

Dopamin ve Amfetamin Moleküllerinin Elektron Yük Dağılımları ve Elektrostatik Özelliklerinin Moleküler Orbital Yöntem ile İncelenmesi

Goncagül SERDAROĞLU* , Mustafa ELİK

*Cumhuriyet Üniversitesi Eğitim Fakültesi İlköğretim Bölümü 58140 SİVAS
Cumhuriyet Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü 58140 SİVAS
[*serdaroglu@cumhuriyet.edu.tr](mailto:serdaroglu@cumhuriyet.edu.tr), melik@cumhuriyet.edu.tr

Received: 03.12.2007, Accepted: 03.01.2008

Özet: Nörotransmitter bir madde olan dopamin ve dopamin molekülünün agonisti olan amfetamin molekülleri B3LYP/ 6- 311++G(d,p) teori düzeyinde ve temel seti ile optimize edildi. Bu çalışmada, dopamin salınımını inhibe etkisini değerlendirmek amacıyla bu moleküllerin atomik yükleri hesaplandı. Atomik yüklerin yanı sıra, bu çalışmada, dopamin ve amfetamin moleküllerinin elektrostatik özellikleri de verildi. Bu moleküllerin atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri bu sistemlerdeki her bir atomun davranışını açıklamak için anlamlıdır. Bu çalışmanın sonuçları dopamin taşıyıcılarının ve dopamin salınımını inhibe edici amfetamin ligandlarının yapılması için oldukça faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Dopamin, amfetamin, DFT, atomik yükler, biyolojik aktivite

Investigation with Molecular Orbital Method of Electron Charge Distribution and Electrostatic Properties of Dopamine and Amphetamine Molecules

Abstract: The structure of neurotransmitters dopamine and amphetamine molecules were optimized B3LYP/ 6-311++G(d,p) level of theory and basis sets. In order to evaluate dopamine uptake inhibitor

affect, the atomic charges of these molecules were calculated. In addition to atomic charges, the electrostatic properties of dopamine and amphetamine molecules were presented in this study. The atomic charges and electrostatic properties of these molecules exhibit a meaningful picture of the behavior of every atom in these systems. The results of this study will be useful in designing novel amphetamine ligands as dopamine uptake inhibitors and molecular probes for the dopamine transporter.

Keyword: Dopamine, amphetamine, DFT, atomic charges, biological activity

1. Giriş

Beynin farklı bölümlerinde görülen kimyasal süreçlerin nöropsikiyatrik hastalıkları nasıl etkiledikleri günümüz biyomedikal araştırmalarının en önemli sorunlarından biridir. Pozitron Emisyon Tomografisi(PET)'ndeki gelişmelere de bağlı olarak Alzheimer[1], Parkinson[2-4], depresyon[5], şizofreni[6], vb gibi birçok hastalığın beyindeki bölgesel biyokimyası açıklanabilmektedir. Parkinson[4] ve şizofreni[6], hastalıklarında beyinde dopaminerjik nöronların çok yüksek yoğunlukta bulunduğu ve bu hastalıklarda dopamin reseptörlerinin sayısının da önemli ölçüde arttığı ispatlanmıştır. Gerek dopamin-reseptör gerekse reseptör-ilaç molekülü arasındaki etkileşme her bir moleküldeki atomların uzaydaki yönelmelerine ve moleküllerdeki atomik yük yoğunluğu ile elektrostatik özelliklere bağlıdır. Teorik olarak gerek amfetamin gerekse dopamin molekülü için konformer analizi yapılmış olmakla beraber, en kararlı konformere ait yük yoğunluğu ve elektrostatik özellikler üzerine literatürde teorik çalışmaya rastlanmamıştır. Dolayısıyla da atomik yük yoğunluğu ve elektrostatik özellikler dopamin salınımının inhibisyonunu açıklamak için oldukça faydalı olacaktır.

Dopamin, substantiye nigradan kaynaklanan nöronlardan serbestlenir. Yapılan araştırmalar dikkatini toplayamayan, kafa yoran şeylerden sıkılan, aceleci, sabırsız, çok konuşan, unutkan, dağınık, sık eşya kaybeden, kıpır kıpır yerinde duramayan bu insanlarda beyinin ön bölgesinde dopamin az salgılandığını göstermektedir ve sonuçta beyinde dopamin miktarını arttıran ilaçlarla hasta kişilerde belirgin düzelme görülmektedir. Dopaminin öğrenmenin dikkatle ilgili sürecindeki rolü ve kısa bellek için değeri yeni araştırmalara kaynak olmuştur. Dopamin eksikliği parkinson, fazlalığı ise tourettes sendromuna sebep olmaktadır. Amfetamin molekülleri, adrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik sistemlerde etki gösteren sentetik bir ilaç grubudur [7,8].

İlaç molekülündeki atomların ve nörotransmitter molekülün atomlarının uzaydaki yönelmeleri önemlidir. Bu sebeple nötral, katyonik ve anyonik dopamin molekül-

lerinin konformasyonel özellikleri teorik olarak çalışılmış ve bağıl enerji değerleri ile dipol momentleri bulunmuştur[9]. D_1 ve D_2 dopamin reseptörlerine karşı oldukça yüksek bir etkinliğe sahip olan N-Alkil-benziltetrahydroisoquinolin üzerine de konformasyonel çalışmalar literatürde bulunmaktadır[10,11]. Amfetamin molekülleri için yapılan konformasyonel analizde, en kararlı konformerlere ait bağıl enerji değerleri RHF/3-21G teori seviyesinde incelenmiştir[7]. Bir başka çalışmada, amfetamin ve amfetamin-su komplekslerinin farklı konformerleri çift rezonans spektroskopisi ile çalışılmış ve ab initio hesaplamaları ise B3LYP/ 6-311++G(d,p) teori seviyesinde incelenmiştir[12].

Şimdiye kadar dopamin ve amfetamin molekülleri ile ilgili fazla teorik çalışma bulunmamakla beraber, literatürde bulunan çalışmalar da konformasyonel analizlerle sınırlıdır. Bu çalışmada, bu moleküllerin elektron yük yoğunlukları ve elektrostatik özellikleri teorik olarak hesaplanarak, amfetamin molekülünün dopamin molekülünün salınımını nasıl etkilediği konusu aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bulunan sonuçların ise, bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan yeni amfetamin ligandlarının yapılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. Yöntem

Tüm Yoğunluk Fonksiyonel Teori (Density Functional Theory: DFT) hesaplamaları Gaussian 03W[13] paket programı ile yapıldı. Geometrik optimizasyonlar için DFT hesaplamaları, Becke'nin 3 parametrelili hibrit değiş-tokuş fonksiyoneli[14] ile Lee-Yang ve Parr'ın korelasyon fonksiyoneli[15] oluşan B3LYP teori seviyesinde olmak üzere diffuse ve polarize fonksiyonları içeren 6-311++G(d,p) temel seti ile yapıldı. Elektron yük yoğunlukları için de yine B3LYP/ 6-311++G(d,p) teori seviyesinde, NPA (Natural Population Analysis; Doğal Populasyon Analizi), elektrostatik potansiyelden türetilen ESPDip ve CHELPG yöntemleri ile Mülliken yükleri olmak üzere 4 farklı yaklaşım kullanıldı. Programa veri girişi ve çizim için Gaussview 4.01 paket programından yararlandı. Hesaplamalar Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Fonu (CÜBAP) yardımı ile alınmış olan PentiumIV, Core2Duo 2.67 MHz, 2048 MB, 320 HD kapasiteli IBM uyumlu bilgisayar ile yapıldı.

2. 1. Natural Population Analysis (NPA):

Moleküler sistemlerdeki elektron yoğunluk dağılımının analizleri ortonormal atomik orbitallere dayanmaktadır. Doğal populasyonlarda $n_i(A)$; herhangi bir atomik orbitalin doluluk miktarını göstermektedir ve Pauli'nin dışarılama ilkesine göre bu doluluk $0 < n_i(A) < 2$ ile verilir. Bir atomun populasyonu ise doğal populasyonlarının toplamı olarak;

$$n(A) = \sum_A n_i(A) \quad (1)$$

eşitliği ile verilir. NPA yönteminin farklı olan özelliği ise Mülliken Populasyon Analiz yönteminde karşılaşılan problemleri büyük ölçüde temel set ile çözmesidir [16].

2. 2. ESPDip Yükleri:

Atomik yükleri hesaplamak için, tahmini atomik yükler tanımlanır. En küçük kareler yönteminden türetilen atomik yükler elektrostatik potansiyele uygun olduğunda ise, incelenen molekül çevresinde çok sayıda noktalar tanımlayarak elektrostatik potansiyeli (ESP) hesaplar. Elektrostatik potansiyelin hesaplandığı uzaysal noktaların yerleşimini genelleştirmeye dayandığından dolayı bu yükler bazı farklılıklar gösterebilirler. Örneğin Merz-Kollman şeması(MK), her bir atom etrafında eşmerkezli küreler üzerine noktaları yerleştirir. Hesaplanacak yükler elektrostatik potansiyel değerine uygun olduğunda, ESPDip yüklerini oluşturan bir dipol moment oluşmasını engeller [17,18].

2.3. CHELPG Yükleri:

CHELPG yükleri de elektrostatik potansiyelden türetilen yöntemdir, ancak Breneman ve Wiberg'in CHELPG şemasına göre seçilen noktalarda elektrostatik potansiyel elektrik yüküne eşit alınır. Van der Waals moleküler yüzeyinin dışında kalan noktalarda, küresel bir alan üzerinde yükler özdeşdir. CHELPG şeması orijinal CHELP ve MK şemalarından daha yüksek bir nokta yoğunluğuna sahiptir [18].

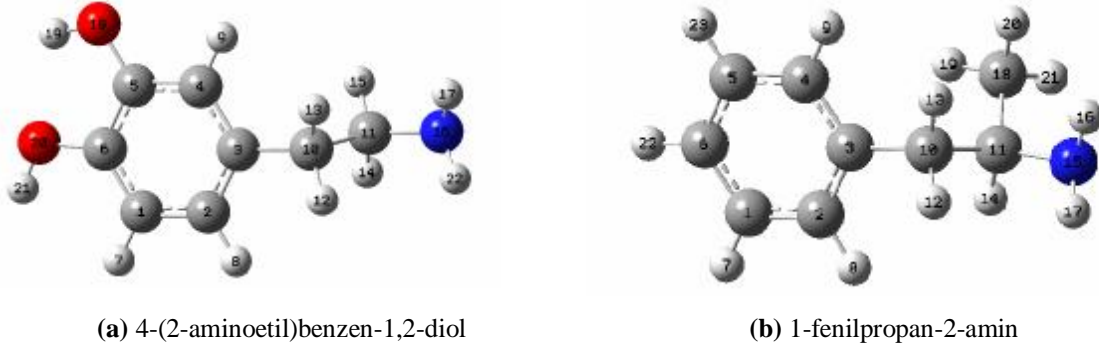
2. 4. Mülliken Atomik Yükleri:

Populasyon analizi yöntemlerinden en eski olan ve hala en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. İki atom arasındaki toplam yük, atom tipi ve elektronegatiflik gibi özelliklerine bakılmaksızın atomlar arasında eşit olarak paylaşılır. Mülliken yükleri

temel set ile çok fazla değişik sonuçlar vermesine rağmen hesaplama açısından kolay olduğundan dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır [17–19].

3. Tartışma ve Sonuç

Amino asit sistemleri üzerindeki atomik yüklerin hesaplanması geçmiş yıllarda bir çok araştırmacı tarafından çalışılmıştır. Dağılık multipol yüklerinin davranışları doğal aminoasitlerin düz zincir bölümlerinde analiz edilmiştir [20]. Ayrıca SCF 6-31G* ile elektrostatik potansiyelden türetilen yüklerinde bir molekülde olası zincir modellemesi yapılmıştır [21,22]. Chipot ve arkadaşları, çözücüden kaynaklanan etkinin yanı sıra bir molekülün iskelet kısmını incelemişler ve molekülün çevresine bağlı olarak konformasyonun nasıl değişebileceği konusu üzerinde durmuşlar ve protein ve peptid sistemlerinde, özel bir zincir kısmı seçilerek konformasyonel olarak yük dağılımının güvenilir bir şekilde elde edilemeyeceği sonucuna varmışlardır [23]. Dolayısıyla da protein ve peptid gibi sistemlerde molekülün yalnızca seçilen kısmı değil, tüm moleküler yapı göz önüne alınarak yük hesaplamasının yapılması gerekmektedir.



Şekil 1.a. Dopamin molekülünün, b.Amfetamin molekülünün optimize geometrik yapıları

Bu çalışmada dopamin ve amfetamin molekülleri öncelikle DFT yönteminin, B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeyinde optimize edildi. Bulunan optimize geometrik yapıları Şekil 1’de ve bu yapılar a ait E_T , ZPE, E_{TC} , S, m , HOMO ve LUMO değerleri ise Çizelge 1’de verilmiştir.

Çizelge 1. Dopamin ve amfetamin moleküllerine ait E_T , ZPE, E_{TC} , S, m , HOMO ve LUMO değerleri

Parametreler	E_T^a	ZPE ^a	E_{TC}^b	S ^c	m^c	HOMO ^a	LUMO ^a
Dopamin	-516.82356987	0.181842	7.054	104.619	2.8743	-0.21951	-0.02218
Amfetamin	-405.65449215	0.201598	6.185	97.575	1.012	-0.23745	-0.02076

a: Hartree, **b:** kcal. mol⁻¹, **c:** D (debye), birimleri ile verilmiştir. 1 Hartree:=627.5095 kcal. mol⁻¹

Dopamin molekülünün toplam enerjisi – 516.82356987 hartree olarak bulundu. Bir moleküldeki etkin bölgenin elektrofilik ya da nükleofilik bir atağa karşı nasıl bir davranış sergilediği HOMO-LUMO enerji aralığına göre tahmin edilebilir. Koppman teoremine göre sınır orbital enerjileri;

$$-E_{\text{HOMO}} = I \quad (2)$$

$$-E_{\text{LUMO}} = A \quad (3)$$

eşitlikleri ile ifade edilir. Bu eşitliklerde; I : iyonlaşma potansiyelini, A ise elektron ilgisini göstermektedir. Bu eşitliğe göre HOMO ve LUMO enerjileri arasındaki fark; $\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} = 0.19733$ hartree olarak hesaplanmıştır. HOMO-LUMO orbitalleri arasındaki bu enerji farkı molekülün, elektrofilik bir atağa karşı duyarlı olduğunu göstermektedir. Aynı yöntem ve temel set ile amfetamin molekülünün toplam enerjisi -405.65449215 Hartree, HOMO ve LUMO enerjileri arasındaki fark; $\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} = 0.21669$ hartree olarak hesaplandı.

Çizelge 2. Dopamin molekülüne ait optimize yapısal parametreler

Parametreler ^a	B3LYP/6-311++G**	Parametreler	B3LYP/6-311++G**
r (C1C2)	1.3963	<(C10C11N16)	115.9344
r (C1C6)	1.3872	<(H14C11N16)	108.0495
r (C2C3)	1.3971	<(H15C11N16)	108.0187
r (C3C4)	1.4003	<(C11N16H17)	111.3598
r (C3C10)	1.5116	<(H17N16H22)	107.3321
r (C4C5)	1.3893	<(C5O18H19)	108.3671
r (C5C6)	1.4011	<(C6O20H21)	110.4827
r (C5O18)	1.3642	τ (H7C1C6O20)	-0.0671
r (C6O20)	1.3799	τ (C2C3C10C11)	92.629
r (C10C11)	1.5473	τ (C4C3C10C11)	-85.0015
r (C11N16)	1.4625	τ (C3C4C5O18)	179.7665
r (O18H19)	0.966	τ (H9C4C5O18)	0.1295

r (O20H21)	0.9619	τ (C4C5C6O20)	179.7836
<(C2C3C10)	121.0542	τ (O18C5C6C1)	-179.6493
<(C4C3C10)	120.4013	τ (O18C5C6O20)	0.0561
<(C4C5O18)	119.799	τ (C4C5O18H19)	-179.9172
<(C6C5O18)	120.6264	τ (C6C5O18H19)	-0.1903
<(C1C6O20)	124.7166	τ (C1C6O20H21)	-0.8453
<(C5C6O20)	115.25	τ (C3C10C11N16)	179.9246
<(C3C10C11)	112.9722	<(C11N16H22)	111.3778

a: Bağ uzunlukları Angstrom (Å), bağ açıları ise derece birimi ile verilmiştir.

Dopamin molekülünün optimize yapısına ait bağ uzunlukları ve bağ açıları gibi bazı yapısal parametreler Çizelge 2’de, amfetamin molekülü için ise aynı parametreler Çizelge 3’te özetlendi.. Son yıllarda Fausto ve çalışma grubu, nötral ve katyonik dopamin molekülünün konformer analizini ab initio (3-21G) ve yarı deneysel PM3 yöntemleri ile çalıştılar; en kararlı konformer yapının dipol momentini ab initio (3-21G) ile 3.14 ve yarı deneysel PM3 yöntemi ile 2.24 D olarak hesapladılar[9]. Bu çalışmada ise optimize dopaminin dipol momentini 2.8743 D olarak hesaplanmıştır. Fausto ve çalışma arkadaşlarının sonuçlarına göre, C-N bağ uzunluğu 1.465 Å; C5-O1 bağ uzunluğu 1.371 Å; C6-O2-H bağ açısı 113.6°; C3-C2-C1-N dihedral açısı 179.4° (3-21G ile) iken; bu çalışmada aynı bağ uzunlukları, bağ açısı ve dihedral açılara karşılık sırayla: 1.4625 Å, 1.3642 Å, 110.4827 ve 179.9246 değerleri elde edildi.

Bu çalışma sonuçları ve Fausto’nun sonuçları arasında bir karşılaştırma yapıldığında, açıkça görüleceği gibi, gerek bağ uzunlukları gerekse bağ açıları çok az bir farkta olsa çalışmada daha düşük bulundu. Aradaki fark, bu çalışmada kullanılan temel setler, difusse ve polarize fonksiyonları içerirken, Fausto grubunun çalışmasında kullanılan temel set fonksiyonlarının ilkel gaussian tipi fonksiyonlardan oluştuğu göz önüne alınarak açıklanabilir. Kullandığımız yöntem ve temel setlerin genişliği nedeniyle elde edilen değerlerin daha doğru olduğu kanısındayız. Dopaminin dolaylı(indirect) agonisti olan amfetamin molekülünün –NH₂ grubunun fenil halkasına göre anti-konumda bulunduğu konformer çalışıldı. Bu yapıda fenil halkası ile –NH₂ grubunun H atomları arasında önemli bir molekül içi etkileşme söz konusu değildir. Bu çalışmada χ_1 (C3C10C11N15) dihedral açısı -172.2575 iken aynı konformerin bu açısını Brause ve çalışma grubu 172.12 (ayna görüntüsü) olarak hesaplamışlardır[12]. Dolayısıyla aynı yöntem ve temel set ile bulunan sonuçların birbiri ile uyumlu olduğu söylenebilir.

Çizelge 3. Amfetamin molekülüne ait seçilen bazı yapısal parametreler

Parametreler	B3LYP / 6-311++G**	Parametreler	B3LYP / 6-311++G**
r (C1C2)	1.3929	<(N15C11C18)	108.7646
r (C1C6)	1.3946	<(C11N15H16)	110.7773
r (C1H7)	1.0846	<(C11N15H17)	111.3488
r (C2C3)	1.4011	<(C11C18H21)	110.146
r (C2H8)	1.0858	τ (C6C1C2C3)	-0.202
r (C3C4)	1.3991	τ (C12CC3C4)	0.355
r (C5C6)	1.3932	τ (C2C3C4C5)	-0.231
r (C5H23)	1.0846	τ (C3C10C11N15)	-172.258
r (C6H22)	1.0842	τ (C3C10C11C18)	64.108
r (C10C11)	1.5553	τ (H13C10C11N15)	64.542
r (C11N15)	1.4684	τ (H13C10C11C18)	-59.093
r (N15H16)	1.0165	τ (C10C11N15H16)	-64.75
r (N15H17)	1.0154	τ (C10C11N15H17)	54.463

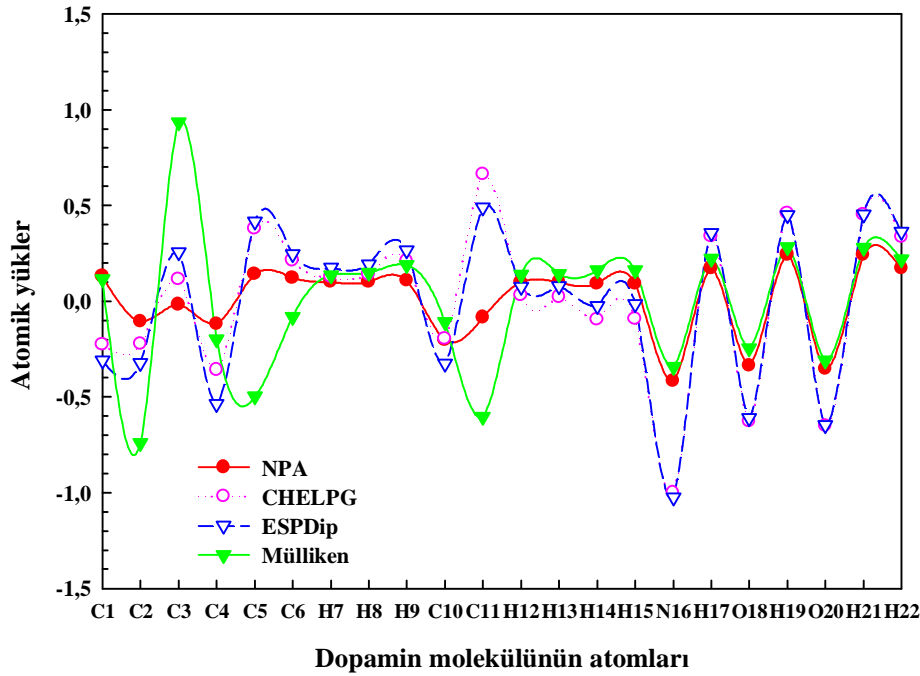
Dopamin ve amfetamin molekülleri için, aynı yöntem ile hesaplanan atomik yükler ve elektrostatik özellikler sırayla Çizelge 4 ve Çizelge 5'te verildi. Atomik yükler için NPA, ESPDip, CHELPG ve Mülliken yükleri olmak üzere 4 farklı yaklaşım kullanıldı. Ayrıca her iki molekül için, moleküldeki her bir atomun, atomik yüklerinin atomlara göre değişimleri ise sırayla, Şekil 2 ve Şekil 3'te verildi. Çizelge 4 ve 5'ten açıkça görüleceği gibi hesaplanan atomik yükler arasında genel bir uyum söz konusu değildir. Mülliken yönteminde, atomun tipi ve elektronegatiflik gibi fiziksel özellikler atomik yükler hesaplanırken göz önüne alınmadığından dolayı, iyi bilindiği üzere, oldukça kaba sonuçlar vermektedir. Dopamin molekülünde bazı mülliken yükleri; N: -0.34407; O18: -0.24688, O20: -0.311, C5: -0.4968 ve C11: -0.60473 olarak Çizelge 4'te verilmiştir.

Çizelge 4. Dopamin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	0,12976	-0,228150	-0,307880	0,114502	-14.765526	-14.765191
C2	-0,10694	-0,222990	-0,323480	-0,740830	-14.775236	-14.775066
C3	-0,01875	0,114227	0,254369	0,935789	-14.766374	-14.766302
C4	-0,11899	-0,358850	-0,536890	-0,197790	-14.776943	-14.776968

C5	0,14115	0,378377	0,415973	-0,496800	-14,711312	-14,711440
C6	0,12102	0,213663	0,245229	-0,081080	-14,707970	-14,707838
H7	0,10046	0,127179	0,175919	0,136431	-1,088011	-1,087906
H8	0,10103	0,139903	0,191245	0,149171	-1,106500	-1,106433
H9	0,10670	0,209224	0,266382	0,187374	-1,103550	-1,103608
C10	-0,20425	-0,197050	-0,324770	-0,109950	-14,772830	-14,772831
C11	-0,08554	0,662003	0,491145	-0,604730	-14,750187	-14,749947
H12	0,09792	0,030196	0,075611	0,139965	-1,121696	-1,121682
H13	0,09879	0,021896	0,078664	0,141245	-1,121754	-1,121770
H14	0,09052	-0,096840	-0,026290	0,161394	-1,129870	-1,129827
H15	0,09110	-0,094940	-0,015380	0,163104	-1,129770	-1,129748
N16	-0,41836	-1,002110	-1,025520	-0,344070	-18,417360	-18,417010
H17	0,17218	0,338227	0,357392	0,222089	-1,066831	-1,066805
O18	-0,33760	-0,627680	-0,608450	-0,246880	-22,338585	-22,339086
H19	0,24271	0,457423	0,450084	0,283483	-0,978178	-0,978245
O20	-0,35469	-0,651090	-0,648050	-0,311000	-22,319192	-22,319328
H21	0,23942	0,451121	0,453154	0,278210	-0,955976	-0,955962
H22	0,17188	0,336254	0,361532	0,220373	-1,066754	-1,066721

*NPA, CHELPG, ESPDip ve Mülliken yükleri atomik birim (au) ile verilmiştir. **a**: CHELPG ve **b**: ESPDip yöntemleri ile hesaplanan elektrostatik özellikleri göstermek üzere birimleri eV 'dir.



Şekil 2. Dopamin molekülüne ait atomik yükler

Elektronegatifliđi çok yüksek olan N ve O atomlarının yüklerinin, C atomlarının yüklerinden daha düşük olması yöntemin kaba sonuçlar verdiğini çarpıcı bir şekilde açıklamaktadır. Benzer şekilde amfetamin molekülünde de N: -0.28902 iken elektropozitifliği çok iyi bilinen metil grubundaki C atomunun yükü C18: -0.61894 olarak bulundu. NPA yöntemi, Mülliken yüklerinin hesaplanmasındaki problemleri çözmek üzere geliştirilmiş olmakla beraber, bu yöntem kullanarak elde edilen sonuçlarında çok iyi olmadığı Çizelge 5'ten görülebilir.

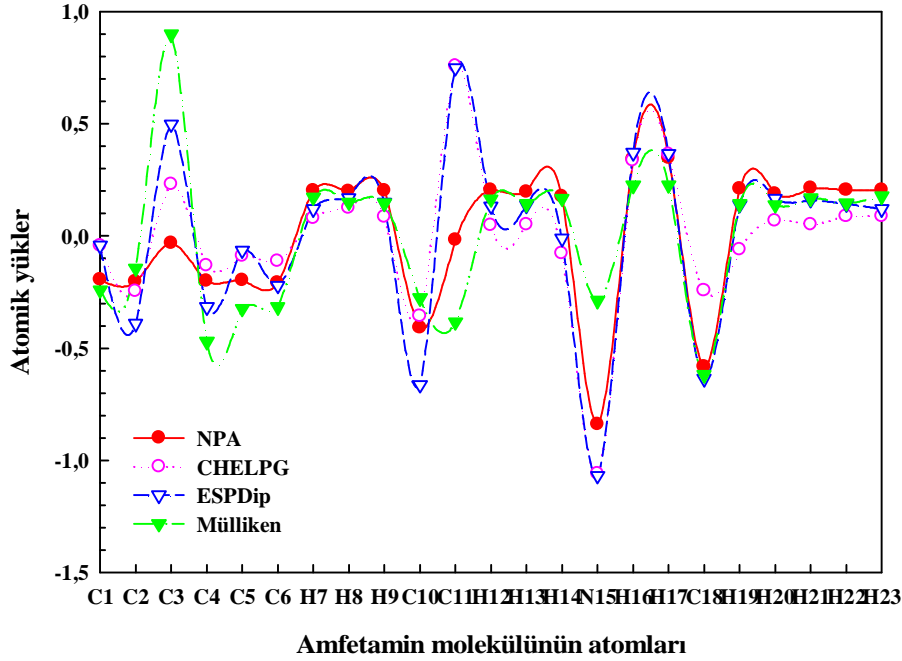
Bu çalışmada esas üzerinde durmak istenilen, elektrostatik potansiyel temelli yük hesaplamaları olan ESPDip ve CHELPG sonuçlarıdır. Şekil 2 ve 3'te görüleceği gibi ESPDip ve CHELPG yükleri paralel değişim göstermelerine rağmen, bu yükler arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılığın sebebi, hatta daha da genelleştirecek olursak tüm elektrostatik temelli yüklerin aralarındaki farklılığın sebebi, özünde, van der Waals yarıçaplarının farklı tanımlanmış olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, ESPDip yönteminde kullanılan nokta yüklerinin sayısı CHELPG yönteminde kullanılan yüklerin sayısından daha düşüktür. Bu çalışmada Dopamin molekülünde, uygun atomik yükü hesaplamak için ESPDip:1034; CHELPG: 13988 tane nokta kullanmıştır. Yine amfetamin molekülü için benzer şekilde ESPDip: 989 ve CHELPG: 14429 nokta kullanmıştır. Dolayısıyla da sonuçlar birbirinden farklıdır. Gerçi elektronegatif merkez olan N atomunun her iki molekül içinde yük sonuçları hem dopamin hem de amfetamin molekülleri için birbirine çok yakın bulundu. Dolayısıyla dopamin için ESPDip: -1.02552 ve CHELPG: -1.00211 iken amfetamin için ESPDip: -1.06863 ve CHELPG: -1.06095'tir. Her iki molekülde de N atomu için sonuçlar bu kadar uyumlu iken C ve H atomlarının yükleri arasında böyle bir uyum olmadığı açıkça görülmektedir. Ayrıca aynı uyumun dopamin molekülündeki O atomlarının iki yöntem ile bulunan atomik yük sonuçlarında da gözlenmesi, elektrostatik yöntem temelli olan bu hesaplamaların elektronegatif atomların yüklerinin hesaplanması konusunda daha duyarlı olduğu sonucuna götürür.

Yükler için karşılaşılan bu uyumsuzluk, elektrostatik özellikler söz konusu olduğunda gözlenmedi. Aksine hem ESPDip hem de CHELPG yöntemlerinden bulunan elektrostatik özellikler moleküllerdeki her bir atom için hem uyumlu hem de atomların özellikleri göz önüne alındığında da mantıklıdır. Dopamin molekülünde O atomlarının elektrostatik özellikleri; O(18) için CHELPG: -22.338585 ve ESPDip: -22.339086;

O(20) için CHELPG: -22.319192 ve ESPDip: -22.319328; N atomu için ise CHELPG: -18.417360 ve ESPDip: -18.417010 olarak bulunmuştur. Amfetamin molekülünde N atomu için CHELPG: -18.418512 ve ESPDip: -18.417628 eV 'dir.

Çizelge 5. Amfetamin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA*	CHELPG*	ESPDip*	Mülliken*	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	-0.19554	-0.042930	-0.042950	-0.240890	-14.773312	-14.773189
C2	-0.20374	-0.246450	-0.391670	-0.144490	-14.775247	-14.775649
C3	-0.03251	0.229810	0.497182	0.897729	-14.765119	-14.765901
C4	-0.20166	-0.132040	-0.317120	-0.471100	-14.775631	-14.775879
C5	-0.19660	-0.089350	-0.064150	-0.324340	-14.773606	-14.773380
C6	-0.21000	-0.111830	-0.221760	-0.316210	-14.775024	-14.774646
H7	0.20329	0.078073	0.119274	0.172238	-1.108030	-1.107921
H8	0.20001	0.125308	0.170104	0.150365	-1.107516	-1.107606
H9	0.20096	0.084138	0.147859	0.145302	-1.108655	-1.108772
C10	-0.40806	-0.356870	-0.664500	-0.276770	-14.772449	-14.772557
C11	-0.01954	0.756746	0.748989	-0.383460	-14.739661	-14.739883
H12	0.20374	0.046913	0.132416	0.163475	-1.119483	-1.119457
H13	0.19744	0.051363	0.137272	0.142472	-1.119893	-1.120062
H14	0.17700	-0.078170	-0.010500	0.166659	-1.131176	-1.131248
N15	-0.84068	-1.060950	-1.068630	-0.289020	-18.418512	-18.417628
H16	0.34289	0.336595	0.370779	0.225908	-1.065978	-1.065982
H17	0.34806	0.363365	0.366438	0.226583	-1.065990	-1.065844
C18	-0.58237	-0.243920	-0.636520	-0.618940	-14.789810	-14.789859
H19	0.21004	-0.061520	0.138335	0.142907	-1.127705	-1.127917
H20	0.18737	0.069209	0.165191	0.138243	-1.125347	-1.125455
H21	0.21246	0.051906	0.160604	0.168671	-1.130952	-1.130886
H22	0.20407	0.088742	0.142805	0.147437	-1.108607	-1.108393
H23	0.20337	0.086493	0.119695	0.177222	-1.108127	-1.107995



Şekil 3. Amfetamin molekülüne ait atomik yükler

Amfetamin molekülü, sinir zarı taşıyıcılarında dopamin ve norepinefrin'in daha yüksek bir afinite göstermeleri için substrat olarak etki gösteren bir ilaç grubudur. Amfetamin sinir zarı taşıyıcısından sitoplazmaya ulaştığında, dopamin ancak amfetamin molekülünün yerini alır ve sinir zarının ucundan içeriye girer yani amfetamin ve dopaminin karşılıklı olarak zar içinde ve dışında yer değiştirmesi söz konusudur. Amfetamin oldukça lipofildir ve H^+ iyonları ile zayıf etkileşmeye girdiğinde veziküllerin içerisine alınabilir. Amfetaminin veziküllerin içerisine alınması ile vezikül zarının pH düzeyi azalır ve böylece dopamin salınımı inhibe olur. Bu inhibisyonu açıklamak için bu çalışmada dopamin ve amfetamin moleküllerinin yapısal özellikleri aydınlatıldı. Çalışmanın devamında elektrik özellikleri üzerinde duruldu. Amfetaminin H^+ iyonları ile bir etkileşmeye girebilmesi için tek bir negatif merkezi vardır o da N atomudur. Aynı şekilde, dopamin molekülünde de bulunan N atomunun elektrostatik özellikleri karşılaştırıldığı zaman amfetaminin H^+ iyonu gibi bir elektrofile karşı daha duyarlı olduğu söylenebilir. Ayrıca HOMO- LUMO enerji farkları karşılaştırıldığında $\Delta E(\text{amfetamin}) > \Delta E(\text{dopamin})$ 'dir. Amfetamin molekülünün LUMO enerji düzeyi daha düşük olmasına rağmen HOMO-LUMO enerji farkı daha büyük olduğundan dolayı bir elektrofile karşı daha etkindir.

Sonuç olarak bu çalışmada yapısal ve elektrostatik özellikleri incelenerek amfetamin molekülünün dopaminin inhibisyonu üzerine etkisi aydınlatılmıştır.

Teşekkür:

Hesaplamalar Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Fonu (CÜBAP) yardımı ile alınmış olan Gaussian 03W, Gaussview 4.01 paket programları ve PentiumIV, Core2Duo 2.67 MHz, 2048 MB, 320 HD kapasiteli IBM uyumlu bilgisayarda yapıldı.

Kaynaklar

- [1] C. Sezer, L. Memiş, *DEMANS DERGİSİ*, 2001, V. 42–49.
- [2] A. Sarandöl, S. S. Eker, E. Y. Sivrioğlu, G.Özkaya, S.Erer, M. Zarifoğlu, S. Kırılı, *New/Yeni Symposium Journal*, 2007,V. 45(2), s. 74–79.
- [3] P. K. İşeri, H.Efendi, *Turkish Journal of Geriatrics*, 2003, V. 6(4), s. 119–123.
- [4] A.Taş, A.Akyüz, *DEMANS DERGİSİ*, 2003, V. 1, s. 30–34.
- [5] T.Uzbay, *Klinik Psikiyatri*, 2004, V. 4, s. 3–11
- [6] R.A., Webster, *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function*, John Wiley& Sons, New York, 2003, s. 351.
- [7] J. S., Thomas, Gregory A. Chass, Andras Varro, Julius Gy. Papp, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 2003, V. 623, s. 51–62.
- [8] L.H. Brauer, A.J. Goudie, H. de Wit, *Psychopharmacology*, 1997, V. 130, s. 2–13.
- [9] R. Fausto, M.J. S. Ribeiro, J.J.P. Lima, *Journal of Molecular Structure*, 1999, V. 484, s. 181–196.
- [10] F. D. Suvire, I. Andreu, A. Bermejo, M.A., Zamora, D. Cortes, R.D. Enriz, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 2003, V.666–667, s. 109–116.
- [11]F. D. Suvire, N. Cabedo, A. Chagraoui, M.A. Zamora, D. Cortes, R.D. Enriz, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 2003, 666–667, s. 455–467.
- [12] R. Brause, H. Fricke, M. Gerhards, R. Weinkauff, K. Kleinermanns, *Chemical Physics*, 2006, V. 327, s. 43–53.
- [13] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M.

Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, 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, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian 03, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

[14] A. D., Becke, *Physical Review A*, 1988, V. 38(6), s. 3098-3100.

[15] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1998, V.37, s. 785–789.

[16] IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 1999, V. 71, s. 1954.

[17] C. J., Cramer, *Essentials of Computational Chemistry*, Second Edition, John Wiley&Sons, Ltd. England, 2004, s. 315.

[18] E. Sigfridsson, U. Ryde., *J. Comput. Chem.*, 1998, V. 19, s. 377-395.

[19] J. P. Lowe., K. A. Peterson, *QUANTUM CHEMISTRY*, Third Edition, Elsevier Academic Prsss, London, 2005, s. 335.

[20] J. G. Angyan., C. Chipot., Int., *J. Quantum Chem.*, 1994, V. 52, s. 17.

[21] C. Chipot, J. G. Angyan., B. Maigret, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.*, 1992, V. 96, s. 10276-10284.

[22] C. Chipot, J. G. Angyan., B. Maigret, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.*, 1993, V. 97, s. 9788-9796.

[23] C. Chipot, J. G. Angyan., B. Maigret, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.*, 1993, V. 97, s. 9797-9807.