

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Биологически активные соединения и биосовместимые
композитные материалы

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД ОБ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ ПОДГОТОВЛЕННОЙ
НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ (ДИССЕРТАЦИИ)

аспиранта 4 курса 401 группы
направления 03.06.01 «Физика и астрономия»
физического факультета

Кадрова Дмитрия Михайловича

Научный руководитель

Д-р. ф.-м. н., проф.

Глухова О.Е.

Саратов 2018

Актуальность темы

Одной из важнейших фундаментальных задач биофизики, медицины и молекулярной биологии является изучение структуры и свойств ДНК, в том числе - определение механизмов спонтанных мутаций. Согласно современным представлениям спонтанное возникновение мутаций является результатом таутомерии оснований нуклеиновых кислот (ОНК), что делает весьма актуальным исследование таутомерного состава и таутомерных превращений оснований нуклеиновых кислот в разных фазовых состояниях.

Применение методов оптической спектроскопии для определения таутомерного состава ОНК позволяет изучить структурно-динамические и таутомерные превращения молекул ОНК по их спектральным проявлениям, базируясь на использовании связи «структура-спектр», и предполагает описание биологических молекул как квантовых систем, сочетая теоретические квантово-механические методы исследования с экспериментальными методами. При этом наряду с традиционным использованием ИК спектров поглощения для исследования таутомерного состава в данной работе рассмотрены спектры комбинационного рассеяния (КР). Это позволило всесторонне исследовать взаимосвязь спектра и структуры, сопоставить выводы, полученные на основе анализа различных видов спектров, сделать их более обоснованными и достоверными.

Одним из достоинств является возможность исследования водных растворов, т.е. основания ДНК исследуются в естественной для них среде. Таким образом, привлечение теоретических и экспериментальных методов оптической спектроскопии для определения таутомерного состава и таутомерных превращений ОНК, как и само изучение таутомерии ОНК, является весьма актуальным.

Целью работы является исследование закономерностей оптических спектров ряда биологически активных соединений и атомной структуры биосовместимых композитных материалов на основе углеродных нанотрубок.

В рамках работы решались следующие **задачи**:

1. Исследовать структуры и стабильности конформеров изолированных аминокислот – глицина (Gly), аланина (Ala) и лейцина (Leu), а также их цвиттер-ионных форм.

2. Провести анализ колебательного спектра конформеров изолированного глицина в ангармоническом приближении.

3. Теоретически исследовать гидрофобность и гидрофильность урацила и его димеров.

4. Построить модель альбумина в программном пакете Qvazar, Mizar, которые могут быть использованы для изучения и оптимизации характеристик наноструктурированных материалов.

5. Исследовать электропроводимость биосовместимых композитных материалов из УНТ и альбумина методом неравновесных функций Грина.

Научная новизна работы:

1. Исследована электропроводимость биосовместимых композитных материалов из УНТ и альбумина методом неравновесных функций Грина

2. Проведен расчет и дана интерпретация вибронных спектров поглощения и флуоресценции первых $n\pi^*$ электронных переходов пиридина и пиримидина

3. Проведено теоретическое исследование гидрофобности и гидрофильности урацила и его димеров.

4. Определено влияние гидрофобного радикала на структуру и колебательные спектры цвиттер-ионных форм глицина и аланина в конденсированных состояниях.

5. Посчитаны ИК и КР спектры глицина, аланина и лейцина в изолированном состоянии и цвиттер-ионной форме, проведен анализ колебательного спектра конформеров изолированных аминокислот в ангармоническом приближении.

Практическая значимость результатов

1. Показано, что увеличение числа молекул воды в комплексе с аминокислотой от 1 до 4 молекул воды приводит к значениям геометрических параметров, мало отличающихся от параметров, полученных при расчете цвиттер-ионной формы аминокислоты, за исключением длин связей и валентных углов группы.

2. Из анализа вычисленных колебательных спектров и их сравнения с экспериментом наблюдается хорошее частотное согласие с данными, полученными экспериментальным путем, при этом происходит сдвиг частот колебаний при расчете молекулы с водой (до 100 см^{-1}).

3. Показано, что результаты расчёта комплекса 1:1 позволяют описать только гидрофильные свойства. Для определения гидрофобных свойств необходимо учитывать влияние среды, что возможно сделать методом молекулярного моделирования комплексов аминокислот с несколькими молекулами воды ($n=8$).

4. Обоснована целесообразность использования методов оптической спектроскопии для изучения состава аминокислот.

5. Исследована электропроводимость биосовместимых композитных материалов из УНТ и альбумина.

Основные результаты и положения, выносимые на защиту

1. Для конформеров Gly, Ala и Leu выяснено, что в изолированном состоянии могут одновременно существовать все три конформера.

2. Геометрические параметры общего для Gly, Ala и Leu фрагмента незначительно отличаются для одинаковых конформерных структур в случае изолированных молекул. В водном растворе для цвиттер-ионных форм наблюдается значительное изменение взаимного

расположения фрагментов CO^- и N^+H_3 как относительно друг друга, так и относительно метильных групп.

3. Проведя теоретическое исследование гидрофобности и гидрофильности молекулы урацила и его димеров, было выяснено, что молекулы воды с увеличением их числа располагаются, главным образом, только с одной стороны плоскости пиримидинового кольца Ura, что и приводит к образованию стэкинга.

4. Исследована геометрия системы, состоящей из фрагмента альбумина и ОУНТ после оптимизации геометрии с использованием периодических граничных условий. Выявлено притяжение альбумина к ОУНТ вследствие взаимодействия.

Апробация работы

Результаты работы докладывались и обсуждались на следующих международных конференциях: Результаты работы доложены в институте геохимии и аналитической химии им. В.И.Вернадского - 7-я Всероссийская конференция «Молекулярное моделирование». Часть результатов представлена на 22-й Всероссийской научной конференции студентов-физиков и молодых ученых в г. Ростов-на-Дону, а также на международном молодежном научном форуме «ЛОМОНОСОВ». Неоднократно принимал участие в симпозиуме по оптике и биофизике для молодых ученых и студентов по оптике, лазерной физике и биофотонике (Saratov Fall Meeting). Интерпретация колебательных спектров аминокислот представлена на пятой международной конференции кафедры иностранных языков СГУ им. Н.Г. Чернышевского.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе - 2 статьи в зарубежном журнале, 5 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, тезисы докладов на международных конференциях.

Личный вклад автора

Все представленные в работе результаты и выводы обсуждены с соавторами по публикациям, теоретические исследования проведены в составе научной группы при непосредственном участии автора. Достоверность результатов исследования подтверждена совпадением выводов, полученных при анализе различных видов спектров и использовании различных методов расчета, а также соответствием результатов расчетов экспериментальным данным других авторов.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка литературы. Во **введении** обоснована актуальность выбранной темы, ее новизна и практическая значимость, определена цель работы, представлены основные результаты, полученные в ходе работы и основные положения, выносимые на защиту. **Первая глава** посвящена обзору математических моделей исследования аминокислот и биомикромолекулярных систем.

Во **второй главе** вводятся понятия колебательных спектров конденсированных состояний (как в водном растворе, так и твёрдой фазе) аминокислот. *В первом разделе* Выполнен расчёт и анализ структуры конформеров глицина, аланина и лейцина в изолированном состоянии и их цвиттер-ионных форм в водном растворе методом DFT. Показано, что для глицина и аланина наиболее стабильным является конформер I, а для лейцина – конформер III.

Молекулярные диаграммы рассматриваемых соединений с обозначением и нумерацией атомов приведены на рис. 1. Расположения атомов в конформерах II, III и цвиттер-ионных формах Ala и Leu аналогичны расположениям атомов в соответствующих конформерах Gly.

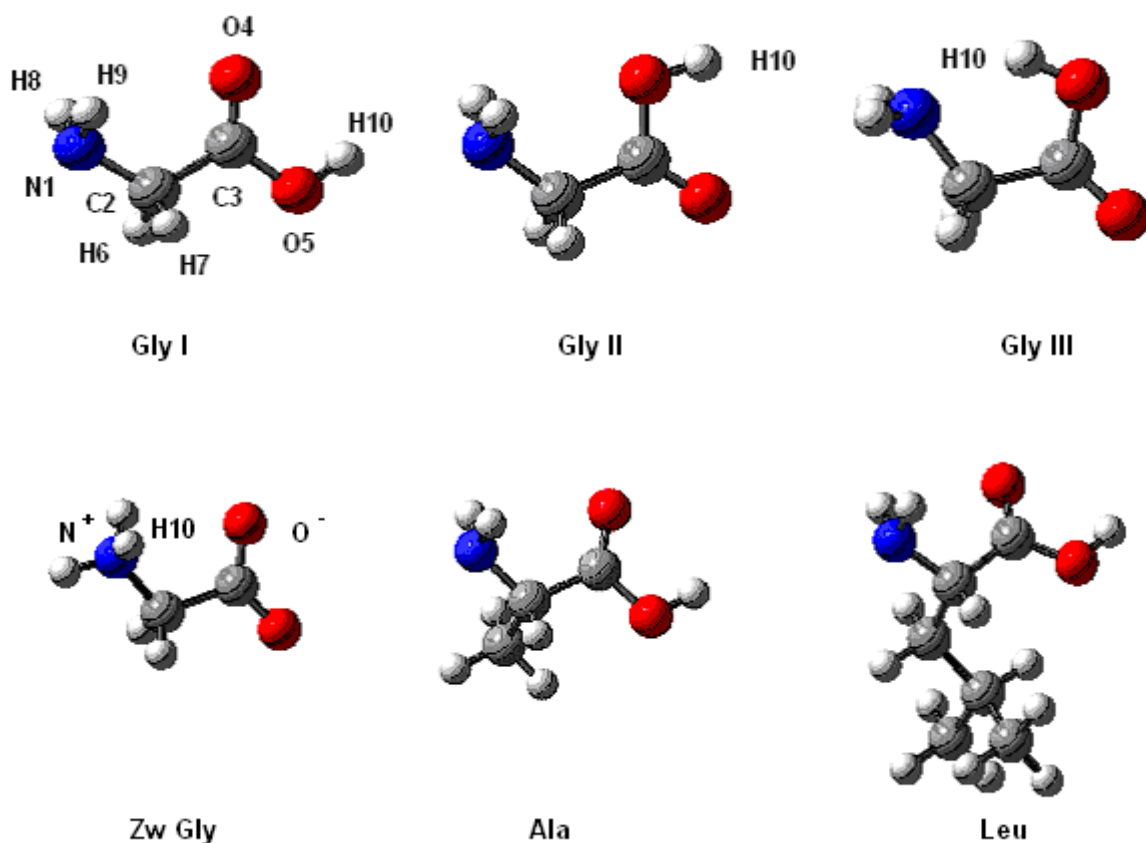


Рис.1. Молекулярные диаграммы конформеров и цвиттер-ионных форм Gly, Ala и Leu

Сравнение структурных параметров цвиттер-ионов показывает, что в водном растворе происходит поворот фрагмента CO^- относительно группы N^+H_3 , причём угол поворота увеличивается в ряду Zw Gly, Zw Ala и Zw Leu.

Во втором разделе проведён расчёт и анализ колебательных спектров конформеров глицина в ангармоническом приближении. Выполнена полная интерпретация ИК спектра изолированного глицина. Теоретический анализ колебательных спектров Gly ранее был выполнен с использованием как полуэмпирических, так и неэмпирических квантово-химических методов, но в рамках гармонического приближения.

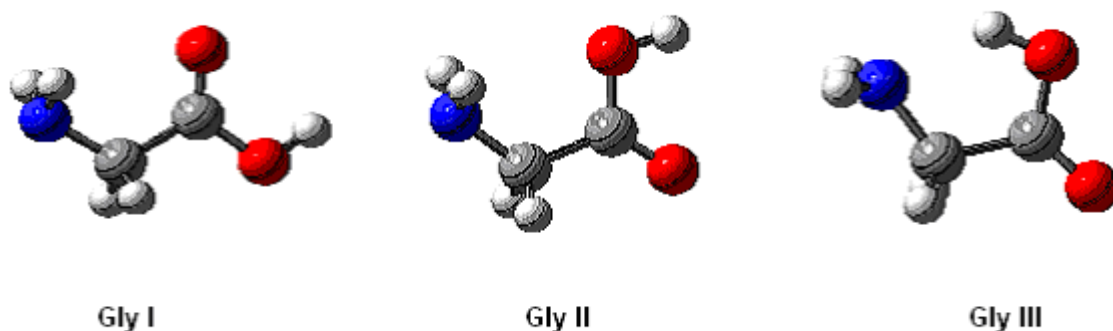


Рис. 2. Молекулярные диаграммы конформеров Gly

Расчёт в ангармоническом приближении позволил выполнить однозначную интерпретацию экспериментальных полос поглощения в области валентных ($3600\text{—}2800\text{ см}^{-1}$) колебаний связей OH, NH и CH для всех трёх конформеров Gly.

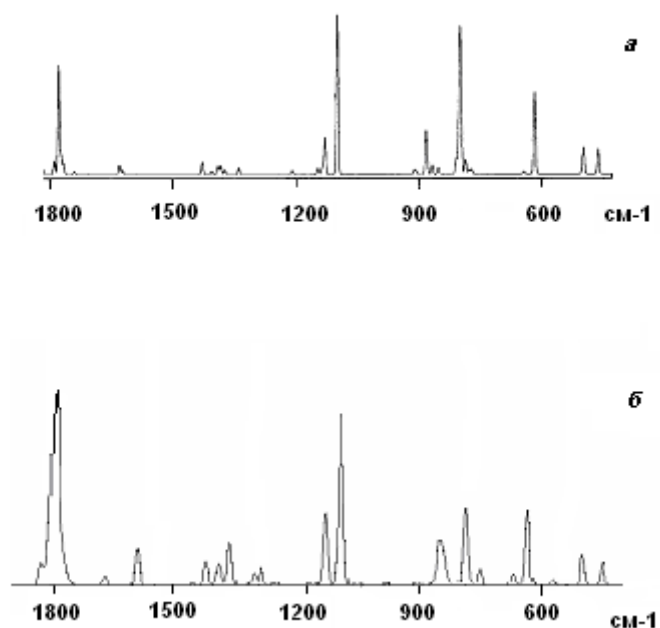


Рис. 3. а) Экспериментальный спектр поглощения изолированного Gly; б) Суммарный вычисленный ИК спектр конформеров Gly.

Предложенное теоретическое отнесение экспериментального спектра изолированного Gly как суперпозиции спектров конформеров Gly I, Gly II, Gly III совпадает с отнесением, полученного экспериментальным путем.

В третьем разделе проведено исследование гидрофобности и гидрофильности урацила (Ura) и его димеров. Рассмотрено влияние гидрофильных и гидрофобных свойств простейшего основания нуклеиновых кислот на его растворимость и структуру в водном растворе. Для этого были рассчитаны комплексы Ura с молекулами воды (от 1 до 14). Были вычислены геометрические параметры водородного мостика Ura и частотные изменения валентных колебаний связей, принимающих непосредственное участие в образовании ВС.

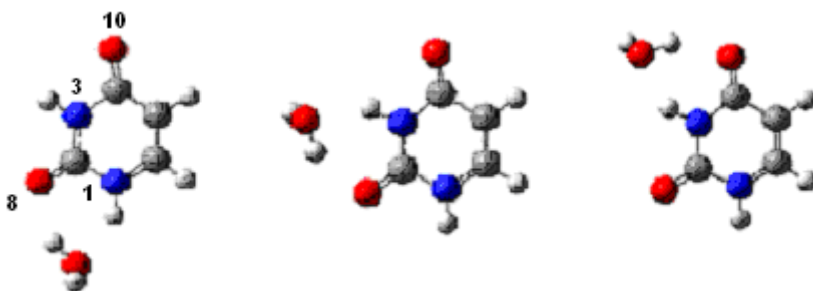


Рис. 4. Молекулярные диаграммы комплексов Ura с одной молекулой воды

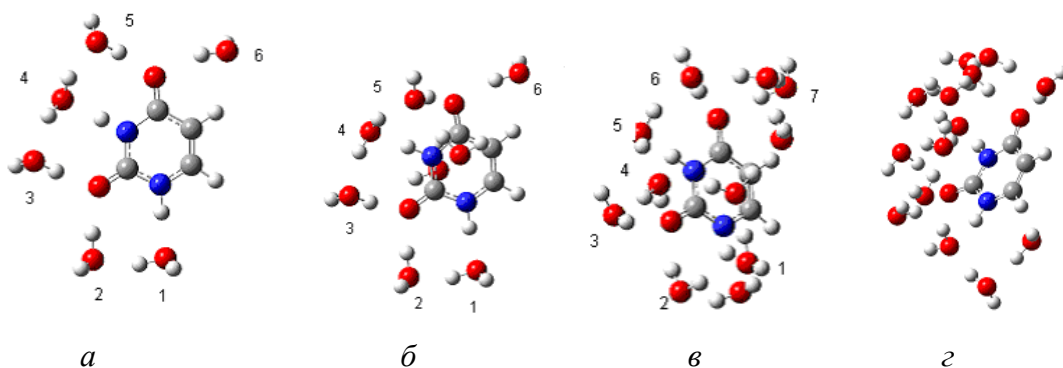


Рис. 5. Молекулярные диаграммы комплексов Ura с 6, 8, 11 и 14 молекулами воды

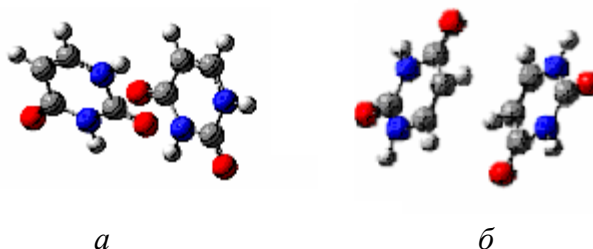


Рис. 6. Два типа стэкинга димеров Ura: а) St-I, б) St-II

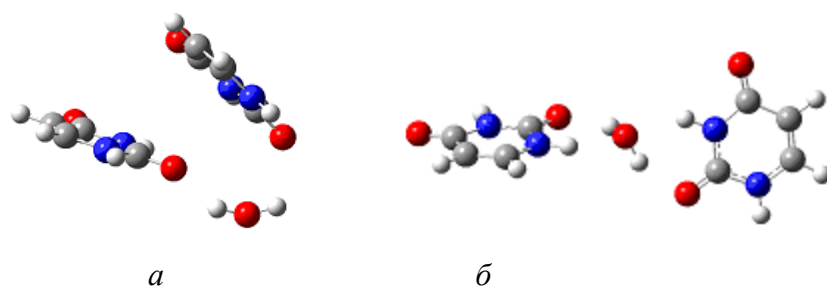


Рис. 7. Молекулярная диаграмма взаимодействия St-I с молекулой воды

Показано, что для ВС $O_w \dots HN_1$ и $O_w \dots HN_3$ возможен отрыв атома водорода, что может привести к таутомерному превращению Ura. Полученные результаты расчета структуры димеров Ura, образованных с помощью ВС, в изолированном состоянии и водном растворе, энергии, дипольных моментов и параметров водородного мостика позволили объяснить слабую растворимость Ura в воде при комнатной температуре. Показано, что молекулы воды с увеличением их числа располагаются, главным образом, только с одной стороны плоскости пиримидинового кольца Ura, что и приводит к образованию стэкинга. Их двух возможных вариантов образования стэкинга, наиболее выгодна группировка, когда дипольный момент образовавшегося димера равен нулю (антипараллельный стэкинг).

В четвертом разделе приведены результаты расчёта и интерпретации колебательных спектров двух конформеров цистеина (Cys) в изолированном состоянии; проведено сравнение и определены характерные спектральные особенности каждого конформера.

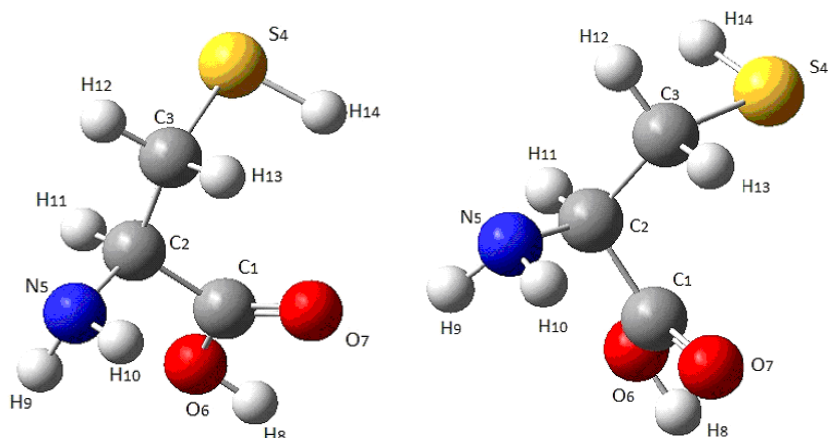


Рис. 8. Молекулярные диаграммы конформеров цистеина с обозначением и нумерацией атомов

В пятом разделе приведены результаты расчёта нормальных колебаний метионина и N-формилметионина, где для сравнения приведены экспериментальные значения частот и относительных интенсивностей.

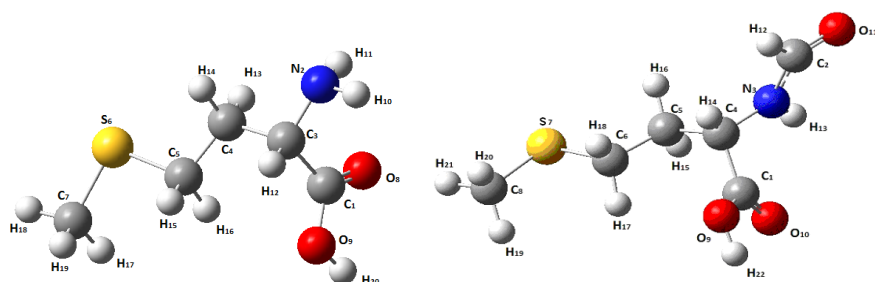


Рис. 9. Молекулярная структура метионина и N-формилметионина

Третья глава посвящена исследованию биосовместимых композитных материалов из УНТ и альбумина. Для проведения теоретического исследования использовалось многофункциональное программное средство для молекулярного моделирования Kvarzar.

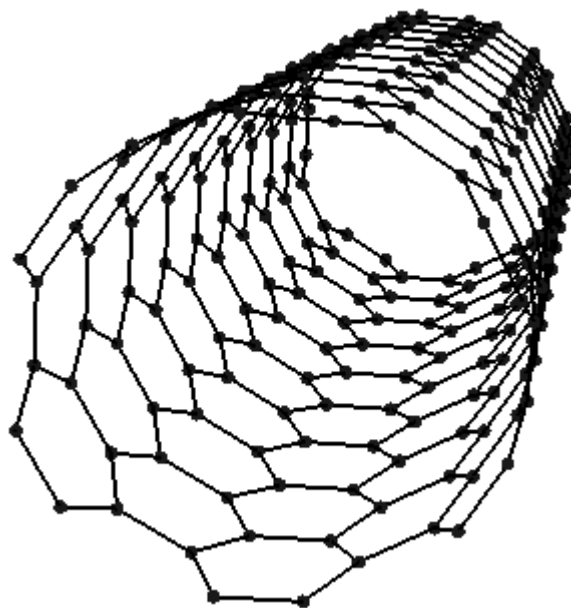


Рис.10. Углеродная однослойная нанотрубка с хиральностью (12, 12).

Построена однослойная углеродная нанотрубка, которая была окружена молекулой альбумина.

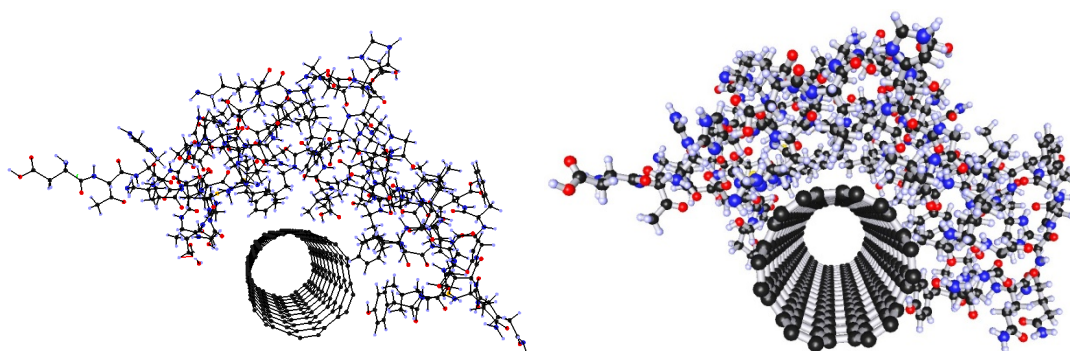


Рис.11. Молекулярная структура молекулы альбумина и УНТ.

Расчет проводился методом DFTB+ (в приближении сильной связи), что позволило оптимизировать структуру нанотрубки и молекулы альбумина.

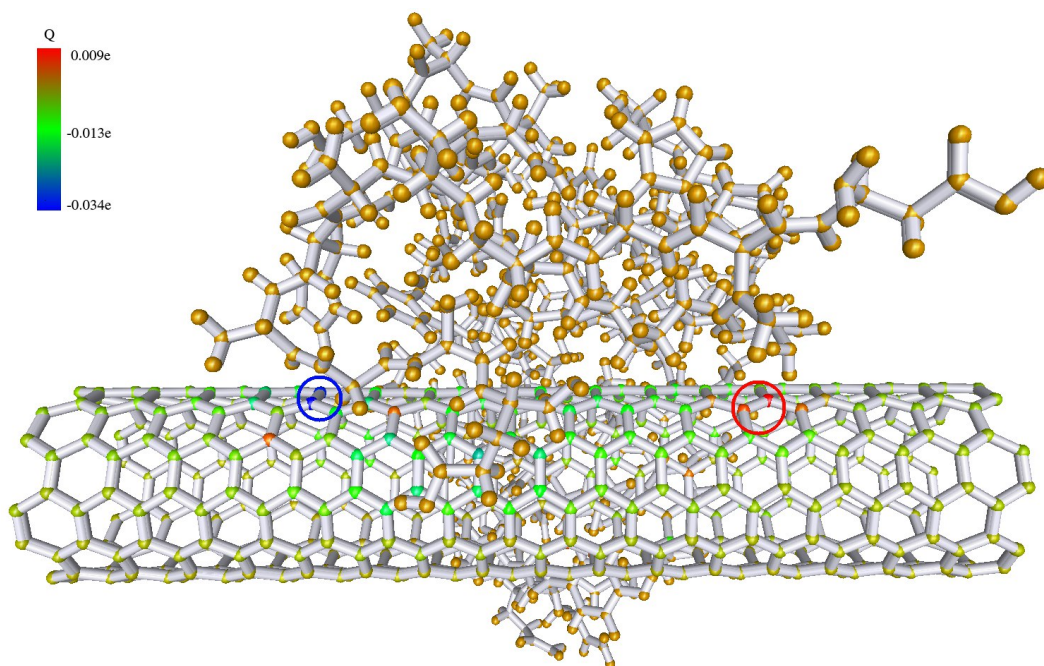


Рис.12. Распределение электронной плотности на УНТ.

Следует отметить, что заряд углеродной трубки стал на 1,7588 меньше, что свидетельствует о передаче этого заряда атому кислорода альбумина.

Основные результаты работы

1. Замечено, что при образовании комплексов цвиттер-ионных форм аминокислот с участием молекулы воды, расположенной между биполярными группами, происходит очень сильное смешение форм колебаний цвиттер-иона и деформационных колебаний воды, приводящее к повышению частот в области $1500\text{--}1700\text{ см}^{-1}$ на $100\text{--}200\text{ см}^{-1}$;

2. Геометрические параметры общих для Gly, Ala и Leu фрагменты незначительно отличаются для одинаковых конформерных структур в случае изолированных молекул. Напротив, в водном растворе для цвиттер-ионных форм наблюдается значительное изменение взаимного расположения фрагментов оснований как относительно друг друга, так и относительно основных групп.

3. Выполненные расчёты колебательных спектров изолированных конформеров аминокислот показал, что каждый конформер имеет

характерные полосы поглощения и линий КР, позволяющие однозначно выполнять их идентификацию и определять присутствие в смеси;

4. Теоретический анализ колебательных спектров ранее был выполнен с использованием как полуэмпирических, так и неэмпирических квантово-химических методов, но в рамках гармонического приближения. В работе удалось применить результаты квантово-химического расчёта колебательных спектров различных конформеров, полученных в ангармоническом приближении.

5. Разработаны методы по установлению влияния гидрофобного радикала на способность аминокислот к образованию водородных связей.

6. Проведены теоретические исследования структуры биосовместимых нанокompозитов, созданных при воздействии лазерного излучения на водную дисперсию альбумина с углеродными нанотрубками.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Тен Г.Н., Кадров Д.М., Березин В.И. Стабильность и структура конформеров глицина, аланина и лейцина в изолированном состоянии и цвиттер-ионной форме. // Вопросы прикладной физики. 2010, вып. 17, с. 42-44. ISSN 0868-6238

2. Тен Г.Н., Кадров Д.М., Березин В.И. Анализ колебательного спектра конформеров изолированного глицина в ангармоническом приближении. // Вопросы прикладной физики. 2010, вып. 17, с. 44-48. ISSN 0868-6238

3. Кадров Д.М., Алексеев И.Г., Тен Г.Н. Расчёт и интерпретация колебательного спектра изолированного метионина. // Вопросы прикладной физики. 2011, вып. 18, с. 48-51. ISSN 0868-6238

4. Кадров Д.М., Алексеев И.Г., Тен Г.Н. Расчёт и интерпретация колебательного спектра изолированного N-формилметионина. // Вопросы прикладной физики. 2012, вып. 19, с. 49-53. ISSN 0868-6238

5. T.G. Burova, V.V. Ermolenkov, G.N. Ten, D.M. Kadrov, M.N. Nurlygaianova, V.I. Baranov, I.K. Lednev. Ionic and Tautomeric Composition of Cytosine in Aqueous Solution: Resonance and Non-Resonance Raman Spectroscopy Study. // J. Phys. Chem. A, 2013, 117 (48), 12734-12748.
6. Г.Н. Тен, Д.М. Кадров, В.И. Баранов. Влияние гидрофобного радикала на структуру и колебательные спектры цвиттер-ионных форм глицина и аланина в конденсированных состояниях. // Журнал прикладной спектроскопии. 2014, № 2. с.178-186.
7. Г.Н. Тен, Д.М. Кадров, В.И. Баранов Теоретическое исследование гидрофобности и гидрофильности урацила и его димеров. // Биофизика. 2014. т.59. вып. 4. с. 656-665.
8. Тен Г.Н., Кадров Д.М., Березин М.К., Баранов В.И. Расчёт и интерпретация вибронных спектров поглощения и флуоресценции первых пр* электронных переходов пиридина и пиримидина. // Оптика и спектроскопия. 2014. № 5. С.734-742.
9. Тен Г.Н., Кадров Д.М., Баранов В.И. Модельные потенциалы межмолекулярного взаимодействия пиридина, скатола и пиррола с водой. // Известия СГУ. Физика, 2014, №1. С. 5-11.
10. Ермоленков В.В., Леднев И.К., Тен Г.Н., Бурова Т.Г., Кадров Д.М., Нурлыгаянова М.Н., Баранов В.И. Исследование методами КР и РКР спектроскопии таутомерного состава цитозина в газовой фазе. // J. Phys. Chem. A (2013)
11. Кадров Д.М. Расчет структуры и колебательных спектров цвиттер-ионных форм L - и DL - цистеина. // Научный аспект. 2016. С.76-84.
12. Кадров Д.М. Влияние водородной связи на структуру и колебательный спектр цвиттер-ионной формы L - цистеина. // Евразийский научный журнал. 2016.
13. Кадров Д.М., Савостьянов Г.В., Шунаев В.В., Глухова О.Е. Исследование биосовместимых композитных материалов из УНТ и альбумина

методом неравновесных функций Грина. // Наноматериалы и нанотехнологии: проблемы и перспективы. 2017.