

УДК 542.934

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
ГИДРАТАЦИИ И АССОЦИИ ФЕНИЛАЛАНИНА В РАСТВОРЕ****Е.С. Трунаева, О.Н. Хохлова, В.Ю. Хохлов***Воронежский государственный университет, Россия*
E-mail: evgeniya.tru@bk.ru*Статья поступила 19 ноября 2014 г.**С доработки — 19 февраля 2015 г.*

Методом гибридного функционала плотности B3LYP в базисе 6-31G++(d,p) выполнено квантово-химическое моделирование структуры гидратированного цвиттер-иона фенилаланина, димеров и более крупных ассоциатов фенилаланина в водном растворе. Показано, что ассоциация аминокислоты происходит за счет формирования водородных связей между аминокарбоксильными группировками фенилаланина с участием молекул воды.

DOI: 10.15372/JSC20150605

Ключевые слова: квантово-химическое моделирование, гидратация, фенилаланин.**ВВЕДЕНИЕ**

Аминокислоты являются незаменимыми веществами, необходимыми для полноценной жизнедеятельности человека. Знание структуры растворов аминокислот в широком диапазоне концентраций позволит глубже исследовать и обоснованно моделировать некоторые биологические и технологические процессы. Используемый в данной работе фенилаланин (α -амино- β -фенилпропионовая кислота) имеет в своем составе ароматический радикал и две функциональные группы —NH₂ и —COOH, расположенные таким образом, что можно выделить гидрофобную и гидрофильную структуры в молекуле, т.е. он по своей природе является биполярным и дифильным. В литературе описывается гидратация аминокислот в водных растворах и образование димеров некоторыми из них, поведение в сорбционных системах, исследованные различными методами, в том числе и компьютерным моделированием [1—11]. Для фенилаланина известно мицеллообразование в водных растворах — формирование устойчивых ассоциатов после критической концентрации мицеллообразования [12—14], а также ассоциация в фазе сорбентов и мембран за счет гидрофобного взаимодействия ароматических радикалов аминокислоты между собой и матрицей сорбирующей фазы [15—17].

Однако не существует четкого представления о структуре разбавленных растворов, составе и структуре ассоциатов в концентрированных растворах фенилаланина, поэтому цель данной работы — установить закономерности формирования ионно-молекулярных структур в водных растворах фенилаланина.

МЕТОДИКА КОМПЬЮТЕРНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Для оптимизации структуры гидратированного цвиттер-иона фенилаланина к биполярной форме аминокислоты постепенно добавляли по одной молекуле воды к карбоксильной и аминогруппам до полного заполнения гидратных оболочек. Для исследования структуры димеров

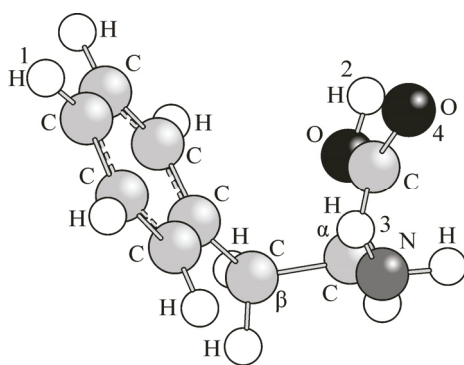


Рис. 1. Нейтральная молекула фенилаланина

и более сложных ассоциатов аминокислоты гидратированные цвиттер-ионы фенилаланина располагали различным образом относительно друг друга для возможности реализации связей как по аминокарбоксильным группировкам, так и по боковым радикалам. Все гидратные структуры были проанализированы и из них выбраны более энергетически выгодные. Построенные структуры оптимизировались с использованием программы Gaussian 03 методом гибридного функционала плотности B3LYP в базе 6-31G++(d,p) [6, 18].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Оптимизированная структура молекулы фенилаланина представлена на рис. 1. Для оценки возможности расположения фенилаланина в различных супрамолекулярных системах необходимо знание геометрических характеристик этой аминокислоты. Она имеет нелинейный вид. Угол, образованный α -, β -атомами углерода и атомом углерода бензольного кольца, составляет $114,73^\circ$. Длина гидрофобной части от β -атома углерода до крайнего атома водорода (1) бензольного кольца равна $5,42 \text{ \AA}$. Оценить размер гидрофильной группировки можно, зная расстояние от атома водорода (2) карбоксильной группы до атома водорода (3) аминогруппы, которое составляет $4,56 \text{ \AA}$, а также используя максимально удаленные друг от друга α -атом углерода и атом кислорода (4) карбоксильной группы, расстояние между которыми $2,44 \text{ \AA}$ (см. рис. 1).

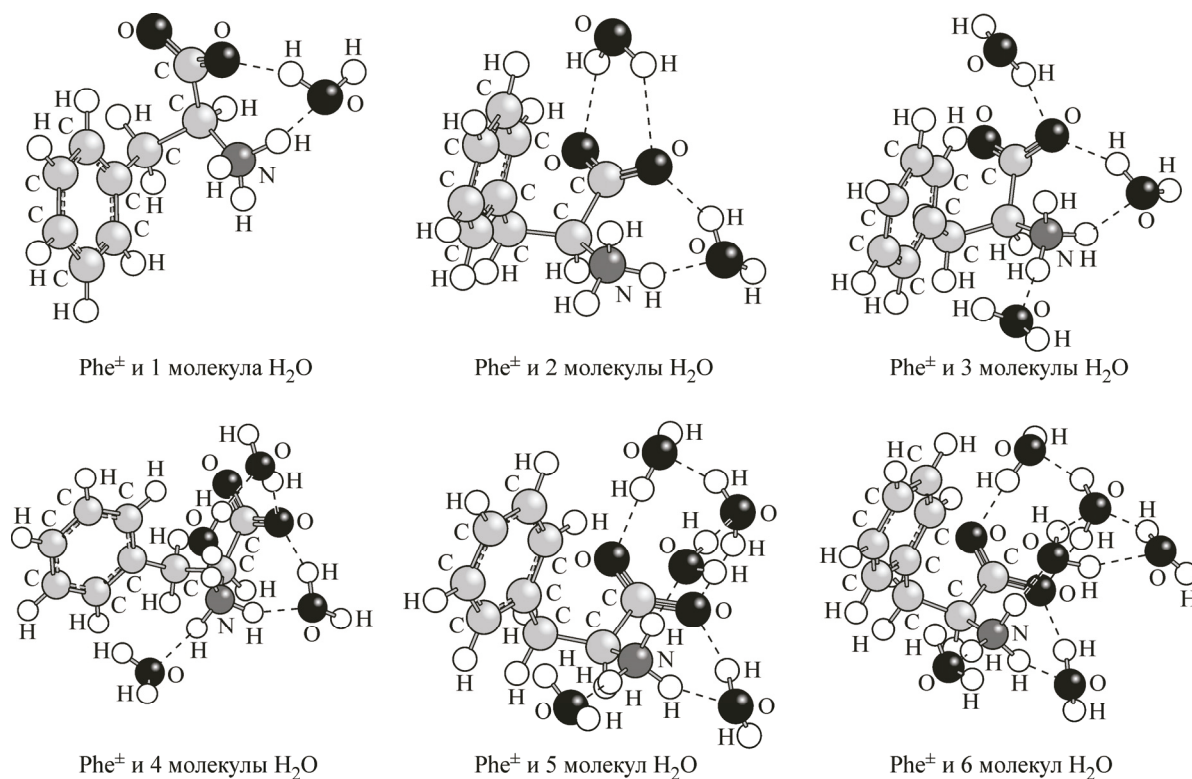
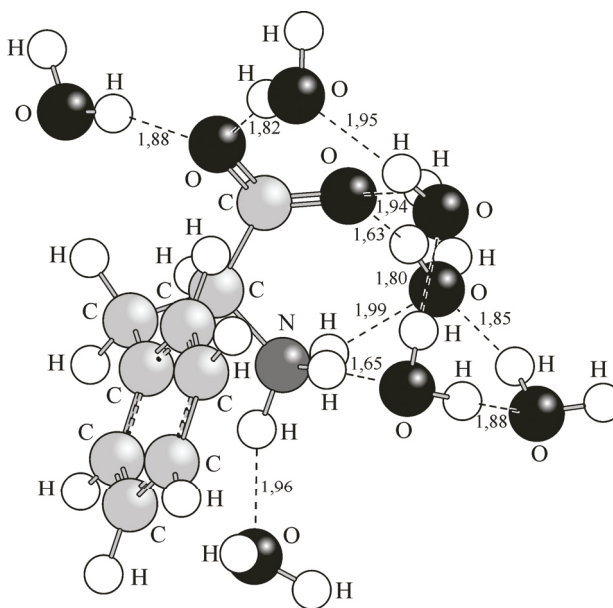


Рис. 2. Последовательность процесса гидратации цвиттер-иона фенилаланина

Рис. 3. Оптимизированные гидратированные структуры цвиттер-иона фенилаланина семью молекулами воды (цифры — расстояние H---O в Å)

Исследование взаимодействия цвиттер-иона фенилаланина с водой показало, что максимальное число гидратации для карбоксильной группы равно четырем, для аминогруппы — трем, что соответствует литературным данным о гидратации функциональных групп других аминокислот [1]. При этом ароматический радикал фенилаланина не окружен молекулами воды в силу своей гидрофобности. Следует отметить, что при добавлении молекул воды к цвиттер-ионным формам фенилаланина угол, образованный α -, β -атомами углерода и атомом углерода бензольного кольца, увеличивается до $117,26^\circ$ (в гидратированной структуре цвиттер-иона фенилаланина с семью молекулами воды). Установлена следующая последовательность процесса гидратации фенилаланина (рис. 2 и 3).



В литературе неоднократно отмечалась способность фенилаланина к мицеллообразованию [15—17]. Для выяснения ориентации частиц относительно друг друга и выявления доминирующих сил при ассоциации фенилаланина оптимизированы структуры, состоящие из двух, трех, четырех и шести цвиттер-ионов фенилаланина в водном растворе. Для расчетов представлялись структуры с различной ориентацией составляющих частиц друг к другу — аминокарбоксильными группировками (с возможностью реализации диполь-дипольных взаимодействий), боковыми радикалами (с возможностью реализации гидрофобных взаимодействий), ориентацией, позволяющей реализовать два типа взаимодействий.

Из различных вариантов формирования димера фенилаланина оптимальной является одна структура (рис. 4, а), в которой формируются водородные связи между молекулами гидратной воды и аминокарбоксильными группировками цвиттер-ионов фенилаланина. Структура не имеет планарного характера, боковые радикалы направлены друг к другу. Необходимо отметить, что в димере цвиттер-ионы фенилаланина связаны между собой посредством более прочных связей, чем водородная связь между молекулами чистой воды. Длины водородных связей лежат в пределах $1,70$ — $2,00$ Å. Размер образующейся структуры можно оценить по расстоянию между атомами водорода в боковом радикале в *para*-положении молекул фенилаланина, которое составляет $11,74$ Å.

При добавлении в димер фенилаланина третьей частицы получена оптимизированная структура, в которой взаимодействие также осуществляется путем образования водородных связей, а гидрофобные радикалы аминокислоты ориентированы наружу (см. рис. 4, б).

Последующее увеличение количества частиц в ассоциате позволяет доказать формирование мицелл фенилаланина. Оптимизированы структуры с четырьмя цвиттер-ионами фенилаланина, последний из которых располагается в центре тримера и присоединяется также за счет водородных связей. При этом количество воды в структуре оставляли неизменным (8 молекул), и этого количества достаточно для гидратации и ассоциации цвиттер-ионов фенилаланина, а радикалы по-прежнему являются негидратированными.

Оптимизированы структуры, содержащие шесть цвиттер-ионов фенилаланина и 12 молекул воды (рис. 5). Как видно из рисунка, ассоциат является комбинацией из двух тримеров аминокислоты, связующими между которыми являются также молекулы воды и образование водородных связей. Оценить размер образующегося ассоциата можно по расстоянию между атомами водорода противоположно направленных боковых радикалов аминокислоты, которое максимально составляет $18,71$ Å.

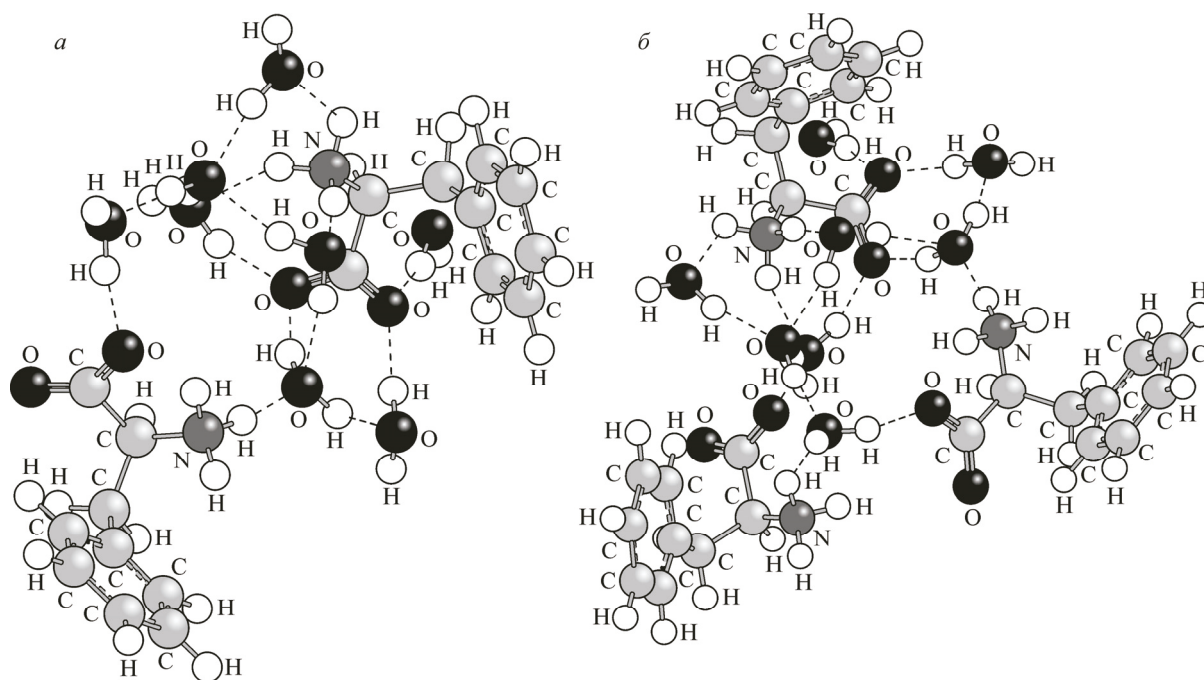


Рис. 4. Оптимизированные гидратированные структуры двух (а) и трех (б) цвиттер-ионов фенилаланина восьмью молекулами воды

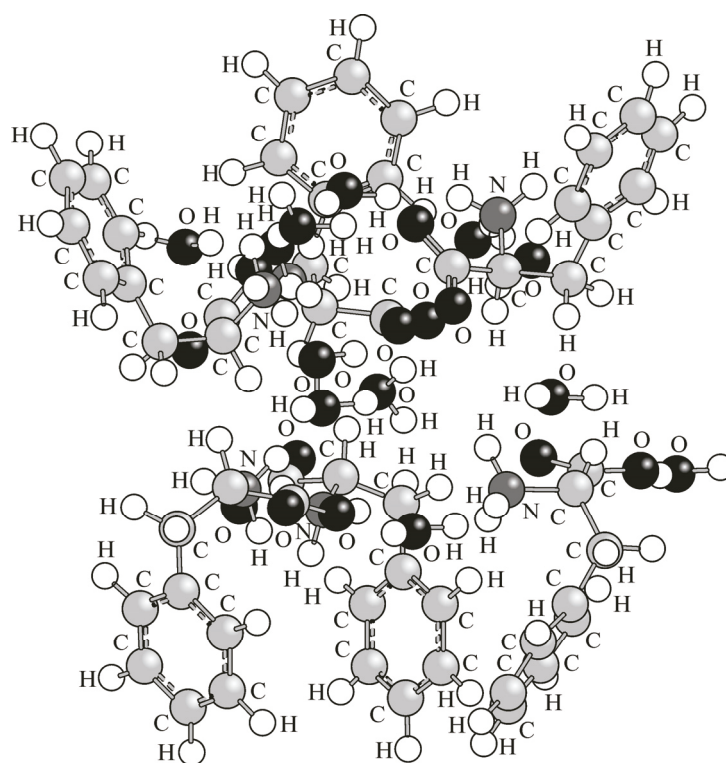


Рис. 5. Оптимизированная гидратированная структура шести цвиттер-ионов фенилаланина с 12 молекулами воды

Рассматривая аминокислотный ассоциат с позиции мицеллообразования, необходимо отметить следующее: в отличие от классических органических мицелл, в которых гидрофобная часть ориентирована внутрь структуры, а гидрофильная — в раствор [19—21], для фенилала-

нина характерно обратное, т.е. формируется обращенная мицелла. Формированию обращенных мицелл аминокислоты способствует геометрия его молекулы (размер гидрофобной части фенилаланина больше, чем гидрофильной) и доминирующая роль водородной связи при ассоциации фенилаланина в растворе. Кроме того, в литературе отмечается, что для обращенных мицелл характерно наличие микрофазы растворителя внутри мицеллы [21], что и получено в исследуемых системах.

Таким образом, методом компьютерного моделирования показано образование обращенных мицелл фенилаланина в водных растворах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, методом квантово-химического моделирования установлено, что гидратация фенилаланина составляет три молекулы воды на аминогруппу и четыре молекулы — на карбоксильную группу. Показано, что ассоциация фенилаланина в растворе протекает за счет образования водородных связей между аминокарбоксильными группировками и молекулами воды вплоть до формирования обращенной мицеллы с ориентацией гидрофобных радикалов аминокислоты наружу.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2014—2016 годы. Проект № 1390.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Белаишова Г.М., Бутырская Е.В., Нечаева Л.С. и др.* // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2011. – **11**, вып. 2. – С. 159.
2. *Зяблов А.Н., Елисеева Т.В., Селеменев В.Ф. и др.* // Журн. физ. химии. – 2001. – **75**, № 3. – С. 545.
3. *Khadijeh Rajabi, Travis D. Fridgen* // J. Phys. Chem. – 2008. – **112**. – P. 23.
4. *Нечаева Л.С., Бутырская Е.В., Шапошник В.А. и др.* // Журн. структур. химии. – 2013. – **54**, № 4. – С. 623.
5. *Бутырская Е.В., Нечаева Л.С., Шапошник В.А. и др.* // Журн. структур. химии. – 2014. – **55**, Прилож. 2. – С. 356.
6. *Нечаева Л.С.* Структурный анализ катионообменников. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр "Научная книга", 2012.
7. *Knapp-Mohammady M., Jalkanen K.J., Nardi F. et al.* // Chem. Phys. – 1999. – **240**. – P. 63.
8. *Charalampos G. Pappas* <http://www.hindawi.com/journals/jaa/2012/565404/>.
9. *Konig G., Bruckner S., Boresch S.* // Biophys. J. – 2013. – **104**. – P. 453.
10. *Messer B.M., Cappa C.D., Smith J.D. et al.* // J. Phys. Chem. – 2005. – **109**. – P. 21640.
11. *Degtyarenko I.M., Jalkanen K.J., Gurtovenko A.A. et al.* // J. Phys. Chem. – 2007. – **111**. – P. 4227.
12. *Хохлова О.Н., Селеменев В.Ф., Кузнецова Л.В. и др.* // Журн. физ. химии. – 2001. – **75**, № 11. – С. 2011.
13. *Хохлова О.Н.* // Журн. физ. химии. – 2010. – **84**, № 5. – С. 956.
14. *Хохлова О.Н., Селеменев В.Ф., Кузнецова Л.В. и др.* // Журн. физ. химии. – 2001. – **75**, № 11. – С. 2002.
15. *Котова Д.Л., Селеменев В.Ф., Крысанова Т.А. и др.* // Журн. физ. химии. – 1998. – **72**, № 9. – С. 1676.
16. *Крысанова Т.А., Котова Д.Л., Селеменев В.Ф. и др.* // Журн. физ. химии. – 2000. – **74**, № 2. – С. 335.
17. *Голева Е.А.* Материалы Международного молодежного научного форума "ЛОМОНОСОВ-2013" – М.: МАКС Пресс, 2013.
18. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Rob M.A., Cheeseman J.R., Montgomery Jr. J.A., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross L.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W, Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A.* Gaussian 03, revision C.02. – Pittsburgh PA: Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2003.
19. *Фролов Ю.Г.* Курс коллоидной химии: Поверхностные явления и дисперсные системы. – М.: Химия, 1989.
20. *Мицеллообразование, солюбилизация и микроэмульсии* / Ред. В.Н. Измайлова. – М.: Мир, 1980.
21. *Холмберг К., Йёнсон Б., Кронберг Б., Линдман Б.* Поверхностно-активные вещества и полимеры в водных растворах. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007.