

ФИЗИКО-ХИМИЯ В БИОТЕХНОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СТРУКТУР И ЕГО ВОЗМОЖНОСТИ

Будко Е.В., Ямпольский Л.М., Погосян Н. Г., Погорелов В.С.

**Курский государственный медицинский университет
Кафедра общей и биорганической химии**

Исследования биологически значимых молекул с применением сочетания экспериментальных физико–химических методов с квантово-химическими расчетами рассматривается в последние годы как одно из приоритетных направлений естествознания. Возможности квантово-химического моделирования касаются не только пространственной геометрии молекулярных структур [1, 2], но также оценки термодинамики [3] и кинетики биохимических процессов [4]. Квантово-химическая модель [5] это приближенная процедура математического моделирования, применительно к химическим процессам, позволяющая на основе количественной информации о структуре молекулы получить информацию о ее свойствах. Работа основывается на максимальном подобии расчетных и эмпирических результатов, обосновании схем межмолекулярных процессов.

В результате исследования большого числа биологически важных соединений, и в том числе, макромолекул, структура которых хорошо известна для различных условий, собран ряд эмпирических фактов [6]: смещение максимумов спектров поглощения наблюдается при изменении рН, полярности растворителя, геометрии молекулы. В связи с развитием методов компьютерного моделирования и квантово-механических расчетов, широкое применение в рамках интерпретации результатов спектрального анализа получили анализ геометрии, гидратации и расчетных спектральных кривых. В частности, большинство исследований посвящено расшифровке ИК- спектров, При этом к лучшую корреляцию межатоомарных расстояний моделированных молекул с результатами рентгеноструктурного анализа для кристаллических структур дает применение твердофазных объектов. Особое внимание уделяется сольватации, и, в частности, гидратации молекул. Гидратация аминокислот учитывается явным введением молекул воды к центрам аминокислот, способным образовывать водородные связи с молекулами воды [7].

Основными критериями выбора программы квантово-химического расчета является правильность передачи характера изменения энергии и геометрической структуры. При этом необходимо учитывать, что компьютерное моделирование однотипных систем методами квантовой химии в рамках одного и того же метода и базиса дают характеристики системы, хорошо согласующиеся с экспериментом.

Построение структур и расчет энергий и УФ-ВИД спектров без и с использованием явного учета воды в качестве элемента среды проведен нами с использованием программы Gaussian09 [8]. Выбор метода исследования проведен на основании рекомендованных для этих целей методов и базисов.

Для органических молекул оптимизирован метод PM3. При расчете зарядов на атомах аминокислот [9] используются полуэмпирический метод PM3 (ROHF, UHF) и неэмпирический метод DFT (PBE, PBE0). Для аминокислот с зарядом -1 наиболее приспособлен метод UHF. Нами использованы теория функционала плотности (DFT), гибридный метод функционала плотности (B3LYP), базис 6-311G и полуэмпирический метод (PM3). Визуализация результатов моделирования и оптимизации осуществлена в программе GaussView5.

Для анализа массива близких по величине данных использован метод графического ранжирования [10].

В качестве входных файлов были построены структуры некоторых аминокислот со стандартной нормировкой внутримолекулярных расстояний и углов в условиях вакуума. В качестве контроля реалистичности пространственной структуры использованы спектры поглощения в УФ области: экспериментальный спектр поглощения большинства алифатических аминокислот в водной среде не имеет выраженного максимума в диапазоне доступных для спектрофотометра длин волн ультрафиолетового излучения.

Построение теоретических спектров поглощения для цвиттер-ионов, анионных и катионных форм аминокислот (условия получения **TD 6 311G DFT** или **FOPT RTD-B3LYP-FC 6-311G**) дает значительное смещение полос в видимую и инфракрасную области для всех изучаемых структур (рис.1).

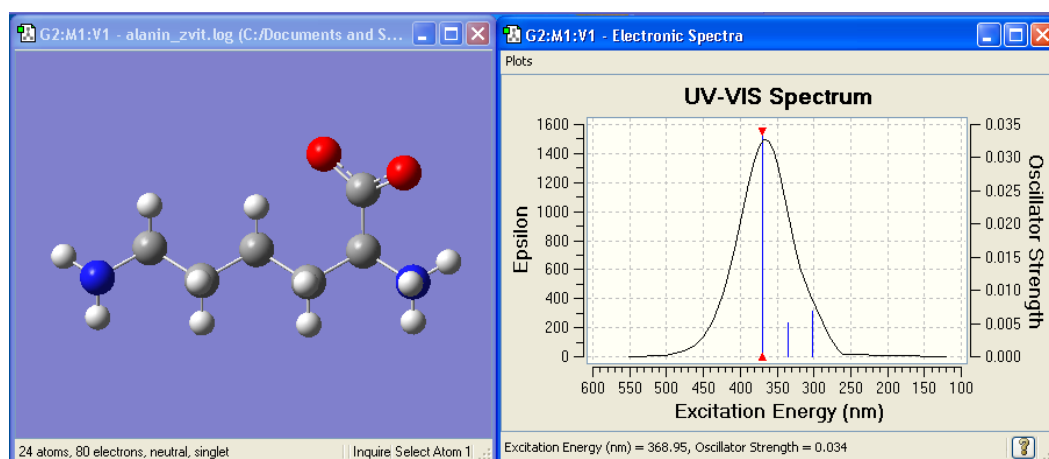


Рисунок 1. Объемная модель лизина в форме H3N-R-COO и ее теоретический спектр поглощения.

Наиболее близкой по виду - максимум поглощения в области 190 нм и дальнейшее плавное снижение - являются кривые теоретических UV-VIS спектров полученных (условия **TD 6 311G DFT**) для H2N-R-COOH форм аминокислот и их гидратированных молекул. Оптимизация структуры лизина при введении трех молекул воды показала конформы, значительно различающиеся по энергии при минимальном различии структуры (рис.2). При этом структуры с меньшей энергией продемонстрировали максимально реалистичные спектры

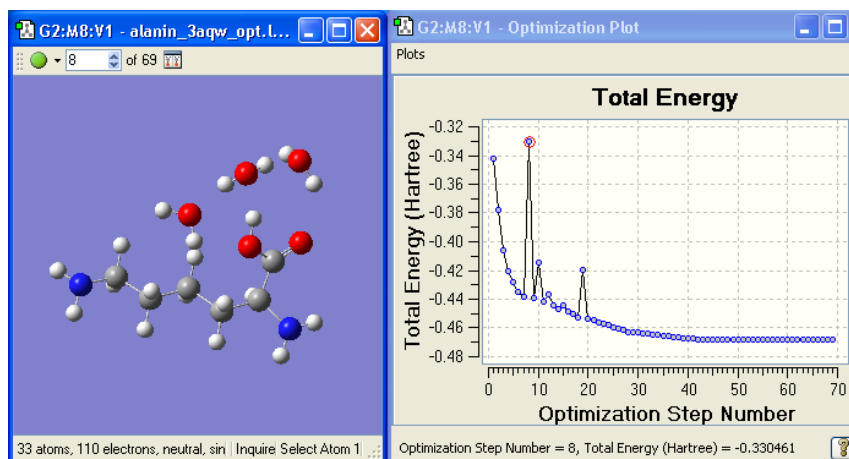


Рисунок 2. Структура лизина с аномально высокой энергией при явном введении 3 молекул воды и энергетический профиль оптимизации

Явное введение 6 молекул воды к лизину $H_2N-R-COOH$ формы способствовало получению достаточно реалистичного спектра, однако при этом наблюдается частичная перегруппировка электронной плотности в карбоксильной группе (рис.3).

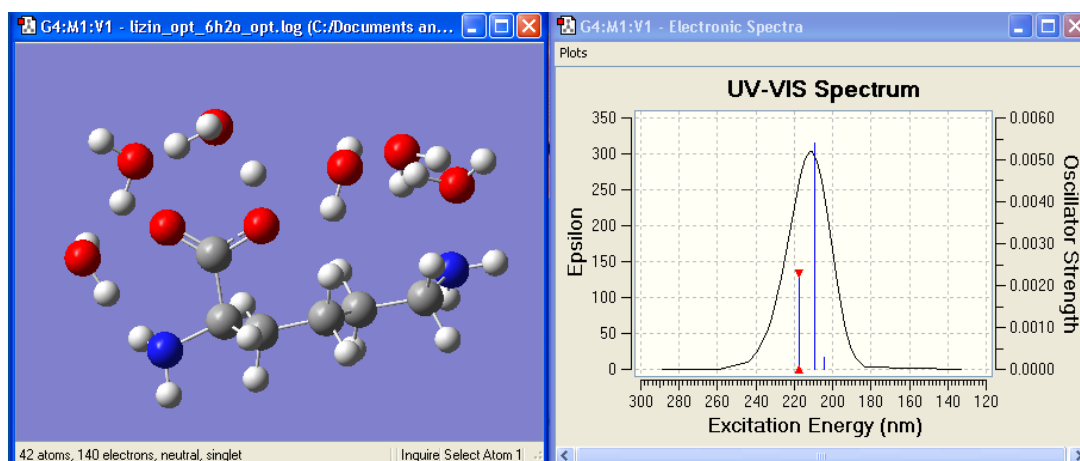


Рисунок 3. Структура лизина с реалистичным УФ спектром

Вектор дипольного момента направлен от карбоксильной группы практически перпендикулярно скелету алифатической части молекулы (рис.4). На рисунке ярко-зеленым цветом выделены положительно заряженные атомы углерода карбоксильной группы. Второй атом углерода практически черного цвета, что демонстрирует его электронейтральность. Остальные атомы углерода приобретают частичный отрицательный заряд (темно-красная окраска). Исследование геометрических параметров молекул во входных и выходных после оптимизации структурах файлов позволяет выявить смещения межмолекулярных расстояний (табл.1) Проведенный графический анализ длин связей атомов головной части молекулы во входящих и выходящих файлах с учетом реалистичности спектральных кривых для конформеров не позволил в представленном объеме информации выявить значимые закономерности. Однако, представленные в работе [3] результаты оптимизации для глицина находятся в пределах полученных нами измерений, что позволяет судить о

точности избранных структурно-молекулярных форм. При этом появляется возможность для детальной оценки особенностей внутримолекулярных взаимодействий.

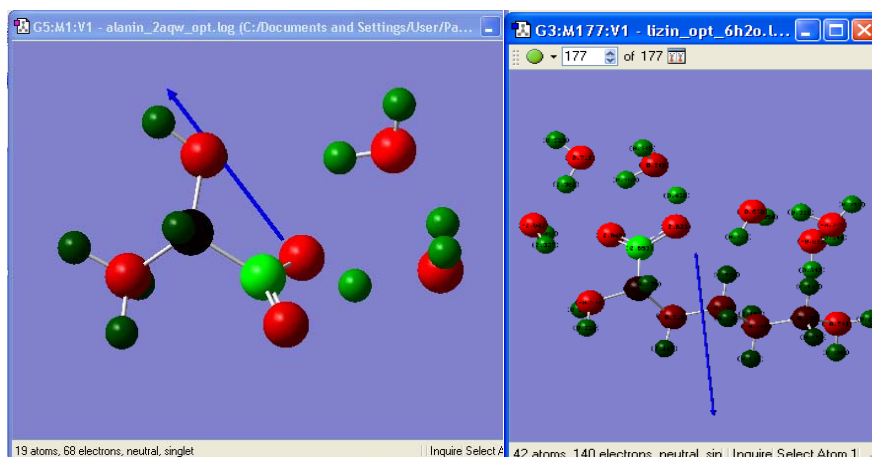


Рисунок 4. Объемные модели аминокислот отобранные по реалистичности УФ спектров и направление вектора дипольного момента

Таблица 1 – Межатомные расстояния в молекулах аминокислот во входящих и оптимизированных структурах

Аминокислота	Входящая структура				Структура после оптимизации с реалистичным спектром			
	C ₁ -C ₂	C ₂ -N	C=O	C-O	C ₁ -C ₂	C ₂ -N	C=O	C-O
Лизин	1,540	1,47	1,301	1,301	1,529	1,486	1,231	1,322
	1,540	1,470	1,258	1,43	1,531	1,485	1,232	1,317
					1,535	1,492	1,231	1,315
Пролин	1,54	1,457	1,258	1,43	1,522	1,491	1,316	1,471
	1,54	1,454	1,301	1,301	1,522	1,478	1,316	1,460
					1,529	1,491	1,213	1,367
Аланин	1,54	1,469	1,301	1,301	1,533	1,486	1,209	1,355
	1,54	1,47	1,258	1,43	1,54	1,47	1,258	1,43

Отметим, что распределение зарядов в головной (C₁-C₃) части молекулы при различных уровнях энергий и реалистичности спектров имеет определенную закономерность.

Использование графического ранжирования массива данных (рис. 5) позволило визуализировать изменения зарядов на атомах при переходе от конформации с нереалистичным спектром к форме с максимально реальными энергетическими переходами. Наиболее значимо изменение заряда на протоне аминокислотной группы

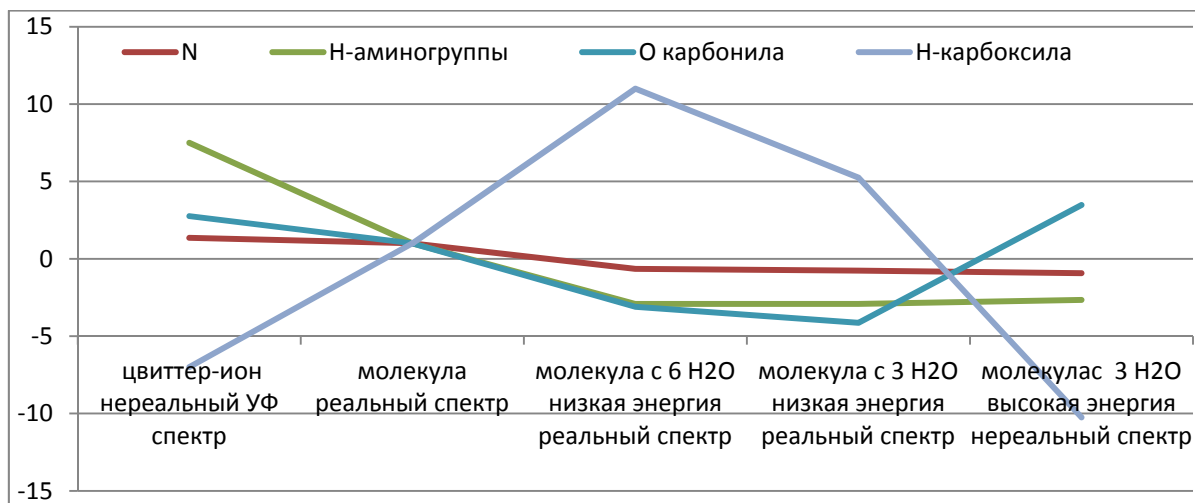


Рисунок 5. Распределения заряда на карбоксильной и аминогруппе лизина в оптимизированных структурах лизина

Выводы

Примененный экспериментально-расчетный комплекс исследований позволил объективно оценить взаимозависимость молекулярной структуры и физико-химических свойств.

Положение полос спектра поглощения конформеров, полученных в результате оптимизации моделей мало зависит от общей энергии молекулы, но существенно зависит от величин плоских и двугранных углов алифатической части структуры аминокислоты.

Использование метода графического ранжирования позволяет дифференцировать результаты исследования при их минимальном различии.

Список литературы

1. Квантово-химическое моделирование сольватированной молекулы L-серина . / Коротенко В.Т., Астахов А.А., Егорова А.Н., Цирельсон В.Г.// Успехи в химии химической технологии.Т. XXVII.- 2013.-№2. – С. 69-74
2. Infrared Spectroscopy of Hydrated Amino Acids in the Gas Phase: Protonated and Lithiated Valine /Anthi Kamariotis, Oleg V. Boyarkin, Sébastien R. Mercier, Rainer D. Beck, Matthew F. Bush, Evan R. Williams, and Thomas R. Rizzo // J. Am. Chem. Soc., - 2006, - 128 (3), - pp 905–916
3. Некоторые аспекты структуры и конформационной лабильности природных L-аминокислот и модельных олигопептидов./ Кондратьев М.С., Самченко А.А., Комаров В.М., Кабанов А.В. // МКО – 2005, ч.3. – С. 899-916
4. Кустова Т.П. Аренсульфонилирование аминов, аренкарбогидразидов и аминокислот: влияние строения реагентов и эффекты среды – дисс. На соиск уч. Ст доктора хим наук, Иваново 2008.
5. Попл Д.А. / Квантово-химические модели. Нобелевская лекция. Стокгольм , 8 декабря 1998 г. // Успехи физических наук. -Т 172, №3. – С. 349-357
6. Вилков Л.В., Пентин Ю.А. Физические методы исследования в химии - Структурные методы и оптическая спектроскопия. М.: Высшая школа, 1987.- 367 С.

7. Отнесение полос в ИК-спектрах водных растворов аланина на основе квантово-химического расчета. / Е.В.Бутырская, Л.С.Нечаева, В.А.Шапошник, В.Ф.Селеменев // Вестник ВГУ. Серия Химия, Биология, Фармация. – 2014, - №2. – С. 9-16

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

9. Романова Т.А., Аврамов П.В. / Выбор квантово-механических методов для моделирования электронной афинности амингокислот. // Биомедицинская химия, 2004, том 50, пр.1, С. 56-60.

10. Будко Е.В., Ельцова Н.О., Ямпольский Л.М. / Расчетно-графический способ анализа термограмм и его применение для характеристики чистых веществ // Успехи современного естествознания – 2016. - №4. - С.13-17

К ВОПРОСУ О РАСШИРЕНИИ СЫРЬЕВОЙ БАЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ОБЛАДАЮЩИХ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Григорьева Т.М.

**Курский государственный медицинский университет
Кафедра общей и биоорганической химии**

В 21 веке общее ухудшение экологической обстановки увеличило риск развития окислительного стресса, атеросклероза и других патологий сердечно-сосудистой системы у людей. Результатом окислительного стресса является накопление в организме человека свободных радикалов, что приводит к усугублению заболеваний сердечно-сосудистой, нервной систем, крови и ускоряет старение организма. При развитии патологических процессов в организме нарушается равновесие между образованием свободных радикалов и биоантиоксидантной системой организма. В процессе эволюции организм человека выработал механизмы защиты от свободных радикалов, но процессы репарации не всегда полностью восстанавливают повреждения биологических макромолекул. Поэтому эффективным является минимизация источников свободных радикалов и укрепление антиоксидантной защиты организма.

Антиоксиданты – вещества, замедляющие или предотвращающие окисление органических соединений - защищают организм от негативных