

Б.Ш. Ганиев¹, У.М. Мардонов³, Ж.М. Ашуров²

^{1,3}Бухарский государственный университет, Бухара, Узбекистан

²Институт биорганической химии им. О.С. Содикова,
Академии Наук Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан
(E-mail: ³uktatmardonov2020@gmail.com, ²atom.uz@mail.ru)

Автор для корреспонденции: ¹b.ganiyev1990@gmail.com

Изучение dft анализа различных форм глуталина

Аннотация. В данной работе приведены результаты DFT анализа и электронно-структурных и координационных свойств, граничные молекулярные орбитали и дескрипторы глобальной реактивности различных форм глуталина, с применением квантово-химического расчета. Для глуталина МЭП был рассчитан с помощью программы DFT/B3LYP базис 6-311G⁺⁺(d,p) и построена поверхность молекулярного электростатического потенциала. С помощью квантово-химического расчета определены энергии для различных форм глуталина (катионная, нейтральная и анионная) ВЗМО (-0,2295; 0,1487 и -0,2089 eV), НСМО (-0,3654; -0,4045 и -0,0863 eV), электроотрицательность (0,29745; 0,1279 и 0,1476).

Ключевые слова: теория функционала плотности, цвиттер-ион, молекула, заряд, структура, квантово-химический расчеты, молекулярный электростатический потенциал.

DOI: <https://doi.org/10.32523/2616-6771-2023-142-1-31> -36

Введение

Аминокислоты имеют важное значение среди химических веществ, поскольку они являются «кирпичиками» живых систем. Кроме того, они находят применение во многих областях (и в промышленности), в том числе в пищевых продуктах, кормовых добавках и фармацевтическом производстве. В биологических жидкостях, где ионы металлов присутствуют в следовых количествах, некоторые лиганды проявляют заметную тенденцию конкурировать за ионы металлов. Очевидно, важны исследования образования смешанных лигандов в физиологических условиях. Известно, что ионы металлов важны для многих биохимических реакций. Например, ферменты работают только в присутствии таких ионов металлов. Были исследованы комплексы ионов металлов многих аминокислот [1–3].

Глутамин является одной из двух α – аминокислот, содержащих в боковой цепи амидогруппы и участвует в наибольших биохимических процессах среди всех других жизненно важных аналогов. Хотя, к изучению биохимических аспектов этого вещества посвящены множества научных работ, но часто остается неясным вопрос различного поведения данного бифункционального вещества в химических взаимодействиях с одинаковым набором (N,C,O) атомов функциональных групп.

Ученые Ивановского государственного химико-технологического университета исследовали теплоты взаимодействия растворов $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ с растворами L-глуталина измеряли непосредственно калориметрическим методом при температуре 298,15 К и значениях ионной силы 0,5, 1,0 и 1,5 (KNO_3). С помощью универсального программного обеспечения РРСУ экспериментальные данные подвергались строгой математической

обработке с учетом нескольких параллельных процессов в системе. Теплоты образования комплексов CuL^+ и CuL_2 рассчитывали из калориметрических измерений. Стандартные теплоты комплексообразования Cu^{2+} с L-глутамином получены путем экстраполяции к нулевой ионной силе. Получена полная термодинамическая характеристика ($\Delta_r H^\circ$, $\Delta_r G^\circ$, $\Delta_r S^\circ$) процессов комплексообразования в системе Cu^{2+} —L-глутамин [4]. В [5] исследовании ученые описали новый метод синтеза теанина с использованием L-глутамин-Zn(II) комплекс ($\text{Zn}(\text{Gln})_2$) вместо глутамина в качестве донора, который успешно уменьшил боковую аутогидролизацию реакция и привела к более высокому выходу теанина. Синтезировали комплексов $\text{Zn}(\text{Gln})_2$ и показал, что они стабильны в жидкой массе при pH 9,0. Также было указано [6] работе комплексообразования глутамина с ионами Cr(III), полученных комплексов изучено с помощью ЭПР- и УФ-спектроскопии.

Хотя, к изучению биохимических аспектов глутамина посвящены множества научных работ, но часто остается неясным вопрос различного поведения данного бифункционального вещества в химических взаимодействиях с одинаковым набором (C,H,N,O) атомов двух функциональных групп. Например, в биохимических процессах, именно благодаря атома азота амидной группы (АГ), глутамин выполняет роли основного «поставщика» гетероатомов азота в положениях N3 и N9 с участием глицинового и аспартатного остатков при формировании гетероциклов пуринового основания, необходимого в образовании нуклеиновых кислот [7-9,13,14].

Методы эксперимента

Квантово-химические расчеты выполнены с применением программы Gaussian 09 методом теории функционала плотности (DFT) с гибридным функционалом B3LYP [5-7]. По совокупности проведенных работ, произведены расчеты зарядов на атомах по Малликену, электронной плотности, данные результаты ранее нами было опубликована [10]. В данной статье рассмотрены результаты DFT анализа глутамина и различных его форм, также при расчете DFT определены граничные энергии молекулярных орбиталей (E_{LUMO} , E_{HOMO}).

Обсуждение результатов

В донорно-акцепторных взаимодействиях (ДАВ) активной является донорные атомы N,O α -аминокарбоксовой группы (α -АКГ), не желе амидной группы, образуя ионами M^{n+} акцептора комплексы, проявляя различные дентатности в качестве лиганда. К выяснению причины совокупность проявляемых выше указанных свойств, глутамином посвящено второе часть сообщения, предусматривающее изучение электронных, конформационных особенностей и химических свойств функциональных групп, граничные молекулярные орбитали и дескрипторы глобальной реактивности методами кванто-химического расчета (КХР).

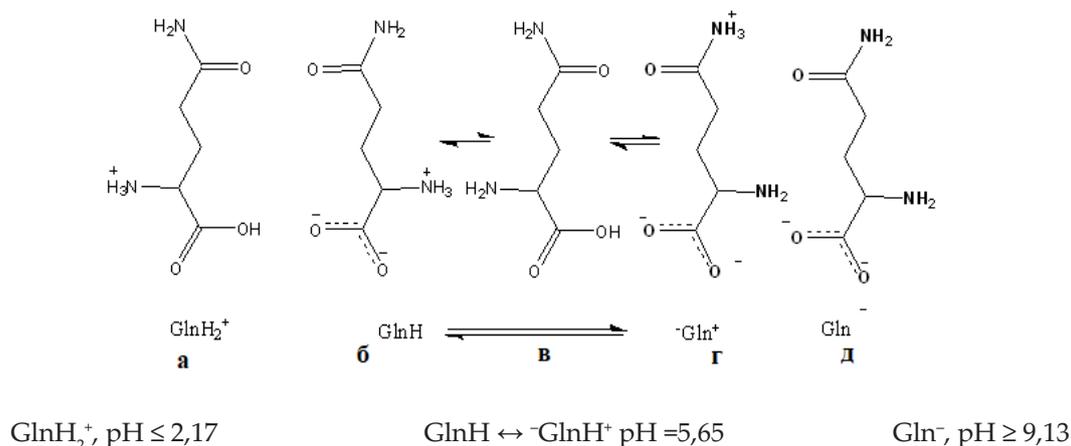


Рисунок 1. а – протонированная (катионная); б, г – цвиттер-ионная (бетаиновая); в – нейтральная; д – депротонированная (анионная) формы глутамина

Известно, что глутамин в зависимости от рН-среды может находиться в протонированной, нейтральной, цвиттер-ионной и депротонированной формах (рис 1 а-д).

При кванто-химических расчетах определены разницы энергий между высоко занятой (НОМО) и низко незанятой (свободной или вакантной) молекулярных орбиталей (LUMO). Результаты приведены в таблице 1.

Граница молекулярной орбитали определяет путь, в котором молекула взаимодействует с другими молекулами расчета разницы НОМО-LUMO использовались для интерпретации результатов переноса заряда внутри молекулы [11].

В КХР для оценки общей химической реакционной способности молекул используется концептуальная теория функциональной плотности, учитывающая электроотрицательность (χ), химический потенциал (μ), общая твердость (η), общая мягкость (S), σ -абсолютная мягкость и индекс электрофильности (ω) молекулы вещества (рис.2-3) [10,16,17]. По-другому эти параметры определяют глобальных дескрипторов реактивности молекул и достаточно успешно предсказывает принципиальные тенденции реактивности на основе теоремы Купманса [15]. Эти особенности реактивности вычисляются с использованием энергии граничных молекулярных орбиталей $E_{\text{НОМО}}$, E_{LUMO} , таких как $\chi = -1/2(E_{\text{LUMO}} + E_{\text{НОМО}})$, $\mu = -\chi = 1/2(E_{\text{LUMO}} + E_{\text{НОМО}})$, $\eta = 1/2(E_{\text{LUMO}} - E_{\text{НОМО}})$, $\sigma = 1/\eta$, $S = 1/2\eta$ и $\omega = \mu^2/2\eta$. Значения граничных энергий молекулярных орбиталей (E_{LUMO} , $E_{\text{НОМО}}$) дескрипторов реактивности для глутамина приведены в таблице 1.

Таблица 1
Значения рассчитанных квантово-химических параметров молекулы глутамина и разных форм

Глутамин	$E_{\text{НОМО}}$ эВ	E_{LUMO} эВ	ΔE	χ	η	σ	Pi	S	ω	ΔN_{max}
GlnH_2^+	-0,3654	-0,2295	0.1359	0.29745	0.06795	14.716	-0.29745	7.3583	0.6510	4.3774
GlnH	-0.4045	0.1487	0.5532	0.1279	0.2766	3.6153	-0.1279	1.8076	0.0296	0.4624
Gln^-	-0,0863	-0,2089	-0.1226	0.1476	-0.0613	-16.313	-0.1476	-8.1566	-0.1777	-2.4078

В последнее время энергетический разрыв между НОМО и LUMO был использован для доказательства биологической активности от внутримолекулярного переноса заряда (ICT). потому, что это мера электронной проводимости. Граничные орбитали (НОМО, LUMO) глутамина, определены применением B3LYP/6-311G⁺⁺(d,p) и графически показаны на рис. 2 а-в, 4.

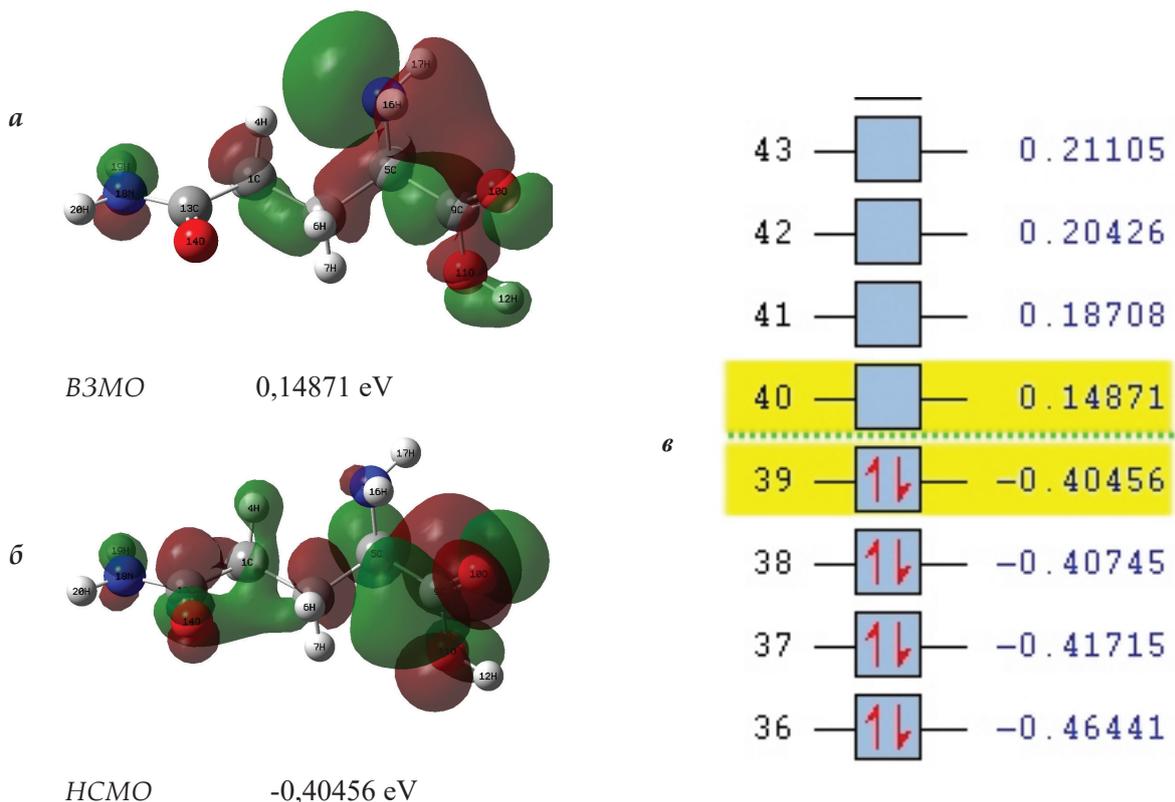


Рисунок 2. Распределения электронных плотности глуталина а) по ВЗМО, б) по НСМО и в) энергетическая диаграмма

Для глуталина МЭП (молекулярный электростатический потенциал) был рассчитан с помощью программы DFT/V3LYP базис 6-311G⁺⁺(d,p) и построена поверхность МЭП на рис.5. Электронная плотность нанесена на структуру поверхности, с электростатическим потенциалом изображает размер плотность заряда и реактивные узлы молекулы [11,12].

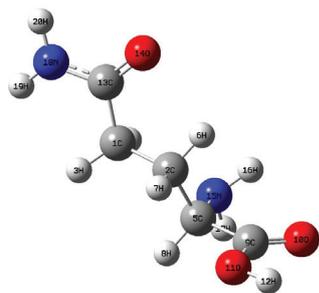


Рисунок 3. Структурна формула глуталина

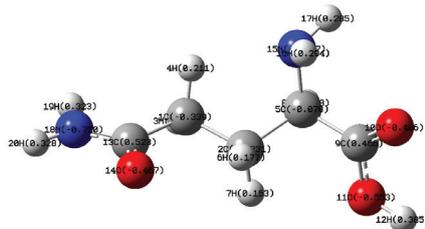


Рисунок 4. Распределение заряда по Малликену молекулы глуталина

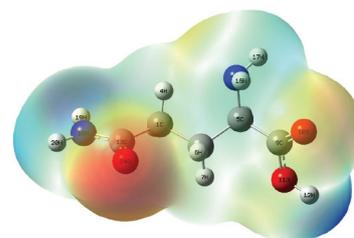


Рисунок 5. Молекулярный электростатический потенциал глуталина

Различные значения электростатического потенциала, представлены различными цветами: красный представляет области наиболее отрицательного электростатического потенциала, синий представляет области наиболее положительного электростатического потенциала, а зеленый цвет представляет области нулевого потенциала. Таким образом, можно прогнозировать, что электрофил будет преимущественно атаковать лиганд в азотных позициях.

Заключение

По результатам квантового-химического расчета установлено что, в рН =5,65 равным среде цвиттер-ионной форме глутамина наибольшей вероятностью в протонированном состоянии находится атом азота амидной группы, которая определяет реакционной способности этой аминокислоты в биохимических реакциях, а в щелочной среде получения комплексов только из аминокарбоксилатной группой.

В процессах комплексообразования основными электронодонорными центрами являются атомы азота и кислорода α -АКГ, способствующие образованию с ионами металлов комплексные соединения хелатного строения. Также, это доказано методом ИК- и ЭПР спектроскопии в комплексах ионами Na^+ , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} и Cu^{2+} , эти результаты будет следующий нашей работы.

Список литературы

1. Wood E. J. "Lehninger's principles of biochemistry 3rd edition, New York, Biochemistry and Molecular Biology Education 5.28, 2000, 286-287p.
2. Chen P.E., Geballe M.T., Stansfeld P.J., Johnston A.R., Yuan H., Jacob A.L., Snyder J.P., Traynelis S.F., Wyllie D.J. A. Mol. Pharmacol.- 2005.- 67. 1470-1484p.
3. Sajadi S. A. A. Adv. Biosci// Biotechnol. -2010. -№1.-P. 354-360
4. Gorboletova G.G., Gridchin S.N. & Lutsenko A.A. Thermochemical study of processes of complex formation of Cu^{2+} ions with L-glutamine in aqueous solutions. Russ. J. Phys. Chem. -2010.-84.-P. 1856-1861 <https://doi.org/10.1134/S0036024410110063>
5. Wang HQ., Yao Z., Zhou Z. et al. Enzymatic synthesis of theanine with L-glutamine-Zn(II) complexes.// Biotechnol Bioproc E.2012.-№ 17.-P.1135-1139. <https://doi.org/10.1007/s12257-012-0205-0>
6. Kiersikowska E., Kita E., Kita P. et al. Hydrolytic and redox transformations of chromium(III) bis-oxalato complexes with glutaminic acid and glutamine: a kinetic, UV-Vis and EPR, study. Transition Met Chem.-2016.- №41.-P. 435-445. <https://doi.org/10.1007/s11243-016-0039-2>
7. van den Heuvel, R.H.H., Curti B., Vanoni M.A. et al. Glutamate synthase: a fascinating pathway from L-glutamine to L-glutamate. CMLS, Cell. Mol. Life Sci.-2004.-№ 61.-P. 669-681. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-3316-0>
8. Şakıyan İ. Synthesis and characterization of four new manganese(III) complexes and amino acid (L-aspartic acid, L-asparagine, L-glutamic acid, L-glutamine) Schiff bases.// Transition Met Chem.-2007.-№ 32.-P. 131-135 <https://doi.org/10.1007/s11243-006-0139-5>
9. Eid T., Gruenbaum S.E., Dhaher R., Lee TS.W., Zhou Y., Danbolt N.C. (2016). The Glutamate-Glutamine Cycle in Epilepsy. In: Schousboe, A., Sonnewald, U. (eds) The Glutamate/GABA-Glutamine Cycle.// Advances in Neurobiology.-2016.- vol 13. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45096-4_14
10. Neese F. // Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci. -2012. -V. 2. N 1. -P. 73-78.
11. J. Chem. Inf. Model. -2017.-№ 57. -1.-P. 11-21 <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00340>
12. Grigorenko B.L., M.G. Khrenova, and A.V. Nemukhin. "Amide-imide tautomerization in the glutamine side chain in enzymatic and photochemical reactions in proteins." //Physical Chemistry Chemical Physics.-2018.-№ 20.37.-P.23827-23836.
13. Mardonov U. et al. "Study by methods of quantum-chemical calculation and EPR spectroscopy of the electronic structural and coordination properties of various forms of glutamine."// Universum: chemistry and biology.-2022.-№2-1 (92).-R. 49-54.
14. Saifullaev M. S., Mardonov U. M., Ganiev B.Sh., & Muzafarov, F.I. (2022). Study of the electronic-structural, reactive and coordination properties of glutamine.// Innovative materials and technologies: Materials of International, 319.
15. Koopmans T. Über die zuordnung von wellenfunktionen und eigenwerten zu den einzelnen elektronen eines atoms. Physica.- 1993.-№1(1 -6).-P.104-113.
16. Ryzhova O. N., Dorofeeva O. V. Prediction of the enthalpies of sublimation of cyclic derivatives of urea using the model of molecular electrostatic potential // Journal of Physical Chemistry. - 2019. - T. 93. - No. 10. - P. 1494-1499.
17. Yatsenko AV Structure of organic molecules in crystals: modeling using electrostatic potential // Uspekhi chemistry. - 2005. - T. 74. - No. 6. - S. 575-584.

Б.Ш. Ганиев¹, У.М. Мардонов¹, Ж.М. Ашуров²

¹Бұхара мемлекеттік университети, Бұхара, Өзбекстан

²О.С. Садықов атындағы Биоорганикалық химия институты, Өзбекстан Республикасы
Ғылым Академиясы, Ташкент, Өзбекстан

Глутаминнің әртүрлі формаларын dft талдауды зерттеу

Аңдатпа. Бұл жұмыста КВАТ-химиялық есептеуді қолдана отырып, глутаминнің әртүрлі формаларының DFT талдауы мен электронды-құрылымдық және үйлестіру қасиеттерінің шекаралық молекулалық орбитальдарының және жаһандық реактивтіліктің дескрипторларының нәтижелері келтірілген. Глутамин үшін DFT/B3LYP бағдарламасының көмегімен есептелді 6-311g(d,p) базис негізі және MEP – молекулалық электростатикалық потенциалдың беті салынған.

Түйін сөздер: тығыздық функционалдық теориясы, цвиттер ионы, молекула, заряд, құрылым, кванттық химиялық есептеулер, молекулалық электростатикалық потенциал.

B.Sh. Ganiyev¹, U.M. Mardonov¹, J.M. Ashurov²

¹Bukhara State University, Bukhara, Uzbekistan

²Institute of Bioorganic Chemistry named after O.S. Sodikov, Uzbekistan Academy of Sciences,
Tashkent, Uzbekistan

Studying dft analysis of various forms of glutamine

Abstract. This paper presents the results of DFT analysis and electron-structural and coordination properties, boundary molecular orbitals and descriptors of global reactivity of various forms of glutamine, using quantum-chemical calculation. For glutamine, the MEP was calculated using the DFT/B3LYP program, the basis 6-311G++(d,p) and the surface of the molecular electrostatic potential was constructed.

Key words: density functional theory, zwitterion, molecule, charge, structure, quantum-chemical calculations, molecular electrostatic potential.

Сведения об авторах:

Ганиев Б.Ш. – базовый докторант, Бухарский государственный университет, ул. М.Икбол, дом 11, Бухара, Узбекистан

Мардонов У.М. – к.х.н., доцент, Бухарский государственный университет, ул. М.Икбол, дом 11, Бухара, Узбекистан

Ашуров Ж.М. – д.х.н., профессор, Институт биоорганической химии им. О.С. Содикова, Академии Наук Республики Узбекистан, ул. Гуломова, 70, Ташкент, Узбекистан

Ganiyev B.Sh. – basic doctoral student, Bukhara State University, Ikbol str., 11, Bukhara, Uzbekistan

Mardonov U.M. – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Bukhara State University, Ikbol str., 11, Bukhara, Uzbekistan

Ashurov J.M. – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Institute of Bioorganic Chemistry named after O.S. Sodikov, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, 70, Gulomov str., Tashkent, Uzbekistan