اطلاعات استخراج شده در مورد رفتار آنها نظر داد. در نهایت با توجه به نتایج بدست آمده می­توان با اطمینان بالا اقدام به آزمایشات تجربی نهایی نموده ودر وقت هزینه صرفه جویی موثری نمود. تئوریهای مطرح در شیمی محاسباتی به دو دسته تئوریهای کلاسیکی و تئوریهای کوانتمی تقسیم میشوند..در این پژوهش با استفاده از نرم افزار گوسین، محاسبات شیمی كوانتومی در جهت تاثیر سموم ارگانوفسفره (دیازینون و مشتقات آن) بروی آنزیم سرین مورد بررسی قرار گرفته است. هدف از این مطالعه بررسی ساختار مشتقات دیازینون و کمپلکس­های تشکیل شده این مشتقات با آمینواسید سرین می­باشد.*

***2- روش های محاسباتی***

*در این پژوهش محاسبات كوانتومي انجام شده با به کار گیری نظریه تابعی چگالیDFT با استفاده از نرم افزار گوس ویو ]7-8[ انجام پذیرفته است. ساختار تاتومرها وصورتبندی های ترکیبات مختلف طراحی شده و سپس به کمک نرم افزار گوسین ]9[ درسطوح مختلف نظری بهینه و پایدارترین تاتومر مولکول مشخص شده است. محاسبات DFT با روش B3LYP و مجموعه پایه استاندارد6-31G(d,p) برای اثر سموم دیازینون و مشتقات آن (dia 1- dia 6) بر روی اسید آمینه سرین از طریق پیوند هیدروژنی در حلال آب انجام شد. نماد B3 به مفهوم استفاده از تابع تبادل الكترونی سه پارامتری بک ]10[ و LYP نشان­دهنده بكار گرفتن تابع همبستگي الكتروني لي، يانگ وپار]11[ می باشد.*

***3-بحث و نتیجه***

*در پژوهش حاضر به بررسی ، مشتقات مختلف سم دیازینون (dia 1- dia 6) و کمپلکس­های آن­ها با اسیدآمینه سرین (dia-ser 1- dia-ser 6) می­باشد. ساختارهای مورد مطالعه مشتقات سم دیازینون در شکل 1 نشان داده شده­است.*

*C:\Users\EMRANSYSTEM\Desktop\bb\3.tif*

*شکل 1) ساختار مشتقات سموم دیازینون*

***4- ممان دوقطبی و انرژی­های پایداری:***

*اندازه گیری ممان دوقطبی مشتقات دیازینون در حلال آب با روش b3ly/6-31G(d) انجام شد. ممان دوقطبی مشتقات دیازینون در حلال آب دارای مقادیر نزدیک بهم از 2/7 تا 5/7 دبای است. ممان دوقطبی آنزیم سرین7/4 دبای است. با توجه به نتایج مشاهده شده در جدول 1 ترتیب ممان دوقطبی ترکیبات و انرژی پایداری کمپلکس های دیازینون-سرین نشان داده شده است. نتایج نشان داد قطبیت مشتقات دیازینون در محیط آب با روش B3LYP برای همه نزدیک به هم و نزدیک 4/7 دبای می باشد. در کمپلکس های دیازینون، قطبیت کمپلکس شماره 1 و کمپلکس شماره 6 افزایش پیدا کرده است.*

*(μ): dia6 > dia3 > dia2 > dia5 > dia4 > dia1*

*(μ): dia-ser6 >dia-ser3 >dia-ser1 >dia-ser2 >dia-ser5 >dia-ser4*

*(ΔE): dia-ser3 > dia-ser6 > dia-ser2 > dia-ser5 > dia-ser1 > dia-ser4*

*در کمپلکس های دیازینون بیشترین مقدارانرژی پایداری مربوط به کمپلکس شماره 3 و 6 است و کمترین مقدار مربوط به کمپلکس های شماره 1 و 4 است.*

***5- داده های ترمودینامیکی***

*با توجه به نتایج موجود در جدول 1، مقادیر ΔS و ΔH و ΔG کمپلکس های دیازینون بدین صورت است که مقادیر ΔG در محدوده kcal 6/8 تا 7/11، مقادیر ΔH در محدوده kcal 5/0 تا 3/1 و مقادیر ΔS در محدوده kcal 025/0- تا 035/0- است. بیشترین مقدارG و H در دیازینون و مشتقات آن مربوط به ترکیب های شماره 3 و 6 است و کمترین مقدار آن مربوط به ترکیب­های شماره 1 و 4 است. نتایج بشرح زیر می باشد:*

*(ΔG): dia-ser3 > dia-ser2 > dia-ser6 > dia-ser1 > dia-ser5 > dia-ser4*

*(ΔH): dia-ser3 > dia-ser 6 > dia-ser1 > dia-ser4 > dia-ser5 > dia-ser2*

*(ΔS): dia-ser3 = dia-ser2 > dia-ser6 > dia-ser 1> dia-ser5 > dia-ser4*

*در کمپلکس های دیازینون مقادیر ΔG در محدوده kcal/mol 7/8 تا 4/11 هستند که بیشترین مقدار ΔG مربوط به کمپلکس­های شماره 3 و 2 است و کمترین مقدار آن مربوط به کمپلکس­های شماره 4 و 5 است. لازم به ذکر است که ΔG همه کمپلکس­ها مثبت بوده که بیانگر غیرخودبخودی بودن واکنش­ها است . در کمپلکس­های دیازینون بیشترین مقدار ΔH در کمپلکس شماره 3 و کمترین مقدار ΔH در کمپلکس شماره 2 و 4 و 5 مشاهده می شود. لازم به ذکر است که ΔH همه کمپلکس ها مثبت است که بیانگر گرماگیر بودن واکنش­ها است.*

*آنالیز NBO و باند گپ (EG):*

*نتایج محاسبات نشان داد که باند گپ مشتقات دیازینون بسیار نزدیک به هم ودر حدود 8/5 الکترون ولت است. باند گپ آنزیم سرین 5/6 الکترون است. همچنین مقادیر باند گپ کمپلکس­های دیازینون بسیار بهم نزدیک بوده اما در حدود 1/0 کاهش نشان میدهد (جدول 1).*

*:(باند گپ) dia1 > dia4 > dia5 > dia2 > dia3 > dia6*

*:(باند گپ) dia-ser6 > dia-ser3 > dia-ser1 > dia-ser4 > dia-ser2 > dia-ser5*

*جدول 1) پارامترهای محاسبه شده μ، ΔE، ΔG، ΔH، ΔS، Eg و باندگپ مشتقات دیازینون و کمپلکس های آن با سرین*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Band Gaps (ev)* | *Eg (hartree)* | *ΔS (kcal/k)* | *ΔH (kcal/mol)* | *ΔG (kcal/mol)* | *ΔE (kcal/mol)* | *μ (debye)* |  | *ITEM* |
| *-6/5026* | *-0/2390* |  |  |  |  | *4/6666* |  | *ser* |
| *-5/8696* | *-0/2157* |  |  |  |  | *7/2605* | *m-m* | *dia 1* |
| *-5/8432* | *-0/2147* |  |  |  |  | *7/5061* | *e-e* | *dia 2* |
| *-5/8419* | *-0/2147* |  |  |  |  | *7/5116* | *p-p* | *dia 3* |
| *-5/8596* | *-0/2153* |  |  |  |  | *7/2784* | *m-e* | *dia 4* |
| *-5/8593* | *-0/2153* |  |  |  |  | *7/2872* | *m-p* | *dia 5* |
| *-5/8399* | *-0/2146* |  |  |  |  | *7/5227* | *e-p* | *dia 6* |
| *-5/7058* | *0/2097* | *-0/276* | *1/13* | *9/34* | *-0/194* | *9/0892* | *m-m* | *dia-ser 1* |
| *-5/6821* | *0/2088* | *-0/366* | *0/50* | *11/40* | *-0/184* | *4/7685* | *e-e* | *dia-ser 2* |
| *-5/7499* | *0/2113* | *-0/352* | *1/30* | *11/78* | *0/024* | *7/1185* | *p-p* | *dia-ser 3* |
| *-5/6835* | *0/2087* | *-0/255* | *1/02* | *8/62* | *0/016* | *4/3603* | *m-e* | *dia-ser 4* |
| *-5/6527* | *0/2077* | *-0/259* | *1/00* | *8/72* | *-0/451* | *4/5109* | *m-p* | *dia-ser 5* |
| *-5/7646* | *0/2118* | *-0/309* | *1/24* | *10/44* | *0/015* | *10/0768* | *e-p* | *dia-ser 6* |

***6- توصیف گر های کوانتوم مکانیکی:***

*توصیف­گرهای کوانتوم مکانیکی کمپلکس­های دیازینون محاسبه و بررسی شد و در تعیین بهترین کمپلکس ها مورد استفاده قرار گرفت. با توجه به نتایج بدست آمده از محاسبات، مقادیرانرژی یونش (I) مشتقات دیازینون در حدود ev9/6 و آمینواسید سرین ev 7/6 است. همچنین این مقادیر برای کمپلکس های دیازینون-سرین بسیار نزدیک بهم و در حدود ev 7/6 را نشان میدهد که حدود ev 2/0 نسبت به مشتقات دیازینون کاهش دارد. کمپلکس هاس شماره 2 و 5 کمترین و کمپلکس های 1 و 4 بیشترین مقدار انرژی یونش را دارند. با بررسی داده­های الکترون خواهی (A) برای مشتقات دیازینون در حدود ev 06/1، آمینواسید سرین ev 18/0 و کمپلکس های دیازینون – سرین در حدود ev 05/1 است. مقادیرپتانسیل شیمیایی (μ) برای مشتقات دیازینون در حدود ev 4 - ، آمینو اسید سرین ev 4/3 - و کمپلکس های دیازینون - سرین در حدود ev 9/3 - را نشان میدهد که حدود ev 1/0 نسبت به مشتقات دیازینون تغییر دارد. مقادیرالکترونگاتیوی (χ) برای مشتقات دیازینون در حدود ev 4، آمینواسید سرین ev 4/3 و کمپلکس های دیازینون در حدود ev 4 را نشان میدهد که حدود ev 1/0 نسبت به مشتقات دیازینون تغییر دارد. مقادیرسختی (η) مشتقات دیازینون در حدود ev 93/2، آمینواسید سرین ev 25/3 و برای کمپلکس های دیازینون در حدود ev 55/2 است که حدود ev 07/0 نسبت به مشتقات دیازینون کاهش دارد. مقادیر الکتروفیلیسیتی مشتقات دیازینون در حدود ev 72/2، آمینو اسید سرین ev 8/1 و کمپلکس های دیازینون مقادیر الکتروفیلیسیتی در حدود ev 67/2 را نشان میدهد که نسبت به مشتقات دیازینون حدود ev 05/0 کاهش دارد. روند تغییرات توصیف­گر های کوانتوم مکانیکی به صورت زیر است:*

*(I): dia-ser6 > dia-ser3 > dia-ser1 > dia-ser4 > dia-ser2 > dia-ser5*

*(A): dia-ser4 = dia-ser1 > dia-ser5 > dia-ser2 > dia-ser3 > dia-ser6*

*(μ): dia-ser5 > dia-ser2 > dia-ser4 >dia-ser1 > dia-ser3 > dia-ser6*

*(χ): dia-ser6 > dia-ser3 > dia-ser1 > dia-ser4 > dia-ser2 > dia-ser5*

*(η): dia-ser6> dia-ser3 > dia-ser1 > dia-ser2 > dia-ser4 > dia-ser5*

*(ώ): dia-ser1 > dia-ser4 > dia-ser6 > dia-ser3 > dia-ser5 > dia-ser2*

*جدول 2) توصیف گر های کوانتوم مکانیکی دیازینون، کمپلکس دیازینون – سرین و مشتقات آن*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *ώ (ev)* | *η (ev)* | *Χ (ev)* | *µ (ev)* | *A (ev)* | *I (ev)* |  | *ITEM* |
| *1/8131* | *3/2513* | *3/4336* | *-3/4336* | *0/1823* | *6/6849* |  | *ser* |
| *2/7350* | *2/9348* | *4/0067* | *-4/0067* | *1/0719* | *6/9415* | *m-m* | *dia 1* |
| *2/7010* | *2/9216* | *3/9328* | *-3/9728* | *1/0511* | *6/8944* | *e-e* | *dia 2* |
| *2/7023* | *2/9210* | *3/9732* | *-3/9732* | *1/0523* | *6/8942* | *p-p* | *dia 3* |
| *2/7310* | *2/9298* | *4/0003* | *-4/0003* | *1/0705* | *6/9301* | *m-e* | *dia 4* |
| *2/7254* | *2/9296* | *3/9961* | *-3/9961* | *1/644* | *6/9257* | *m-p* | *dia 5* |
| *2/6963* | *2/9200* | *3/9682* | *-3/9682* | *1/0482* | *6/8882* | *e-p* | *dia 6* |
| *2/6843* | *2/8529* | *3/9136* | *-3/9136* | *1/0607* | *6/7676* | *m-m* | *dia-ser 1* |
| *2/6625* | *2/8411* | *3/8896* | *-3/8896* | *1/0485* | *6/7295* | *e-e* | *dia-ser 2* |
| *2/6653* | *2/8750* | *3/9148* | *-3/9148* | *1/0398* | *6/7894* | *p-p* | *dia-ser 3* |
| *2/6788* | *2/8391* | *3/9001* | *-3/9001* | *1/0610* | *6/7404* | *m-e* | *dia-ser 4* |
| *2/6636* | *2/8264* | *3/8803* | *-3/8803* | *1/0539* | *6/7077* | *m-p* | *dia-ser 5* |
| *2/6670* | *2/8823* | *3/9210* | *-3/9210* | *1/0387* | *6/8030* | *e-p* | *dia-ser 6* |

**نتیجه گیری**

***دراین پروژه به منظور بررسی اثر آفتکش دیازینون و مشتقات آن بروی اسید آمینه سرین و تشخیص پایدارترین کمپلکس­های دیازینون با سرین، محاسبات DFT با روش B3LYP و مجموعه پایه استاندارد 6-31G(d,p) انجام شد. برهمکنش این ترکیبات از طریق طول پیوند سطح هومو ولومو انتقالات الکترونی و توصیف گرهای کوانتوم مکانیکی اثبات شد. ماهیت پیوند بین اسیدآمینه سرین با کلیه مشتقات دیازینون الکترواستاتیک بوده و برهمکنش های درون ملکولی نشاندهنده پایداری این کمپلکس ها است. ممان دوقطبی مشتقات دیازینون و کمپلکس های آن با اسید آمینه سرین نشان می دهد که ممان دوقطبی ها به هم نزدیک می بوده و ممان دوقطبی کمپلکس شماره 5 بیشترین کاهش را نسبت به مشتق مجزای آن داشته است. در بررسی داده­های ترمودینامیکی فرایند تشکیل تمام واکنش ها غیرخود به خودی و درنتیجه گرماگیر است. انرژی آزاد گیبس برای کمپلکس های دیازینون در محدوده 6/8 تا 8/11 قرار دارد. . در بررسی باند گپ و NBO اختلاف انرژی بین بالاترین اربیتال ملکولی اشغال شده HOMO و پائین ترین اربیتال ملکولی خالی LUMO که نشان دهنده هدایت الکترون است مورد مطالعه قرارگرفت. در نهایت در بررسی داده های توصیف گر کوانتوم مکانیکی مشخص شد کمپلکس شماره 5 دیازینون شرایط مطلوبتری دارد. محاسبات شیمی کوانتومی و داده های ترمودینامیکی در این مطالعه به منظور تکمیل تحقیقات اطلاعات آزمایشات تجربی موثر واقع می شود، چرا که شرایط سنتز این کمپلکس ها را مشخص کرد و بدیهی است آزمایشات تجربی با زمان کوتاهتر و هزینه کمتر قابل انجام خواهد بود. به منظور تکمیل اطلاعات در این زمینه، در پژوهش های آتی پیشنهاد می­گردد انجام آزمایش اثر سموم ارگانوفسفره با گروه عاملی اکسیژن روی اتم فسفر بروی اسید آمینه سرین همچنین اثر سموم پایروتیروئیدی ( نسل جدید سموم کشاورزی) بروی اسید آمینه انجام پذیرد.***

**منابع و مراجع**

**[1]Pourahmad. J. 2006. General Toxicology. Iran, Samt Publishing. 104-120. (in Persian).**

**[2] Khoshbavar Rostami, H., Soltani, M., Yelghi, S. 2005. Effect of Diazinon on some blood indices of Acipenser stellatus and its LC50. Journal of Agricultural Sciences and Natural Resources. 5: 41- 49. (in Persian)**

**[3] Abdollahi M, Mostafalou S, Pournourmohammadi S, Shadnia S. Oxidative stress and cholinesterase inhibition in salvia and plasma of rats following subchronic exposure to malathion. Comp Biochem Physiol. 2004; 137: 29-34.**

**[4] GarWtt SJ, Jones K, Mason HJ, Cocker J. Exposure to the organophosphate diazinon: data from a human volunteer study with oral and dermal doses. Toxicol Lett. 2002; 134: 105–13.**

**[5] Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Kalender S, Durak D, Bayrakdar F, Kalender Y. The effects of organophosphate insecticide diazinon on malondialdehyde levels and myocardial cells in rat heart tissue and protective role of vitamin E. Pes Biochem Physiol. 2006; 86: 93–98.**

**[6] Singh B, Dogra TD, Tripathi CB. A study of serum cholinesterase activity in agricultural and industrial workers occupationally exposed to organophosphates insecticides. Int J Med Toxicol. 2002; 5: 2–5.**

**[7] Ira N, Levine , Qantum Chemistry .Fifth Edition**

**[8] Ira N, Levine , Qantum Chemistry .Sixth Edition**

**[9] Frank Jensen, Introduction to Computational Chemistry , Second Edition, Jhon Willey & Sons, Inc.**

**[10] Donald W. Rogers, Computational chemistry using the PC 3red ed.Rogers, 2003 by Jhon Willey & sons Inc.**

**[11] Donald A. McQuarrie, Jhon D. Simon, PhysicalChemistry, 1997, (University Science Books).**