

Biyojenik Aminler Üzerine DFT Çalışması

Ülkü Dilek Uysal

Anadolu Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 26470 Eskişehir, Türkiye;
e-posta: ulkudilek@yahoo.com

Geliş Tarihi:09 Nisan 2012; Kabul Tarihi: 22 Mayıs 2012

Özet

Bu çalışmada, alifatik (putresin, kadaverin, spermin ve spermidin), aromatik (tiramin, fenilettilamin) ve heterosiklik (histamin ve triptamin) biyojenik aminlerin ve etkileşen biyojenik amin moleküllerinin (histamin ve alifatik aminlerin etkileşimlerine ilişkin) seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları, dihedral açıları, enerjileri, Mülliken atomik yükleri, dipol momentleri ve geometrileri GAUSSIAN 09 programı yardımıyla ve Yoğunluk fonksiyoneli teorisi DFT)/ (B3LYP kullanılarak su ve gaz fazında hesaplanmıştır. Etkileşen biyojenik aminlerin kararlılıkları, etkileşmeye katılan her bir biyojenik aminin kararlılığı ile, muhtemel korelasyonu araştırmak için, karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Gibbs serbest enerjisine dayalı su ve gaz fazındaki kararlılıkları incelendiğinde en reaktif olan moleküllerin putresin ve kadaverin olduğu gözlenmiştir. Histamin molekülünün, putresin ve kadaverin molekülleriyle olan etkileşim enerjileri dikkate alındığında yine bu moleküllerin en reaktif olduğu gözlenmiştir. Ayrıca etkileşimde gözlenen negatif Gibbs serbest enerji değerleri de bu etkileşimlerin istemli oluşunu açıklamaktadır. Su ve gaz fazındaki nükleofilik değerleri de bu etkileşimleri doğrulamaktadır. Etkileşen biyojenik aminlerin seçilmiş bağ uzunluk, bağ aç, dihedral açıların ve atomik yüklerinin de kendilerini oluşturan moleküllerinden farklı oluşu muhtemel bir bağlanmayı açıklamaktadır.

Anahtar kelimeler

Biyojenik amin; Teorik hesaplama; DFT; B3LYP; Biyojenik amin etkileşimi

A DFT Study of Biogenic Amines

Abstract

In this study, certain theoretical properties, such as selected bond lengths, bond and dihedral angles, energies, Mulliken atomic charges, dipole moments and geometries for aliphatic (putrescine, cadaverine, spermine, spermidine), aromatic (tyramine, phenylethylamine) and heterocyclic (histamine, tryptamine) biogenic amines and certain interacted biogenic amines (concerning molecular interactions between histamine and aliphatic amines) in aqueous and gas phases have been calculated by GAUSSIAN 09 programs and DFT method at the basis set B3LYP. The stabilities of the interacted biogenic amines were then investigated with those of concerning biogenic amines and those experimental results by comparatively to ascertain any possible correlation. The best reactive molecules are putrescine and cadaverine depending on their Gibbs Free Energies in aqueous and gas phases. These interacted molecules have also most reactivity regarding the interaction energies between histamine and the above two molecules. All the negative Gibbs Free Energies of the interacted molecules showed that these interactions are spontaneous. Nucleophilicity values in the aqueous and gas phases confirmed these interactions. The selected bond lengths and angles, dihedral angles and atomic charges for the interacted biogenic amines are different from their own molecules that explain the possible binding.

Key words

Biogenic amines; Theoretical calculation; DFT; B3LYP; Biogenic amine interaction

© Afyon Kocatepe Üniversitesi

1. Giriş

Biyojenik aminler; alifatik (putresin, kadaverin, spermin ve spermidin), aromatik (tiramin, fenilettilamin) veya heterosiklik (histamin ve triptamin) yapıdaki organik bazlardır. Bitki, hayvan ve mikroorganizmaların metabolik aktiviteleri sayesinde üretilen bu küçük molekülü bileşikler

aynı zamanda insan ve hayvanlarda hastalığa yol açan toksik bileşiklerdir. Putresin, spermidin, spermin genellikle hayvanlar ve bitkilerde, putresin ve spermidin birçok bakteride görülür. Büyük ölçüde, aminoasitlerin mikrobiyal dekarboksilasyonu ile oluşurlar (Silla 1996). Küçük miktarları bitki ve hayvan hücrelerinde biosentez yoluyla oluşur (Miyazaki ve Yang, 1987).

Biyojenik aminlerin çoğu, insan ve hayvanlarda önemli fizyolojik ve vasoaktif etkilere sahiptir. Özellikle histamin ve tiramin hasar, inflamasyon veya alerjik reaksiyona bağlı olarak veya astım semptomlarında vücudun her bir dokusu tarafından salınır (Guyton ve Hall., 2006; Housecroft ve Constable, 2010; Mikulski vd., 2012). Histamin, kalıtım ve immün sisteminde merkezi rol oynar (Haas vd., 2008). Histamin organizmada lokal kanamaları regüle edici olarak da etki eder. Putresin, spermidin ve spermin nükleik asit fonksiyonlarının düzenlenmesinde, DNA ve RNA'nın makromoleküler yapısının katyon stabilitesinin sağlanmasında, protein sentezinde ve membran stabilizasyonunda önemlidir. Bitkilerde putresin, spermidin ve spermin hücre bölünmesi, çiçek açma, meyve gelişimi gibi fizyolojik olayla ilişkilidir (Halasz vd., 1994). Putresin ve kadaverinin çok toksik olmamalarına rağmen birarada bulduklarında histaminin toksisitesini arttırdığına yönelik deneysel çalışma bulunmaktadır (Bjeldanes vd., 1978).

Biyojenik aminler; *Bacillus*, *Clostridium*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Proteus*, *Lactobacillus* tarafından serbest aminoasitlerin termal veya bakteriyel enzimatik dekarboksilasyonu yoluyla ürünlerin depolanma ve işleme süreçlerinde üretilebilirler (Halasz vd., 1994; Lima ve Glo'ria, 1999; Özoğul vd., 2002).

Biyojenik aminler; deniz ürünleri, et ve et ürünleri, süt ürünleri, yumurta, peynir, fermente sebzeler, meyveler, soya ürünleri, bira, şarap ve üzüm, fındık, çikolata ve zeytin gibi birçok gıda maddesinde bulunmaktadır (Cinquina vd., 2004; Mart'inez-Villaluenga vd., 2008; Dadakova vd., 2009).

Histamin, tiramin, putresin, kadaverin, spermin ve spermidin gibi biyojenik aminler hem toksik olmaları ve hem de gıdaların tazelik veya bozulma derecesinin bir indikatörü olarak da kullanılmaları nedeniyle önem taşımaktadır (Ramantanis vd., 1985; Halasz vd., 1994; Paulsen vd., 1997; Önal, 2007).

Özellikle analitik kimya açısından bakıldığında çalışılması zor olan bu tür kimyasallar için verilerin

işlenmesi ve istatistiksel değerlendirilmesi ile bu verilerin sağlandığı deney faktörlerinin araştırılması, optimize edilmesi, zaman tasarrufunun sağlanması ve kantitatif ölçümler ile kalibrasyonların gerçekleştirilmesi için gerekli olan deneysel tasarımların teorik hesaplamalar yoluyla hazırlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Akpolat ve Kartal, 2009). Kesin sonuçların, oldukça büyük ve kompleks sistemler için bile makul zaman içinde elde edilebildiği bildirilmiştir (Sillanpää vd., 2008). Son yıllarda DFT (Yoğunluk fonksiyoneli teorisi) temelli yaklaşımlar, kuantum kimyasal yöntemlerin temel prensiplerinden biri haline gelmiştir (Carloni ve Alber, 2003).

Literatürde bu biyojenik aminlerin titreşimsel spektrumlarına (Siddiqui vd., 2007), uyarılmış hal geçişlerine (Gre'goire vd., 2006), DNA etkileşimlerine (Liu vd., 2005) ve komplekslerine ait birkaç teorik çalışma bulunmasına rağmen (Ozimin'ski vd., 2007; Mikulski vd., 2012) bu bileşiklerin diğer çalışmalara ışık tutacak kararlılık, reaktivite, geometri ve enerji gibi bazı özelliklerinin belirlenmesine ve düz zincirli biyojenik aminlerin bulunduğu ortamda histaminin toksisitesinin artmasına ilişkin teorik bir çalışmaya rastlanamamıştır. Ayrıca, bu çalışma hem biyojenik aminlerin hem de seçilmiş etkileşen biyojenik aminlerin (çok toksik olmamalarına rağmen putresin ve kadaverin gibi düz zincirli biyojenik aminlerin birarada bulduklarında histaminin toksisitesini arttırmasını açıklamak amacıyla) (Şekil 1) su ve gaz fazındaki kararlılık, reaktivite, geometri ve enerji gibi belli teorik özelliklerinin Yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT)/ B3LYP ile hesaplanması ve değerlendirmesini amaçlamaktadır.

2. Materyal ve Metot

Şekil 1'de gösterilen moleküllerin yapısı CS ChemOffice paket programı kullanılarak ve CS ChemDraw programında çizilmiş ve CS Chem3D programında MM2 yöntemiyle minimize edilmiştir (CS ChemOffice Pro 12.0.2.1076 for Microsoft Windows). Minimize edilmiş moleküller, GaussView programı yardımıyla Gaussian 09 programına verilerek, önce her bir yapı için su ve gaz fazında DFT/B3LYP yöntemi (Becke, 1993) ile 6-

311+G(d,p) temel seti kullanılarak optimize edilmiştir. Bağ uzunlukları, bağ açıları, dihedral açıları, atomik yükleri, enerjileri, Mülliken atomik yükleri (q), dipol momentleri (N) GAUSSIAN 09 program serisiyle hesaplanmıştır (Gaussian09 Rev B.01). Hesaplamalarda Intel Core i7 980X-6 core, 3.33GHz, L3 Cache 12 MB iş istasyonu kullanılmıştır.

3. Bulgular

3.1. Gibbs serbest enerji (G)

Dokuz biyojenik amin (**1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**), etkilemiş biyojenik aminlerin (**1-5**, **1-6**, **1-7**, **1-8**, **1-9**) su ve gaz fazındaki elektronik enerji (E_{elek}), zero point enerji (E_{ZPE}), termal enerji (E_{termal}), toplam enerji (E_{toplam} : $E_{elek} + E_{ZPE} + E_{translasyonel} + E_{rotasyonel} + E_{vibrasyonel}$), elektronik ve termal Gibbs serbest enerji ($G_{elek+termal}$), dipol momentleri (D) ve nükleofillikleri (N) Tablo 1- Tablo 4'de verilmiştir. Ayrıca etkileşme ile herbir biyojenik aminin incelenen bu fizikokimyasal parametrelerinden değişimi de aynı tabloda gösterilmiştir. İncelenen biyojenik aminlerin Gibbs serbest enerjisine (G) dayalı su fazındaki kararlılık sıralaması: **9** > **2** > **8** > **3** > **7** > **4** > **1** > **6** > **5** şeklindedir. Bu moleküller arasında en reaktif olanlar **5** ve **6** nolu moleküllerdir. Bu sonuç, literatürde de belirtildiği gibi (Bjeldanes vd., 1978) **1** nolu molekülün **5** ve **6** nolu moleküllerle etkileşmesinin muhtemel oluşunu doğrulamaktadır. Muhtemel etkileşmeleri dikkate alarak hesaplanan kararlılık sıralaması ise **1-9** > **1-8** > **1-7** > **1-6** > **1-5**. Bu sıralama da, **1** molekülünün **5** ve **6** molekülleriyle etkileşim ihtimalinin diğerlerine göre daha fazla olduğunu doğrulamaktadır. Biyojenik aminlerin ve etkileşen moleküllerin gaz fazındaki kararlılık sıralamaları su fazındaki sıralama ile

aynıdır (Tablo 2). Ayrıca düşünülen beş etkileşime (**1-9**, **1-8**, **1-7**, **1-6** ve **1-5**) ait negatif G değerlerinin gözlenmesi de bu etkileşimlerin istemli olduğu anlamına gelmektedir (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tablo 1. Biyojenik aminlerin (Şekil 1'de gösterilen) su fazında hesaplanmış termodinamik ve fiziksel parametreleri (298 K, $\epsilon=78,4$)

Molekül	$G_{elek+termal}^a$	E_{toplam}	Molekül	$G_{elek+termal}^b$	E_{toplam}
1	-360,205	95,620	(1-5)	-629,286	202,674
2	-497,775	133,728	(1-6)	-668,583	220,759
3	-441,443	117,473	(1-7)	-778,135	228,259
4	-366,195	114,240	(1-8)	-802,530	270,004
5	-269,109	109,645	(1-9)	-975,766	336,514
6	-308,407	128,194			
7	-417,949	136,269			
8	-442,349	176,987			
9	-615,588	244,327			

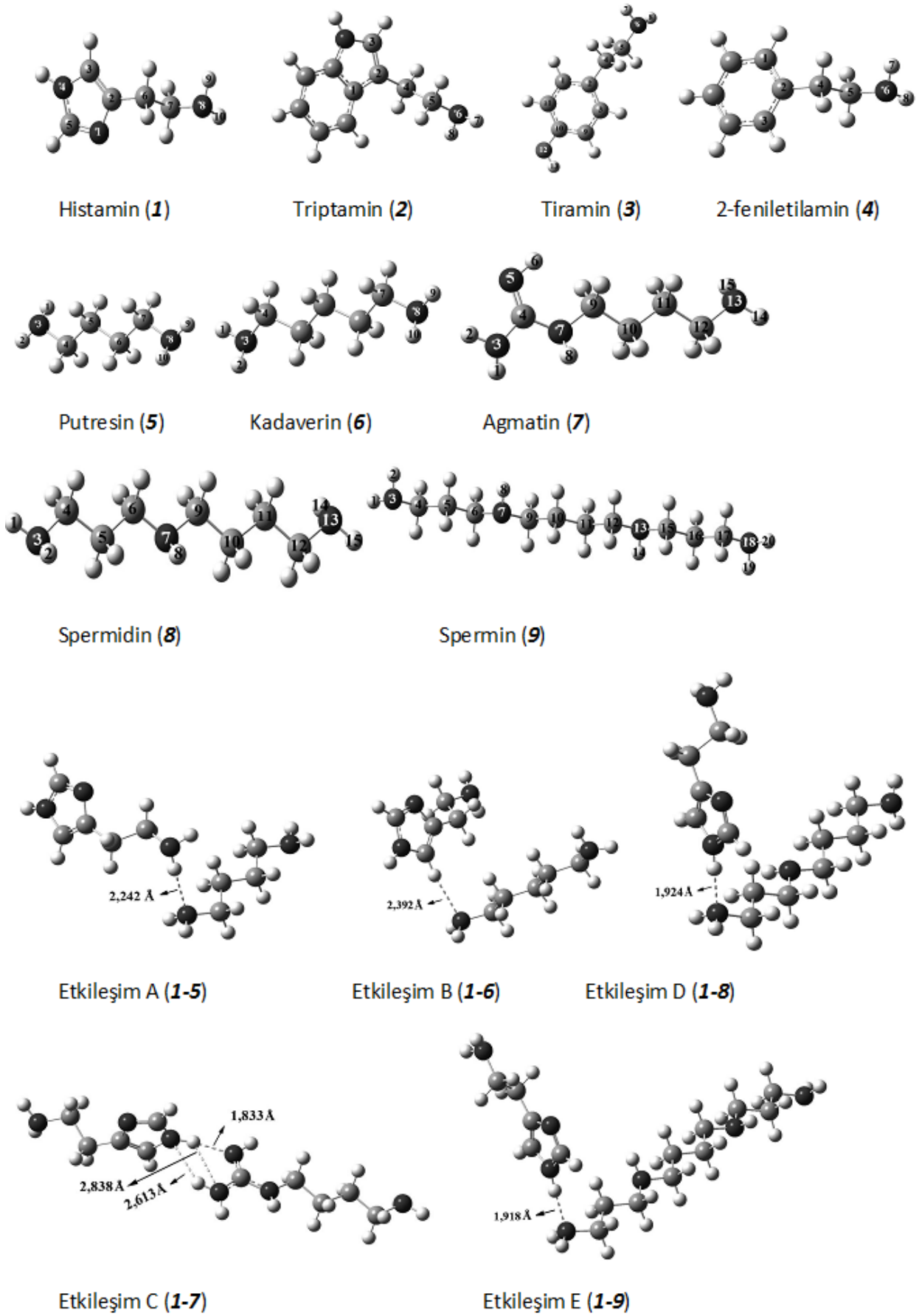
^a $G_{elek+termal}$ =Elektronik enerji + termal Gibbs serbest enerji,

^b $G_{elek+termal}$ =etkileşen moleküllerin Elektronik enerji + termal Gibbs serbest enerji

3.2. Dipol moment (D)

Çalışılan biyojenik aminlerin nükleofillikleri (N) ve dipol momentleri (D), DFT yöntemi ve B3LYP seti kullanılarak incelenmiştir.

Polarlığın ölçüsü olan dipol momentinin hesaplanması, herbir bağın dipol moment vektörünün dikkate alınarak bileşke moment vektörünün bulunması şeklindedir. Bu çalışmada incelenen biyojenik aminlerin su fazı-dipol moment



Şekil 1. Çalışılan biyojenik aminlerin kimyasal yapıları ve numaralandırılmaları.

Tablo 2. Biyojenik aminlerin (Şekil 1’de gösterilen) gaz fazında hesaplanmış termodinamik ve fiziksel parametreleri (298 K)

Molekül	$G_{\text{elek+termal}}^a$	E_{toplam}	Molekül	$G_{\text{elek+termal}}^b$	E_{toplam}
1	-360,190	95,610	(1-5)	-629,264	202,919
2	-497,764	133,747	(1-6)	-668,564	221,690
3	-441,432	117,543	(1-7)	-778,108	228,672
4	-366,187	114,267	(1-8)	-802,506	270,381
5	-269,099	109,811	(1-9)	-975,741	336,919
6	-308,397	128,382			
7	-417,932	136,536			
8	-442,336	177,150			
9	-615,572	244,491			

^a $G_{\text{elek+termal}}$ = Elektronik enerji + termal Gibbs serbest enerji,

^b $G_{\text{elek+termal}}$ = etkileşen moleküllerin Elektronik enerji + termal Gibbs serbest enerji

sıralaması: **2 > 1 > 7 > 6 > 4 > 8 > 3 > 5 > 9** ve **1-7 > 1-8 > 1-6 > 1-5 > 1-9** (Tablo 3); gaz fazı dipol moment sıralaması ise **7 > 1 > 6 > 2 > 4 > 3 > 8 > 5 ~ 9** ve **ve 1-7 > 1-8 > 1-6 > 1-9 > 1-5** şeklindedir (Tablo 4). Moleküllerin D değerleri incelendiğinde dipol moment ve reaktivite arasında anlamlı bir korelasyon görülememiştir.

Tablo 3. Biyojenik aminlerin (Şekil 1’de gösterilen) su fazında hesaplanmış fiziksel parametreleri (298 K, $\epsilon=78,4$)

Molekül	N^a	D^b	Molekül	N^a	D^b
1	-0,238	5,688	(1-5)	-0,229	5,186
2	-0,183	19,306	(1-6)	-0,232	5,235
3	-0,208	1,136	(1-7)	-0,229	10,742
4	-0,043	1,719	(1-8)	-0,006	9,725
5	-0,252	0,001	(1-9)	-0,002	4,330
6	-0,251	3,484			
7	0,249	5,398			
8	0,227	1,368			
9	-0,235	0,000			

^a $N=E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$,

^b Dipol moment,

Tablo 4. Biyojenik aminlerin (Şekil 1’de gösterilen) gaz fazında hesaplanmış fiziksel parametreleri (298 K)

molekül	N^a	D^b	molekül	N^a	D^b
1	-0,224	4,190	(1-5)	-0,205	3,772
2	-0,205	1,428	(1-6)	-0,215	3,954
3	-0,206	0,884	(1-7)	-0,191	9,287
4	-0,228	1,283	(1-8)	-0,198	7,691
5	-0,243	0,000	(1-9)	-0,202	3,895
6	-0,241	2,554			
7	-0,231	4,193			
8	-0,225	0,876			
9	-0,225	0,000			

^a $N=E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$,

^b Dipol moment

3.3. Nükleofilik

E_{HOMO} (elektron bulunduran en yüksek enerjili moleküler orbital enerjisi) ve E_{LUMO} (elektron bulundurmayan en düşük enerjili moleküler orbital enerjisi), moleküler elektron yapısını açıklamakta kullanılan önemli kuantum kimyasal parametredir. E_{HOMO} iyonizasyon potansiyeliyle, E_{LUMO} elektron ilgisi ile doğrudan bağlantılıdır. Bu iki enerji arasındaki fark, nükleofilik, ($N = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) ise önemli bir kararlılık göstergesidir. N ne kadar düşükse reaktivite de o kadar artar (Fukui, 1982; Harris, 1987).

Çalışılan biyojenik aminlerin su fazındaki N sıralaması: **7 > 8 > 4 > 2 > 3 > 9 > 1 > 6 > 5** ve **1-9 > 1-8 > 1-7 = 1-5 > 1-6** şeklindedir (Tablo 3). Hem tek başlarına biyojenik aminler hem de etkileşen biyojenik aminler için reaktivite ve N değerleri arasında bir paralellik gözlenmiştir. Bu sıralama da; **5** ve **6** moleküllerinin, diğer biyojenik aminlerden daha reaktif olduklarını doğrulamaktadır. **5** ve **6** moleküllerinin **1** molekülüyle etkileşimlerine ait N değerlerinin en küçük oluşu deneysel çalışmada da bildirildiği gibi **1** molekülünün **5** ve **6** molekülleriyle birarada bulunduğu toksisitesinin artmasını (Bjeldanes vd., 1978) desteklemektedir. Gaz

fazındaki **N** sıralaması su fazındakinden farklı olmasına rağmen ($2 > 3 > 1 > 8=9 > 4 > 7 > 6 > 5$ ve $1-7 > 1-8 > 1-9 > 1-5 > 1-6$, hem **5** ve **6** molekülünün hem de **1-5** ve **1-6** etkileşiminin gaz fazındaki sıralamadaki yeri sudakiyle aynıdır (Tablo 4).

3.4. Moleküler Yapı (Atomik yük, bağ uzunluğu, bağ açısı ve dihedral açısı)

Dokuz biyojenik amin ve etkileşilen moleküllere ait DFT/B3LYP metoduyla su fazında hesaplanan seçilmiş geometrik parametreler Tablo 5 - Tablo 12'de özetlenmiştir. Tablo 5'den görüldüğü gibi, bütün seçilmiş bağ uzunlukları 0,966 – 1,513 Å arasındadır. **1** molekülünün alifatik biyojenik aminlerle olan etkileşimine ait karşılaştırmalı bağ uzunlukları Tablo 6'da verilmiştir. Etkileşen moleküllerin bağ uzunluklarında kendilerini oluşturan moleküllere göre değişim gözlenmiştir. Etkileşimle birlikte bağ uzunluklarında genel olarak bir azalma gözlenmiştir. Yani etkileşen moleküllerin etkileşmeden önceki hallerine göre daha kararlı hale geldikleri söylenebilir. Bağ uzunluklarındaki değişim dikkate alındığında histamin (**1**) molekülünün çalışılan moleküllerle (**5**, **6**, **7**, **8**, **9**) etkileşiminin yaklaşık aynı olduğu gözlenmiştir. Bütün etkileşen moleküller (**1-5**, **1-6**, **1-7**, **1-8**, **1-9**) için Şekil 1'de gösterilen moleküller arası bağ uzunlukları 1,833 -2,838 Å aralığında olup bu aralığın da yaklaşık H- bağı uzunluğu kadar olduğu gözlenmiştir.

Bütün seçilmiş bağ açıları 109,341 - 128,88° aralığındadır (Tablo 7). Etkileşen moleküllerin bağ açılarındaki değişim ise Tablo 8'de gösterilmiştir. Etkileşen moleküllerin seçilmiş bağ açılarında tek başlarına bulduklarına kıyasla değişiklik gözlenmiştir. Bu da sözkonusu biyojenik aminlerin etkileşimle birlikte geometrilerinin değişmesi anlamına gelir. Değişiklik daha çok artma yönündedir.

Dihedral açılar (-179,647) – (175,900)° aralığındadır (Tablo 9). Etkileşen moleküllerin dihedral açılarındaki değişim ise Tablo 10'da gösterilmiştir. Etkileşen moleküllerin seçilmiş dihedral açılarında tek başlarına bulduklarına kıyasla değişiklik gözlenmiştir. Bu da sözkonusu biyojenik aminlerin

etkileşimle birlikte geometrilerinin değişmesi anlamına gelmektedir.

Atomik yükler (-0,520) – (-0,177) aralığındadır (Tablo 11). Etkileşen moleküllerin seçilen yüklerindeki değişim ise Tablo 12'de gösterilmiştir. Etkileşen moleküllerin bütün seçilmiş atomik yüklerinde tek başlarına bulduklarına kıyasla azalma gözlenmiştir. Azalmanın gözlenmesi, biyojenik aminlerin etkileşme ile kararlılıklarının artması anlamına gelir. Bu değişimler, Tablo 1 ve Tablo 2'de verilen enerji değerleriyle de paralellik göstermiştir.

Herbir molekülün gaz fazında da bağ uzunlukları, bağ açıları, dihedral açı ve yükleri de hesaplanmış ve ilgili değerlerin su fazıyla tamamen aynı olduğu gözlenmiştir. Ancak etkileşen moleküller (**1-5**, **1-6**, **1-7**, **1-8**) için gaz fazındaki bağ uzunlukları, bağ açıları, dihedral açı ve yükleri kendilerini oluşturan moleküllerden farklı çıkmıştır. Etkileşen moleküllere ait gaz fazındaki bu değerlerin bazıları su fazındakinden farklıdır (Tablo 6, Tablo 8, Tablo 10, Tablo 12). Özellikle **1-7** molekülünün su fazındaki geometrisi gaz fazındaki geometrisinden farklı çıkmıştır (Tablo 8, Tablo 10).

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada incelenen biyojenik aminlerin Gibbs serbest enerjisine (**G**) dayalı su ve gaz fazındaki kararlılıkları incelendiğinde en reaktif olan moleküllerin **5** (putresin) ve **6** (kadaverin) olduğu gözlenmiştir. Ayrıca **1** (histamin) molekülünün, **5** (putresin) ve **6** (kadaverin) molekülleriyle olan etkileşim enerjileri dikkate alındığında yine bu moleküllerin en reaktif olduğunun gözlenmesi literatürde belirtilen **5** ve **6** molekülünün çok toksik olmamalarına rağmen birarada bulduklarında **1**'in toksisitesini arttırdığına yönelik deneysel sonuçları doğrulamaktadır (Bjeldanes vd., 1978). Ayrıca etkileşimde gözlenen negatif **G** değerleri de bu etkileşimlerin istemli oluşunu açıklamaktadır. Moleküllerin **D** ile reaktivite arasında anlamlı bir korelasyon görülemedi. Hem herbir biyojenik aminin hem de etkileşimlerin su ve gaz fazındaki **N**

Tablo 5. Dokuz biyojenik amine ait su fazındaki seçilmiş bağ uzunlukları

Atom	Bağ uzunlukları (Å)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
C2-C6	1,499								
C7-C8	1,468								
N8-N9	1,016								
N8-N10	1,017								
C2-C4	1,508	1,513	1,513	1,513					
C5-N6	1,469	1,468	1,468	1,467					
N6-H7	1,017	1,017	1,017	1,017					
N6-H8	1,016	1,016	1,016	1,016					
C10-O12			1,373						
O12-H13			0,966						
H1-N3					1,017	1,016	1,013	1,016	1,016
H2-N3					1,016	1,017	1,013	1,017	1,017
N3-C4					1,468	1,469	1,399	1,468	1,468
H9-N8					1,016	1,016			
H10-N8					1,017	1,017			
N8-N7					1,468	1,469			
C4-N5							1,286		
N5-H6							1,018		
C4-N7							1,392		
N7-H8							1,013	1,019	1,019
N7-C9							1,458	1,462	1,462
N13-N14							1,016	1,017	
N13-H15							1,017	1,016	
6C-7N								1,462	1,462
13N-12C								1,467	1,469
19H-18N									1,017
20H-18N									1,016
18N-17H									1,468

Tablo 6. Su ve gaz fazında etkileşen moleküllerdeki seçilmiş bağ uzunluklarının kendilerini oluşturan biyojenik aminlerle karşılaştırılmalı olarak incelenmesi

Atom	Fark-Bağ uzunlukları (sudaki/gazdaki)									
	Etkileşim A- Molekül 1 ^a	Etkileşim A- Molekül 5 ^a	Etkileşim B- Molekül 1 ^b	Etkileşim B- Molekül 6 ^b	Etkileşim C- Molekül 1 ^c	Etkileşim C- Molekül 7 ^c	Etkileşim D- Molekül 1 ^d	Etkileşim D- Molekül 8 ^d	Etkileşim E- Molekül 1 ^e	Etkileşim E- Molekül 9 ^e
C2-C6	-0,005/-0,005		-0,005/-0,005		-0,005/-0,005		-0,005/-0,005		-0,005/-0,005	
C7-C8	0,001/0,001		0,005/-0,001		0,006/0,006		0,006/0,006		0,005/0,686	
N8-N9	-0,013/-0,013		-0,011/-0,013		-0,012/-0,012		-0,012/-0,012		-0,012/-0,011	
N8-N10	-0,009/-0,009		-0,013/-0,009		-0,012/-0,012		-0,012/-0,012		-0,012/-0,013	
H1-N3	-0,012/-0,012		-0,010/-0,011		-0,019/-0,013		-0,008/-0,009		-0,008/-0,009	
H2-N3	-0,010/-0,010		-0,012/-0,011		-0,016/-0,016		-0,010/-0,009		-0,010/-0,009	
N3-C4	0,011/0,011		0,012/0,012		-0,033/-0,033		0,019/0,019		0,020/0,020	
H9-N8	-0,011/-0,011		-0,011/-0,011							
H10-N8	-0,013/-0,013		-0,013/-0,013							
N8-N7	0,066/0,005		0,005/0,005							
C4-N5					-0,008/-0,08					
N5-H6					-0,013/-0,013					
C4-N7					-0,023/-0,023					
N7-H8					-0,016/-0,016		0,447/0,447		-0,012/-0,012	
N7-C9					0,004/0,004		0,007/0,007		0,005/0,005	
N13-N14					-0,013/-0,013		-0,011/-0,011			
N13-H15					-0,013/-0,013		-0,012/-0,011			
6C-7N							-0,457/-0,458		0,007/0,007	
13N-12C					0,003/0,003		0,004/0,004			
19H-18N									-0,013/-0,012	
20H-18N									-0,011/-0,012	
18N-17H									0,004/0,004	

Etkileşen A molekülü ile 1. moleküllerin bağ uzunluğu farkı ^a Etkileşen A molekülü ile 5. moleküllerin bağ uzunluğu farkı^b Etkileşen B molekülü ile 1. moleküllerin bağ uzunluğu farkı ^c Etkileşen B molekülü ile 6. moleküllerin bağ uzunluğu farkı^d Etkileşen C molekülü ile 1. moleküllerin bağ uzunluğu farkı ^e Etkileşen C molekülü ile 7. moleküllerin bağ uzunluğu farkı^f Etkileşen D molekülü ile 1. moleküllerin bağ uzunluğu farkı ^g Etkileşen D molekülü ile 8. moleküllerin bağ uzunluğu farkı^h Etkileşen E molekülü ile 1. moleküllerin bağ uzunluğu farkı ⁱ Etkileşen E molekülü ile 9. moleküllerin bağ uzunluğu farkı

Tablo 7. Dokuz biyojenik amine ait su ve gaz fazındaki seçilmiş bağ açıları

Atom	Bağ açıları (°)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
N1-C2-C6	121,433								
C3-C2-C6	128,880								
C7-N8-H9	111,117								
C7-N8-H10	111,176								
C1-C2-C4	127,306	121,360	120,719						
C3-C2-C4	126,579	121,079	121,086						
C5-N6-H7	110,977	111,050	111,085						
C5-N6-H8	111,129	111,177	111,167						
C9-C10-O12	122,769								
H11-C10-O12	117,442								
C10-O12-H13	109,910								
H1-N3-C4	110,883	111,210							
H2-N3-C4	111,216	110,877							
H9-N8-C7	111,215	111,210							
H10-N8-C7	110,881	110,877							
H1-N3-H2	112,429								
H1-N3-C4	114,796	111,161							111,173
H2-N3-C4	111,051	110,889							110,901
N3-C4-N5	119,697								
C4-N5-H6	112,068								
N3-C4-N7	112,197								
N5-C4-N7	128,106								
C4-N7-H8	113,568								
H8-N7-C9	114,763	109,359							109,376
H14-N13-C12	111,245	110,860							109,376
H15-N13-C12	111,009	111,168							
H8-N7-C6	109,341								109,351
H14-N13-C15									109,351
19H-18N-17C									110,901
20H-18H-17C									111,173

Tablo 8. Su ve gaz fazında etkileşen moleküllerdeki seçilmiş bağ açılarının kendilerini oluşturan biyojenik aminlerle karşılaştırılması olarak incelenmesi

Atom	Fark - Bağ açıları									
	Etkileşim A- Molekül 1 ^a	Etkileşim A- Molekül 5 ^b	Etkileşim B- Molekül 6 ^c	Etkileşim C- Molekül 1 ^d	Etkileşim C- Molekül 7 ^e	Etkileşim D- Molekül 1 ^f	Etkileşim D- Molekül 9 ^g	Etkileşim D- Molekül 8 ^h	Etkileşim E- Molekül 1 ⁱ	Etkileşim E- Molekül 9 ^j
N1-C2-C6	-0,268/-0,268	-0,559/-0,559	-0,329/-0,329	-0,329/-0,329	-0,329/-0,329	-0,298/-0,298	-0,298/-0,298	-0,304/-0,304	-0,304/-0,304	-0,304/-0,304
C3-C2-C6	1,011/1,011	0,908/0,908	1,098/1,098	1,098/1,098	1,080/1,080	1,080/1,080	1,086/1,086	1,086/1,086	1,086/1,086	1,086/1,086
C7-N8-H9	2,781/2,781	2,717/2,717	2,629/2,629	2,629/2,629	2,673/2,673	2,673/2,673	2,705/2,705	2,705/2,705	2,705/2,705	2,705/2,705
C7-N8-H10	2,995/2,995	2,300/2,300	2,202/2,202	2,202/2,202	2,249/2,249	2,249/2,249	2,290/2,290	2,290/2,290	2,290/2,290	2,290/2,290
H1-N3-C4	1,961/2,712	1,971/1,971	1,666/1,666	1,971/1,971						
H2-N3-C4	2,379/1,628	1,666/1,666	1,900/1,900	1,666/1,666						
H9-N8-C7	2,600/1,970	1,900/1,900	2,930/2,930	1,900/1,900						
H10-N8-C7	2,304/2,934	2,930/2,930		2,930/2,930						
H1-N3-H2					*/6,068					
H1-N3-C4					1,424/6,921		0,865/1,437	1,419/1,419	1,419/1,419	1,419/1,419
H2-N3-C4					*/6,768		1,709/1,137	0,942/0,942	0,942/0,942	0,942/0,942
N3-C4-N5					-0,115/-0,115					
C4-N5-H6					-9,650/3,750/4,153					
N3-C4-N7					13,916/2,109					
N5-C4-N7					-13,800/-1,984					
C4-N7-H8					4,937/4,937					
H8-N7-C9					2,803/2,803		2,664/2,664	2,358/2,358	2,358/2,358	2,358/2,358
H14-N13-C12					2,301/2,853		1,057/1,057	2,424/2,424	2,424/2,424	2,424/2,424
H15-N13-C12					3,089/2,537		2,788/2,170			
H8-N7-C6							3,997/4,615	2,512/2,512	2,512/2,512	2,512/2,512
H14-N13-C15								2,456/2,456	2,456/2,456	2,456/2,456
19H-18N-17C								2,381/2,381	2,381/2,381	2,381/2,381
20H-18H-17C								2,705/2,705	2,705/2,705	2,705/2,705

^a Etkileşen A molekülü ile 1. molekülün bağ uzunluğu farkı
^b Etkileşen A molekülü ile 5. molekülün bağ uzunluğu farkı
^c Etkileşen B molekülü ile 1. molekülün bağ uzunluğu farkı
^d Etkileşen B molekülü ile 6. molekülün bağ uzunluğu farkı
^e Etkileşen C molekülü ile 1. molekülün bağ uzunluğu farkı
^f Etkileşen C molekülü ile 7. molekülün bağ uzunluğu farkı
^g Etkileşen D molekülü ile 1. molekülün bağ uzunluğu farkı
^h Etkileşen D molekülü ile 8. molekülün bağ uzunluğu farkı
ⁱ Etkileşen E molekülü ile 1. molekülün bağ uzunluğu farkı
^j Etkileşen E molekülü ile 9. molekülün bağ uzunluğu farkı

^k su fazında etkileşen molekülde H2 atomu bulunmamaktadır.
^l su fazında etkileşen molekülde bulunan iki H atomuna ait fark.

Tablo 10. Su ve gaz fazında etkileşen moleküllerdeki seçilmiş dihedral açıların kendilerini oluşturan biyojenik aminlerle karşılaştırılması olarak incelenmesi

Atom	Fark- Dihedral açıları (suda/gazdaki)			
	Etkileşim C- Molekül 1 ^a	Etkileşim C- Molekül 7 ^b	Etkileşim D- Molekül 1 ^c	Etkileşim D- Molekül 8 ^d
N1-C2-C6-C7	-9,374/-9,374		-9,173/-9,173	-9,171/-9,171
C3-C2-C6-C7	8,915/8,915		8,718/8,718	8,766/8,766
H9-N8-C7-C6	-10,105/-10,105		-100,428/-10,357	-10,513/-10,513
H10-N8-C7-C6	1,531/1,531		91,710/1,639	1,692/1,692
H1-N3-C4-N5	39,342/27,170			
H2-N3-C4-N5	8/-5,029			
H6-N5-C4-N3	-170,205/9,081			
H6-N5-C4-N7	170,496/-2,781			
N3-C4-N7-H8	133,103/-15,626			
H8-N7-C4-N5	-132,820/15,908			
H14-N13-C12-C11	-107,436/-9,829		101,114/-0,149	4,244/104,738
H15-N13-C12-C11	97,895/0,328		-110,369/-9,105	
H1-N3-C4-C5	-93,569/20,177			-0,259/-115,572
H2-N3-C4-C5	109,886/-3,86			-9,025/-9,025
H8-N7-C6-C5	1,266/1,266			-0,584/-0,584
H8-N7-C9-C10	-1,141/-1,141			-0,530/-0,530
H14-N13-C15-C16				-1,540/-1,540
H19-N18-C17-C16				102,860/-0,844
H20-N18-C17-C16				-111,874/-8,170

^a Etkileşen C molekülü ile 1. moleküllerin dihedral açı farkı
^b Etkileşen C molekülü ile 7. moleküllerin dihedral açı farkı
^c Etkileşen D molekülü ile 1. moleküllerin dihedral açı farkı
^d Etkileşen D molekülü ile 8. moleküllerin dihedral açı farkı

^e Etkileşen E molekülü ile 1. moleküllerin dihedral açı farkı
^f Etkileşen E molekülü ile 9. moleküllerin dihedral açı farkı
^g su fazında etkileşen moleküllerde H2 atomu bulunmamaktadır.

Tablo 11. Dokuz biyojenik amine ait su fazındaki atomik yükler

Atomik yükler									
Atom	1	2	3	4	5	6	7	8	9
N1	-0,282								
N4	-0,201								
N8	-0,517				-0,518	-0,520			
N6	-0,509	-0,518	-0,517						
N	-0,161								
O12	-0,315								
N3		-0,518	-0,520	-0,419	-0,513	-0,512			
N5		-0,580							
N13		-0,517	-0,515	-0,177					
N7		-0,197	-0,186	-0,177					
N18									-0,512

Tablo 12. Su ve gaz fazında etkileşen moleküllerdeki seçilmiş yüklerin kendilerini oluşturan biyojenik aminlerle karşılaştırmalı olarak incelenmesi

Fark- Atomik yükler (suda/ gazdaki)										
Atom	Etkileşim A- Molekül 1 ^a		Etkileşim B- Molekül 1 ^b		Etkileşim C- Molekül 1 ^c		Etkileşim D- Molekül 1 ^d		Etkileşim E- Molekül 1 ^e	
	Molekül 1 ^a	Molekül 5 ^a	Molekül 1 ^b	Molekül 6 ^b	Molekül 1 ^c	Molekül 7 ^c	Molekül 1 ^d	Molekül 8 ^d	Molekül 1 ^e	Molekül 9 ^e
N1	-0,005/0,112	-0,006/0,110	-0,012	-0,011/0,105	-0,012	-0,094/- 0,090	-0,089/- 0,084	-0,011/0,106		
N4	-0,017/- 0,007	-0,017/- 0,012	-0,169	-0,090	-0,094/- 0,090					
N8	-0,044/0,036	-0,019/0,070	-0,026/0,056	-0,019/0,069	-0,020	-0,02/0,062	-0,02/0,063			
N3	-0,034/- 0,020	-0,035/0,004			-0,095/- 0,057	-0,034/- 0,024	-0,037/- 0,028			
N5					-0,141/- 0,058					
N13					-0,02/0,069	-0,019/0,070	-0,033/0,055			
N7					-0,093/- 0,092	-0,029/0,061	-0,02/0,063			
N18										-0,019/0,071

^a Etkileşen A molekülü ile 1. molekülün atomik yük farkı

^b Etkileşen B molekülü ile 5. molekülün atomik yük farkı

^c Etkileşen C molekülü ile 1. molekülün atomik yük farkı

^d Etkileşen D molekülü ile 6. molekülün atomik yük farkı

^e Etkileşen E molekülü ile 1. molekülün atomik yük farkı

^f Etkileşen F molekülü ile 1. molekülün atomik yük farkı

^g Etkileşen G molekülü ile 7. molekülün atomik yük farkı

^h Etkileşen H molekülü ile 1. molekülün atomik yük farkı

ⁱ Etkileşen I molekülü ile 8. molekülün atomik yük farkı

^j Etkileşen J molekülü ile 1. molekülün atomik yük farkı

^k Etkileşen K molekülü ile 9. molekülün atomik yük farkı

değerleri de **1-5** ve **1-6** etkileşimini doğrulamaktadır. Etkileşen moleküllerin seçilmiş bağ uzunluk, bağ açısı, dihedral açıların ve atomik yüklerinin de kendilerini oluşturan moleküllerinden farklı oluşu muhtemel bir bağlanmayı açıklamaktadır.

Teşekkür

Bu çalışma, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (No: 1102F027) kapsamında alınan iş istasyonu ve Gaussian paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Kaynaklar

- Akpolat, O. ve Kartal, F., 2009. Kimyacılar için bilişim teknolojileri, *Akademik Bilişim'09 - XI. Akademik Bilişim Konferansı*, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa.
- Becke, A. D., 1993. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *Journal of Chemical Physics*, **98**, 5648-5652.
- Bjeldanes, L. F., Schutz, D. E. ve Morris, M. M., 1978. On the aetiology of scombroid poisoning: cadaverine potentiation of histamine toxicity in the guinea-pig. *Food and Cosmetics Toxicology*, **16**, 157-159.
- Carloni, P., ve Alber, F., 2003. Medicinal quantum chemistry. Wiley-VCH, Weinheim, Cambridge.
- Cinquina, A. L., Cal'i, A., Longo, F., De Santis, L.,

- Severoni, A. ve Abballe F., 2004. Determination of biogenic amines in fish tissues by ion-exchange chromatography with conductivity detection. *Journal of Chromatography A*, **1032**, 73–77.
- CS Chemoffice Pro for 12.0.2.1076 Microsoft Windows. Cambridge Scientific Computing. Inc. 875 Massachusetts Avenue. Suite 61. Cambridge MA 2139. USA.
- Dadakova, E., Kr̆iz̆ek, M. ve Pelikanova, T., 2009. Determination of biogenic amines in foods using ultra-performance liquid chromatography (UPLC), *Food Chemistry*, **116**, 365–370.
- Gaussian09 Rev B.01, Gaussian, Inc. 340 Quinipiac St., Bldg. 40 Wallingford, CT 06492 U.S.A.
- Gre'goire, G., Jovet, C., Dedonder, C. ve Sobolewski, A. L., 2006. On the role of dissociative pr* states in the photochemistry of protonated tryptamine and tryptophan: An ab initio study. *Chemical Physics*, **324(2–3)**, 398-404.
- Guyton, A. C. ve Hall, J. E., 2006. *Textbook of Medicinal Physiology*, 10th Ed., Saunders, Elsevier, Philadelphia, p. 202.
- Haas, H. L., Sergeeva, O.A. ve Selbach, O., 2008. Histamine in the nervous system. *Physiological Reviews*, **88**, 1183-1241.
- Halasz, A.; Barath, L.S.S. ve Holzapfel, W., 1994. Biogenic amines and their production by microorganisms in food. *Trends in Food Science and Technology*, **5**, 42-49.
- Harris, J. M. (1987). Nucleophilicity, *Advances in Chemistry Series*, 215, Washington, DC.
- Housecroft, C. E. ve Constable, E. C., 2010. *Chemistry*, 4th Ed., Pearson, Prentice Hall, Harlow, p. 1246.
- Fukui, K., 1982. Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions, *Science*, **218**, 747-754.
- Karpas, Z., Tilman, B., Gdalevsky, R. ve Lorber, A., 2002. Determination of volatile biogenic amines in muscle food products by ion mobility spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, **463**, 155–163.
- Lima, A. S. ve Glo'ria, M. B. A., 1999. Aminas bioativas em alimentos. *Boletim da Sociedade Brasileira de Ciencia e Tecnologia de Alimentos*, **33**, 70–79.
- Liu, X., Cheng, C., Zhu, C. Ve Zhao, Y., 2005. Theoretical study on the binding of L/D ser/histamine amide with 50-TpTpdC-30. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **723**, 101–104.
- Mart'inez-Villaluenga, C., Fri'as, J., Gulewicz, P., Gulewicz, K. ve Vidal-Valverde, C., 2008. Food safety evaluation of broccoli and radish sprouts. *Food and Chemical Toxicology*, **46**, 1635–1644.
- Mikulski, D., Basinski, K., Gasowska, A., Bregier-Jarzebowska, R., Molski, M. ve Lomozik, L., 2012. Experimental and quantum-chemical studies of histamine complexes with copper(II) ion. *Polyhedron*, **31**, 285–293.
- Miyazaki, J. H., ve Yang, S. F., 1987. The methionine salvage pathway in relation to ethylene and polyamine biosynthesis. *Physiologia Plantarum*, **69(2)**, 366–370.
- Önal, A., 2007. A review: Current analytical methods for the determination of biogenic amines in foods. *Food Chemistry*, **103**, 1475–1486.
- Ozimin'ski, W. P., Garnuszek, P., Bednarek, E., Dobrowolski ve Jan Cz., 2007. The platinum complexes with histamine: Pt(II)(Hist)Cl₂, Pt(II)(Iodo-Hist)Cl₂ and Pt(IV)(Hist)₂Cl₂. *Inorganica Chimica Acta*, **360(6)**, 1902-1914.
- Özoğul, F., Taylor, K. D. A., Quantick, P., Özoğul, Y., 2002. Biogenic amines formation in Atlantic herring (*Clupea harengus*) stored under modified atmosphere packaging using a rapid HPLC method. *International Journal of Food Science & Technology*, **37 (5)**, 515-528.
- Paulsen, P., Bauer, F. ve Vali, S., 1997. Biogenic amines in fermented sausage. 1. Methods for the determination of biogenic amines. *Fleischwirtschaft*, **77**, 450–452.
- Ramantanis, S., Fassbender, C.P. ve Wenzel, S., 1985. Investigations concerning the production of histamine, tyramine and tryptamine in dry sausages. *Archiv Fur Lebensmittel Hygiene*, **36**, 9–11.
- Siddiqui, S. A., Dwivedi, A., Misra, N. ve Sundaraganesan, N., 2007. Computational note on vibrational spectra of Tyramine hydrochloride: DFT study. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **847(1–3)**, 101-102.
- Silla Santos, M. H., 1996. Biogenic amines: their importance in foods. *International Journal Food Microbiology*, **29**, 213–231.
- Sillanpää, A., Ahokas, J., Blomqvist, J., Ennari J., Kinnunen, T., Korhonen S-P., Kurtén, T., Mattila, K., Runeberg, N. ve Tuononen, H., 2008. *From Problem to Solution-CSC's Chemistry Modeling Guide*, CSC-Scientific Computing Ltd., Finland 132 p.