

水环境下氢氧根水分子团簇催化赖氨酸旋光异构及羟自由基致损伤的机理*

赵晓波¹, 佟华², 杨晓翠², 王佐成²

(1. 白城师范学院化学学院, 吉林 白城 137000;

2. 白城师范学院物理学院, 吉林 白城 137000)

摘要: 在 MP2/6-311++G(2df, pd)//B3LYP/6-31+G(d, p) 双理论水平, 研究了氢氧根水分子团簇催化 2 种稳定构象的赖氨酸分子旋光异构及羟自由基致其损伤的机理。反应通道研究发现: 赖氨酸旋光异构有 2 个通道 a 与 b, a 是氢氧根水分子团簇与 α -H 和氨基氮通过氢键作用形成底物, 氢氧根拔 α -H, 然后 α -C 再拔另一侧 2 个水分子簇的 H; b 是氢氧根水分子团簇与 α -H 和羰基氧通过氢键作用形成底物, 氢氧根拔 α -H, 而后 α -C 再拔另一侧 2 个水分子簇的 H。羟自由基拔氢致赖氨酸损伤可在 b 通道实现。势能面计算表明: 水液相环境下, 构象 1 (氨基羧基间为单氢键) 和构象 2 (氨基羧基间为双氢键) 旋光异构的优势通道均为 b, 决速步能垒分别是 49.94 和 60.41 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 羟自由基在 b 通道致构象 1 和 2 赖氨酸分子的损伤为低或无势垒放热反应。

关键词: 赖氨酸; 密度泛函理论; 过渡态; 微扰理论; 吉布斯自由能; 氢氧根; 羟自由基; 旋光异构; 损伤
中图分类号: O641 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-6579(2018)05-0088-10

Mechanism of optical isomerism of lysine catalyzed by hydroxide ion-water clusters and the damage induced by hydroxy radicals in water environment

ZHAO Xiaobo¹, TONG Hua², YANG Xiaocui², WANG Zuocheng²

(1. The College of Chemistry, Baicheng Normal College, Baicheng 137000, China;

2. The College of Physics, Baicheng Normal College, Baicheng 137000, China)

Abstract: The study investigated the mechanism of optical isomerism of two stable conformations of lysine catalyzed by hydroxide ion group-water clusters and the damage induced by hydroxy radicals in water environment of two conformations of valine molecules by using MP2/6-311++G(2df, pd)//B3LYP/6-31+G(d, p) dual-theory. The result of reaction channels showed that there are two channels a and b in the optical isomer reaction of lysine. In channel a, the substrate was formed by hydrogen bonds of hydroxide ion-water clusters with α -H and N of amino groups; hydroxide ion abstracted α -H, and then α -C abstracted the hydrogen of two water clusters at the other side. And in channel b, the substrate was formed by hydrogen bonds of hydroxide ion-water clusters with α -H and O of carbonyl groups; hydroxide ion abstracted α -H, and then α -C abstracted the hydrogen of two water clusters at the other side. Lysine can be damaged by hydroxy radicals abstracting hydrogen in channel b. The potential energy surface calculation showed that the dominant optical isomerism reaction channels are channel b both in conformation

* 收稿日期: 2018-01-12

基金项目: 吉林省科技发展计划自然科学基金(20160101308JC)

作者简介: 赵晓波(1972年生), 男; 研究方向: 物理化学; E-mail: zhaoxb0514@126.com

通信作者: 杨晓翠(1965年生), 女; 研究方向: 物理化学; E-mail: yxc0622@163.com

王佐成(1963年生), 男; 研究方向: 单分子反应机理; E-mail: wangzc188@163.com

1 (mono-hydrogen bond between amino- and carboxyl-group) and 2 (dual-hydrogen bond between amino- and carboxyl-group), and the energy barriers of rate-limiting steps are 49.94, 60.41 kJ/mol, relatively. So the damage by hydroxy radical of conformation 1 and conformation 2 in channel b was low or non-barrier exothermic reactions.

Key words: lysine; density functional theory; transition state; perturbation theory; Gibbs free energy; hydroxide ion; hydroxy radical; optical isomers; damage

赖氨酸 (lysine, Lys) 是生命体必须氨基酸, 根据旋光性的不同, 可分为左旋赖氨酸 (*S*-Lys) 和右旋赖氨酸 (*R*-Lys)。S-Lys 在生命体内是优构体, 具有改善免疫系统、促进吸收钙和降低甘油三酯的作用。R-Lys 是劣构体, 无活性, 主要用于生物化学研究。

由于 Lys 有重要作用, 人们对它进行了广泛的研究。文献 [1] 研究了水液相环境下的 S-Lys 分子构象。文献 [2] 研究了 S-Lys 分子与糖美拉德反应产物的理化特性及抗氧化活性。文献 [3-6] 研究了 Lys 分子在裸环境、水汽相和液相环境下的旋光异构及羟自由基致其损伤。研究发现, 裸反应优势通道决速步能垒为 250.00 kJ·mol⁻¹ 左右; 水分子簇的催化决速步能垒降为 150.00 kJ·mol⁻¹ 左右, 水溶剂效应使该能垒降至 115.00 kJ·mol⁻¹, 羟自由基致赖氨酸损伤发生在旋光异构的主反应通道, 损伤能垒是 134.12 kJ·mol⁻¹, 水液相环境下变为无势垒反应。说明了生命体内 Lys 可以缓慢地旋光异构, 羟自由基可致其快速地损伤。

富水的生命体有影响健康的氢氧根和羟自由基存在^[7], 氢氧根是否会对赖氨酸旋光异构产生影响, 羟自由基致赖氨酸损伤在其他反应通道是否会发生, 这些问题的讨论目前鲜见报道。有研究^[8]表明, 具有羧基与氨基间分子内单氢键和双氢键的氨基酸分子构象最稳定。基于此, 对水环境下 (水汽相和水液相) 具有氨基与羧基间为单氢键和双氢键的 2 种 Lys 分子的标题反应进行了研究。

1 研究与计算方法

采用自洽反应场 (SCRF) 理论的 smd 模型方法^[9], 在 B3LYP^[10]/6-31+G (d, p) 水平, 优化标题反应的驻点结构。通过对过渡态^[11]进行 IRC^[12]计算, 确认其可靠性。为计算出高水平的反应过程势能面, 在 MP2^[13]/6-311++G (2df, pd) 水平计算体系的单点能。利用 $G_{\text{total}} = E_{\text{sp}} + G_{\text{tc}}$ (E_{sp} 和 G_{tc} 分别为高水平的单点能和吉布斯自由能热校正) 计算总自由能, 绘制反应过程的势能面。

水液相环境下, S 型 Lys_1 与 2 个水分子簇通过氢键作用形成的氢键络合物, 记作 S-Lys_1 · 2H₂O (m) @ water [m 和 n 分别表示水分子簇在 Lys 分子的前面和后面与其络合), 其它体系表示法相似。计算均由 Gaussian09^[14] 程序完成。

2 结果与讨论

具有氨基与羧基间单氢键及双氢键的 Lys 分子手性对映体的几何构象, 见图 1。从图 1 可以看出, S-Lys 旋光异构, 就是 α -氢从纸面外迁移到纸面里。研究表明, 水环境下 S-Lys 旋光异构有两个通道 a 和 b 实现, a 是氢氧根水分子簇与 α -氢和氨基通过氢键作用形成底物, 氢氧根拔 α -氢; b 是氢氧根水分子簇与 α -氢和羰基氧通过氢键作用形成底物, 氢氧根拔 α -氢; 羟自由基致 S-Val 损伤, 除去以往研究^[5-7]的在 a 通道实现, 还可发生在 b 通道。水溶剂效应对这些反应有重要的影响, 下面分别进行讨论。

2.1 氢氧根水分子簇催化 Lys_1 旋光异构

2.1.1 氢氧根水分子簇催化 Lys_1 在 a 通道旋光异构 氢氧根水分子簇催化 Lys_1 在 a 通道的旋光异构, 反应历程见图 2, 反应势能面, 见图 3。对于非氢迁移过程第 1、2、5 和第 6 基元反应, 水溶剂的存在对驻点构象影响不大, 只给出气相的构象。

首先, 第 1 基元反应羧基异构, S-Lys_1 经过过渡态 a_S-TS1_1, 异构成中间体 a_S-INT1_1。从 S-Lys_1 到 a_S-TS1_1 过程, 二面角 11C-9O-8C-10O 和 6H-5N-1C-12H 分别从 179.58° 和 -22.59° 变为 -90.45° 和 -49.07°, 键长 8C-9O 从 0.134 0 nm 拉伸到 0.138 8 nm。二面角异构和一个化学键较小的拉伸需要的能量不高也不会很低, a_S-TS1_1 产生了 49.12 kJ·mol⁻¹ 的能垒。水溶剂环境下该能垒微降到 48.76 kJ·mol⁻¹, 水溶剂效应不明显。从 S-Lys_1 到 a_S-INT1_1, 羧基从反式平面结构变成顺式平面结构, 此时 a_S-INT1_1 与正面的氢氧根水分子簇形成氢键无空间位阻。接着, a_S-INT1_1 经 a_S-TS2_1, 异构

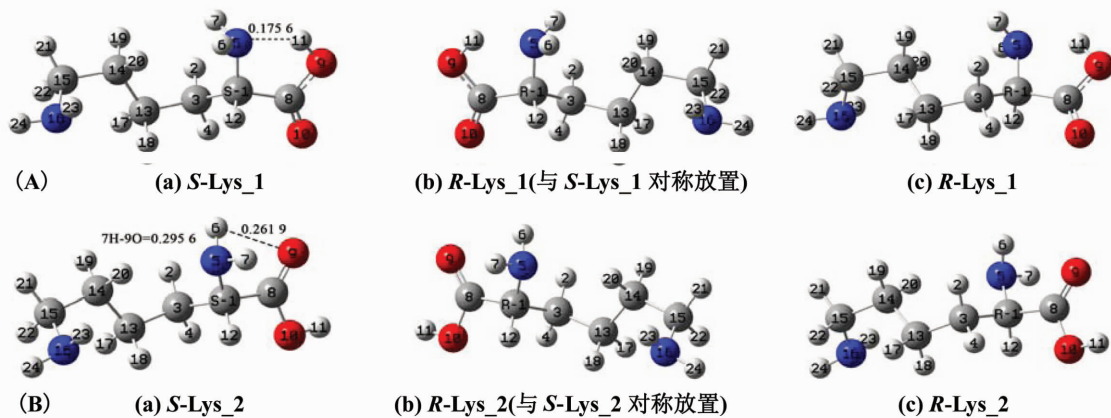


图 1 水液相环境下 S 型与 R 型赖氨酸分子的几何结构

Fig. 1 The geometries of S-type and R-type of lysine molecule in water liquid environment

成略稳定的中间体 $a_S - INT2_1$ 。此基元反应只是氨基的 6H 和 7H 左右翻转, 所需能垒较低, 只有 $12.34 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。水溶剂环境下该能垒升高到 $21.34 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 升高了 72.9%, 水溶剂效应对此基元反应起了明显的阻碍作用。原因是 $a_S - INT1_1$ 的偶极矩 3.746 7 大于 $a_S - TS2_1$ 的偶极矩 1.919 5 许多, 导致水溶剂环境下 $a_S - INT1_1$ 能量的降低大于 $a_S - TS2_1$ 能量的降低许多。

然后是第 3 基元反应, 氢氧根水分子簇在 α -氢 25H 与氨基氮 5N 的前面与 $S - INT2_1$ 通过氢键作用形成的络合物 $a_S - INT2_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]$, 经过渡态络合物 $a_TS3_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]$, 实现了 25H 从 α -碳向氢氧根 29O-27H 的迁移, 形成了产物络合物 $a_INT3_1 \cdot 2H_2O(m)$ 。此基元反应氢氧根抽取了 α -H 形成水分子, 水分子 28O-12H-26H 未参与反应, 但起了稳定氢氧根空间位置的作用。

$a_TS3_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]$ 七圆环结构的氢键键角 $1C - 25H - 29O$ 、 $29O - 26H - 28O$ 和 $28O - 12H - 5N$ 分别是 172.07° 、 161.03° 和 145.74° , 前两个接近平角, 氢键很强; 二面角 $1C - 25H - 29O - 26H$ 、 $29O - 26H - 28O - 12H$ 和 $26H - 28O - 12H - 5N$ 分别为 11.45° 、 0.72° 和 -21.92° , 七圆环结构基本共面, 因此 $a_TS3_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]$ 较稳定。又从 $a_S - INT2_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]$ 到 $a_TS3_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]$ 过程, 28O-26H 从 0.1084 nm 缩小到 0.0987 nm , 释放能量; 反应活性中心骨架二面角 $5N - 1C - 3C - 8C$ 从 124.16° 变为 133.47° , $1C - 5N$ 从 0.1478 nm 拉伸到 0.1480 nm , 骨架微小形变需要能量较小。 $1C - 25H$ 从 0.1113 nm 拉伸到 0.1387 nm 断裂, 所

需能量不会太高。因此, $a_TS3_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]$ 产生的能垒较低, 只有 $20.59 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。结构分析表明, $a_INT3_1 \cdot 2H_2O(m)$ 的水分子之间以及水分子和氨基之间存在较强的氢键, 水分子和 α -碳形成了弱氢键, a_INT3_1 的 $5N - 1C - 8C - 9O - 10O$ 形成了离域的大 π 键, 因此 $a_INT3_1 \cdot 2H_2O(m)$ 较稳定。但由于 α -碳是 sp^2 杂化, 非满配, 导致在势能面上 $a_INT3_1 \cdot 2H_2O(m)$ 是处于比 $a_S - INT2_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]$ 高的位置。

水溶剂效应使该基元反应能垒升高到 $78.13 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。能垒大幅提升的原因, 一是 $1C - 5N$ 从 0.1471 nm 拉伸到 0.1483 nm , 二是 $1C - 25H$ 从 0.1092 nm 拉伸到 0.1434 nm , 拉伸幅度相对于水汽环境的情况大幅增加; 三是 $a_S - INT2_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]@water$ 的偶极矩 21.374 8 大于 $a_TS3_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]@water$ 的偶极矩 6.857 6 许多, 在极性溶剂水中, $a_S - INT2_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]$ 体系能量的降低会显著大于 $a_TS3_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]$ 体系能量的降低。

接着的第 4 基元反应近似第 3 基元的逆反应, 2 个水分子簇在 a_INT3_1 的后面与 5N 和 1C 通过氢键作用形成的络合物 $a_INT3_1 \cdot 2H_2O(n)$, 经过渡态络合物 $a_TS4_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(n)]$, 形成了产物络合物 $a_R - INT4_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(n)]$, 实现了 α -碳从水分子 28O-26H-29H 抽取 26H 的过程。在此基元反应, 水分子 25O-24H-27H 没参与反应, 只是起了稳定水分子 28O-26H-29H 空间位置的作用, 为 α -碳 1C 抽取质子 26H 创造了条件。从 $a_INT3_1 \cdot 2H_2O(n)$ 到

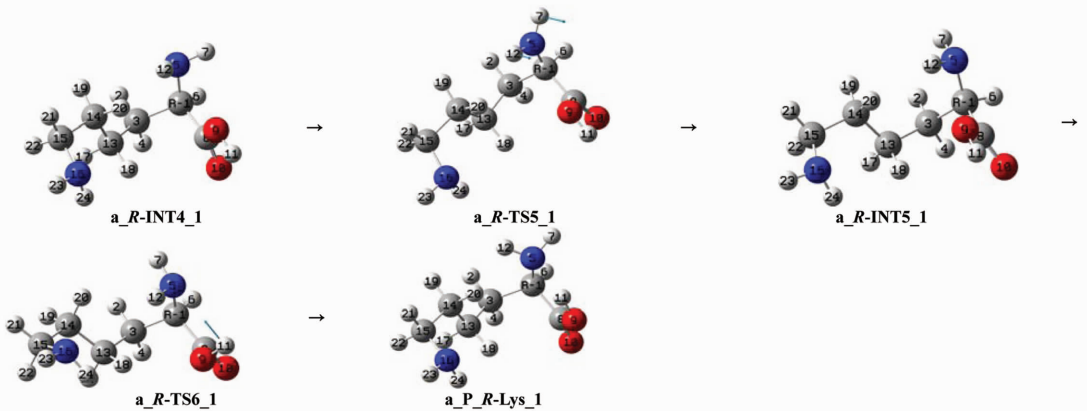
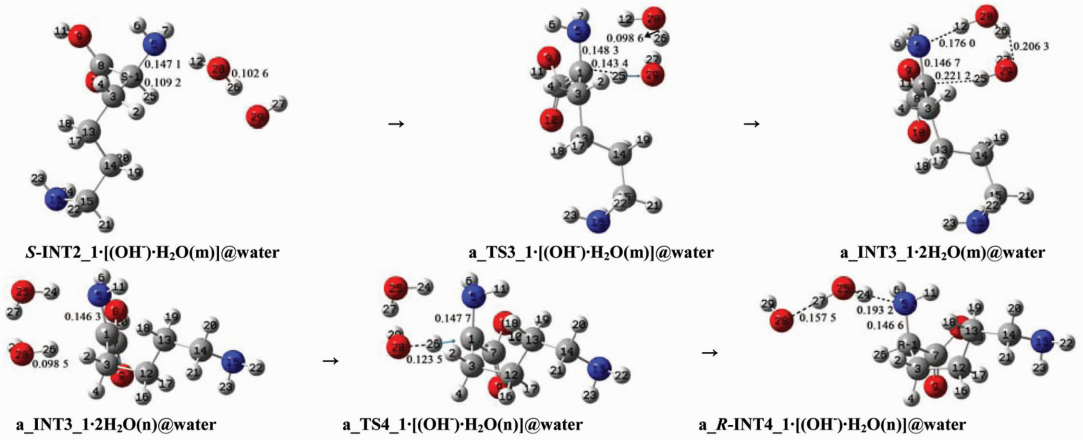
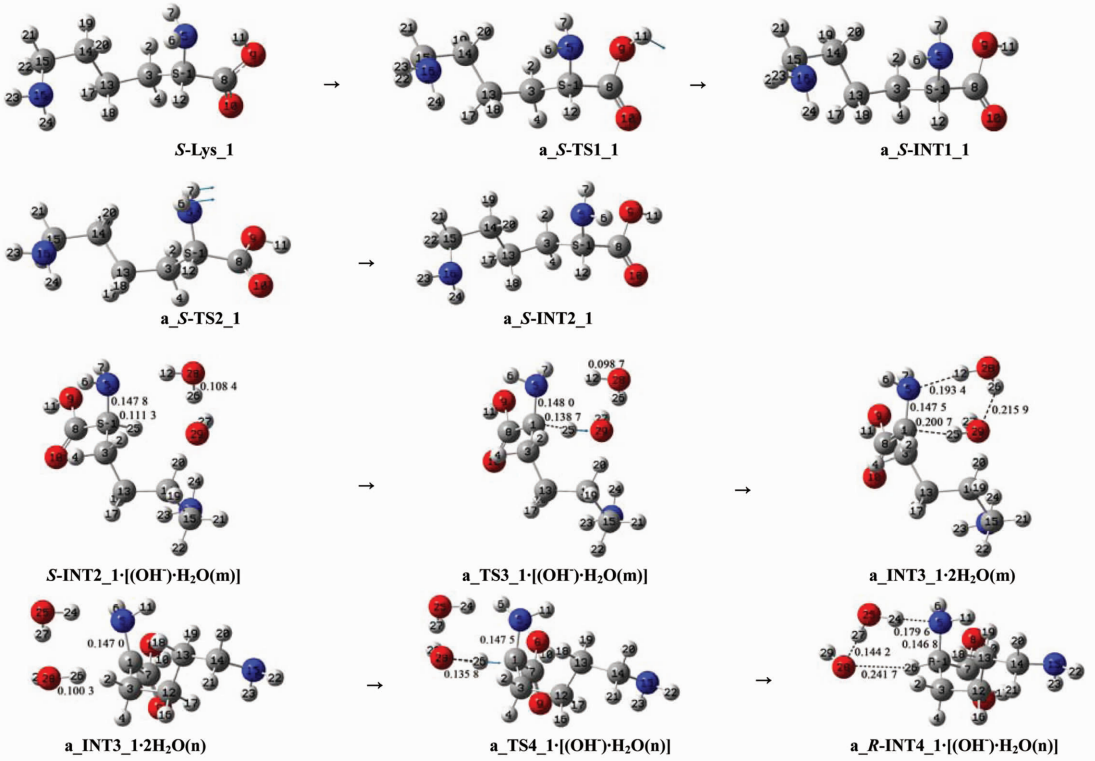


图 2 水环境下氢氧根离子水分子簇催化 Lys₁ 在 a 通道旋光异构

Fig. 2 Optical isomerism of hydroxide ions-water clusters catalyzed Lys₁ in channel a in water liquid environment

$a_TS4_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(n)]$ 过程, 280 – 26H 从 0.100 3 nm 增加到 0.135 8 nm, 拉伸幅度 0.035 5 nm 比第 3 基元的反应物到过渡态 1C – 25H 的拉伸幅度 0.027 4 nm 略有增加, 所需能量会有所升高。但从 $a_INT3_1 \cdot 2H_2O(n)$ 到 $a_TS4_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(n)]$ 过程, 二面角 5N – 1C – 3C – 7C 从 -161.87° 变为 -137.88° , α – 碳从 sp^2 杂化向 sp^3 杂化过渡, 体系又会释放能量, 因此, $a_TS4_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(n)]$ 产生的能垒是 $23.64 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 与 $a_TS3_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(n)]$ 产生的能垒相差不是多。结构分析表明, $a_R - INT4_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(n)]$ 具有 2 个分子间强氢键, α – 碳是 sp^3 杂化, 处于满配状态, 构象稳定。水溶剂化效应使该基元反应的能垒升高到 $29.77 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $a_R - INT4_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(n)]@water$ 相对于 $a_INT3_1 \cdot 2H_2O(n)@water$

的能量大幅降低, 原因相似于第 3 基元反应, 不再赘述。

经过第 3 和 4 基元反应, 完成了 α – 氢从纸面外向纸面里的净迁移, $S - INT2_1$ 实现了旋光异构, 亦即, $S - Lys_1$ 完成了旋光异构。

最后, $a_R - INT4_1$ 经 5、6 基元反应, 实现了氨基翻转和羟基旋转异构两个过程, 异构成产物 $a_R - Lys_1$ 。结构分析表明, $a_R - Lys_1$ 具有氨基和羧基间较强的分子内单键键, 构象更稳定^[8-9]。

2.1.2 氢氧根的水分子簇催化 Lys₁ 在 b 通道旋光异构 为节省篇幅, 仅对水液相环境下的反应机理进行讨论。水溶剂环境下氢氧根水分子簇催化 Lys₁ 在 b 通道旋光异构反应历程, 见图 4; 反应过程势能面, 见图 3。

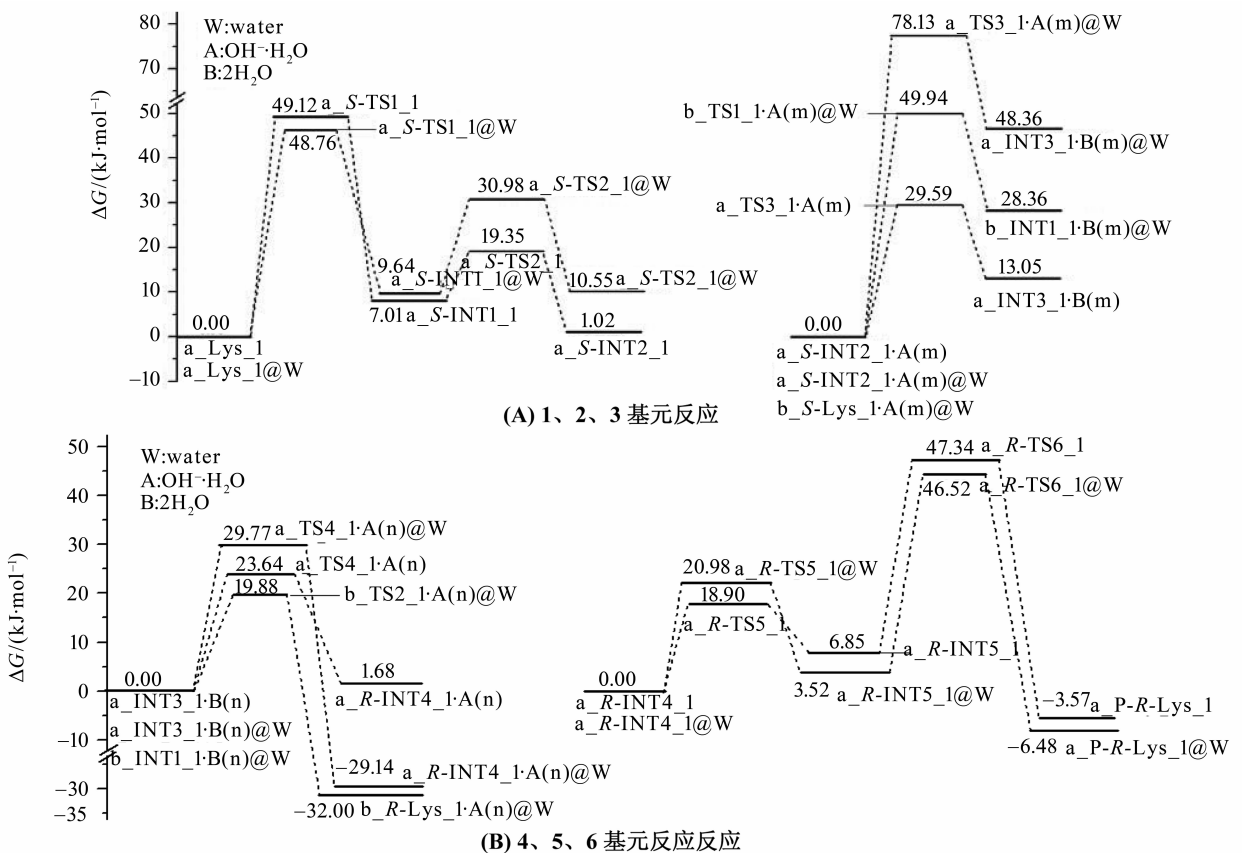


图 3 氢氧根离子水分子簇催化 Lys₁ 旋光异构反应过程的吉布斯自由能势能面

Fig. 3 Gibbs free energy surface of the process of optical isomerism reaction of Lys₁ catalyzed by hydroxide ions – water clusters

首先, 氢氧根的水分子簇在 $S - Lys_1$ 的前面与 α – 氢 25H 和羧基氧 10O 通过氢键作用形成的前驱络合物 $b_S - Lys_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]@water$,

经过渡态络合物 $b_TS1_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]@water$, 形成中间体产物络合物 $b_INT1_1 \cdot 2H_2O(m)@water$, 氢氧根从 α – 碳上抽取了 25H 形成

水分子。此基元反应相似于 a 通道的第 3 基元反应，水分子 28O - 24H - 27H 并没参与反应，只是起到了稳定氢氧根空间位置的作用。结构分析表明，过渡态 $b_TS1_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]@water$ 的八元环结构基本共面，3 条氢键较强，很稳定；从 $b_S-Lys_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]@water$ 到 $b_TS1_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]@water$ 过程，活性中心的骨架二面角 5N - 1C - 3C - 8C 从 122.11° 变为 132.52°，1C - 5N 键长从 0.1478 nm 微缩到 0.1477 nm，骨架形变较小， $b_TS1_1 \cdot$

$[(OH^-) \cdot H_2O(m)]@water$ 不会产生较高的能垒。但 1C - 25H 从 0.1097 nm 拉伸到了 0.1432 nm，需要一定的能量，因此， $b_TS1_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]@water$ 产生了 49.94 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 的能垒。结构分析表明， $b_INT1_1 \cdot 2H_2O(m)@water$ 具有水分子间、水分子与 b_INT1_1 间的强氢键，还具有水分子与 b_INT1_1 间的弱氢键，因此， $b_INT1_1 \cdot 2H_2O(m)@water$ 是较稳定的中间体络合物。

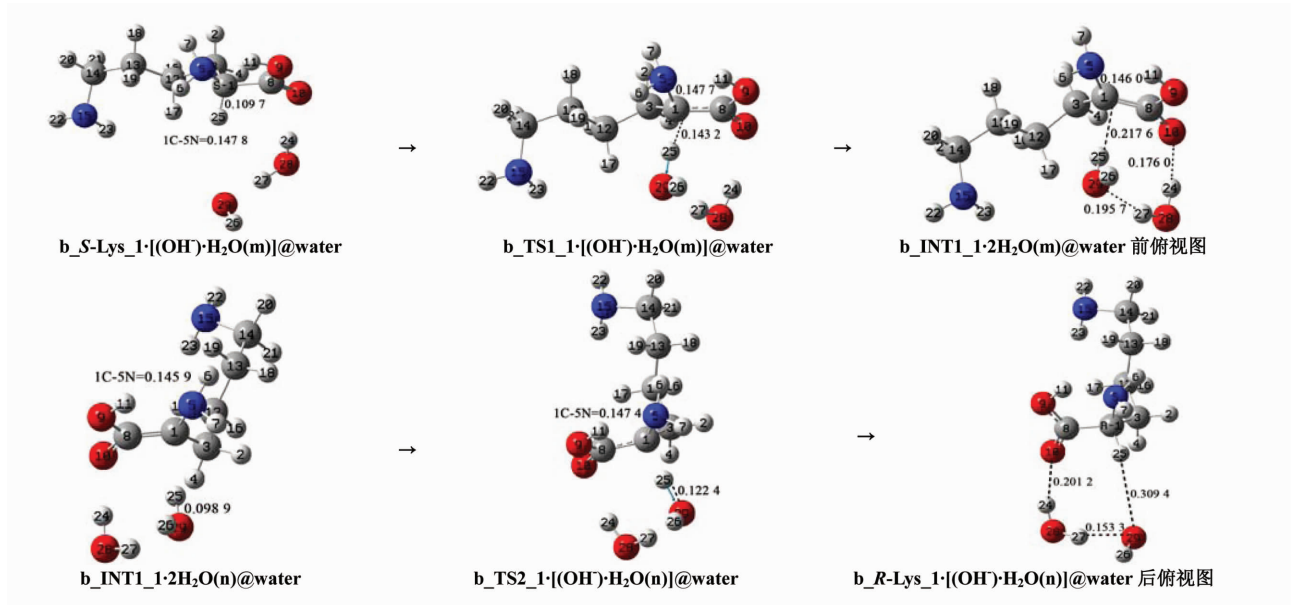


图 4 水液相环境下氢氧根离子水分子簇催化 Lys₁ 在 b 通道的旋光异构反应过程
 Fig. 4 The process of optical isomerism of hydroxide ions-water clusters catalyzed Lys₁ in channel b in water liquid environment

然后，2 个水分子簇在 b_INT1_1 的后面与 α -碳和羧基氧通过氢键作用，形成中间体反应物络合物 $b_INT1_1 \cdot 2H_2O(n)@water$ ，经过过渡态 $b_TS2_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(n)]@water$ ， $b_INT1_1 \cdot 2H_2O(n)@water$ 抽取了水分子 29O - 25H - 26H 上的 25H，形成产物 $b_R-Lys_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(n)]@water$ 。从 $b_INT1_1 \cdot 2H_2O(n)@water$ 到 $b_TS2_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(m)]@water$ 过程，1C - 5N 键长从 0.1459 nm 拉伸到 0.1474 nm，24O - 20H 键长从 0.0989 nm 拉伸到 0.1224 nm，拉伸幅度较小。又反应活性中心骨架二面角 5N - 1C - 3C - 8C 从 -169.65° 变为 -139.24°， α -碳从 sp^2 杂化向 sp^3 杂化（从空配状态向满配状态）过渡，是放热过程。因此， $b_TS2_1 \cdot [(OH^-) \cdot H_2O(n)]@water$ 产生了低于 $b_TS1_1 \cdot [(OH^-) \cdot$

$H_2O(m)]@water$ 的能垒，只有 19.88 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。经过 1、2 两个基元反应，相当于 α -氢在氢氧根水分子簇和 2 个水分子簇的连续作用下，实现了从纸面外向纸面内的净迁移，S-Lys₁ 在 b 通道完成了旋光异构。从图 3 可以看出：水液相环境下，氢氧根水分子簇催化 Lys₁ 的旋光异构反应在 b 通道具有绝对优势，决速步能垒是 49.94 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，在另一通道 a 的决速步能垒是 78.13 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。49.94 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 已低于质子迁移温和反应的能垒 84.00 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [15] 许多，在 b 通道的异构反应会较快的进行。78.13 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 已略低于质子迁移温和反应的能垒 84.00 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [15]，在 a 通道的异构反应也会温和进行，但速率会明显降低。这说明，生命体内有大量的氢氧根存在时，Lys₁ 会较快的旋光

异构,严重影响健康。

2.2 氢氧根水分子簇催化 Lys₂ 旋光异构

氢氧根水分子簇催化 Lys₂ 在 a 通道的旋光异构反应历程,见图 5 (A),反应势能面见图 6。机理相似于 Lys₁ 在 a 通道旋光异构过程的第 3 和 4 基元反应,这里只做一般讨论。

首先是第一基元反应。在水分子的协助下羟自由基抽取了 a_S-Lys₂ 的 α-氢,得到中间体络合物 a_{INT1_2}·2H₂O (m)。然后是第 2 基元反应,2 个水分子簇在 a_{INT1_2}的另一侧与 a_{INT1_2} 通过氢键作用形成络合物 a_{INT1_2}·2H₂O (n),经过渡态 a_{TS2_2}·[(OH⁻)·H₂O(n)],a_{INT1_2}的 α-碳抽取了 1 个水分子上的氢,形成了产物络合物 a_R-Lys₂·[(OH⁻)·H₂O(n)]。实现了 α-氢从纸面外向纸面内的净迁移,S-Lys₂ 完成了旋光异构。

从图 6 可以看出,决速步骤是第 1 基元反应,水汽相环境的决速步能垒是 32.98 kJ·mol⁻¹,水溶剂效应使此能垒升高到 68.76 kJ·mol⁻¹,说明水溶剂对此反应起了较大的阻碍作用。

水汽相环境的决速步能垒 32.94 kJ·mol⁻¹已远低于质子迁移温和反应的能垒 84.00 kJ·mol^{-1[16]},说明水汽环境下,Lys₂ 会极其迅速地损伤与消旋。水液相环境下的决速步能垒 68.76 kJ·mol⁻¹低于质子迁移温和反应的能垒 84.00 kJ·mol^{-1[15]}许多,说明在生命体内水液相下 Lys₂ 会在 b 通道消旋。

水液相环境下,氢氧根水分子簇催化 Lys₂ 在 b 通道旋光异构,首先是第 1 基元反应,水分子簇作氢迁移媒介,11H 从 100 迁移到 90,形成中间体 b_S-INT1₂,反应能垒是 45.6 kJ·mol^{-1[4]}。然后是第 2 基元反应(相似于构象 1 在 b 通道旋光异构的第 1 基元反应),氢氧根水分子簇与 b_S-INT1₂ 的 α-氢和新羰基氧 100 通过氢键作用形成的络合物 b_S-INT1₂·[(OH⁻)·H₂O(m)]@water,经过渡态络合物 b_{TS2_2}·[(OH⁻)·H₂O(m)]@water,氢氧根拔取了 α-氢,形成 b_{INT2_2}·2H₂O(m)@water,计算表明,此基元反应是决速步骤,能垒是 60.41 kJ·mol⁻¹。接下来的第 3 基元反应是 α-碳在另一侧抽取水分子的质子,Lys₂ 在 b 通道完成旋光异构,此基元反应相似于构象 1 在 b 通道旋光异构的第 2 基元反应,从略。这里只给出了决速步骤的反应过程见图 5 (B),势能面见图 6。

2.3 羟自由基致 Lys 在 b 通道的损伤

水分子辅助羟自由基致 Lys₁ 在 b 通道损伤的反应历程,见图 7 (A),反应势能面见图 8。

首先,羟自由基水分子簇在 S-Lys₁ 的前面,通过与 α-氢 25H 和羰基氧 100 的氢键作用形成前驱络合物 b_S-Lys₁·[(HO·)·H₂O(m)]。然后,经过渡态络合物 b_{TS1_1}·[(HO·)·H₂O(m)],羟自由基抽取了 α-碳上的氢原子形成水分子,形成产物络合物 b_{P*}₁·2H₂O (m)。b_{P*}₁ 的 α-碳已经失去了手性,也就是说,P*₁ 是 Lys₁ 损伤的产物(这里星号表示产物非手性,是损伤的氨基酸)。此基元反应相似于 a 通道的第 3 基元,水分子 28O-24H-27H 没参与反应,只是起到了稳定羟自由基空间位置的作用。结构分析表明,过渡态 b_{TS1_1}·[(HO·)·H₂O(m)] 的八元环结构基本共面,3 条氢键较强,很稳定;从 b_S-Lys₁·[(HO·)·H₂O(m)] 到 b_{TS1_1}·[(HO·)·H₂O(m)] 过程,反应活性中心骨架二面角 5N-1C-3C-8C 从 118.58° 变为 123.22°,骨架只是微小形变,并且 1C-5N 键长从 0.147 7 nm 缩小到 0.145 1 nm 要释放能量;1C-25H 键长从 0.109 7 nm 到 0.117 0 nm 小幅拉伸需要的能量较小。因此,b_{TS1_1}·[(HO·)·H₂O(m)] 产生的能垒很低,只有 13.78 kJ·mol⁻¹。结构分析表明,b_{P*}₁·2H₂O (m) 具有 5 条较强的分子间氢键和一条分子内单氢键,5N、1C、8C、9O、10O 形成了 5 中心离域大 π 键,因此,b_{P*}₁·2H₂O (m) 极稳定。

水溶剂化计算表明,水溶剂效应使损伤能垒升高,能垒是 27.57 kJ·mol⁻¹,损伤产物络合物也很稳定。说明水溶剂效应对羟自由基致 Lys₁ 在 b 通道的损伤反应起了负催化作用。

Lys₂ 在 b 通道的损伤发生在第 2 基元反应,反应历程见图 7 (B),反应势能面见图 8。羟自由基水分子簇与 b_S-INT1₂ 的 α-氢 25H 和新羰基氧 100 通过氢键作用形成的络合物 b_S-INT1₂·[(HO·)·H₂O(m)],经过渡态 b_{TS2_2}·[(HO·)·H₂O(m)],羟自由基拔取了 α-氢 25H,形成 b_{P*}₂·2H₂O (m)。机理相似于 Lys₁ 在 b 通道的损伤,不再赘述。势能面计算表明,水汽环境下的损伤能垒是 -1.16 kJ·mol⁻¹,水溶剂效应使该能垒微微升到 0.68 kJ·mol⁻¹,水溶剂效应不显著。

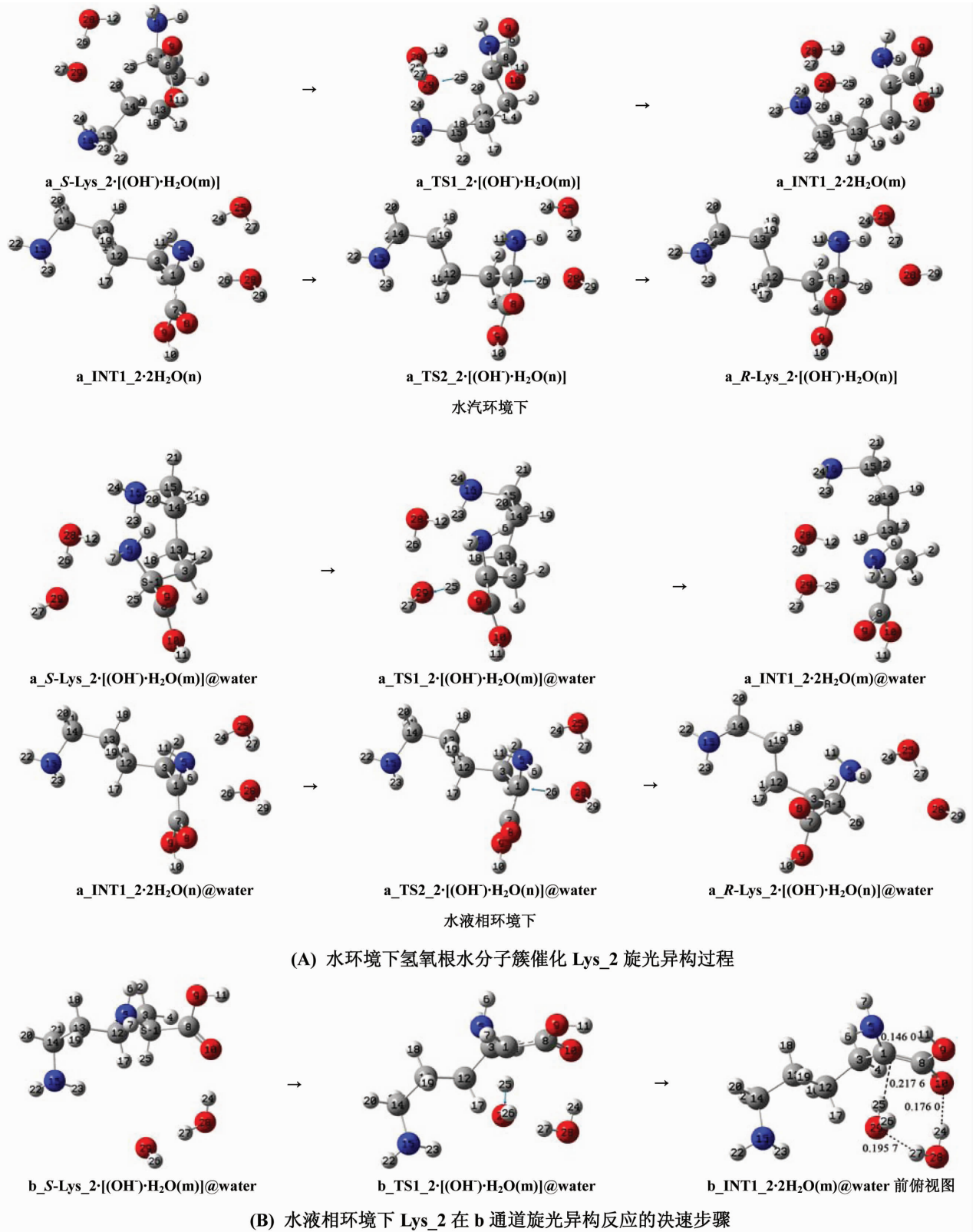


图 5 水环境下氢氧根离子水分子簇催化 Lys₂ 旋光异构过程

Fig. 5 Optical isomerism of hydroxide ions-water clusters catalyzed Lys₂ in water liquid environment

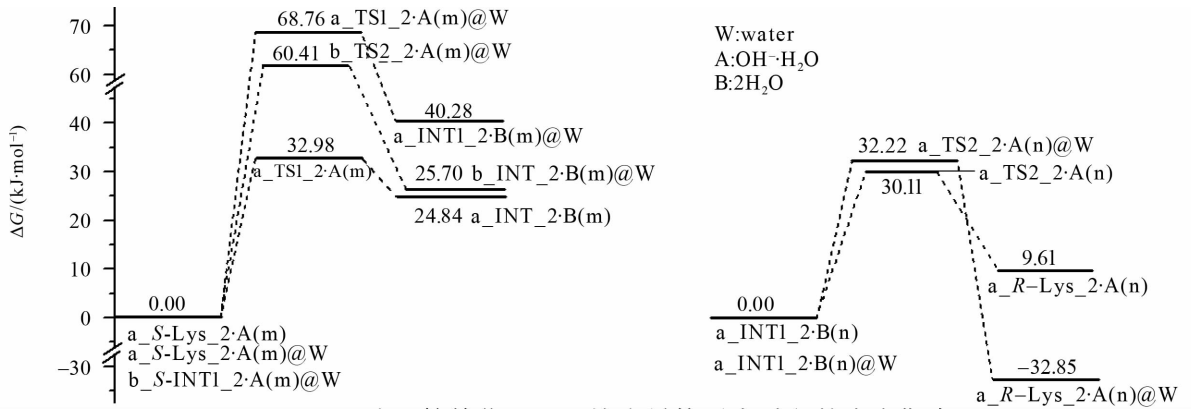
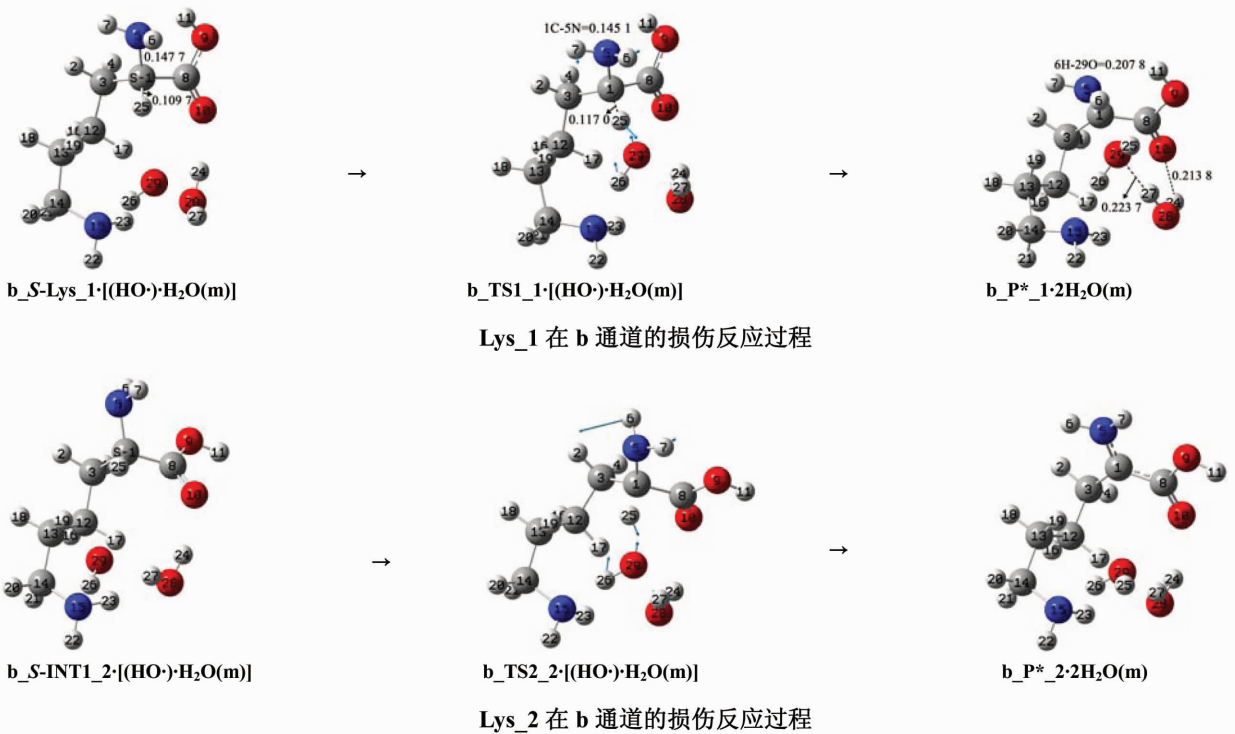
图 6 氢氧根离子水分子簇催化 Lys₂ 旋光异构反应过程的吉布斯自由能势能面Fig. 6 Gibbs free energy surface of optical isomerism reaction of Lys₂ catalyzed by hydroxide ions-water clusters

图 7 羟自由基水分子簇催化 Lys 在 b 通道的损伤反应过程

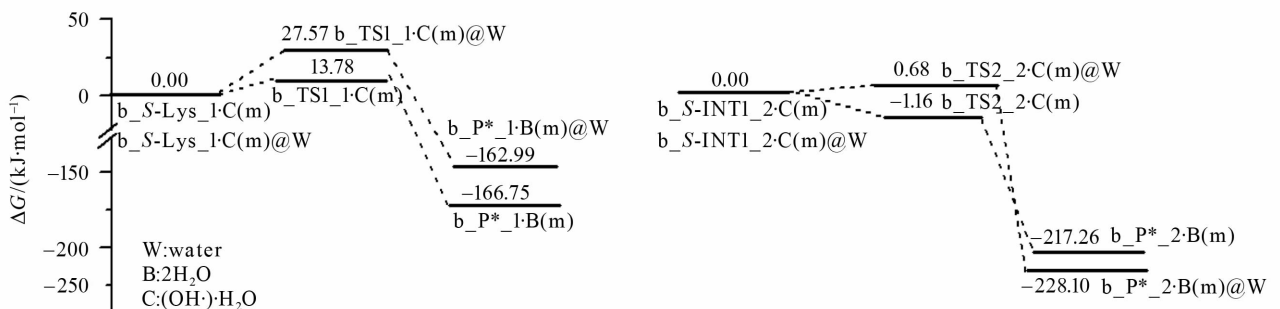
Fig. 7 Process of Lys₁ damaged by hydroxy radicals-water clusters in channel b

图 8 羟自由基水分子簇致 Lys 在 b 通道损伤反应过程的吉布斯自由能势能面

Fig. 8 Gibbs free energy surface of Lys damaged by hydroxy radicals-water clusters in channel b

3 结 论

综上得到如下结论:

1) 赖氨酸旋光异构有 2 个通道 a 和 b 实现, a 是氢氧根水分子团簇与 α -氢和氨基氮通过氢键作用形成底物, 氢氧根拔 α -氢, 然后 α -碳再在另一侧拔水分子的氢; b 是氢氧根水分子团簇与 α -氢和羰基氧通过氢键作用形成底物, 氢氧根拔 α -氢, 然后 α -碳再在另一侧拔取水分子的氢。

2) 水液相环境下, 构象 1 和 2 在 a 通道旋光异构的决速步能垒分别是 78.13 和 68.76 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 在 b 通道旋光异构的决速步能垒分别是 49.94 和 60.41 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 说明生命体内氢氧根的存在会导致赖氨酸较快地旋光异构。

3) 水液相环境下, 羟自由基水分子簇致赖氨酸在 b 通道的损伤是低势垒放热反应, 生命体内羟自由基的存在会导致赖氨酸较快地损伤。

参考文献:

- [1] 王建军, 王晓春, 欧阳一山, 等. 用镧系位移试剂研究 L-赖氨酸在水溶液中的结构[J]. 物理化学学报, 1992, 8(7): 647-673.
WANG Jianjun, WANG Xiaochun, OUYANG Yishan, et al. Research on the structure of L-lysine in aqueous solution with lanthanide shift reagent [J]. Journal of Physical Chemistry, 1992, 8(7): 647-653.
- [2] 李菁, 刘骞, 孔保华, 等. L-赖氨酸与三种还原糖美拉德反应产物的理化特性及抗氧化活性的研究[J]. 食品科学, 2013, 134(3): 80-87.
LI Jing, LIU Qian, KONG Baohua, et al. Research on the physicochemical properties and antioxidant activity of L-lysine and three reaction products of sugar Maillard [J]. Food Science, 2013, 134(3): 80-85.
- [3] 刘凤阁, 闫红彦, 王佐成, 等. 气相赖氨酸分子手性转变机制的理论研究[J]. 武汉大学学报(理学版), 2015, 61(1): 93-98.
LIU Fengge, YAN Hongyan, WANG Zuo-cheng, et al. Theoretical research on chiral change mechanism of gaseous lysine molecules [J]. Journal of Wuhan University (Science Edition), 2015, 61(1): 93-98.
- [4] 刘凤阁, 王佐成, 梅泽民, 等. 水环境下赖氨酸分子的手性转变机理[J]. 武汉大学学报(理学版), 2015, 61(5): 491-496.
LIU Fengge, WANG Zuocheng, MEI Zemin, et al. Chiral shift mechanism of lysine molecules under water environment [J]. Journal of Wuhan University (Science Edition), 2015, 61(5): 491-496.
- [5] 王晓玲, 高峰, 佟华, 等. 赖氨酸分子手性转变机制及水分子和羟自由基的催化作用[J]. 吉林大学学报(理学版), 2016, 54(5): 1161-1167.
WANG XiaoLing, GAO Feng, TONG Hua, et al. Chiral transition mechanism of lysine molecules and catalysis of water molecules and hydroxyl radical [J]. Journal of Jilin University (Science Edition), 2016, 54(5): 1161-1167.
- [6] 刘戎, 王佐成, 杨晓翠, 等. Lys 分子的旋光异构及羟自由基致损伤的机理[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2018, 57(2): 123-130.
LIU Rong, WANG Zuocheng, YANG Xiaocui, et al. The mechanisms of lysine molecules optical isomerism and hydroxyl radical damage [J]. Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni, 2018, 57(2): 123-130.
- [7] LOECKIE L Z, JOHN H N, JAN M C. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans (Rev) [J]. Free Radic Biol Med, 1999, 26: 202.
- [8] 黄志坚. 氨基酸的构型和性质研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2006: 11.
HUANG Zhijian. Structures and properties of the amino acids [D]. Hefei: University of Science and Technology of China, 2006: 11.
- [9] ALEKSANDR V M, CHRISTOPHER J C, DONALD G T. Universal Slovation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined By the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions [J]. J Phys Chem B, 2009, 113(18): 6378-6396.
- [10] BECKE A D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange [J]. Chem Phys, 1993, 98(7): 5648-5652.
- [11] GARRETT B C, TAUHLAR D G. Criterion of minimum state density in the transition state theory of bimolecular reactions [J]. The Journal of Chemical Physics, 1979, 70(4): 1593-1598.
- [12] GONZALEZ C, SCHLEGEL H. Reaction path following in mass-weighted internal coordinates [J]. Journal of Physical Chemistry, 1990, 94(14): 5523-5527.
- [13] 徐光宪, 黎乐民, 王德民. 量子化学(中册)[M]. 北京: 科学技术出版社, 1985: 962-986.
XU Guangxian, LI Minle, WANG Deming. Quantum chemistry (middle) [M]. Beijing: Science Press, 1985: 962-986.
- [14] FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al. Gaussian 09. Revision E.01 [CP]. Pittsburgh U S A: Gaussian Inc, Wallingford CT, 2013.
- [15] GORB L, LESZCZYNSKI J. Intramolecular proton transfer in mono and dihydrated tautomers of guanine: An ab initio post Hartree-Fock study [J]. Am Chem Soc, 1998, 120: 5024-5032.