

**Б.Ш. Ганиев<sup>1</sup>, У.М. Мардонов<sup>3</sup>, Ж.М. Ашуров<sup>2</sup>**<sup>1,3</sup>Бухарский государственный университет, Бухара, Узбекистан<sup>2</sup>Институт биоорганической химии им. О.С. Содикова, Академии Наук

Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

(E-mail: <sup>1</sup>b.ganiyev1990@gmail.com, <sup>3</sup>uktamardonov2020@gmail.com,<sup>2</sup>atom.uz@mail.ru)

## Изучение dft анализа различных форм глутамина

**Аннотация.** В данной работе приведены результаты DFT анализа и электронно-структурных и координационных свойств, граничные молекулярные орбитали и дескрипторы глобальной реактивности различных форм глутамина, с применением квантово-химического расчета. Для глутамина МЭП был рассчитан с помощью программы DFT/B3LYP базис 6-311G<sup>++</sup>(d,p) и построена поверхность молекулярного электростатического потенциала. С помощью квантово-химического расчета определены энергии для различных форм глутамина (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, циттер-ион, молекула, заряд, структура, квантово-химический расчеты, молекулярный электростатический потенциал.

DOI: <https://doi.org/10.32523/2616-6771-2023-142-1-29-35>

### 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  $\alpha$  – 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.

Ученные Ивановского государственного химико-технологического университета исследовали теплоты взаимодействия растворов  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  с растворами L-глутамина измеряли непосредственно калориметрическим методом при температуре 298,15 К и значениях ионной силы 0,5, 1,0 и 1,5 ( $\text{KNO}_3$ ). С помощью универсального программного обеспечения РРСУ экспериментальные данные подвергались строгой математической обработке с учетом нескольких параллельных процессов в системе. Теплоты образования комплексов  $\text{CuL}^+$  и  $\text{CuL}_2$  рассчитывали из калориметрических измерений. Стандартные теплоты комплексообразования  $\text{Cu}^{2+}$  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  $\text{Cu}^{2+}$  – L-глутамин [4]. В [5] исследовании ученые описали новый метод синтеза теанина с использованием L-глутамина-Zn(II) комплекс ( $\text{Zn}(\text{Gln})_2$ ) вместо глутамина в качестве донора, который успешно уменьшил боковую аутотранспептидацию 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 определено граничных энергий молекулярных орбиталей ( $E_{\text{LUMO}}$ ,  $E_{\text{HOMO}}$ ).

### Обсуждение результатов

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

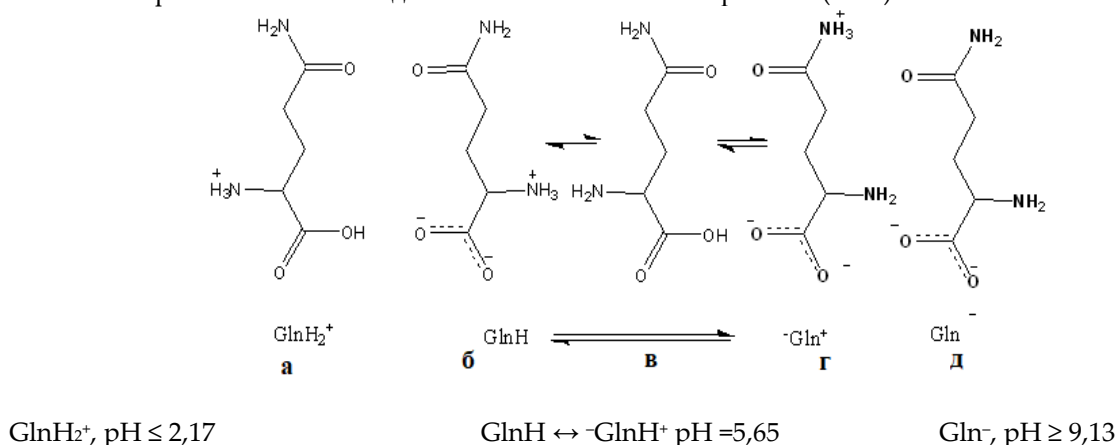


Рисунок 1. а – протонированная (катионная); б, г – цвиттер-ионная (бетаиновая); в- нейтральная; д – депротонированная (анионная) формы глутамина

Известно, что глютамин 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 ( $\chi$ ), химический потенциал ( $\mu$ ), общая твердость ( $\eta$ ), общая мягкость ( $S$ ),  $\sigma$ -абсолютная мягкость и индекс электрофильности ( $\omega$ ) 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  $E_{\text{НОМО}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$ , 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 ( $E_{\text{LUMO}}$ ,  $E_{\text{НОМО}}$ ) дескрипторов реактивности для глютамина приведены в таблице 1.

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

Глутамин	$E_{\text{(НОМО)}}$ эВ	$E_{\text{(LUMO)}}$ эВ	$\Delta E$	$\chi$	$\eta$	$\sigma$	Pi	S	$\omega$	$\Delta N_{\text{max}}$
GlnH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	-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 <sup>-</sup>	-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<sup>++</sup>(d,p) и графически показаны на рис. 2 а-в, 4.

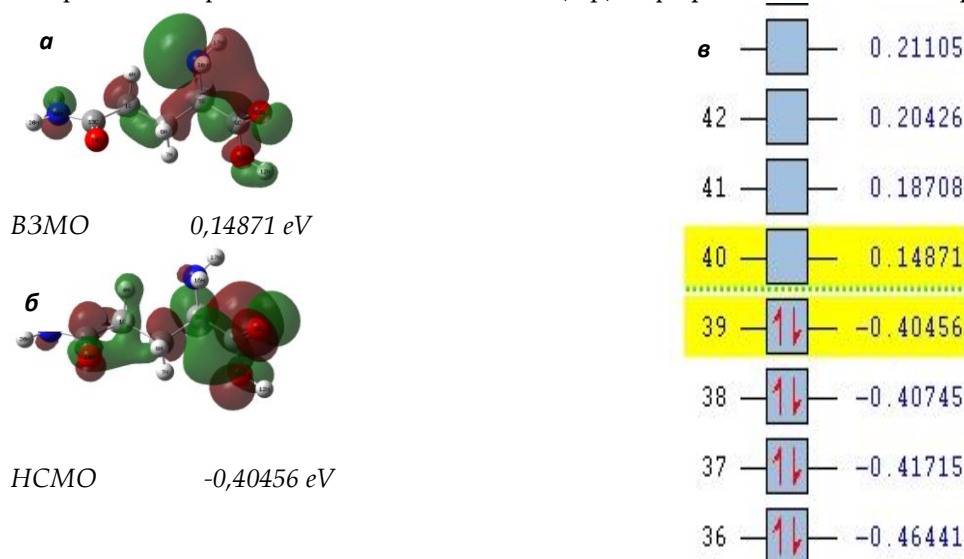


Рисунок 2. Распределения электронных плотности глутамина а) по ВЗМО, б) по НСМО и в) энергетическая диаграмма

Для глутамина МЭП (молекулярный электростатический потенциал) был рассчитан с помощью программы DFT/B3LYP базис 6-311G<sup>++</sup>(d,p) и построена поверхность МЭП на рис.5. Электронная плотность нанесена на структуру поверхность, с электростатическим потенциалом изображает размер плотность заряда и реактивные узлы молекулы [11,12].

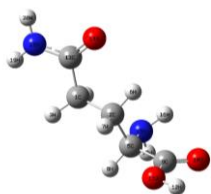


Рисунок 3. Структурна формула глутамина

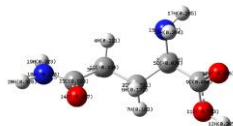


Рисунок 4. Распределение заряда по Маликену молекулы глутамина

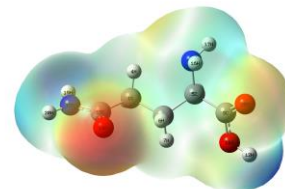


Рисунок 5. Молекулярный электростатический потенциал глутамина

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.

#### IV. 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  $\alpha$ -АКГ, способствующие образованию с ионами металлов комплексные соединения хелатного строения. Также, это доказано методом ИК- и ЭПР спектроскопии в комплексах ионами  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$ , 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  $\text{Cu}^{2+}$  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 glutamic 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 T.S.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](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. - Т. 74. - No. 6. - S. 575-584.

**Б.Ш. Ганиев<sup>1</sup>, У.М. Мардонов<sup>1</sup>, Ж.М. Ашуров<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Бухара мемлекеттік университети, Бухара, Ўзбекистан

<sup>2</sup>О.С. Садықов атындағы Биоорганикалық химия институты, Ўзбекистан Республикасы Ғылым Академиясы, Ташкент, Ўзбекистан

### Глутаминнің әртүрлі формаларын dft талдауды зерттеу

**Аннотация.** 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. Ganiyev<sup>1</sup>, U.M. Mardonov<sup>1</sup>, J.M. Ashurov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Bukhara State University, Bukhara, Uzbekistan

<sup>2</sup>Institute 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, Бухара, Узбекистан

**Мардонов У.М.** – к.х.н., доцент, Бухарский государственный университет, Бухара, Узбекистан

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

**Ganiyev B.Sh.** – basic doctoral student, Bukhara State University, Bukhara, Uzbekistan

**Mardonov U.M.** – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Bukhara State University, 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, Tashkent, Uzbekistan