



بررسی تئوری اثرات ایزومریسم بر روی انرژی تشکیل پیوند و تانسورهای NMR دی پتیدهای حاصل از متیونین و آسپاراژین

آرزو طحان

دانشگاه آزاداسلامی، واحد سمنان، سمنان، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۵/۲/۲۵، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۵/۵/۲۳، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۵/۶/۱۰

چکیده

روش های مکانیک کوانتومی و آنالیز NBO برای بررسی ساختار و انرژی تشکیل پیوند دو ایزومر ساختاری L-متیونیل آسپاراژین (Met-Asn) و L-آسپاراژیل متیونین (Asn-Met) در فاز گازی مورد استفاده قرار گرفتند. نتایج بدست آمده نشان دادند که ایزومریسم و تغییر زنجیر جانبی به طور فاحشی باعث تغییر پایداری نسبی، انرژی تشکیل پیوند پپتیدی و پارامترهای ترمودینامیکی پیوند می شوند به طوری که انرژی تشکیل پیوند در دی پتید Asn-Met حدود ۲ کیلو کالری بالاتر از ایزومر Met-Asn است. از سوی دیگر، نتایج محاسبات NMR انجام شده در سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G** بر روی ساختارهای بهینه شده دو ایزومر نشان می دهند که مقادیر پوشیدگی شیمیایی همسانگرد (σ_{iso}) هسته های نیتروژن و اکسیژن موجود با موقعیت مشابه در ساختار این دو ایزومر تفاوت قابل ملاحظه ای وجود دارد و پوشیدگی شیمیایی در اطراف هسته های نیتروژن بیش از پوشیدگی شیمیایی در اطراف هسته های اکسیژن ساختار است. علاوه بر این، در هر دو ساختار ایزومری هسته N_{16} (نیتروژن آمینی) بالاترین پوشیدگی شیمیایی (σ_{iso}) را دارد و ترتیب مقادیر σ_{iso} هسته های نیتروژن شامل در ساختار دو دی پتید به صورت نیتروژن پپتیدی > نیتروژن آمیدی > نیتروژن آمینی ($N_{16} > N_{14} > N_1$) است.

واژه های کلیدی: انرژی پیوند پپتیدی، L-متیونیل آسپاراژین، L-آسپاراژیل متیونین، اثرات ایزومریسم، آنالیز NBO

۱. مقدمه

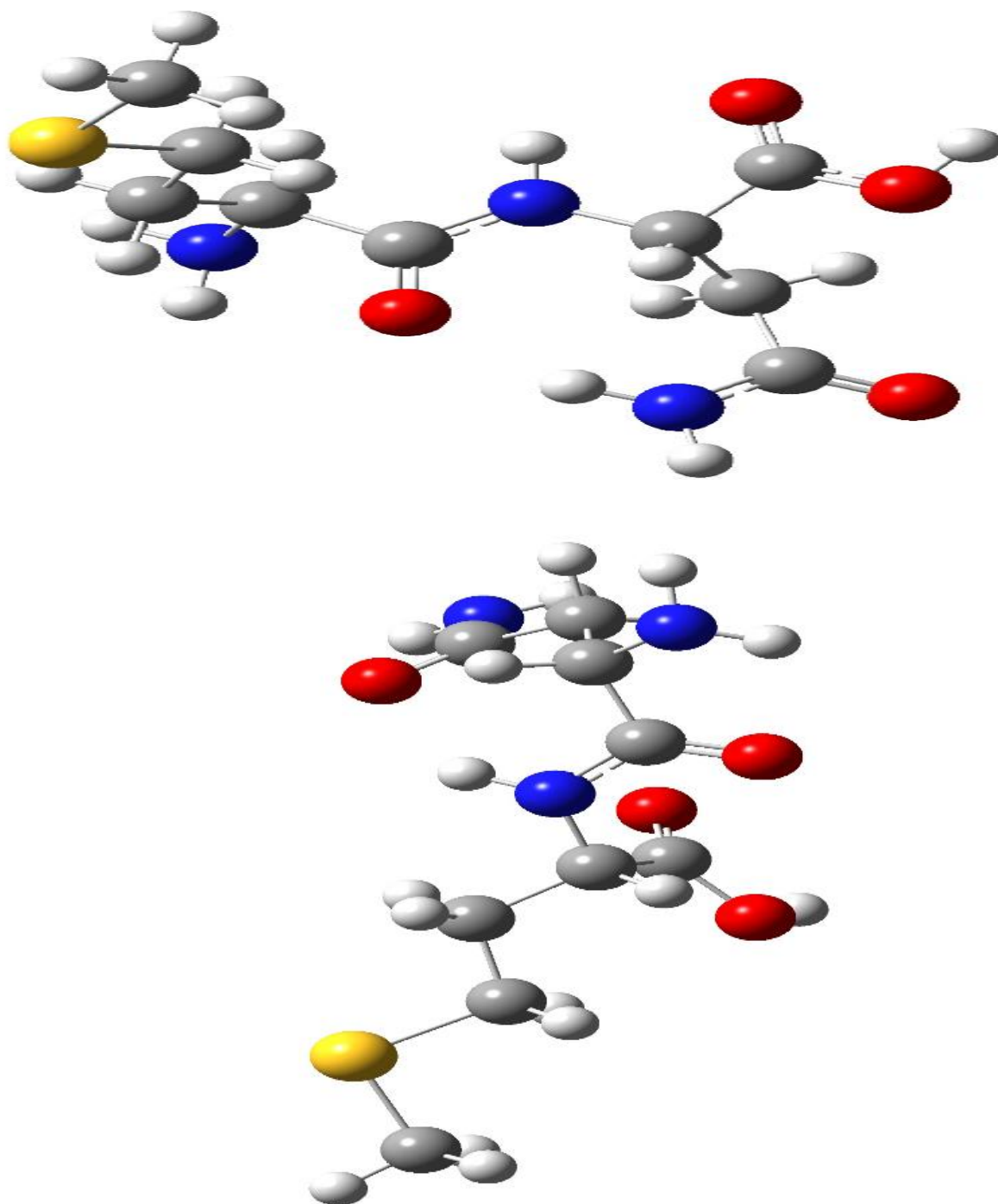
پتیدها ترکیبات آلی مهمی هستند نه تنها به این خاطر که سازنده پروتئین ها می باشند بلکه به دلیل نقش موثری که در چندین فرآیند فیزیولوژیکی و زیستی در ارگانیسم های زنده دارند [۱]. در بین فعالیت های بیولوژیکی که پتیدها نشان می دهند قابلیت آنها به عنوان هورمون و انتقال دهنده های عصبی نیز اهمیت بسیار دارد. علاوه بر این، آنها اجزای سازنده چندین زنجیره پروتئینی هستند که در متابولیسم بیولوژیکی دخالت دارند [۲]. یک مولکول دی پتید شامل دو اسید آمینه است که از طریق یک پیوند پپتیدی به یکدیگر متصل شده اند. پروتئین های رژیمی بعد از

*عهده دار مکاتبات: آرزو طحان

نشانی: دانشگاه آزاداسلامی، واحد سمنان، سمنان، ایران

تلفن: ۰۲۳-۳۳۶۵۴۰۰۸ پست الکترونیک: E-Mail: arezoo.tahan@gmail.com

هضم تبدیل به اسیدهای آمینه و دی پپتیدها می شوند و دی پپتیدها سریعتر از اسیدهای آمینه جذب می شوند زیرا تجزیه آنها مکانیسم مجزایی را شامل می شود. بنابراین، ساختار دی پپتیدها یکی از ملزومات گسترش و تداوم زندگی است. تشکیل پیوند پپتیدی بین دو اسید آمینه نمونه ای از یک واکنش تراکمی است. دو مولکول اسید آمینه برای تشکیل پیوند با یکدیگر به صورت کوالانسی به یکدیگر متصل می شوند و یک مولکول آب حذف می شود. برای اولین بار سنتز پپتیدها توسط امیل فیشر با سنتز و مطالعه دی پپتید گلاسیل - گلاسیل در سال ۱۹۰۱ انجام شد [۳]. از آنجا که گلاسیل و آلانین ساده ترین اسیدهای آمینه به شمار می روند دی پپتیدها و تری پپتیدهای شامل آنها به طور گسترده ای به وسیله محاسبات مکانیک کوانتومی مورد مطالعه قرار گرفته اند [۸-۴]. یکی از ابزارهای مهم مطالعه پپتیدها و پروتئین ها اسپکتروسکوپی ارتعاشی است و مطالعات زیادی بر روی خواص ارتعاشی پپتیدها انجام شده است [۱۳-۹]. L - آلانین - L - آلانین (Ala-Ala) یکی از ساده ترین پپتیدها است که مطالعه خواص ارتعاشی آن در دماهای پائین و دمای متعارفی انجام شده است [۱۷-۱۴]. در جدیدترین مطالعه بر روی این دی پپتید سیلوا و همکارانش تک کریستال L - آلانین - L - آلانین را به وسیله اسپکتروسکوپی رامان در دمای پایین مطالعه کردند و تعیین مدهای نرمال آن را انجام دادند [۱۸]. از سوی دیگر، اخیراً تحقیق دیگری بر روی رفتار کانفورماسیونی و طیف ارتعاشی دی پپتید حلقوی گلاسیل - لئوسین که یک ترکیب فعال بیولوژیکی است با استفاده از روش های محاسباتی انجام شده است [۱۹]. علاوه بر این مطالعات دیگری نیز بر روی دی پپتیدهای حلقوی Ala-Gly، Ala-Ala، Ser-Ser، Met-Met و ... انجام شده اند [۲۵-۲۰]. اما در عین حال تحقیقات تجربی و تئوری بر روی دی پپتیدهای آغاز شده با متیونین نیز انجام شده است. متیونین یکی از دو اسید آمینه شامل گوگرد است و با یک کدون (AUG) در کد ژنتیکی استاندارد به صورت رمز در می آید. کدون AUG در سنتز پروتئین مهم است و پیام آغازین را برای ریبوزوم جهت شروع فرآیند ترجمه پروتئین از mRNA حمل می کند. به صورت یک توالی، متیونین به موقعیت N- انتهایی همه پروتئین ها در یوکاریوت ها در طول ترجمه اضافه می شود. هر چند معمولاً در طول تغییرات پس از ترجمه حذف می شود. متیونین همچنین می تواند در موقعیت های دیگری در پروتئین نیز قرار گیرد. ایوانوا و همکارانش بخشی از مطالعات سیستماتیک بر روی دی پپتیدهای متیونیل - هیستیدین (Met-His) و هیستیدیل - متیونین (His-Met) و تری پپتیدهای متیونیل - گلاسیل - گلاسیل (Me-Gly-Gly) و گلاسیل - گلاسیل - متیونین (Gly-Gly-Met) را از حیث بررسی ویژگی های ساختاری و طیف IR انجام دادند [۲۷-۲۶]. از طرف دیگر، آسپاراژین نیز یک اسید آمینه غیر ضروری است و گروه عاملی کربوکسامید را در زنجیره جانبی خود دارد. از آنجایی که زنجیره جانبی آسپاراژین می تواند برهمکنش های هیدروژنی را با چارچوب پپتیدی ایجاد کند، منومرهای آسپاراژین اغلب نزدیک به شروع و پایان هلیکس های آلفا و در پیچ موتیف ها در صفحات بتا حضور دارند. آسپاراژین نقش مهمی را در بیوسنتز گلیکوپروتئین ها ایفا می کند. تحقیقات زیادی بر روی منومر آسپاراژین، آسپاراژین متصل به گلیکوزیل و پپتیدهای شامل آسپاراژین به دلیل نقش های مهم در پروتئین ها و بیوسنتز گلیکوپروتئین ها انجام شده اند [۳۰-۲۸]. از این رو، در این مطالعه به دلیل اهمیت نقش های متیونین و آسپاراژین در واکنش های زیستی، دی پپتیدهای شامل متیونین و آسپاراژین یعنی L - متیونیل - آسپاراژین (Met-Asn) و L - آسپاراژیل - متیونین (Asn-Met) با استفاده از روش های مکانیک کوانتومی مورد مطالعه قرار گرفتند (شکل ۱). در این مقاله، با هدف درک تفاوت های ساختاری و طیف سنجی حاصل از ایزومریسم، ترکیبات ایزومری Met-Asn و Asn-Met که چارچوب پپتیدی مشابهی دارند ولی زنجیره های جانبی آنها با هم جابجا شده است با استفاده از روش های تابعیت مرکب چگالی و آنالیز NBO مورد مطالعه قرار گرفتند و پارامترهای ساختاری، انرژی پیوند، تانسورهای NMR و واکنش پذیری شیمیایی آنها با یکدیگر مقایسه شدند.



a) Met-Asn

b) Asn-Met

شکل ۱. ساختارهای بهینه شده ایزومرهای ساختاری (a) متیونیل-آسپاراژین (Met-Asp) و (b) آسپاراژیل-متیونین در سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G**

۲. روش های محاسباتی

بهینه‌سازی‌های هندسی بر روی مولکول‌های متیونیل-آسپاراژین، آسپاراژیل-متیونین، متیونین، آسپاراژین و آب در سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G** انجام شد [۳۱-۳۲]. هندسه بهینه متناظر با کمینه انرژی بر روی سطح انرژی پتانسیل با حل معادله میدان خودسازگار بدست آمد. فرکانس‌های ارتعاشی هارمونیک با در نظر گرفتن مشتق مرتبه دوم انرژی با استفاده از سطح محاسباتی مشابه با بهینه سازی در دمای 298 K و فشار یک اتمسفر محاسبه شدند. انرژی‌های پیوند دو دی پپتید در سطح محاسباتی فوق با و بدون در نظر گرفتن ZPE محاسبه شدند. توابع ترمودینامیکی انرژی نقطه صفر اصلاح شده، آنتالپی و انرژی آزاد گیبس مطابق با روابط زیر محاسبه شدند و با استفاده از داده‌های ترمودینامیکی محاسبه شده برای حالت‌های اولیه و نهایی ΔH و ΔG تعیین شدند.

$$E_0 = E_{el} + E_{vib} + E_{rot} + E_{trans}$$

$$H = E_0 + RT$$

$$G = H - TS$$

سپس، آنالیز NBO بر روی ساختارهای بهینه شده با استفاده از سطح محاسباتی مشابه با بهینه‌سازی با استفاده از برنامه NBO انجام شد [۳۳-۳۴]. بارهای طبیعی، عددهای اشغال اوربیتال‌های پیوندی، ضد پیوندی و جفت تنها و انرژی‌های پایداری مرتبط با بهمکنش‌های σ^* or π^* LP → با روش NBO محاسبه شدند. علاوه بر این، محاسبات اوربیتال‌های مولکولی انجام شد و انرژی اوربیتال‌های هومو و لومو و تفاوت انرژی آنها محاسبه شدند. در ادامه پارامترهای واکنش پذیری شیمیایی از قبیل انرژی یونیزاسیون (I)، انرژی الکترون خواهی (A)، الکترون‌گاتیویته (χ)، سختی شیمیایی (η) و نرمی شیمیایی (S) با استفاده از فرمول‌های زیر محاسبه شدند [۳۵]:

$$I = -E_{HOMO}$$

$$A = -E_{LUMO}$$

$$\chi = (I+A)/2$$

$$\eta = (I-A)/2$$

$$S = 1/2\eta$$

از سوی دیگر، محاسبات رزونانس مغناطیسی هسته‌ای GIAO بر روی ساختارهای بهینه شده با استفاده از سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G** انجام شدند و پارامترهای پوشیدگی شیمیایی همسانگرد (σ_{iso})، پوشیدگی شیمیایی ناهمسانگرد ($\Delta\sigma$) با استفاده از فرمول‌های زیر محاسبه شدند [۳۶-۳۷]:

$$\sigma_{iso} = \frac{1}{3}(\sigma_{11} + \sigma_{22} + \sigma_{33})$$

$$\Delta\sigma = \sigma_{33} - \frac{1}{2}(\sigma_{11} + \sigma_{22})$$

همه محاسبات انجام شده در این تحقیق با استفاده از نرم افزار گوسین صورت پذیرفت [۳۸].

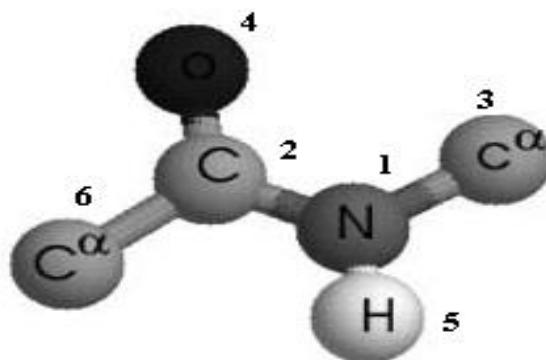
۳. بحث و بررسی نتایج

روش های تابعیت مرکب چگالی برای بهینه سازی هندسی دو دی پپتید متیونیل-آسپاراژین (Met-Asn)، آسپاراژیل-متیونین (Asn-Met) و اسیدهای آمینه تشکیل دهنده آنها در سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G** مورد استفاده قرار گرفتند. بر پایه مقادیر انرژی های الکترونی به دست آمده برای این دو ایزومر که در جدول ۱ گزارش شده اند می توان بیان کرد که پایداری نسبی ترکیب Asn-Met بالاتر از ایزومر ساختاری آن Met-Asn در سطوح محاسباتی بررسی شده است. در این کار، انرژی پیوند دی پپتیدهای مورد مطالعه به صورت تفاوت بین مجموع انرژی های تعادلی دو اسید آمینه در حالت منومری و دی پپتید حاصل از آنها و مولکول آب محاسبه شد (جدول ۱).

جدول ۱. انرژی های الکترونی (E_{el})، انرژی های پیوند (ΔE_{el})، توابع ترمودینامیکی محاسبه شده پیوند (آنتالپی، آنتروپی و انرژی آزاد گیبس) و ممان دو قطبی دی پپتیدهای ایزومر ساختاری متیونیل-آسپاراژین (Met-Asn) و آسپاراژیل-متیونین (Asn-Met) در فاز گازی و در سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G**.

	$-E_{el}$	$-\Delta ZPE^c$	$-\Delta E_{el}$	$-\Delta E_0$	$-\Delta H$	$-\Delta G$	$-\Delta S$	μ
	Hartree	kcal mol ⁻¹					kcal mol ⁻¹ K ⁻¹	Debye
Met-Asn								
HF/6-311+G**	1211.3381	1.3692	7.5356	8.9044	8.0164	5.8252	0.0073	4.1884
B3LYP/6-311+G**	1216.8706	0.9312	9.3358	10.2673	9.5971	6.4991	0.0104	4.2145
Asn-Met								
HF/6-311+G**	1211.3406	1.4496	9.1064	10.5560	9.6505	7.0971	0.0086	3.9288
B3LYP/6-311+G**	1216.8712	0.001934	9.7425	10.1462	7.1084	10.9563	0.0101	4.0572

نتایج محاسبات نشان دادند که دی پپتید Asn-Met انرژی تشکیل پیوند بالاتری نسبت به ایزومر ساختاری Met-Asn دارد. محاسبات ترمودینامیکی نیز نشان می دهند که Asn-Met انرژی آزاد گیبس بالاتری نسبت به Met-Asn دارد. از این رو، تشکیل پیوند پپتیدی در Asn-Met نسبت به تشکیل این پیوند در ایزومر Met-Asn از لحاظ ترمودینامیکی ارجح است. پارامترهای ساختاری حاصل از بهینه سازی های هندسی پیکربندی ترانس و مسطح قطعه آمیدی NH-CO را برای هر دو ساختار پپتیدی Met-Asn و Asn-Met پیش بینی نمودند (شکل ۲ و جدول ۲).



شکل ۲. ساختار چارچوب پپتیدی مشترک دی پپتیدهای ایزومر ساختاری مورد مطالعه.

جدول ۲. مقادیر طول پیوند (r بر حسب آنگستروم)، زوایای پیوند (θ بر حسب درجه) و زوایای دی هدرال (ϕ بر حسب درجه) مربوط به چارچوب پیتیدی دو ایزومر ساختاری Met-Asn و Asn-Met در سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G**.

	Γ_{1-5}	Γ_{1-2}	Γ_{1-3}	Γ_{2-4}	Γ_{2-6}	θ_{215}	θ_{124}	θ_{126}	θ_{426}	ϕ_{5124}	ϕ_{3126}	ϕ_{5126}
Met-Asn												
	1.011	1.351	1.454	1.231	1.531	121.05	122.52	116.77	120.71	179.22	-0.64	-0.53
Asn-Met												
	1.016	1.361	1.450	1.223	1.5372	116.80	122.88	115.433	121.67	-165.20	170.1095	13.511

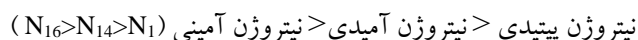
داده های بدست آمده از طول پیوند و زاویه های پیوندی با داده های تئوری و کریستالوگرافی بدست آمده در منابع برای دیگر دی پیتیدهای شامل متیونین تطابق دارند [۱۲] و میزان انحراف داده های بدست آمده از مقادیر تجربی در محدوده $0.01 - 0.04 \text{ \AA}$ است. این نتایج همچنین دلالت می کنند که روش B3LYP فاصله های پیوندی را در اغلب موارد بیش از مقدار واقعی برآورد می کند. انحرافات ذکر شده در پارامترهای هندسی بین مقادیر تئوری و تجربی می توانند از این حقیقت ناشی شوند که ساختار تعیین شده برای حالت جامد برهمکنش های بین مولکولی را شامل می شود در حالی که نتایج محاسباتی برای فاز گازی ارائه می شوند. ممان دوقطبی مشتق اول انرژی نسبت به میدان الکتریکی اعمال شده است و اندازه ای از عدم تقارن در توزیع بار مولکولی را نشان می دهد. نتایج محاسبات نشان دادند که ممان دوقطبی Asn-Met بالاتر از ایزومر ساختاری آن Met-Asn است که نشان دهنده آن است که توزیع بار الکتریکی در Met-Asn متقارن تر از این توزیع در ایزومر Asn-Met است. در مطالعه حاضر، اثرات ایزومریسم و تعویض زنجیر جانبی بر روی تانسورهای پوشیدگی NMR هسته های ^{15}N و ^{17}O ساختار دی پیتیدهای Met-Asn و Asn-Met در سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G** محاسبه شدند (جدول ۳).

جدول ۳. پارامترهای NMR محاسبه شده (پوشیدگی شیمیایی همسانگرد (σ_{iso}) و پوشیدگی شیمیایی ناهمسانگرد ($\Delta\sigma$) برای اتم های نیتروژن و اکسیژن موجود در ساختار دو دی پیتید Met-Asn و Asn-Met در فاز گازی و سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G**.

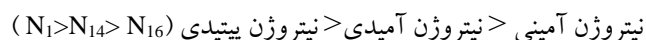
	N_1	N_{14}	N_{16}	O_4	O_{13}	O_{22}	O_{24}
Met-Asn							
σ_{iso} (ppm)	110.8185	145.8279	209.8154	-37.7915	-102.0491	-77.5625	124.2668
$\Delta\sigma$ (ppm)	122.3902	119.5060	48.5102	585.8630	577.0469	540.1553	181.1605
Asn-Met							
σ_{iso}	113.3757	144.8615	220.7606	-57.6438	-74.1096	-75.6903	113.7278
$\Delta\sigma$	124.3307	138.1702	49.9072	638.9935	600.7447	528.4074	199.4805

نتایج نشان دادند که تانسورهای پوشیدگی NMR به طور قوی تحت تاثیر محیط شیمیایی اتم و برهمکنش های درون مولکولی و بین منومری از قبیل برهمکنش های رزونانسی قرار می گیرند. از این رو، مقادیر آنها برای هسته های مشابه در هر دو ساختار ایزومری از قبیل نیتروژن ها و اکسیژن های موجود در ساختار یکسان نیست و در هر دو ایزومر پیتیدی پوشیدگی شیمیایی در اطراف هسته های نیتروژن بیش از پوشیدگی شیمیایی در اطراف هسته های اکسیژن ساختار است. داده های جدول ۳ نشان می دهند که در هر دو ساختار ایزومری هسته N_{16} (نیتروژن آمینی) بالاترین پوشیدگی شیمیایی (σ_{iso}) و هسته N_1 (نیتروژن پیوند پیتیدی) پایین ترین پوشیدگی شیمیایی را در بین هسته های نیتروژن دارد. مقایسه

مقادیر پوشیدگی شیمیایی همسانگرد اطراف هسته های نیتروژن دو ایزومر ساختاری نشان می دهد که مقادیر پوشیدگی شیمیایی اطراف هسته های N_{16} و N_{14} در دی پتید Met-Asn بالاتر از مقادیر پوشیدگی اطراف هسته های مشابه در ایزومر Asn-Met است در حالی که هسته N_1 در ایزومر Asn-Met پوشیدگی شیمیایی بیشتری را نسبت به هسته نیتروژن مشابه در گیر در پیوند پتیدی در ایزومر Met-Asn تجربه می کند و ترتیب مقادیر σ_{iso} هسته های نیتروژن شامل در ساختار دو دی پتید به صورت زیر است:



از سوی دیگر آنالیز NBO نیز نشان می دهد که الکترون های جفت تنهای N_1 بالاترین انرژی رزونانس مربوط به برهمکنش های $LP(1)N_1 \rightarrow \sigma^* \text{ or } \pi^*$ و کمترین مقدار بار منفی و عدد اشغال را در هر دو ایزومر ساختاری دارا می باشند (جدول ۴) و ترتیب مقادیر انرژی های رزونانس اتم های نیتروژن در هر دو ساختار بدین صورت است:



که این ترتیب دقیقاً عکس ترتیب مقادیر بارهای اتمی و عدد اشغال اتم های نیتروژن شامل در هر دو ساختار ایزومری می باشد ($N_{16} > N_{14} > N_1$). به عبارتی، با افزایش برهمکنش های رزونانسی درون مولکولی پوشیدگی شیمیایی NMR اطراف هسته های الکترون دهنده کاهش می یابد. علاوه بر این، نتایج بیان می کنند که انرژی رزونانس مربوط به برهمکنش های درون مولکولی جفت الکترون های تنهای اتم های نیتروژن پتیدی و آمیدی ($LP N_{14}$ و $LP N_1$) در دی پتید Met-Asn بالاتر از مقادیر انرژی های رزونانس جفت الکترون های مشابه در ساختار Asn-Met است در حالی که انرژی رزونانس جفت الکترون تنهای اتم نیتروژن آمینی $LP N_{16}$ در ایزومر Asn-Met بالاتر از مقدار انرژی جفت الکترون مشابه در ایزومر Met-Asn دارند که این روند نیز دقیقاً عکس روند مشاهده شده در این دو دی پتید برای مقادیر عدد اشغال اوربیتال جفت تنهای نیتروژن است. بنابراین، ملاحظه می شود که با افزایش مشارکت جفت الکترون های تنهای اتم های نیتروژن شامل در دو ساختار دی پتید، پوشیدگی شیمیایی اطراف آنها به همراه بار منفی و عدد اشغال آنها کاهش می یابد.

جدول ۴. مقادیر بارهای طبیعی، اعداد اشغال و انرژی رزونانس کل (E_2) محاسبه شده برای اتم های نیتروژن موجود در ساختار دو دی پتید Met-Asn و Asn-Met در فاز گازی و

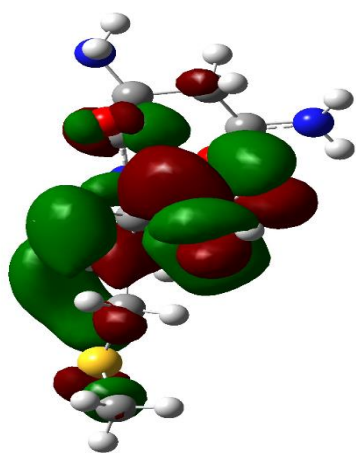
سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G**.

Parameters	Met-Asn			Asn-Met		
	Natural Charges	Occupancies	ΣE_2 (kcal mol ⁻¹)	Natural Charges	Occupancies	ΣE_2 (kcal mol ⁻¹)
$LP(1) N_1 \rightarrow \sigma^* \text{ or } \pi^*$	-0.62816	1.68141	82.44	-0.64442	1.70728	68.69
$LP(1) N_{14} \rightarrow \sigma^* \text{ or } \pi^*$	-0.82912	1.73696	62.46	-0.79459	1.74795	51.25
$LP(1) N_{16} \rightarrow \sigma^* \text{ or } \pi^*$	-0.84036	1.95388	11.1	-0.84388	1.95128	12.45

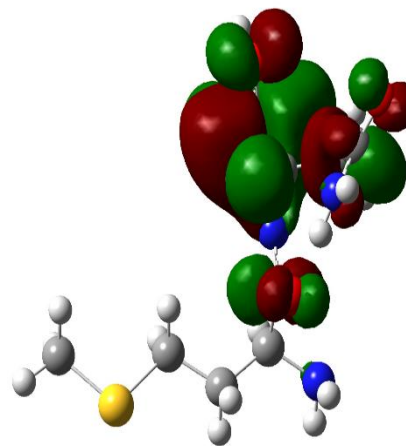
از سوی دیگر نتایج محاسبات NMR نشان می دهند که در بین هسته های اکسیژن، پوشش شیمیایی اطراف هسته O_{24} بیش از سایر هسته های اکسیژن موجود در دو ساختار دی پتیدی است و ترتیب مقادیر پوشیدگی شیمیایی اطراف هسته های اکسیژن در هر دو ایزومر ساختاری مطالعه شده به صورت $O_{24} > O_4 > O_{22} > O_{13}$ است. در این کار، شاخص های واکنش پذیری شیمیایی نیز با استفاده از آنالیز NBO محاسبه شدند (جدول ۵). محاسبات نشان می دهند که پارامترهای دیگر محاسبه شده از طریق انرژی هومو و لومو از قبیل پتانسیل شیمیایی، الکترون خواهی، الکترون گاتیوی، سختی و نرمی شیمیایی نیز در این دو ایزومر به یکدیگر بسیار نزدیک بوده و می توان اینگونه استنباط کرد که ایزومریسم و جابجایی زنجیر جانبی تاثیر زیادی بر روی واکنش پذیری این ترکیبات ایجاد نمی کند.

جدول ۵. مقادیر انرژی اوربیتال های هومو و لومو و تفاوت انرژی بین آنها (بر حسب الکترون ولت)، پتانسیل یونیزاسیون (I)، الکترون خواهی (A)، الکترون گاتیوی مطلق (χ)، سختی مطلق (η) و نرمی مطلق (S) دو دی پتید ایزومر ساختاری Met-Asn و Asn-Met در فاز گازی و سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G**.

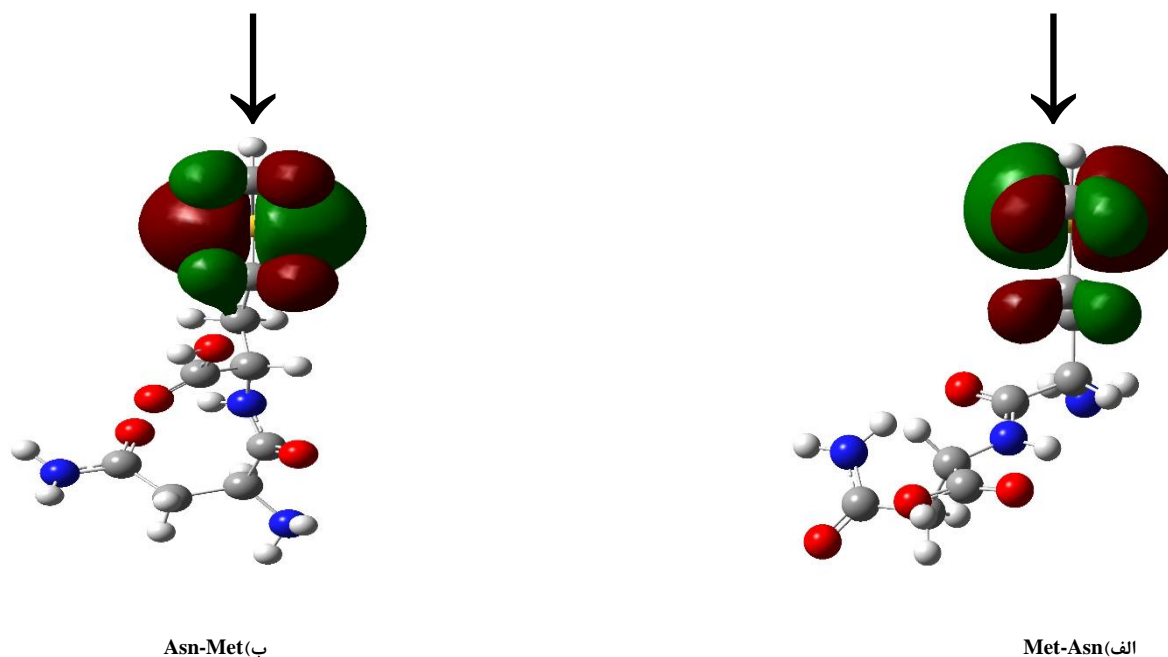
	E_{HOMO}	E_{LUMO}	ΔE (eV)	I (eV)	A (eV)	η (eV)	χ (eV)	S(eV ⁻¹)
Met-Asn								
	-0.2320	-0.0388	-0.1932	0.2320	0.0388	0.0966	0.1354	0.0483
Asn-Met								
	-0.2286	-0.0247	-0.2039	0.2286	0.0247	0.1019	0.1143	0.0510



$$E_{HOMO} - E_{LUMO} = 0.20385$$



$$E_{HOMO} - E_{LUMO} = 0.19318$$



شکل ۳. نمایش اوربیتال های مولکولی هومو و لومو برای دو دی پپتید ایزومر ساختاری الف (Met-Asn) و ب (Asn-Met).

همچنین این نتایج نشان دادند که تفاوت انرژی اوربیتال های هومو و لومو در ایزومر Asn-Met اندکی بیشتر از Met-Asn است و اختلاف آن در بین دو ایزومر حدود 0/01 الکترون ولت می باشد (شکل ۳).

۴. نتیجه گیری

محاسبات مکانیک کوانتومی گزارش شده در این مقاله یک تصویر معقولی از انرژی و ساختار دی پپتیدهای ایزومری Met-Asn و Asn-Met ایجاد کردند. نتایج نشان دادند که ایزومریسم و تغییر توالی مونومرها در یک دی پپتید به طور فاحشی پایداری نسبی و انرژی تشکیل پیوند را تحت تاثیر قرار می دهد. علاوه بر این که این پدیده بر روی مقادیر تازسورهای NMR هسته های الکترون گاتیو اکسیژن و نیتروژن موجود در ساختار این دو ایزومر نیز تاثیر دارد. از سوی دیگر شاخص های واکنش پذیری محاسبه شده به وسیله آنالیز NBO نیز نشان دادند که تغییر توالی اسیدهای آمینه در یک دی پپتید تاثیر زیادی بر روی واکنش پذیری شیمیایی ندارد و مقادیر انرژی های الکترونخواهی، الکترون گاتیوی، سختی و نرمی شیمیایی این دو ترکیب ایزومری مشابه می باشند. این نتایج همچنین نشان می دهند که الکترون های جفت تنهای N_1 بالاترین انرژی رزونانس مربوط به برهمکنش های $LP(1)N_1 \rightarrow \sigma^*$ or π^* و کمترین مقدار بار منفی و عدد اشغال را در هر دو ایزومر ساختاری دارا می باشند و ترتیب مقادیر انرژی های رزونانس اتم های نیتروژن در هر دو ساختار به صورت نیتروژن آمینی > نیتروژن آمیدی > نیتروژن پپتیدی ($N_1 > N_{14} > N_{16}$) است که این ترتیب دقیقا عکس ترتیب مقادیر پوشیدگی شیمیایی، بارهای اتمی و عدد اشغال اتم های نیتروژن شامل در هر دو ساختار ایزومری می باشد ($N_{16} > N_{14} > N_1$). بنابراین می توان اینگونه نتیجه گیری کرد که با افزایش برهمکنش های رزونانسی درون مولکولی پوشیدگی شیمیایی NMR اطراف هسته های الکترون دهنده کاهش می یابد.

۵. مراجع

- [1] Kimmerlin, T. and Seebach, D., '100 years of peptide synthesis': ligation methods for peptide and protein synthesis with applications to β -peptide assemblies. *The Journal of peptide research*, 65(2) (2005) 229-260.
- [2] Babu, V.S., One hundred years of peptide chemistry. *Resonance*, 16(7) (2011) 640-647.
- [3] Fischer, E. and Fourneau, E., Ueber einige derivate des glykocolls. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 34(2) (1901) 2868-2877.
- [4] Chaudhuri, P. and Canuto, S., An ab initio study of the peptide bond formation between alanine and glycine: electron correlation effects on the structure and binding energy. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 577(2) (2002) 267-279.
- [5] Gould, I.R., Cornell, W.D. and Hillier, I.H., A quantum mechanical investigation of the conformational energetics of the alanine and glycine dipeptides in the gas phase and in aqueous solution. *Journal of the American Chemical Society*, 116(20) (1994) 9250-9256.
- [6] Keefe, C.D. and Pearson, J.K., Ab initio investigations of dipeptide structures. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 679(1) (2004) 65-72.
- [7] Edwin, B. and Joe, I.H., FT-Raman, FT-IR and UV-visible spectral investigations and ab initio computations of anti-epileptic drug: Vigabatrin. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 114 (2013) 633-641.
- [8] Batsanov, S.S. and Batsanov, A.S., Chemical Bond. In *Introduction to Structural Chemistry*. Springer Netherlands (2012) 51-157.
- [9] Navarrete, J.L., Hernandez, V. and Ramirez, F.J., Vibrational study of aspartic acid and glutamic acid dipeptides. *Journal of molecular structure*, 348 (1995) 249-252.
- [10] Schweitzer-Stenner, R., Eker, F., Huang, Q., Griebenow, K., Mroz, P.A. and Kozlowski, P.M., 2002. Structure analysis of dipeptides in water by exploring and utilizing the structural sensitivity of amide III by polarized visible Raman, FTIR-spectroscopy and DFT based normal coordinate analysis. *The Journal of Physical Chemistry B*, 106(16) (1995) 4294-4304.
- [11] Moore, W.H. and Krimm, S., Vibrational analysis of peptides, polypeptides, and proteins. II. β -Poly (L-alanine) and β -poly (L-alanyl-glycine). *Biopolymers*, 15(12) (1976) 2465-2483.
- [12] Rabolt, J.F., Moore, W.H. and Krimm, S., Vibrational analysis of peptides, polypeptides, and proteins. 3. α -Poly (l-alanine). *Macromolecules*, 10(5) (1977) 1065-1074.
- [13] Compagnon, I., Oomens, J., Bakker, J., Meijer, G. and von Helden, G., Vibrational spectroscopy of a non-aromatic amino acid-based model peptide: identification of the γ -turn motif of the peptide backbone. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 7(1) (2005) 13-15.
- [14] Kim, Y.S., Wang, J. and Hochstrasser, R.M., Two-dimensional infrared spectroscopy of the alanine dipeptide in aqueous solution. *The journal of physical chemistry B*, 109(15) (2005) 7511-7521.
- [15] Šebek, J., Kapitán, J., Šebestík, J., Baumruk, V. and Bour, P., L-alanyl-L-alanine conformational changes induced by pH as monitored by the Raman optical activity spectra. *The Journal of Physical Chemistry A*, 113(27) (2009) 7760-7768.
- [16] Bour, P., Kapitán, J. and Baumruk, V., Simulation of the Raman optical activity of L-alanyl-L-alanine. *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(26) (2001) 6362-6368.
- [17] Cheam, T.C., Normal mode analysis of alanine dipeptide in the crystal conformation using a scaled ab initio force field. *Journal of molecular structure*, 295 (1993) 259-271.
- [18] Silva, J.G., Arruda, L.M., Pinheiro, G.S., Lima, C.L., Melo, F.E.A., Ayala, A.P., Mendes Filho, J. and Freire, P.T.C., The temperature-dependent single-crystal Raman spectroscopy of a model dipeptide: l-Alanyl-l-alanine. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 148 (2015) 244-249.

- [19] Celik, S., Ozel, A.E. and Akyuz, S., Comparative study of antitumor active cyclo (Gly-Leu) dipeptide: A computational and molecular modeling study. *Vibrational Spectroscopy*, 83 (2016) 57-69.
- [20] Zhu, Y., Tang, M., Shi, X. and Zhao, Y., Quantum chemical study of cyclic dipeptides. *International Journal of Quantum Chemistry*, 107(3) (2007) 745-753.
- [21] Mendham, A.P., Dines, T.J., Snowden, M.J., Chowdhry, B.Z. and Withnall, R., Vibrational spectroscopy and DFT calculations of di-amino acid cyclic peptides. Part I: cyclo (Gly-Gly), cyclo (L-Ala-L-Ala) and cyclo (L-Ala-Gly) in the solid state and in aqueous solution. *Journal of Raman Spectroscopy*, 40(11) (2009) 1478-1497.
- [22] Mendham, A.P., Dines, T.J., Withnall, R., Mitchell, J.C. and Chowdhry, B.Z., Vibrational spectroscopic studies of the structure of di-amino acid peptides. Part II: cyclo (L-Asp-L-Asp) in the solid state and in aqueous solution. *Journal of Raman Spectroscopy*, 40(11) (2009) 1498-1507.
- [23] Mendham, A.P., Dines, T.J., Snowden, M.J., Withnall, R. and Chowdhry, B.Z., IR/Raman spectroscopy and DFT calculations of cyclic di-amino acid peptides. Part III: comparison of solid state and solution structures of cyclo (L-Ser-L-Ser). *Journal of Raman Spectroscopy*, 40(11) (2009) 1508-1520.
- [24] Mendham, A.P., Potter, B.S., Palmer, R.A., Dines, T.J., Mitchell, J.C., Withnall, R. and Chowdhry, B.Z., Vibrational spectra and crystal structure of the di-amino acid peptide cyclo (L-Met-L-Met): comparison of experimental data and DFT calculations. *Journal of Raman Spectroscopy*, 41(2) (2010) 148-159.
- [25] Hopmann, K.H., Ruud, K., Pecul, M., Kudelski, A., Dračinský, M. and Bour, P., Explicit versus implicit solvent modeling of Raman optical activity spectra. *The Journal of Physical Chemistry B*, 115(14) (2011) 4128-4137.
- [26] Ivanova, B.B. and Spittler, M., Conformations and properties of the L-tryptophyl-containing peptides in solution, depending on the pH—Theoretical study vs. experiments. *Biopolymers*, 93(8) (2010) 727-734.
- [27] Ivanova, B.B. and Arnaudov, M.G., Solid state linear-dichroic infrared spectral and theoretical analysis of methionine-containing tripeptides. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 65(1) (2006) 56-61.
- [28] Chen, M., Huang, Z. and Lin, Z., Ab initio studies of gas phase asparagine conformers. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 719(1) (2005) 153-158.
- [29] Chen, M., Huang, Z. and Lin, Z., Ab initio studies of gas phase asparagine conformers. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 719(1) (2005) 153-158.
- [30] P.Wang, G.Ohanessian, C.Wesdemiotis. *Int.J.Mass.Spect.* 269 (2008) 34.
- [31] Becke, A.D., Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of chemical physics*, 98(7) (1993) 5648-5652.
- [32] Lee, C., Yang, W. and Parr, R.G., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37(2) (1988) 785.
- [33] Version, N.B.O., 3.Glendening, AE Reed, JE Carpenter, F, (1988).
- [34] Reed, A.E., Curtiss, L.A. and Weinhold, F., Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chemical Reviews*, 88(6) (1988) 899-926.
- [35] Pearson, R.G., Absolute electronegativity and hardness correlated with molecular orbital theory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(22) (1986) 8440-8441.
- [36] Cammi, R., The Hartree-Fock calculation of the magnetic properties of molecular solutes. *The Journal of chemical physics*, 109(8) (1998) 3185-3196.
- [37] Cammi, R., Mennucci, B. and Tomasi, J., Nuclear magnetic shieldings in solution: Gauge invariant atomic orbital calculation using the polarizable continuum model. *The Journal of chemical physics*, 110(16) (1999) 7627-7638.
- [38] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino,

G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M.Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y.Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C.Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian Inc., Wallingford., CT, (2009).