

РОЛЬ СОЛЬВАТАЦІЇ ТА АДСОРБЦІЇ В КОНФОРМАЦІЙНИХ ПЕРЕТВОРЕННЯХ ДИПЕПТИДІВ НА ПОВЕРХНІ КРЕМНЕЗЕМУ: КВАНТОВО-ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Методом СУП МО ЛКАО у напівемпіричному наближенні РМЗ розраховано рівноважні геометричні ентальпії утворення молекулярної та іонної форм *p*-аланіл-*L*-гістидину з різним оточенням. Показано, що процеси сольватації та адсорбції не викликають помітних змін у структурі як молекулярної, так і іонної форм карнозину. Адсорбція дипептиду з розчину є термодинамічно вигіднішою, ніж із газової фази.*

Високодисперсний аморфний кремнезем сьогодні знайшов широке застосування у фармації при виготовленні лікарських форм медпрепаратів. Він використовується для стабілізації несумісних порошкових сумішей, прискорення розчинності важкорозчинних речовин, для виготовлення лікарських форм зі сповільненим виділенням активної речовини з матриці-носія (ефект пролонгації) [1]. Результати останніх досліджень показують, що аморфним високодисперсним кремнеземам притаманні високі адсорбційні властивості щодо біологічно активних сполук [2]. Проте для практичного застосування кремнезему як сорбента чи носія медпрепаратів необхідно дослідити особливості його взаємодії з біо-

молекулами та препаратами медичного призначення.

Старіння організму, зумовлене процесами окислення біліпідного шару клітин, є нині особливо актуальною проблемою, яка хвилює науковців. Механізм захисту клітини від окислення пов'язаний із здатністю певних молекул бути буфером протонів та металів змінної валентності, а також виконувати роль нейтралізаторів вуглеводів та активних форм кисню, нагромадження яких у тканинах за несприятливих умов спричиняє модифікацію макромолекул і порушує нормальний перебіг процесів метаболізму.

Із сукупності багатьох фактів виникла концепція фізіологічної ролі біологічно активного ди-

пептиду карнозину як гідрофільного антиоксиданта, який знижує в клітинах рівень вільних радикалів [3]. Роботи останніх років показують, що для карнозину та його похідних, крім антиоксидантної, характерні й інші функції (принцип поліфункціональності речовин білкової природи): рН-буферна, комплексації металів, захисту білків від модифікації та ін. [4].

З причин, викладених вище, актуальним є дослідження процесів гідратації та адсорбції і вплив цих явищ на структуру даного дипептиду, що перебуває на поверхні кремнезему. Введення карнозину в організм створює гетеропротекторний ефект [5], а його адсорбція на поверхні кремнезему може призвести до подальшої пролонгованості дії. Відомо, що функції біологічно активних речовин тісно пов'язані з просторовою будовою їх молекул, зокрема з конформацією, тому метою даного дослідження є з'ясування впливу сольватації та адсорбції на поверхні кремнезему на конформацію біологічно активного дипептиду.

Об'єктом дослідження було вибрано молекулу β -аланіл-L-гістидину (карнозину). Імідазольна група карнозину існує в N^3 -H таутомерній формі, тоді як у більшості його комплексів переважає N^1 -H таутомер (рис. 1). Методом ^{13}C і ^1N -ЯМР вдалося визначити найімовірнішу конформацію в розчині при рН = 7,0 [6]. Ці дослідження показали домінування g-ротамера і згин залишку β -аланілу в бік імідазольного кільця (рис. 1).

При взаємодії з іонами металів молекула карнозину є полідентантним лігандом, що має шість потенційних центрів зв'язування: два атоми азоту імідазольної групи, карбоксильну групу, аміногрупу та два центри пептидної групи. Тип комплексу залежить від природи катіона металу, значення рН та інших факторів, однак для більшості двозарядних катіонів характерним є утворення комплексу зі зв'язками між атомом азоту кінцевої аміногрупи, амідним атомом азоту, атомом кисню карбоксильної групи та імідазольним ато-

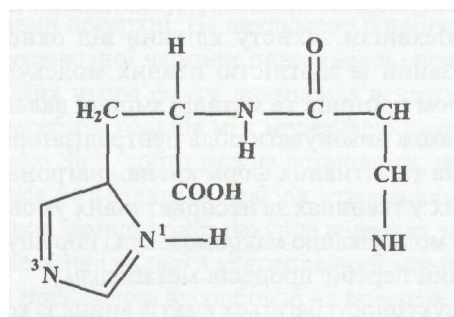


Рис. 1. Структурна формула карнозину

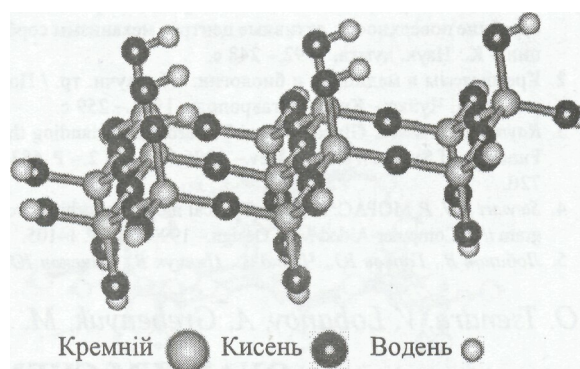


Рис. 2. Схематичне зображення β -кластера, що моделює ділянку грані (111) β -квartzу

мом азоту N^3 іншої молекули дипептиду. Здатність до комплексоутворення в цій системі визначається великою мірою збереженням структурних параметрів у молекулі β -аланіл-L-гістидину при сольватації та адсорбції на поверхні кремнезему.

Оскільки більш ніж 2/3 гідроксильних груп, які визначають хімічну активність дисперсних кремнеземів, розміщені на ділянках поверхні, що є близькими за структурними мотивами до грані (111) β -квartzу [7], за модель поверхні кремнезему було обрано кластер, що імітує найхарактерніші фрагменти цієї грані (β -кластер, див. рис. 2). Для компенсації граничних ефектів, пов'язаних з обривом хімічних зв'язків на периферії кластера, кінцеві атоми кисню замикалися атомами водню [7]. При побудові β -кластера використано структурні параметри, наведені у табл. 1. Як видно з рис. 2, модельний кластер містить 6 силанольних груп.

Зважаючи на те, що в реальних умовах адсорбція білків відбувається з водного середовища, слід взяти до уваги молекули води, що гідратують карнозин.

Виходячи з даних літератури, спочатку було розглянуто просторову структуру молекули карнозину у двох формах: молекулярній та цвіттер-іонній, оскільки в газовій фазі молекула дипептиду перебуває в молекулярній, а в розчині - в іонній формах (рис. 3).

Методом РМЗ [8] було виконано оптимізацію просторової будови цих структур. Одержані гео-

Таблиця 1. Структурні параметри β -кластера (довжини зв'язку, А; валентні кути, градуси)

Параметр	Значення	Параметр	Значення
Si-O	1,65	Si-O-Si	180
O-H	0,95	Si-O-H	105

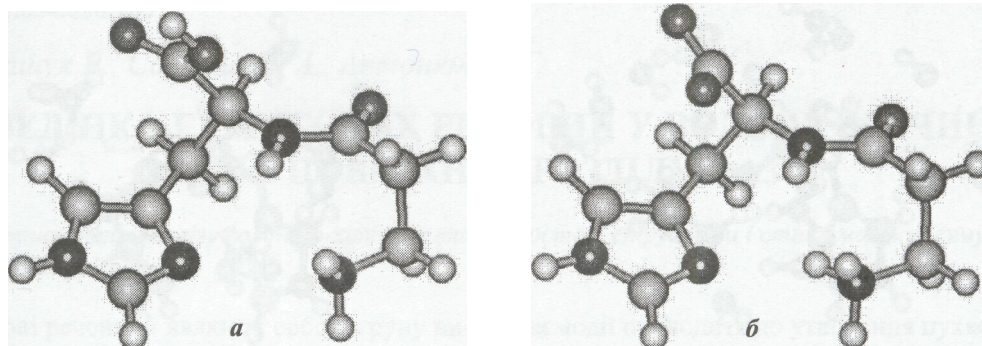


Рис. 3. Просторова будова молекули карнозину:
а - молекулярна форма, б - цвіттер-іонна форма

метричні параметри даних структур використовувалися для побудови всіх інших об'єктів, просторова будова яких також оптимізувалася. Подальші розрахунки було зроблено для молекули карнозину з гідратною оболонкою (21 молекула води), для системи гідратований карнозин - кремнезем, для адсорбційного комплексу на поверхні кремнезему. У перерахованих системах молекули карнозину, що входили до їх складу, розглядалися як у молекулярній, так і в іонній формах. Крім того, виконано оптимізацію просторової будови ізолизованого β -кластера та β -кластера, що входить до складу адсорбційних комплексів. Для оцінки ефекту гідратації ентальпії утворення гідратної оболонки розглядалася для системи, що складається з 21 молекули води, які розміщені та орієнтовані так, як і в комплексі карнозин - гідратна оболонка. Результати розрахунку ентальпій утворення подано у табл. 2.

З табл. 2 видно, що в той час як у газовій фазі більш стабільною є молекулярна форма карнозину, гідратація сприяє стабілізації цвіттер-іонної форми, а тепловий ефект реакції гідратації

становить $-84,8$ та $-134,9$ ккал/моль для молекулярної та іонної форм відповідно. Значних змін у конформаціях обох сольватованих форм карнозину, порівняно з вихідними структурами, не виявлено (див. рис. 4).

Порівняння теплових ефектів реакцій утворення гідратованих комплексів карнозину з поверхнею кремнезему показало, що іонна форма на 50 ккал/моль стабільніша за молекулярну. Додаткову стабілізацію зумовлено утворенням більшої кількості водневих зв'язків у системі з іонною формою молекули карнозину. Значних

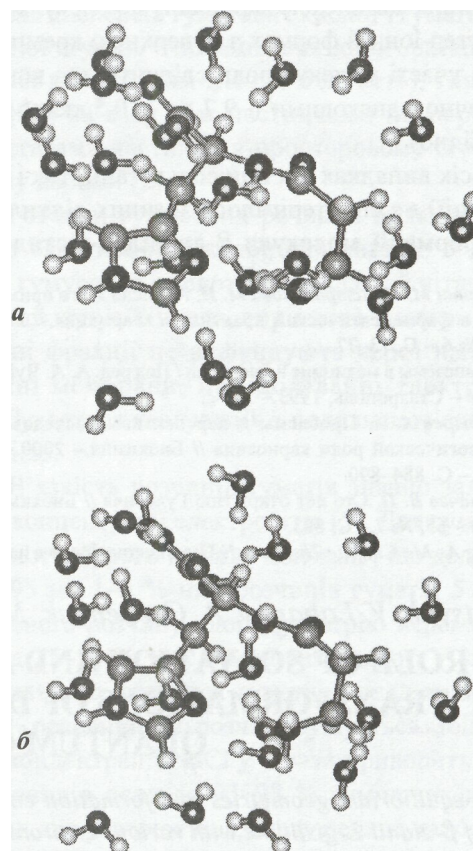


Рис. 4. Гідратована молекула карнозину:
а - молекулярна форма, б - цвіттер-іонна форма

Таблиця 2. Розраховані ентальпії утворення досліджених структур

Об'єкт	Ентальпія утворення, ккал/моль	
	Молекулярна форма	Іонна форма
Карнозин	-104,39	-59,42
Карнозин + гідратна оболонка	-1311,54	-1316,67
Карнозин + гідратна оболонка + поверхня кремнезему	-4813,22	-4816,27
Карнозин + поверхня кремнезему	-3570,94	-3526,70
Поверхня кремнезему	-3456,83	
Гідратна оболонка	-1122,34	

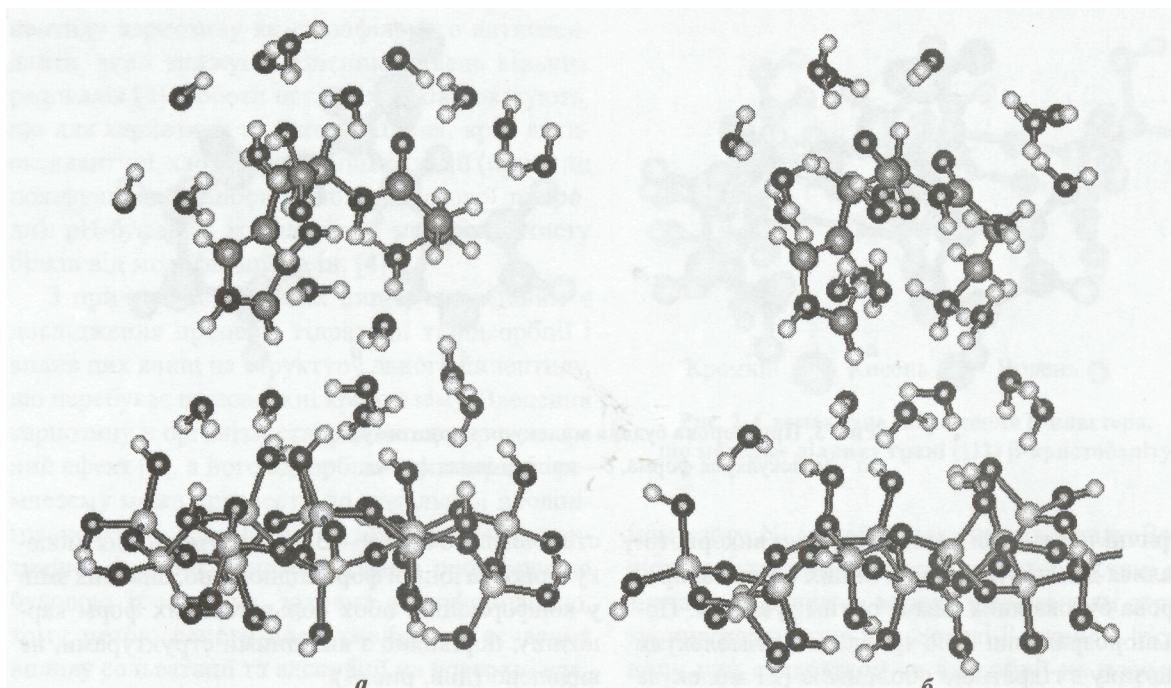


Рис. 5. Комплекс гідратованої молекули карнозину з моделлю поверхні кремнезему:

а - молекулярна форма, б - іонна форма

змін у конформаціях дипептиду в утворених комплексах не виявлено (рис. 5).

Порівняння ентальпій реакцій утворення адсорбційних комплексів карнозину в молекулярній та цвіттер-іонній формах з поверхнею кремнезему без участі молекул води свідчить, що вони є практично однаковими (-9,7 та -10,5 ккал/моль відповідно).

У всіх випадках (як при сольватації, так і при адсорбції) не спостерігалось значних відхилень у конформації молекули β -аланіл-L-гістидину

порівняно з газозаочною рівноважною структурою. Таким чином, на підставі результатів квантово-хімічних розрахунків можна стверджувати про доцільність адсорбції цього дипептиду на поверхні кремнезему для надання йому цінних властивостей, згаданих вище (збереження конформації, що забезпечує пролонгацію фізіологічної дії). Аналіз результатів розрахунків свідчить про енергетичну перевагу сорбції дипептиду з розчину порівняно з процесом газозаочної адсорбції.

1. Люшин М. Т., Астраханова М. И. Аэросил и его применение в фармацевтической практике // Фармация.- 1968.- 17, № 6.- С. 73-77.
2. Кремнеземы в медицине и биологии / Под ред. А. А. Чуйко.— Киев - Ставрополь, 1993-259 с.
3. Болдырев А. А. Проблемы и перспективы исследования биологической роли карнозина // Биохимия.- 2000.- 65, № 7 - С. 884-890.
4. Скулачев В. П. Сто лет открытию Гулевича // Биохимия.- 2000.- 65, № 7.- С. 883.
5. Wang A., Ma Ch., Xie Zh., Shen F. Use of carnitine as a natural anti-senescence drug for human beings // Биохимия.- 2000.- 65, № 7- С. 1022-1024.
6. Беран Э. Х. Металлокомплексы карнозина // Биохимия.- 2000.- 65, № 7.- С. 928-937.
7. Роль электростатических взаимодействий в адсорбции на поверхности твердых оксидов / В. В. Лобанов, Ю. И. Горлов, А. А. Чуйко, В. М. Пинчук, Ю. С. Синекон, Ю. И. Якименко.- К.: Век+, 1999-240с.
8. Stewart J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods. I. Method // J. Comput. Chem.- 1989- 10, № 2- P. 209-220.

A. Datsyuk, V. Lobanov, A. Grebenyuk, M. Terets

ROLE OF SOLVATION AND ADSORPTION IN CONFORMATION TRANSFORMATIONS OF DIPEPTIDES ON SILICA SURFACE: QUANTUM CHEMICAL STUDY

The equilibrium geometries and formation enthalpies have been calculated for both molecular and ionic forms of β -alanil-L-gistidine with various environment within the frameworks of semiempirical SCF MO LCAO PM3 method. The processes of solvation and adsorption have been shown to produce no noticeable spatial changes in both molecular and ionic structures of carnitine. Adsorption of dipeptide from solution is more favorable thermodynamically than that from vapor phase.