

ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОННО-СТРУКТУРНЫХ, РЕАКЦИОННЫХ И КООРДИНАЦИОННЫХ СВОЙСТВ ГЛЮТАМИНА

Одним из соединений с разнообразными реакционными свойствами и способов координации является глютамин, содержащий одинаковый набор (С, Н, N, О) атомов, но в составе разных функциональных групп, таких как α -аминокарбоксылной – $\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ и γ -карбоксамидной – $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ групп. Из-за наличия этих групп глютамин, как одна из двух амидо-аминокислот, участвует в многих биохимических процессах как другие жизненно важные ее аналоги.

К выяснению причины совокупность проявляемых выше указанных свойств глютамином посвящено данное сообщение, предусматривающее изучение электронных, конформационных особенностей и химических свойств функциональных групп методом КХР. Кванто-химические расчеты выполнены с применением программы Gaussian 09 методом теории функционала плотности (DFT) с гибридным функционалом B3LYP.

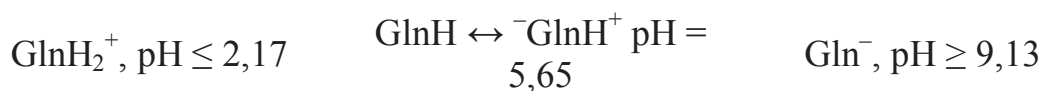
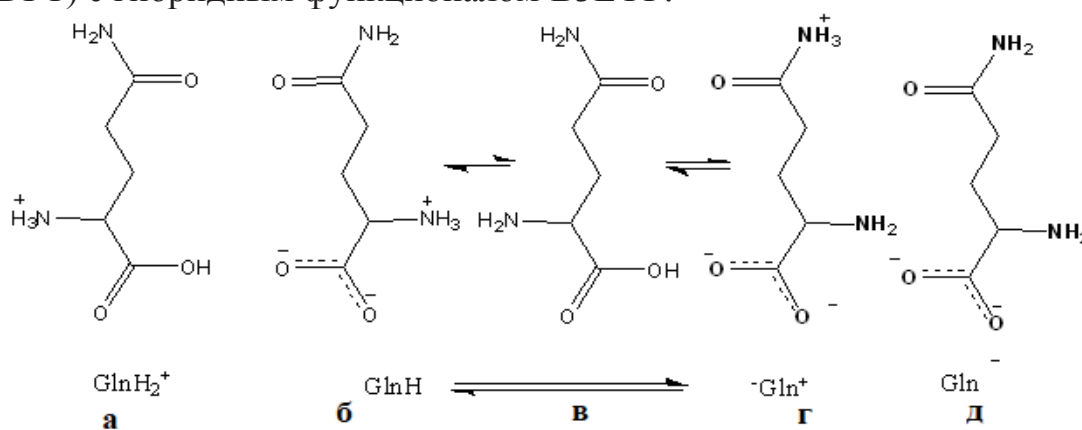


Рис 1. а – протонированная (катионная); б, г – цвиттер-ионная (бетаиновая); в- нейтральная; д – депротонированная (анионная) формы глютамина

Известно, что глютамин в зависимости от pH-среды может находиться в протонированной, нейтральной, цвиттер-ионной и депротонированной формах (Рис 1 а-д). С учетом этой особенности

для выяснения реакционной способности глутамина в выше указанных формах использовали значений распределения атомных зарядов по Малликену и полярности связей в АГ и α -АКГ (табл.1).

В целом, сравнение суммарного отрицательного заряда на атомах в АГ и α -АКГ показывает, что в зависимости от условия (рН) разница зарядов атомов α -АКГ в GlnH_2^+ на 2,04 (45,7%) и в $\text{GlnH} \leftrightarrow \text{GlnH}^+$ на 0,663 у.е. (15%) больше, чем на атомах АГ. В случае Gln^- анионе разница суммы зарядов имеет обратный характер, т.е. в АГ на 1.115 у.е. (26%) больше, чем в α -АКГ. В зависимости от условия, по активности α -АКГ формы глутамина располагаются в ряд $\text{GlnH}_2^+ > \text{GlnH} \leftrightarrow \text{GlnH}^+ > \text{Gln}^-$, а по активности АГ заметное преимущество наблюдается в случае нейтральной/цвиттер-ионной ($\text{GlnH} \leftrightarrow \text{GlnH}^+$) и анионной (Gln^-) формах.

Таблица 1.

Результаты кванто-химических расчетов молекулы глутамина в различных формах в зависимости от рН среды

Соединение	Распределение зарядов по Малликену на атомах										
	Амидная группа (АГ)				α -Аминокарбоксильная группа (α -АКГ)						
	N	C ⁵	O	N	C ²	C ¹	O ^a	O ^b			
GlnH_2^+	-0.726942	+0,508681	-0.399998	-0.724295	-0.111286	+0.504891	-0.511691	-0.347007			
GlnH	-0,757689	+0,503525	0,442501	-0,661833	-0,071920	+0,517055	-0,536655	-0,398075			
Gln^-	-0,742167	+0,476636	-0,485643	-0,655043	-0,074672	+0,430713	-0,583036	-0,566255			
	Σ Электронных плотностей / Полярность (Δ –зарядов атомов)										
	Связей фрагмента амидной группы (АГ)				Связей α -аминокарбоксильного фрагмента (α -АКГ)						
	O=C<	C-N	N-H ^a	N-H ^b	H-OC	HO-C	>C=O	O-C-O	C ³ -C ⁴	C ³ -N	N-H ^c /N-H ^d / N-H ^e
GlnH_2^+	12,64/ -0,908	11,97/ -1,240	7,65 / -1,092	7,68 / -1,046	/	/	/	-	/ +0,620	/ 0,836	-1,16/ 1,16/ -1,15
GlnH	12,72/ -0,946	11,97/ -1,260	7,74/ -1,180	7,71/ -1,08	/	/	/	-	/ +0,600	/ -0,600	-1,13/ -1,12 / -
Gln^-	12,84/ -0,962	12,13/ -1,220	7,85 / -1,050	7,83 / -1,035	-	-	-	/ -1,15	/ +0,505	/ -0,667	-0,919 / -0,921 / -

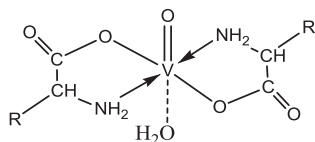
При изучении комплексообразующих свойств глутамина в качестве полидентатного лиганда с разнообразными способами координации, видимо, необходимо учесть в совокупности электронные и структурные составляющие взаимодействия «ион металла–лиганд». В амидной группе потенциально донорные атомы N и O расположены в достаточно близком между собой расстоянии, но с наибольшим суммарным отрицательным зарядом в малом пространственном объеме. Так как, строгая геометрия sp^2 -гибридизированных электронных орбиталей атома C_{амид}

обуславливает находится атомов N и O между собой на расстояние 120° в амидной группе. В случае протонизации амидного атома азота в цвиттер-ионные формы (рис1-г) ситуация еще усугубляется образованием NH_3^+ (амид). По причине вышеуказанных особенностей для атомов N и O АГ наиболее выгодным является не партнерство в координировании, а наоборот проявление монодентатности либо через атом N, либо через атом O, или, в крайнем случае, вовсе не участвовать в ДАВ с образованием очень неустойчивого четырехчленного металлоцикла.

Подтверждением этих теоретических предположений могут служить экспериментальные результаты изучения синтезированных комплексов оксованадия(+4) с глутамином. В зависимости от pH среды синтезированы молекулярные комплексы ацетата VO^{+2} состава $[\text{VO}(\text{GlnH})_2\text{H}_2\text{O}](\text{CH}_3\text{COO})_2$ (I) с глутамином и $[\text{VO}(\text{GluH})_2\text{H}_2\text{O}](\text{CH}_3\text{COO})_2$ (II) с глутаминовой кислотой при pH = 4,5-5,5 в водной среде и их внутри комплексные соединения состава $[\text{VO}(\text{Gln})_2\text{H}_2\text{O}]$ (III) и $[\text{VO}(\text{Gln})_2\text{H}_2\text{O}]$ (IV) при pH=7,5-8,5 в спиртовой среде. По результатам ИК-спектральных исследований установлено, что аминокислоты в I, II комплексах находятся в ионизированном состоянии ($-\text{COO}^-$) и аминогруппы в NH_3^+ состоянии. В соединении II глутаминовая кислота координирована через двух атомов кислорода $\alpha\text{-COO}^-$ группы бидентатно-циклически, а $\alpha\text{-NH}_2$ группа находится в форме NH_3^+ , по этому координационный узел комплекса состоит из $[\text{VO}(\text{O}_4)]$ набора атомов, что доказано методом ЭПР спектроскопии ($A=104$ Э, $g=1,966$, $\alpha^2 = 0,81$) в диметилсуль-фоксидном (ДМСО) растворе. В отличие от этого, комплекс I имеет ЭПР параметры $A=97$ Э, $g=1,971$, $\alpha=0,76$, которые указывают на присутствие в координационной сфере атомов кислорода и азота в экваториальной плоскости состава $[\text{VO}(\text{O}_2; \text{N}_2)]$ и для объяснения этой разницы было сделано предположение, что в координации в данном случае вступает амидная группа глутамина и не было выяснено, почему атомы O и N амидной группы, а не атомы α -аминокарбоксилатной группы [1].

Сопоставление ЭПР спектров комплексов I, III и IV ДМСО растворов указывает на их одинаковые параметры: $A = 97$ Э, $g=1,971$, $\alpha = 0,76$, (I); $A=96$ Э, $g = 1,971$, $\alpha = 0,75$ (II) и $A=97$ Э, $g=1,971$, $\alpha=0,76$ (IV). Эти параметры свидетельствуют о том, что в молекулярном комплексе глутамина и в внутрикомплексных (III и IV) соединениях координационный узел состоит из $[\text{VO}(\text{O}_2; \text{N}_2)]$, т.е. в I и III комплексах глутамин координирован одними и теми же атомами через N и O α -аминокарбоксилатной группы. Это означает, что при pH=5-6 молекула глутамина находится в виде цвиттер-иона, но лишь

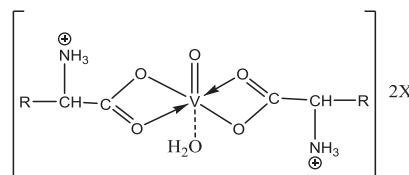
той разницей, что ион H^+ от α -COOH группы перемещается к амидной NH_2 группе, а не к α - NH_2 . Благодаря этому α - NH_2 остается нейтральной и вместе с атомом O COO-группы как в молекулярном, так и внутрикомплексных комплексах образуют одинакового состава металлоцикла.



$R = -CH_2-CH_2-COOH$, II и IV.

$R = -CH_2-CH_2-C(O)NH^{+3}$, I.

$R = -CH_2-CH_2-C(O)NH_2$, III.



$X = CH_3COO^-$

На вопрос почему глутаминовая кислота не способна координироваться как молекула глутамина в составе комплекса II становится ясным, потому, что в её молекуле не имеется вторая NH_2 -группа, способная присоединить (наоборот имеется вторая β -COOH группа), мигрирующего иона H^+ от α -COOH к α - NH_2 группе.

Отметим что в [1] для I комплекса была предположена координация через атомы N и O амидной группы глутамина, выяснить вопроса почему это так, тогда не было возможным. Теперь, благодаря КХР, стало возможным исправлять ошибочного предположения и установить действительный способ координации молекулы глутамина, т.е. участие атомов N и O α -АКГ в образовании связей M-L молекулярном комплексе (I).

Следовательно, из этого вытекает вывод, что амидная NH_2 - группа, при образовании цвиттер- ионной формы, обладает большей основности, чем α - NH_2 группа глутамина. Исходя из этого можно заключить, что в молекулах основных аминокислот вторая аминогруппа (лизин), гуаниновая группа (аргинин), гетероциклические атомы азота (гистидин) являются более основными и «потребителями» протонов при внутримолекулярной депротонизации α -COOH группы, образуя цвиттер-ионной формы. Поэтому, эти аминокислоты в качестве лигандов и в молекулярных комплексах, и в ВКС, в основном, координируются через атомы N и O α -АКГ хелатного строения.

Отметим, что глутамин и его ванадиевые координационные соединения проявляют противоопухолевые свойства против Карциносаркомы Уокера, саркомы-45, саркомы M-1 и опухоли Эрлиха (солидная форма) [1]. Сведения, появившиеся в последние

годы [2,3] говорят о том, что соединения V^{+4} / V^{+5} как в виде неорганических, так и в виде координационных соединений с органическими лигандами проявляют противораковые и противодиабетические, противобактериальное и антиоксидантные свойства. Поэтому данные, приведенные в данном сообщении является логическим продолжением этих исследований и в перспективе откроют возможности создания биопрепаратов с заданными свойствами. В связи с этим, всех специалистов и ученых, занимающиеся научно – практическими исследованиями в данной области призываем к сотрудничеству.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шодиев У.М. Координационные соединения ванадила(II) с аминокислотами. Автореферат дисс. уч. ст. канд.наук. Ташкент., 1986, 22 с.
2. E.Kioseoglou, S. Petanidis, C.Gabriel, A. Salifoglou The chemistry and biology of vanadium compounds in cancer therapeutics Coordination Chemistry Reviews p. 62. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ccr.2015.03.010>
3. I.M. El-Deen, A.F. Shoair, M.A. El-Bindary Synthesis, characterization and biological properties of oxovanadium(IV) complexes. Journal of Molecular Structure Journal of Molecular Structure (2018), p.40. doi:10.1016/j.molstruc.2018.12.012