



مطالعه اثر جی-کوادروپلکس بر آروماتیسیته لیگاندهای مبتنی بر فنانترولین به روش شبیه سازی دینامیک مولکولی و تئوری تابعی چگالی

محدثه بازبندی^۱، محمدرضا بزرگمهر^{۲*}، علی محمودی^۱، علی مرسلی^۲

^۱ گروه شیمی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

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

تاریخ ثبت اولیه: ۱۴۰۱/۰۷/۱۲، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۴۰۱/۱۰/۱۵، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۴۰۱/۱۰/۱۸

چکیده

جی-کوادروپلکس‌ها بیوساختارهایی هستند که به عنوان شناساگر زیستی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این ترکیبات از صفحات گوانین دار چهارتایی تشکیل شده‌اند. مطالعه برهم کنش جی-کوادروپلکس با لیگاندهای مسطح اهمیت زیادی دارد. در این کار، اثر جی-کوادروپلکس بر آروماتیسیته حلقه‌های سه لیگاند مبتنی بر فنانترولین به روش شبیه سازی دینامیک مولکولی و تئوری تابعی چگالی مورد مطالعه قرار گرفت. لیگاندهای مورد بررسی *N,N'*-(dibenzo [b, j] [1,7] phenanthroline-2,10-diylbis (methylene)) die-thanamine (**L1**), *N,N'*-(dibenzo [b, j] [1,7] phenanthroline-2,10-diylbis (methylene)) bis (N-methylpropan-1-amine) (**L2**) and *N1*-(dibenzo [b, j] [1,7] phenanthroline-7-ylmethyl)-*N3*-methylpropane-1,3-diamine (**L3**) هستند که در ساختار آنها ۵ حلقه آروماتیک وجود دارد. برای بررسی اثر دما محاسبات در چهار دمای ۲۰، ۴۰، ۶۰ و ۸۰ درجه سانتیگراد تکرار شدند. اندیس HOMA به عنوان شاخص آروماتیک بودن حلقه‌ها محاسبه شد. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که لیگاند **L1** از دو لیگاند دیگر آروماتیسیته‌ی بالاتری دارد. همچنین، با افزایش دما آروماتیسیته حلقه‌های لیگاندها کاهش می‌یابد. از طرفی، دو حلقه‌ای انتهایی لیگاندها بیشتر تحت تاثیر جی-کوادروپلکس قرار گرفته‌اند. به طور کل، آروماتیسیته‌ی حلقه‌های پنج تایی لیگاندها با برهم کنش با جی-کوادروپلکس افزایش می‌یابد.

واژه‌های کلیدی: اسید نوکلئیک، آروماتیسیته، بیوسنسور، فنانترولین، کوادروپلکس.

۱. مقدمه

جی-کوادروپلکس‌ها، ساختارهای ثانویه چهار رشته‌ای هستند که توسط چهار بازگوانین که خود به وسیله هشت پیوند هیدروژنی در کنار هم نگهداشته شده‌اند، تشکیل می‌شوند [۱]. در جی-کوادروپلکس‌ها چهارتایی‌های گوانین به وسیله‌ی قسمت‌های لوپ

*عهدہ دار مکاتبات: محمدرضا بزرگمهر

نشانی: گروه شیمی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

پست الکترونیک: E-mail: bozorgmehr@mshdiau.ac.ir

تلفن: ۰۵۱۳۸۴۳۵۰۰۰

مانند به هم متصل می شوند که در قسمت بیرونی جی-کوادرپلکس قرار می گیرند. لوپ ها در پایداری ساختار جی - کوادرپلکس و نقاط شناسایی برای هدف قرار دادن آنها توسط داروها، مهم هستند [۲]. همچنین انباشته شدن چهارتایی های گوانین، چهار شیار در ساختار جی-کوادرپلکس به وجود می آورد که می توانند از نظر سائیزی یکسان و یا متفاوت باشند. تشکیل این ساختارهای ثانویه در ناحیه تلومری می تواند مانع فعالیت تلومراز در سلول های سرطانی شود و با این کار از ترجمه و تکثیر ژن سلول سرطانی در موجود زنده جلوگیری کند [۳]. بنابراین، در سال های اخیر جی-کوادرپلکس ها به صورت گسترده ای در سیستم های دارویی به ویژه به عنوان هدف در داروهای ضد سرطان مورد توجه قرار گرفته اند. از طرفی، جی-کوادرپلکس می تواند در حضور یون های تک ظرفیتی و نیز از طریق تشکیل کمپلکس لیگاند - کوادرپلکس پایدار شود و بدین ترتیب می توان ساختارهای جی-کوادرپلکس با فعالیت انتخابی و پایداری بالا برای بکارگیری در اهداف خاصی همچون تولید داروهای ضد سرطان طراحی و تولید کرد [۴].

درک بر همکنش بین جی-کوادرپلکس و یک لیگاند در محیط محلول می تواند موجب طراحی کمپلکس های پایدارتر و با فعالیت انتخابی بالاتر گردد [۵]. در دو دهه اخیر، تلاش های زیادی برای یافتن لیگاندهای مؤثر بر جی - کوادرپلکس چه از ترکیبات طبیعی و چه از ترکیبات سنتزی، انجام شده است. طراحی منطقی مولکول های کوچک پیوند دهنده با جی - کوادرپلکس ها نیازمند شناخت ساختار جی - کوادرپلکس و نحوه پیوند جی - کوادرپلکس با لیگاند است. اساساً، برهم کنش درونی بین چهارتایی های گوانین، اتصال به حلقه ها یا شیارها و یا ترکیبی از این حالت های اتصال به درجه های مختلف از ویژگی های پیوند منجر می شود. یک دسته از لیگاندهای مؤثر در برهمکنش با جی - کوادرپلکس ها فنانترولین ها هستند [۶].

فنانترولین یک هیدروکربن سه حلقه ای آروماتیک متشکل از سه حلقه ی به هم چسبیده هستند. این ترکیبات چند حلقه ای نیتروژن دار به دلیل تشکیل کمپلکس های قوی و پایدار با اکثر یون های فلزی می توانند به طور گسترده ای به عنوان لیگاند در ترکیبات کمپلکس - لیگاند استفاده شوند. توانایی های آنالیتیکی این ترکیبات در اوایل دهه ۱۹۳۰ منتشر شد. در سال ۱۹۳۱، والدن، هامت و چاپمن نشان دادند که کمپلکس های آهن (II) شناساگرهای برگشت پذیر و با پتانسیل بالایی در فرایند احیا می باشند. فنانترولین تقریباً با تمام یون های فلزی تحت شرایط خاصی، کی لیت های فلزی و کمپلکس های رنگی تشکیل می دهد. به همین دلیل توجه زیادی را در شیمی تجزیه به خود جلب کرده است [۸-۶]. ساختار حلقه مانند فنانترولین ها در برهم کنش با جی-کوادرپلکس ها نقش بسزایی دارد. فاکتورهای مهمی از جمله میزان آروماتیک بودن این حلقه ها بر این برهم کنش تاثیرگذار هستند [۹]. با این حال، بررسی اثر این فاکتورها بر برهم کنش به طور کامل درک نشده است. در این تحقیق، تلاش شده است اثر جی-کوادرپلکس بر آروماتیسته حلقه های تشکیل دهنده ی سه لیگاند مبتنی بر فنانترولین به روش شبیه سازی دینامیک مولکولی و تئوری تابعی چگالی بررسی شود. از طرفی، با توجه به این که دما بر پایداری جی-کوادرپلکس ها موثر است، محاسبات در چهار دمای مختلف منطبق بر شرایط تجربی برهم کنش بین لیگاندها و جی-کوادرپلکس تکرار شده است.

۲. روش‌های محاسباتی

ساختار جی-کوادرپولکس با کد 1KF1 از بانک اطلاعات پروتئین گرفته شد [۱۰]. سه جعبه شبیه سازی طراحی شد و جی-

کوادرپولکس در مرکز این جعبه ها قرار داده شد. در هر یک از جعبه های طراحی شده لیگاندهای

N,N' -(dibenzo [b, j] [1,7] phenanthroline-2,10-diylbis (methylene)) die-thanamine (**L1**), N,N' -(dibenzo [b, j] [1,7] phenanthroline-2,10diylbis (methylene)) bis (N-methylpropan-1-amine) (**L2**) and N1-(dibenzo [b, j] [1,7] phenanthroline-7-ylmethyl)-N3-methylpropane-1,3-diamine (**L3**)

به صورت تصادفی قرار داده شدند. همه ی جعبه های شبیه سازی طراحی شده با آب مدل TIP3P پر شدند [۱۱]. از آنجا که ساختار

جی-کوادرپولکس دارای بار منفی است، برای خنثی کردن بار کل سیستم یون های سدیم با بار مثبت به سیستم اضافه شد. محاسبات

شبیه سازی دینامیک مولکولی با استفاده از نرم افزار گرومکس نسخه ۵,۱,۲ [۱۲] و میدان نیروی Amber ff99SB انجام شد [۱۳]. از

آنجا که پارامترهای میدان نیروی لیگاندها به طور پیش فرض در نرم افزار گرومکس وجود ندارد. این پارامترها با استفاده از بسته نرم

افزاری Ambertools محاسبه شد [۱۴]. برای استفاده از این بسته نرم افزاری به ساختار بهینه شده لیگاندها نیاز است. ساختار سه لیگاند

با استفاده از تابع پایه 6-31G و روش B3LYP بهینه شد [۱۵]. برای اطمینان از بهینه شدن ساختارها محاسبات فرکانس به همان روش

و تابع پایه انجام شد و فرکانس مجازی مشاهده نشد. برای حذف انرژی جنبشی اولیه و تماس ها نامناسب بین مولکول های حلال و

سایر گونه های موجود در جعبه شبیه سازی از الگوریتم نزول شیب برای کمینه کردن انرژی سیستم در جعبه ها استفاده شد [۱۶].

سپس هر یک از سیستم های طراحی شده در دو مجموعه آماری NVT و NPT به تعادل رسیدند. در مرحله آخر با حل معادله قانون

دوم نیوتن برای سیستم بس ذره ای با گام زمانی ۲ فمتوثانیه و زمان کل ۳۰۰ نانوثانیه شبیه سازی ها انجام شد. دما و فشار در هر یک

از سیستم های طراحی شده با استفاده از ترموستات برندنسن کنترل شد. پس از اتمام شبیه سازی ها، با استفاده از الگوریتم تحلیل

انرژی آزاد از سیستم ها نمونه برداری شد. مونه برداری ها در ابتدا و انتهای شبیه سازی انجام شد. برای بررسی اثر دما، محاسبات این

مرحله برای هر یک از جعبه های شبیه سازی شده در چهار دمای ۲۰، ۴۰، ۶۰ و ۸۰ درجه سانتیگراد تکرار شدند. یکی از مشکلات

در روش های شبیه سازی تولید تصادفی سرعت های اولیه است که می تواند بر نتایج شبیه سازی تاثیر بگذارد. برای رفع این مشکل،

شبیه سازی های دینامیک مولکولی تکرار می شوند. در این کار، برای از بین بردن وابستگی نتایج به شرایط اولیه محاسبات سه بار

تکرار شدند. در نتیجه در کل، ۳۶ شبیه سازی دینامیک مولکولی انجام گردید. ساختارهای لیگاند نمونه برداری شده از شبیه سازی

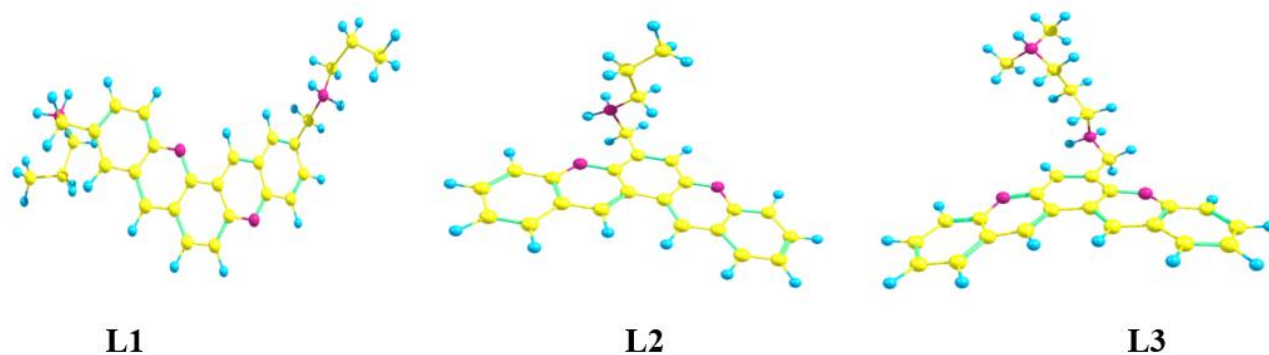
های دینامیک مولکولی انجام شده با استفاده از روش تئوری تابعی چگالی B3LYP و تابع پایه 6-31G محاسبه انرژی تک نقطه

شدند. سپس، خروجی محاسبات کوانتومی با استفاده از بسته نرم افزاری MULTIWFN آنالیز گردید و آروماتیسیتته ی آنها محاسبه

شد [۱۷].

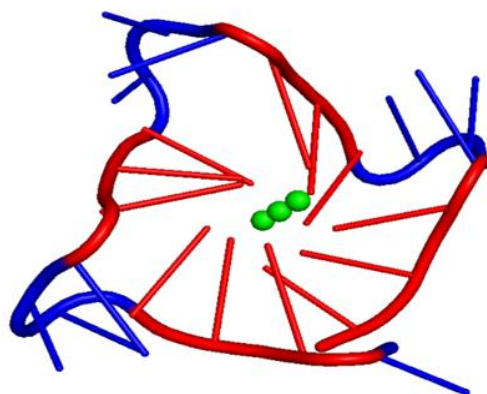
۳. نتایج و بحث

در شکل ۱ ساختار بهینه لیگاندهای **L1**، **L2** و **L3** نشان داده شده است.



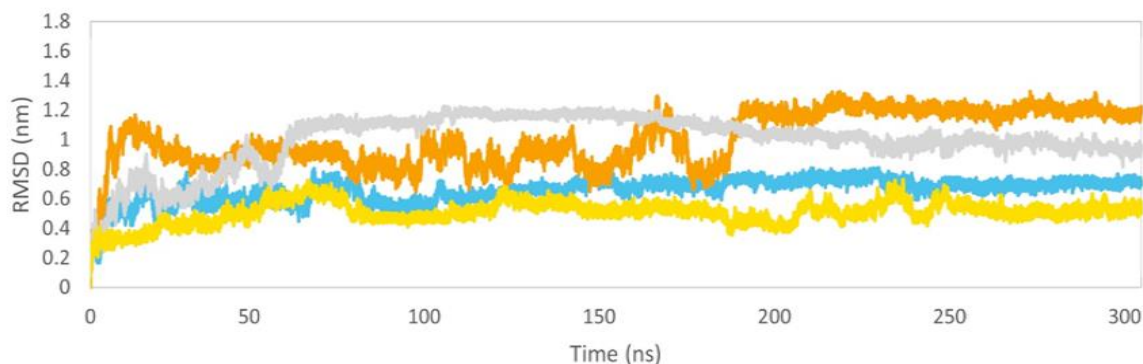
شکل ۱. ساختار بهینه شده لیگاندهای مورد مطالعه

ساختار جی-کوادرپلکس نمونه برداری شده از شبیه سازی در دمای ۲۰ درجه سانتیگراد در شکل زیر نشان داده شده است.



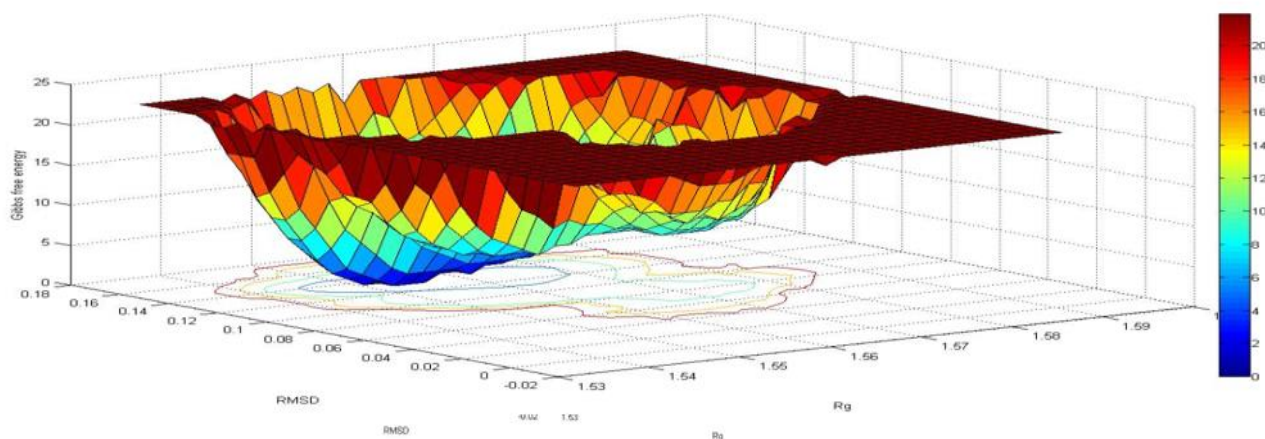
شکل ۲. ساختار جی-کوادرپلکس نمونه برداری شده از شبیه سازی در دمای ۲۰ درجه سانتیگراد

در این شکل صفحات تشکیل شده از گوانین ها به رنگ قرمز، لوپ های تشکیل شده از آدنین و تیمین به رنگ آبی و یون های پتاسیم مربوط به ساختار جی-کوادرپلکس به رنگ سبز نشان داده شده است. هر یک از یون ها در یک صفحه از سه صفحه ی جی-کوادرپلکس قرار گرفته است. برای بررسی به تعادل رسیدن شبیه سازی های انجام شده نمودار تغییرات کمیت Root-Mean-Square-Deviation (RMSD) ساختار جی-کوادرپلکس بر حسب زمان محاسبه شد. نتیجه در شکل سه نشان داده شده است.



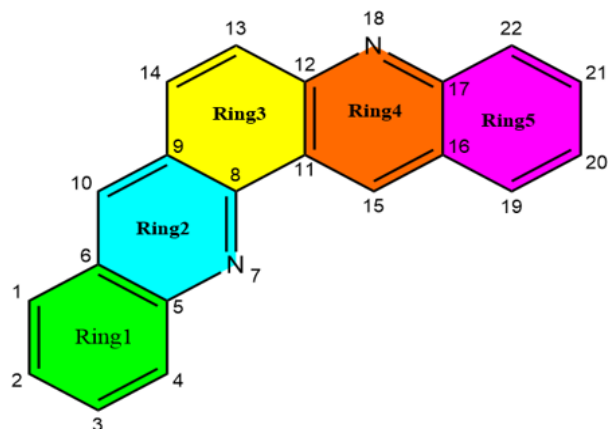
شکل ۳. تغییرات RMSD جی-کوادرپلکس بر حسب زمان. رنگ زرد: دمای ۲۰ درجه، رنگ آبی: دمای ۴۰ درجه، رنگ خاکستری: دمای ۶۰ درجه و رنگ قهوه ای: دمای ۸۰ درجه

با توجه به شکل، مشاهده می شود تغییرات RMSD در زمان های انتهایی شبیه سازی اطراف یک مقدار میانگین نوسان می کند. به عبارت دیگر، سیستم ها به تعادل رسیده و زمان شبیه سازی کافی بوده است. از طرفی، مشاهده می شود که با افزایش دما پایداری نسبی ساختار جی-کوادرپلکس کاهش می یابد. یکی از مسایل مهم در شبیه سازی های دینامیک مولکولی، مساله نمونه برداری از شبیه سازی است. به این معنی که از چه زمانی از شبیه سازی ساختار نمونه برداری و تجزیه و تحلیل شود. معمولاً سه الگوی متداول برای این کار وجود دارد. در ساده ترین روش، نمونه برداری از آخرین لحظه ی شبیه سازی انجام می شود. مزیت این روش ساده بودن آن است. با این حال، به دلیل نوسانات ساختاری که در شبیه سازی وجود دارد این نمونه برداری عمدتاً تخمینی است. روش دوم میانگین گیری در زمان های مختلف شبیه سازی است. به خصوص میان گیری از زمان هایی که RMSD به یک مقدار مشخص نزدیک می شود و اطراف آن نوسان می کند. این روش نسبت به روش قبل نتایج بهتری ارائه می کند. با این حال، میانگین گیری از مختصات فضایی یک مولکول مفهوم فیزیکی ندارد. روش سوم مبتنی بر ارزیابی انرژی آزاد گیبس است. در این روش انرژی آزاد گیبس در لحظات مختلف شبیه سازی محاسبه می شود سپس لحظه ای از شبیه سازی که مربوط به کمترین انرژی آزاد گیبس است ملاک نمونه برداری قرار می گیرد. این روش، دقیق تر از سایر روش هاست با این حال محاسبات آن زمانبرتر است. در این کار، از روش تحلیل انرژی آزاد برای نمونه برداری از سیستم های شبیه سازی شده استفاده شد. در شکل زیر نمودار تغییرات انرژی آزاد برای دمای ۲۰ درجه سانتیگراد نشان داده شده است.



شکل ۴. نمودار تغییرات انرژی آزاد بر حسب دو مولفه RMSD و Rg برای سیستم شبیه سازی شده در دمای ۲۰ درجه سانتیگراد

محاسبات مشابه برای سایر دماها انجام شد. سپس، ساختار لیگاندها متناظر با زمانی از شبیه سازی که انرژی آزاد سیستم حداقل مقدار خود را دارد به دست آمد. ساختارهای لیگاند نمونه برداری شده با استفاده تئوری تابعی چگالی B3LYP و تابع پایه 6-31G محاسبه انرژی تک نقطه شدند. سپس، اندیس HOMA که معیاری از آروماتیسیته حلقه های تشکیل دهنده ساختار لیگاندهاست محاسبه شد. در شکل زیر شماتیک حلقه های تشکیل دهنده ی لیگاندها نشان داده شده است.



شکل ۵. شماتیک حلقه های آروماتیک تشکیل دهنده ی ساختار لیگاندهای مورد مطالعه

مقادیر اندیس HOMA برای حلقه های ۱ تا ۵ در لیگاندهای مورد مطالعه در سیستم های شبیه سازی شده محاسبه گردید و نتایج در جداول زیر گزارش شده اند.

جدول ۱. مقادیر محاسبه شده ی اندیس HOMA به عنوان معیاری از آروماتیسیته برای Ring1

L_{1b}	L_{2b}	L_{3b}	L_{3f}	L_{2f}	L_{1f}	دما (سانتیگراد)
۰/۹۵	۰/۹۴	۰/۹۶	۰/۸۴	۰/۸۷	۰/۸۸	۲۰
۰/۹۴	۰/۹۲	۰/۹۳	۰/۸۳	۰/۸۶	۰/۸۶	۴۰
۰/۸۹	۰/۹۱	۰/۹۰	۰/۷۹	۰/۸۱	۰/۸۲	۶۰
۰/۸۵	۰/۸۶	۰/۸۸	۰/۷۵	۰/۷۷	۰/۷۸	۸۰

جدول ۲. مقادیر محاسبه شده ی اندیس HOMA به عنوان معیاری از آروماتیسیته برای Ring2

L_{1b}	L_{2b}	L_{3b}	L_{3f}	L_{2f}	L_{1f}	دما (سانتیگراد)
۰/۹۳	۰/۹۵	۰/۹۶	۰/۹۲	۰/۹۴	۰/۹۳	۲۰
۰/۹۱	۰/۹۲	۰/۹۳	۰/۹۰	۰/۹۰	۰/۹۱	۴۰
۰/۸۹	۰/۹۱	۰/۹۰	۰/۸۸	۰/۸۹	۰/۸۹	۶۰
۰/۸۶	۰/۸۷	۰/۸۹	۰/۸۴	۰/۸۶	۰/۸۷	۸۰

جدول ۳. مقادیر محاسبه شده ی اندیس HOMA به عنوان معیاری از آروماتیسیتته برای Ring3

L_{1b}	L_{2b}	L_{3b}	L_{3f}	L_{2f}	L_{1f}	دما (سانتیگراد)
۰/۹۵	۰/۹۵	۰/۹۶	۰/۹۲	۰/۹۴	۰/۹۵	۲۰
۰/۹۵	۰/۹۶	۰/۹۶	۰/۹۲	۰/۹۳	۰/۹۵	۴۰
۰/۹۱	۰/۹۳	۰/۹۴	۰/۸۲	۰/۹۰	۰/۹۲	۶۰
۰/۹۰	۰/۹۰	۰/۹۱	۰/۸۸	۰/۸۸	۰/۸۹	۸۰

جدول ۴. مقادیر محاسبه شده ی اندیس HOMA به عنوان معیاری از آروماتیسیتته برای Ring4

L_{1b}	L_{2b}	L_{3b}	L_{3f}	L_{2f}	L_{1f}	دما (سانتیگراد)
۰/۹۲	۰/۹۳	۰/۹۴	۰/۹۰	۰/۹۰	۰/۹۱	۲۰
۰/۹۱	۰/۹۰	۰/۹۱	۰/۸۷	۰/۸۸	۰/۹۰	۴۰
۰/۸۸	۰/۸۹	۰/۹۰	۰/۸۵	۰/۸۶	۰/۸۹	۶۰
۰/۸۵	۰/۸۶	۰/۸۹	۰/۸۴	۰/۸۴	۰/۸۶	۸۰

جدول ۵. مقادیر محاسبه شده ی اندیس HOMA به عنوان معیاری از آروماتیسیتته برای Ring5

L_{1b}	L_{2b}	L_{3b}	L_{3f}	L_{2f}	L_{1f}	دما (سانتیگراد)
۰/۹۵	۰/۹۵	۰/۹۶	۰/۸۷	۰/۸۷	۰/۸۸	۲۰
۰/۹۱	۰/۹۰	۰/۹۱	۰/۸۳	۰/۸۲	۰/۸۳	۴۰
۰/۸۹	۰/۹۱	۰/۹۰	۰/۷۹	۰/۷۸	۰/۸۰	۶۰
۰/۸۶	۰/۸۸	۰/۸۸	۰/۷۳	۰/۷۵	۰/۷۶	۸۰

در این جداول، f مربوط به لیگاندهای آزاد و b مربوط به لیگاندهای هنگام اتصال با جی-کوادرپلکس است. با توجه به این که هرچه اندیس HOMA به یک نزدیکتر باشد آروماتیسیتته ساختار حلقوی بیشتر حفظ شده است [۲۰-۱۸]. مقادیر به دست آمده در جداول ۱ تا ۵ نشان می دهد با افزایش دما آروماتیسیتته همه ی حلقه های ۱ تا ۵ کاهش می یابد. همچنین آروماتیسیتته ی لیگاندها به ترتیب اول، دوم و سوم است. از طرفی، با اتصال لیگاندها به جی-کوادرپلکس آروماتیسیتته حلقه ها تقویت می شود. میزان افزایش

آروماتیسسته برای حلقه های ابتدایی و انتهایی لیگاند بیشتر است. به این معنی که لیگاندها برای قرار گرفتن بین صفحات گوانین جی-کوآدروپلکس بایستی مسطح باشند و هرچه میزان مسطح بودن بیشتر باشد برهم کنش بین لیگاند و جی-کوآدروپلکس بیشتر خواهد شد. این یافته ها با نتایج تجربی متناظر هم خوانی دارد. به طور کل، هرچه استخلاف لیگاندهای مورد مطالعه به انتهای لیگاند نزدیکتر باشد امکان نفوذ لیگاند به بین صفحات جی-کوآدروپلکس افزایش می یابد.

۴. نتیجه گیری

جی-کوآدروپلکس ساختار ثانویه اسید نوکلئیک است که در نواحی از آن غنی از باز گوانین است. در این ساختار بازهای گوانین به گونه ای پیچ و تاب می خورند که چهار باز گوانین در یک آرایش مسطح مربعی در کنار یکدیگر قرار می گیرند که به آن تتراد گفته می شود. از روی هم قرار گرفتن دو یا چند تتراد به وسیله نیروهای توده ای شدن ساختار جی-کوآدروپلکس حاصل می شود. کمپلکس های بدست آمده از جی-کوآدروپلکس و لیگاند های فناترولی ساختاری ها جدیدی هستند که امروزه مورد توجه محققان قرار گرفته است. در این تحقیق، برهم کنش سه لیگاند مبتنی بر فناترولین با جی-کوآدروپلکس به روش شبیه سازی دینامیک مولکولی و تئوری تابعی چگالی مورد مطالعه قرار گرفته است. نتایج به دست آمده افزایش دما باعث کاهش آروماتیسسته حلقه های لیگاندها می شود. کاهش آروماتیسسته حلقه های لیگاند نفوذ آنها بین صفحات تتراد جی-کوآدروپلکس را مشکل تر می کند. همچنین، حلقه های انتهایی لیگاندها بیشتر تحت تاثیر جی-کوآدروپلکس قرار می گیرد.

۵. مراجع

- [1] Lipps, H. J., & Rhodes, D. (2009). G-quadruplex structures: in vivo evidence and function. *Trends in cell biology*, 19(8), 414-422.
- [2] Kerwin, S. M. (2000). G-quadruplex DNA as a target for drug design. *Current pharmaceutical design*, 6(4), 441-471.
- [3] Han, H., & Hurley, L. H. (2000). G-quadruplex DNA: a potential target for anti-cancer drug design. *Trends in pharmacological sciences*, 21(4), 136-142.
- [4] Mergny, J. L., & Hélène, C. (1998). G-quadruplex DNA: a target for drug design. *Nature medicine*, 4(12), 1366-1367.
- [5] Haider, S. M., Parkinson, G. N., & Neidle, S. (2003). Structure of a G-quadruplex-ligand complex. *Journal of molecular biology*, 326(1), 117-125.
- [6] Carvalho, J., Quintela, T., Gueddouda, N. M., Bourdoncle, A., Mergny, J. L., Salgado, G. F., ... & Cruz, C. (2018). Phenanthroline polyazamacrocycles as G-quadruplex DNA binders. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 16(15), 2776-2786.
- [7] Nielsen, M. C., Larsen, A. F., Abdikadir, F. H., & Ulven, T. (2014). Phenanthroline-2, 9-bistriazoles as selective G-quadruplex ligands. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 72, 119-126.
- [8] Musetti, C., Lucatello, L., Bianco, S., Krapcho, A. P., Cadamuro, S. A., Palumbo, M., & Sissi, C. (2009). Metal ion-mediated assembly of effective phenanthroline-based G-quadruplex ligands. *Dalton Transactions*, (19), 3657-3660.

- [9] Duskova, K., Sierra, S., Arias-Pérez, M. S., & Gude, L. (2016). Human telomeric G-quadruplex DNA interactions of N-phenanthroline glycosylamine copper (II) complexes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(1), 33-41.
- [10] Parkinson, G. N., Lee, M. P., & Neidle, S. (2002). Crystal structure of parallel quadruplexes from human telomeric DNA. *Nature*, 417(6891), 876-880.
- [11] Mark, P., & Nilsson, L. (2001). Structure and dynamics of the TIP3P, SPC, and SPC/E water models at 298 K. *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(43), 9954-9960.
- [12] Van Der Spoel, D., Lindahl, E., Hess, B., Groenhof, G., Mark, A. E., & Berendsen, H. J. (2005). GROMACS: fast, flexible, and free. *Journal of computational chemistry*, 26(16), 1701-1718.
- [13] Lindorff-Larsen, K., Piana, S., Palmo, K., Maragakis, P., Klepeis, J. L., Dror, R. O., & Shaw, D. E. (2010). Improved side-chain torsion potentials for the Amber ff99SB protein force field. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 78(8), 1950-1958.
- [14] Macke, T. J., Svrcek-Seiler, W. A., Brown, R. A., Kolossváry, I., Bomble, Y. J., Case, D. A., ... & Wang, J. (2010). AmberTools Users' Manual.
- [15] Frisch M, Trucks G, Schlegel H, Scuseria G, Robb M, Cheeseman J, et al. Gaussian 03 ,Revision B. 03, Gaussian, Inc. Pittsburgh PA. Google Scholar. 2003.
- [16] Meza, J. C. (2010). Steepest descent. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, 2(6), 719-722.
- [17] Lu, T., & Chen, F. (2012). Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer. *Journal of computational chemistry*, 33(5), 580-592.
- [18] Frizzo, C. P., & Martins, M. A. (2012). Aromaticity in heterocycles: new HOMA index parametrization. *Structural Chemistry*, 23(2), 375-380.
- [19] Feiying, Y., Qui, R., and Zhu, J. (2022). Adaptive aromaticity in osmapentalene and osmapyridinium complexes with carbene ligands. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 22, 4450-4458.
- [20] Kjell, J. (2022). Revisiting the superaromatic stabilization energy as a local aromaticity index for excited states. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 15, 4460-4466.

Effect of G-quadruplex on aromaticity of phenanthroline based ligands: molecular dynamics simulation and density functional theory methods

M. Bazobandi¹, M.R. Bozorgmehr*², A. Mahmoudi¹, A. Morsali²

¹Department of Chemistry, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

²Department of Chemistry, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Submitted: 04 October 2022, Revised: 05 January 2023, Accepted: 08 January 2023

Abstract

G-quadruplexes are biostructures that are used as biomarkers. These compounds are composed of four guanine sheets. Studying the interaction of G-quadruplex with planar ligands is very important. In this work, the effect of G-quadruplex on the aromaticity of three phenanthroline based ligands was studied by molecular dynamics simulation and density functional theory. The investigated ligands are: N,N'-(dibenzo [b,j] [1,7]phenanthroline-2,10-diylbis (methylene)) die-thanamine (L1), N,N'-(dibenzo [b,j] [1,7] phenanthroline-2,10diylbis (methylene)) bis (N-methylpropan-1-amine) (L2) and N1-(dibenzo [b, j] [1,7] phenanthroline-7-ylmethyl)-N3 -methylpropane-1,3-diamine (L3) which have 5 aromatic rings in their structure. To check the effect of temperature, calculations were repeated at four temperatures of 20, 40, 60 and 80 degrees Celsius. The HOMA index was calculated as an index of the aromaticity of the rings. The obtained results show that the L1 ligand has higher aromaticity than the other two ligands. Also, as the temperature increases, the aromaticity of the ligand rings decreases. On the other hand, the terminal two rings of the ligands are more affected by G-quadruplex. In general, the aromaticity of the five-membered rings of the ligands increases with the interaction with the G-quadruplex.

Keywords: nucleic acid, aromaticity, biosensor, phenantroline, quadruplex.

*Corresponding author : M.R. Bozorgmehr

Address: Department of Chemistry, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran.

Tel: 05138335000

E-mail: bozorgmehr@mshdiau.ac.ir