

## تأثیر فلزات قلیایی و روی بر قدرت اسیدی آمینواسیدهای غیر قطبی

سپیده کلهر<sup>۱</sup>، علیرضا فتاحی<sup>۱\*</sup>

دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران

### اطلاعات مقاله

### چکیده



#### واژه‌های کلیدی:

آمینواسیدها،  
نظریه تابع چگالی،  
فاز گازی،  
قدرت اسیدی

#### Keywords:

Amino acids,  
DFT,  
Gas phase,  
Acidity

دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۰۸

پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۲۰

نوع مقاله: علمی - پژوهشی

آمینواسیدها ساختارهای منحصر به فردی هستند که به طور همزمان خواص اسیدی و بازی را نشان می‌دهند. تا به امروز، بیش از ۵۰۰ آمینواسید کشف شده است، اگرچه تنها ۲۰ مورد برای زیست‌شناسی انسان ضروری هستند. آمینواسیدها نقش محوری در متابولیسم زیستی ایفا می‌کنند. شایان ذکر است که تا به حال بخش عمده‌ای از مطالعات اعم از مطالعات آزمایشگاهی و محاسباتی بر نقش برهم‌کنش‌های بین فلزات واسطه و آمینواسیدها متمرکز بوده است و کمتر به بررسی برهم‌کنش‌های فلزات گروه‌های اصلی و آمینواسیدها پرداخته شده است. با در نظر گرفتن این موضوع، ما به بررسی کمپلکس‌سازی آمینواسیدهای غیرقطبی با فلزات قلیایی پرداختیم. به طور خاص، هدف ما تعیین چگونگی تأثیر کاتیون‌های فلزات قلیایی بر اسیدیته آمینواسیدها بود. برای دستیابی به این هدف، از روش محاسباتی  $DFT/B3LYP$  و مجموعه پایه  $6-311++G^{**}$  برای اتم‌های کربن، هیدروژن، اکسیژن، نیتروژن، گوگرد، یون‌های لیتیوم، سدیم و پتاسیم، استفاده شد، و برای یون‌های سنگین روییدیم، سزیم و روی، محاسبات با استفاده از مجموعه پایه LANL2DZ انجام شد. نتایج محاسبات نشان دهنده تأثیر بسیار زیاد یون‌های ذکر شده بر روی افزایش قدرت اسیدی آمینواسیدهای غیرقطبی می‌باشد. این پژوهش با استفاده از محاسبات  $DFT$  نشان می‌دهد که یون‌های فلزات قلیایی و روی، با تشکیل کمپلکس با آمینواسیدهای غیرقطبی، قدرت اسیدی آن‌ها را به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌دهند. روند اسیدیته کمپلکس‌ها با اندازه و سختی یون فلزی مرتبط است (یون لیتیوم بیشترین تأثیر را دارد). همچنین، تفاوت‌های ساختاری بین آمینواسیدها - مثل نقش گوگرد در متیونین یا ساختار حلقوی در پرولین - نحوه و پایداری اتصال به یون‌ها را تعیین می‌کند. این یافته‌ها درک دقیقی از اثر فلزات در ویژگی‌های شیمیایی آمینواسیدها فراهم می‌کند.

### مقدمه

همچنین، کویل‌های پیچیده پپتیدی با پتانسیل تصویربرداری مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که تمایل بالایی برای جذب فلزاتی دارند که عموماً در محیط‌های زیستی یافت نمی‌شوند، مانند لانتانیدها/اکتینیدها [۲].

در بررسی متالوآنزیم‌ها، توجه اصلی به آنزیم‌هایی معطوف می‌شود که با فلزات واسطه، به‌ویژه روی، تشکیل کمپلکس می‌دهند [۱].

\*E-mail: [fattahi@sharif.edu](mailto:fattahi@sharif.edu)

\*عهده‌دار مکاتبات

رجاع: سپیده کلهر، علیرضا فتاحی، تأثیر فلزات قلیایی و روی بر قدرت اسیدی آمینواسیدهای غیر قطبی، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۳) ۴۴: ۳۱ تا ۴۸ (۱۴۰۴).

(۱) Coil

برهم‌کنش‌های سدیم و پتاسیم با پروتئین‌هایی که با عنوان آنزیم‌های سدیم-پتاسیم ATP آژ<sup>۱۱</sup>، شناخته می‌شوند حائز اهمیت هستند [۱۳]. این پمپ‌های سدیم-پتاسیم با ایجاد پتانسیل الکتریکی در تنظیم ضربان قلب و ایجاد انقباض‌های عضلانی، نقش ایفا می‌کنند [۱۴، ۱۵]. حتی در یک مطالعه نقش نمک‌های روییدیم در مهار پاسخ‌های التهابی<sup>۱۲</sup> با کنترل بیان عوامل پیش التهابی<sup>۱۳</sup> (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17A, TNF- $\alpha$ ) و همزمان افزایش بیان IL-22 و NF- $\kappa$ B به ترمیم و بازسازی سد روده<sup>۱۴</sup>، و در نتیجه معالجه کولیت اولسراتیو<sup>۱۵</sup> بررسی شده است [۱۶].

همچنین در مورد سزیم که از دسته فلزهای قلیایی است می‌توان به پژوهش کبایاشی<sup>۱۶</sup> و همکاران اشاره کرد که ثابت کردند که اضافه شدن ۱۰ میلی مولار از سزیم کلراید در محیط کشت سلولی سلول‌های هلا<sup>۱۷</sup>، به دلیل اینکه در این سلول‌ها فعالیت آنزیم گلیکولیتیک پیرووات کایناز<sup>۱۸</sup> که از کوفاکتور پتاسیم استفاده می‌کند، مهار می‌شود. که این موضوع منجر به جلوگیری از رشد این سلول‌ها می‌شود [۱۷]. بررسی مطالعات و پژوهش‌های یاد شده، به خوبی اهمیت نتایج این مطالعه را در مورد بررسی برهم‌کنش‌های میان فلزات گروه اول و آمینواسیدها نشان می‌دهد.

اما بخش دیگری از این مطالعه، به برهم‌کنش‌های بین روی و آمینواسیدها اختصاص داشت. برای مثال اهمیت روی در فعالیت آنزیم‌هایی مانند DNA و RNA پلیمرها مشخص شده است [۱۸]. همچنین کمبود روی ممکن است به عقب‌ماندگی رشد<sup>۱۹</sup> منجر شود [۱۹]. در مطالعه‌ای، اثر مصرف روی در کاهش آسیب به مخاط دهانی در طی شیمی درمانی ثابت شده است [۲۰].

شایان ذکر است که به دلیل گستره وسیعی از آمینواسیدها، در این مطالعه فقط آمینواسیدهای غیرقطبی در نظر گرفته شدند [۲۱] و نتایج مربوط به آمینواسیدهای دیگر در کارهای آینده این گروه تحقیقاتی ارائه خواهند شد:

• آمینواسیدهای غیرقطبی: چون این آمینواسیدها آبگریز هستند، پس بنابراین انتظار می‌رود که کنار هم جمع شوند و هسته آبگریز پروتئین را تشکیل بدهند و همچنین انتظار می‌رود که این دسته از آمینواسیدها، برهم‌کنش خوبی با غشاهای سلولی که عمدتاً از جنس لیپید هستند، داشته باشند. این آمینواسیدها شامل: گلیسین (Gly)، ایزولوسین (Ile)، لوسین (Leu)، پرولین (Pro)، متیونین (Met)، والین (Val)

با توجه به غیرقابل تجزیه زیستی بودن<sup>۱</sup> و پتانسیل سرطان‌زایی<sup>۲</sup> ناشی از تجمع زیستی بالای فلزات سنگین، این مواد در مطالعات علمی از اهمیت قابل توجهی برخوردارند [۳]. به منظور یافتن راهکارهایی برای حذف این فلزات از محیط زیست و جلوگیری از ورود آن‌ها به زنجیره غذایی انسان، مطالعات سیستماتیک متعددی بر روی برهم‌کنش کاتیون‌های فلزات سنگین با آمینواسیدها صورت گرفته است [۴]. علاوه بر این، رشته‌ای از تحقیقات بر نقش یون‌های فلزی در شکل‌گیری تجمعات آمیلوئیدی<sup>۳</sup> پروتئین‌ها و پپتیدها متمرکز شده است [۵]، زیرا این تجمعات نقش مستقیمی در بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی<sup>۴</sup> مانند آلزایمر، پارکینسون و دیابت نوع II دارند [۶، ۷]. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که بسیاری از تجمعات فیبریل‌های آمیلوئیدی با حضور Zn<sup>۲+</sup> و Cu<sup>۲+</sup> تخریب می‌شوند، اما همین یون‌های فلزی می‌توانند منجر به تشکیل تجمعات آمیلوئیدی بی‌شکل<sup>۵</sup> شوند [۸]. همچنین، برخی از پژوهش‌ها نشان داده‌اند که یون‌های فلزی می‌توانند بر لومینسانس آبی ذاتی<sup>۶</sup> و ساختارهای خودتجمعی<sup>۷</sup> آمینواسیدهای آروماتیک تأثیر بگذارند. در این مطالعات نیز نقش فلزات واسطه پرنرنگ‌تر از فلزات گروه‌های اول و دوم است. مطالعات نشان داده‌اند که یون‌هایی مانند Na<sup>+</sup>، Mg<sup>۲+</sup> و Ca<sup>۲+</sup> تأثیر قابل توجهی بر ریخت‌شناسی<sup>۸</sup> یا ساختار خودتجمعی‌ها ندارند، در حالی که یون‌های Ga<sup>۳+</sup>، Al<sup>۳+</sup>، Zn<sup>۲+</sup> از تشکیل ساختارهای فیبریلی بزرگ جلوگیری کرده و باعث تشکیل نانو تجمعات می‌شوند [۵].

اگرچه نقش اساسی برهم‌کنش‌های بین فلزات واسطه و پروتئین‌ها در توسعه بسیاری از بیماری‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است، اما در زمینه بررسی برهم‌کنش‌های فلزات سایر گروه‌های جدول تناوبی، از جمله فلزات گروه اول و آمینواسیدها، مطالعات خیلی زیادی صورت نگرفته است.

برای مثال لیتیوم در مهار آنزیم گلیکوژن سینتاز کایناز-۳-بتا<sup>۹</sup> نقش ایفا می‌کند [۹] که این آنزیم در تنظیم سیگنال‌دهی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز<sup>۱۰</sup> نقش دارد [۱۰]. به عبارتی لیتیوم می‌تواند با افزایش سطح فاکتور نورون‌زایی مشتق از مغز به حفظ و تقویت نورون‌ها کمک کند. به عبارتی لیتیوم با ایجاد برهم‌کنش‌های ذکر شده می‌تواند علاوه بر درمان اختلال دوقطبی، در درمان‌های افسردگی و بیماری‌های عصبی تخریب‌کننده نیز مورد استفاده قرار بگیرد [۱۱، ۱۲].

(۱) Non-biodegradable

(۳) Amyloid aggregates

(۵) Amorphous amyloid aggregates

(۷) Self-assemblies

(۹) Glycogen Synthase Kinase 3 Beta

(۱۱) Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase

(۱۳) pro-inflammatory factors

(۱۵) Ulcerative colitis

(۱۷) HeLa

(۱۹) growth retardation

(۲) Carcinogenic

(۴) Degenerative diseases

(۶) The intrinsic blue luminescence

(۸) Morphology

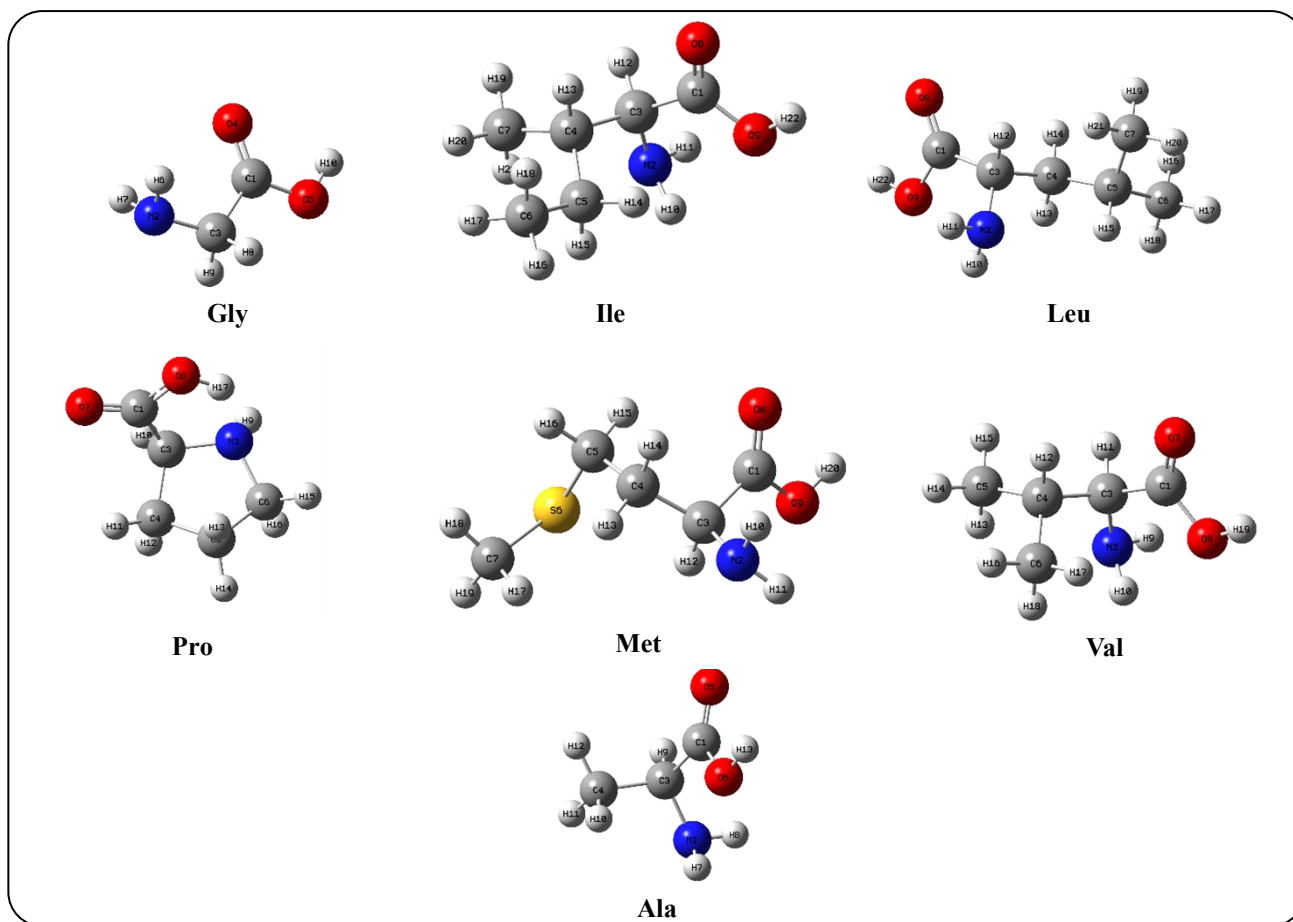
(۱۰) Brain-derived neurotrophic factor

(۱۲) inflammatory responses

(۱۴) Intestinal barrier

(۱۶) Kobayashi

(۱۸) Glycolytic enzyme pyruvate kinase



شکل ۱- آمینواسیدهای غیر قطبی بهینه شده در فاز گازی و سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G\*\*

آنیون‌های آزاد آمینواسیدها و کمپلکس‌های آن‌ها با کاتیون‌های فلزی، با استفاده از میدان نیروی مکانیک مولکولی تعیین شد. تفاوت انرژی نسبی بین کانفورماسیون‌های هر ساختار در محدوده ۰ تا ۱۰ کیلوکالری بر مول در نظر گرفته شد [۲۳، ۲۲]. شایان ذکر است که پس از به دست آوردن پایدارترین کانفورمر برای هر ساختار، بهینه‌سازی هندسی برای ساختارها انجام شد. به منظور بهینه‌سازی ساختارها از تابع هیبریدی B3LYP و مجموعه پایه 6-311++G\*\* برای اتم‌های کربن، هیدروژن، اکسیژن، نیتروژن، گوگرد، یون‌های لیتیم، سدیم و پتاسیم، استفاده شد. و برای یون‌های سنگین روییدیم، سزیم و روی محاسبات با استفاده از مجموعه پایه LANL2DZ انجام شد [۲۴]. عدم وجود فرکانس‌های موهومی تأیید می‌کند که ساختارهای بهینه‌شده متناظر با کمینه‌های واقعی روی سطح انرژی پتانسیل هستند [۲۵].

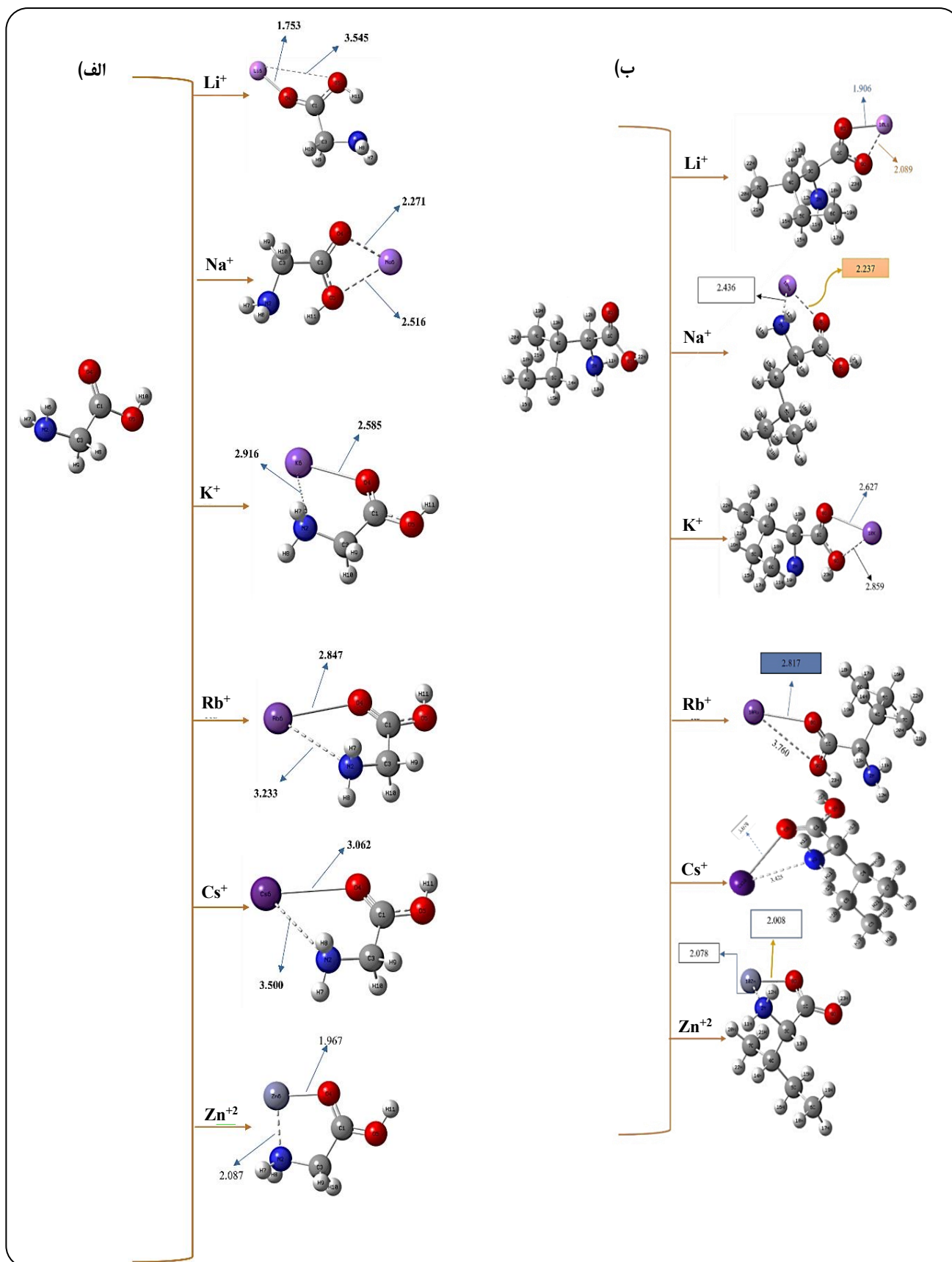
نمونه‌ای از محاسبات انجام شده برای بررسی برهم‌کنش‌های بین آمینواسیدها (در حالت خنثی) و یون‌های فلزی در این مطالعه در شکل ۲، آورده شده است. شکل ۲-الف، برهم‌کنش‌های گلابسین و یون‌های فلزی را نشان می‌دهد و شکل ۲-ب، برهم‌کنش‌های آمینواسید اسپارتیک با یون‌های فلزی را نمایش می‌دهد. و شکل‌های ۲-ج، ۲-د، ۲-ه، ۲-و، و ۲-ز به ترتیب کمپلکس‌های مربوط به آمینواسیدهای لوسین، پرولین، متیونین، والین و آلانین را نشان می‌دهند.

و آلانین (Ala) می‌باشند که ساختار سه بعدی آنها در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G\*\* در فاز گازی بهینه شده‌اند (شکل ۱). در این مطالعه، یکی از اهداف اصلی، بررسی تأثیر تشکیل کمپلکس میان یون‌های فلزی و آمینواسیدهای غیرقطبی بر قدرت اسیدی این آمینواسیدها (در فاز گازی) بود. به منظور ارزیابی قدرت اسیدی، آنتالپی لازم برای جدایش یک پروتون از ساختار آمینواسید به عنوان یکی از شاخص‌های کلیدی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج محاسبات نشان داد که پس از تشکیل کمپلکس میان آمینواسیدهای غیرقطبی و یون‌های فلزی، آنتالپی مربوط به جدایش پروتون به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. این کاهش بیانگر افزایش قدرت اسیدی آمینواسیدهای مذکور در حضور یون‌های فلزی است. این موضوع در بخش‌های بعدی به صورت مشروح مورد بحث و تحلیل قرار خواهد گرفت.

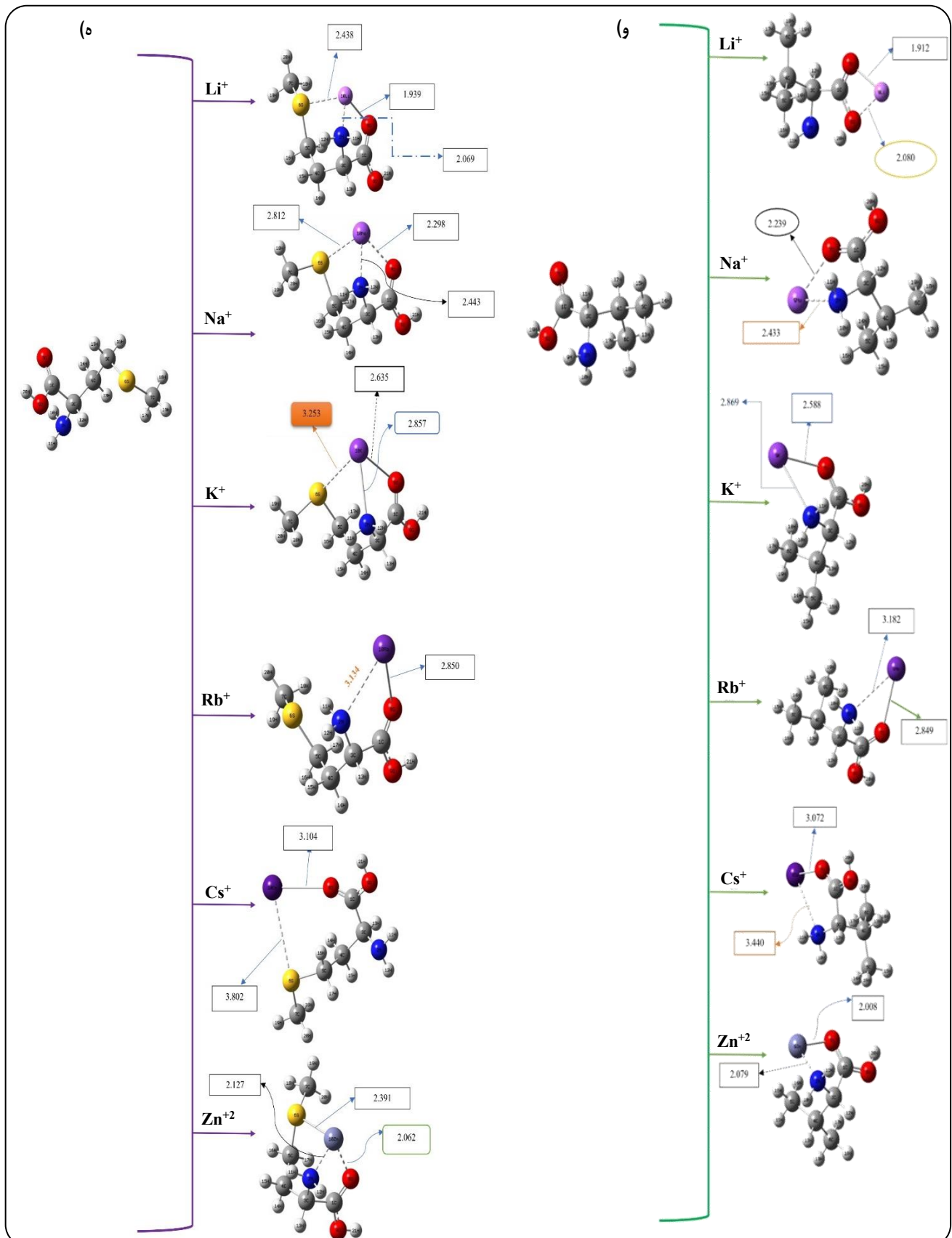
## روش‌های محاسباتی

### محاسبات کوانتوم مکانیک

برای انجام محاسبات مکانیک کوانتومی، ابتدا کانفورماسیون‌های اولیه ساختارهای مورد نظر، اعم از آمینواسیدهای آزاد و کمپلکس‌های آن‌ها با یون‌های فلزی ( $\text{Li}^+$ ،  $\text{Na}^+$ ،  $\text{K}^+$ ،  $\text{Rb}^+$ ،  $\text{Cs}^+$  و  $\text{Zn}^{2+}$ ) و همچنین



شکل ۲- شکل بهینه شده ساختارهای مورد مطالعه: الف) برهمکنش‌های یون‌های فلزی گروه اول و روی با گلايسين، ب) برهمکنش‌های یون‌های فلزی گروه اول و روی با ایزولوسين (کليه فواصل در تصوير بر حسب آنگستروم هستند.)



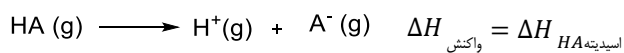
شکل ۲- (ادامه) (ه) برهمکنش‌های یون‌های فلزی گروه اول و روی با متیونین، (و) برهمکنش‌های یون‌های فلزی گروه اول و روی با والین (کلیه فواصل در تصویر بر حسب آنگستروم هستند).

کلیه ساختارهای آورده شده در شکل ۲، از لحاظ هندسی و انرژی بهینه سازی شده‌اند.

## نتیجه ها و بحث ها

### محاسبات کوانتوم مکانیک برای آمینواسیدهای غیر قطبی

در این قسمت، تأثیر برهم کنش یون‌های فلزی با آمینواسیدهای غیرقطبی به منظور بررسی اثر یون‌های فلزی بر روی قدرت اسیدی آمینواسیدهای مذکور مورد مطالعه قرار گرفت. به طور کلی برای اسیدی مانند HA واکنش تفکیک پروتون از ساختار مانند شمای ۱ در نظر گرفته می‌شود و برای محاسبه آنتالپی اسیدیته واکنش آورده شده در شمای ۱، از معادله ۱ استفاده می‌شود. شایان ذکر است که چون این واکنش در فاز گازی در نظر گرفته می‌شود؛ پس جدا شدن پروتون از ساختار اسید HA گرماگیر است. به دلیل اینکه در فاز گازی، حلالی برای پایدار کردن یون‌های تولید شده وجود ندارد. بدیهی است که هر چه این واکنش تفکیک اسید در فاز گازی، کمتر گرماگیر باشد، نشان دهنده راحت تر تفکیک شدن اسید و قوی تر بودن اسید می‌باشد و هرچه واکنش تفکیک اسید در فاز گازی، گرماگیرتر باشد به معنای ضعیف تر بودن اسید است.



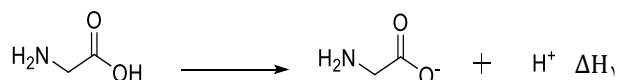
شمای ۱ - واکنش تفکیک پروتون از ساختار اسید HA در فاز گازی

$$\Delta H_{\text{واکنش}} = \Delta H_{HA \text{ اسیدیته}} = (H_{H^+(g)} + H_{A^-(g)}) - H_{HA(g)} \quad (۱)$$

برای محاسبه  $\Delta H_{\text{اسیدیته}}$  آمینواسیدها پس از تشکیل کمپلکس آنها با یون‌های فلزی از معادله ۲، استفاده شد.

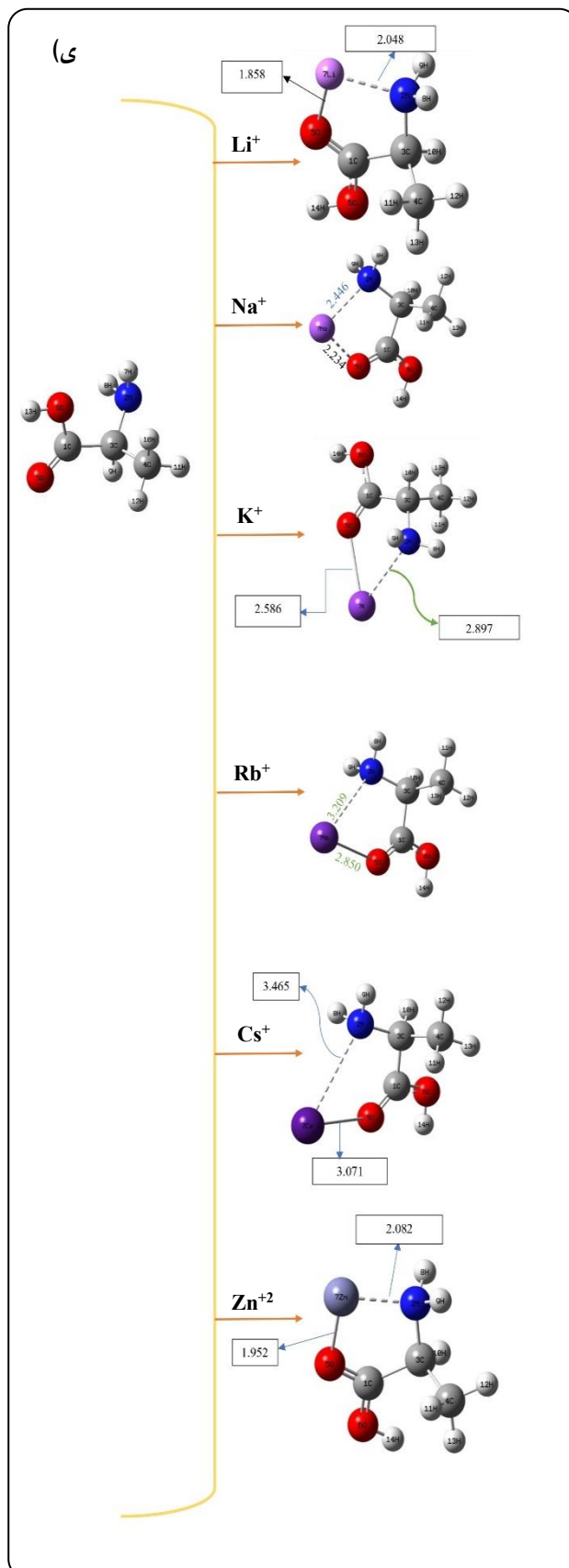
$$\Delta H_{\text{اسیدیته}} = (H_{\text{کمپلکس آنیون آمینو اسید و یون‌های فلزی}} + H_{\text{پروتون}}) - H_{\text{کمپلکس آمینو اسید و یون‌های فلزی}} \quad (۲)$$

برای مثال در این مطالعات، نمونه واکنش‌های بررسی شده برای گلايسين در حالت آمینواسید آزاد نشان داده شده است که در شمای ۲؛ قابل مشاهده است.



شمای ۲ - واکنش گلايسين در حالت آمینواسید آزاد در فاز گازی در این حالت آنتالپی واکنش به میزان  $\Delta H_1$  در نظر گرفته شده است.

در نخستین حالت، که در آن آمینواسید گلايسين به صورت آزاد مورد بررسی قرار گرفته است، آنتالپی اسیدیته به عنوان آنتالپی مورد نیاز برای جداسازی یک پروتون از گروه کربوکسیلات در مولکول گلايسين تعریف می‌شود. این مقدار آنتالپی، در شمای ۱ با نماد  $\Delta H_1$  مشخص شده است که مقدار آن برابر است با  $340.4$  کیلوکالری بر مول (جدول ۱).



شکل ۲- (ادامه) ی) برهمکنش‌های یون‌های فلزی گروه اول و روی با آلانین (کلیه فواصل در تصویر بر حسب آنگستروم هستند.)

جدول ۱ - آنتالپی اسیدیته آمینواسیدهای مختلف غیر قطبی (در حالت خنثی) در فاز گازی

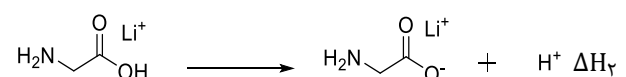
نام ساختار	ساختار	اسم مخفف	مجموع آنتالپی‌های الکترونی و حرارتی (Hartree/Particle)	$\Delta H_{\text{acidity}}$ (kcal/mol)
glycine		Gly	-۲۸۴,۴۴۳۵	۳۴۰,۴
L-isoleucine		Ile	-۴۴۱,۶۱۹۹	۳۳۷,۸
L-leucine		Leu	-۴۴۱,۶۲۲۵	۳۳۸,۰
L-proline		Pro	-۴۰۱,۱۳۱۸	۳۴۰,۳
L-methionine		Met	-۸۰۰,۵۳۶۱	۳۳۴,۶
L-valine		Val	-۴۰۲,۳۲۷۰	۳۳۸,۲
L-alanine		Ala	-۳۲۳,۷۳۸۸	۳۳۸,۸

منجر به افزایش قدرت اسیدی آمینواسید می‌شود. بررسی آنتالپی اسیدیته سایر آمینوسیدها و حالت کمپلکس آنها با یون‌های فلزی؛ مطابق آنچه که برای شمای ۲ و ۳ بحث شد؛ صورت گرفت.

با توجه به بحث مذکور تغییرات آنتالپی اسیدیته ( $\Delta H_{\text{اسیدیته}}$ ) برای تمام آمینواسیدهای غیرقطبی شامل گلیسین (Gly)، ایزولوسین (Ile)، لوسین (Leu)، پرولین (Pro)، متیونین (Met)، والین (Val) و آلانین (Ala) در حالت آزادشان و در حالت کمپلکس با یون‌های فلزی محاسبه شده‌اند که نتایج آن در جدول ۱ قابل مشاهده است.

با توجه به نتایج آورده شده در جدول ۱، آنتالپی اسیدی تمام آمینواسیدهای غیرقطبی نسبت به آنتالپی اسیدی آنها در حالت کمپلکس با یون‌های فلزی بزرگتر است (جدول‌های ۲ تا ۷). این به این معنا است که یون‌های فلزی باعث افزایش قدرت اسیدی آمینواسیدهای غیرقطبی شده‌اند. و این به این دلیل است که آنیون مزدوج آمینواسیدها بسیار بیشتر از خود آمینواسید به وسیله کاتیون فلزات شامل کاتیون‌های فلزات قلیایی و کاتیون روی؛ پایدار می‌شود.

در حالت دوم، گلیسین در حضور یون لیتیوم بررسی شده است. در این وضعیت، آنتالپی اسیدیته به صورت  $\Delta H_2$  نمایش داده می‌شود که طبق جدول ۱، مقدار آن برابر است با ۲۲۷,۱ کیلوکالری بر مول (جدول ۲). این فرآیند، که شامل کمپلکس تشکیل شده میان گلیسین و لیتیوم است، در شمای ۳ ارائه گردیده است.



شمای ۳ - واکنش گلیسین در حالت کمپلکس با لیتیوم در فاز گازی در این حالت آنتالپی واکنش به صورت  $\Delta H_2$  در نظر گرفته شده است.

با استناد به بررسی‌های انجام شده در این دو حالت و با توجه به داده‌های ارائه شده در جدول ۱، مشاهده می‌شود که آنتالپی اسیدیته آمینواسید گلیسین در حالت آزاد، بزرگتر از آنتالپی اسیدیته آن در حالت کمپلکس شده با یون لیتیوم است. بر این اساس، می‌توان نتیجه گرفت که تشکیل کمپلکس بین آمینواسید و یون فلزی

جدول ۲ - تغییر آنتالپی اسیدیته آمینواسیدهای مختلف غیر قطبی در فاز گازی در حضور یون لیتیم.

نام ساختار	ساختار	اسم مخفف	مجموع آنتالپی‌های الکترونی و حرارتی (Hartree/Particle)	$\Delta H_{\text{acidity}}$ (kcal/mol)	فاصله متوسط بین یون‌های فلزی و آمینواسیدهای غیر قطبی برحسب آنگستروم
Glycine-lithium (I)		Gly-Li <sup>+</sup>	-۲۹۱,۸۰۹۶	۲۲۷,۱	۲,۶۴۹
L-isoleucine-lithium (I)		Ile-Li <sup>+</sup>	-۴۴۸,۹۹۰۱	۲۲۸,۴	۱,۹۹۷
L-leucine -lithium (I)		Leu -Li <sup>+</sup>	-۴۴۹,۰۰۶۸	۲۳۷,۴	۱,۹۴۷
L-proline -lithium (I)		Pro -Li <sup>+</sup>	-۴۰۸,۵۱۶۷	۲۴۰,۴	۱,۹۴۱
L-methionine -lithium (I)		Met -Li <sup>+</sup>	-۸۰۷,۹۳۵۲	۲۴۷,۳	۲,۱۴۹
L-valine -lithium (I)		Val -Li <sup>+</sup>	-۴۰۹,۶۹۶۳	۲۲۷,۷	۱,۹۹۶
L-alanine -lithium (I)		Ala -Li <sup>+</sup>	-۳۳۱,۱۲۰۱	۲۳۵,۶	۱,۹۵۳

جدول ۳ - تغییر آنتالپی اسیدیته آمینواسیدهای مختلف غیر قطبی در فاز گازی در حضور یون سدیم.

نام ساختار	ساختار	اسم مخفف	مجموع آنتالپی‌های الکترونی و حرارتی (Hartree/Particle)	$\Delta H_{\text{acidity}}$ (kcal/mol)	فاصله متوسط بین یون‌های فلزی و آمینواسیدهای غیر قطبی برحسب آنگستروم
Glycine-sodium (I)		Gly-Na <sup>+</sup>	-۴۴۶,۵۸۹۲	۲۳۶,۸	۲,۳۹۴
L-isoleucine-sodium (I)		Ile-Na <sup>+</sup>	-۶۰۳,۷۷۵۴	۲۴۲,۱	۲,۳۳۶
L-leucine -sodium (I)		Leu-Na <sup>+</sup>	-۶۰۳,۷۷۷۲	۲۴۱,۸	۲,۳۳۶
L-proline -sodium (I)		Pro-Na <sup>+</sup>	-۵۶۳,۲۸۲۹	۲۴۲,۲	۲,۳۵۷
L-methionine -sodium (I)		Met-Na <sup>+</sup>	-۹۶۲,۷۰۰۶	۲۴۷,۹	۲,۵۱۸
L-valine -sodium (I)		Val-Na <sup>+</sup>	-۵۶۴,۴۸۱۸	۲۴۱,۶	۲,۳۳۶
L-alanine -sodium (I)		Ala-Na <sup>+</sup>	-۴۸۵,۸۹۲۷	۲۴۱,۴	۲,۳۴

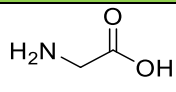
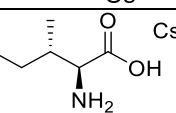
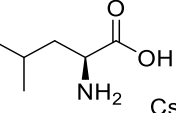
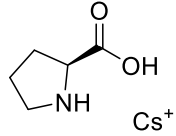
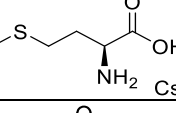
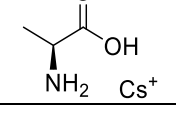
جدول ۴ - تغییر آنتالپی اسیدیته آمینواسیدهای مختلف غیر قطبی در فاز گازی در حضور یون پتاسیم.

فاصله متوسط بین یون‌های فلزی و آمینواسیدهای غیر قطبی برحسب آنگستروم	$\Delta H_{\text{acidity}}$ (kcal/mol)	مجموع آنتالپی‌های الکترونی و حرارتی (Hartree/Particle)	اسم مخفف	ساختار	نام ساختار
۲,۳۹۴	۲۳۶,۸	-۴۴۶,۵۸۹۲	Gly-Na <sup>+</sup>		Glycine-sodium (I)
۲,۷۴۳	۲۴۷,۹	-۱۰۴۱,۴۲۹۴	Ile-K <sup>+</sup>		L-isoleucine -potassium(I)
۲,۷۶۶	۲۴۶,۵	-۱۰۴۱,۴۲۹۴	Leu-K <sup>+</sup>		L-leucine -potassium(I)
۲,۷۲۵	۲۴۷,۳	-۱۰۰۰,۹۳۶۰	Pro-K <sup>+</sup>		L-proline -potassium(I)
۲,۹۱۵	۲۴۹,۵	-۱۴۰۰,۳۴۸۳	Met-K <sup>+</sup>		L-methionine -potassium (I)
۲,۷۲۸	۲۴۶,۷	-۱۰۰۲,۱۳۴۹	Val-K <sup>+</sup>		L-valine -potassium (I)
۲,۷۴۲	۲۴۶,۴	-۹۲۳,۵۴۵۴	Ala-K <sup>+</sup>		L-alanine -potassium (I)

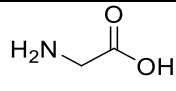
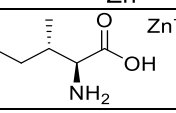
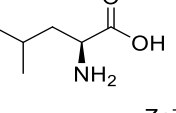
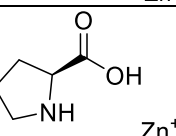
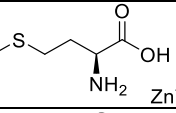
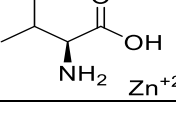
جدول ۵ - تغییر آنتالپی اسیدیته آمینواسیدهای مختلف غیر قطبی در فاز گازی در حضور یون روبیدیم.

فاصله متوسط بین یون‌های فلزی و آمینواسیدهای غیر قطبی برحسب آنگستروم	$\Delta H_{\text{acidity}}$ (kcal/mol)	مجموع آنتالپی‌های الکترونی و حرارتی (Hartree/Particle)	اسم مخفف	ساختار	نام ساختار
۳,۰۴	۲۵۲,۵	-۳۰۸,۱۸۱	Gly-Rb <sup>+</sup>		Glycine-rubidium(I)
۳,۲۸۸	۲۵۶,۰	-۴۶۵,۳۶۵۷	Ile-Rb <sup>+</sup>		L-isoleucine-rubidium(I)
۳,۰۲۱	۲۵۳,۰	-۴۶۵,۳۶۳۰	Leu-Rb <sup>+</sup>		L-leucine-rubidium(I)
۳,۴۴	۲۵۷,۸	-۴۲۴,۸۷۶۰	Pro-Rb <sup>+</sup>		L-proline -rubidium(I)
۲,۹۹۲	۲۵۳,۴	-۸۲۴,۲۷۸۲	Met -Rb <sup>+</sup>		L-methionine -rubidium(I)
۳,۰۱۵	۲۵۳,۰	-۴۲۶,۰۶۸۳۲۱	Val -Rb <sup>+</sup>		L- valine -rubidium(I)
۳,۰۳۰	۲۵۳,۴	-۳۴۷,۴۷۹۳	Ala -Rb <sup>+</sup>		L-alanine -rubidium(I)

جدول ۶ - تغییر آنتالپی اسیدیته آمینواسیدهای مختلف غیر قطبی در فاز گازی در حضور یون سزیم.

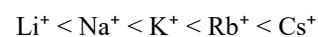
فاصله متوسط بین یون‌های فلزی و آمینواسیدهای غیر قطبی برحسب آنگستروم	$\Delta H_{\text{acidity}}$ (kcal/mol)	مجموع آنتالپی‌های الکترونی و حرارتی (Hartree/Particle)	اسم مخفف	ساختار	نام ساختار
۳,۲۸۱	۲۵۵,۸	-۳۰۴,۲۰۰۹	Gly-Cs <sup>+</sup>		Glycine-cesium(I)
۳,۲۵۲	۲۵۶,۳	-۴۶۱,۳۸۱۲	Ile-Cs <sup>+</sup>		L-isoleucine -cesium(I)
۳,۲۶۵	۲۵۶,۵	-۴۶۱,۳۸۲۶	Leu-Cs <sup>+</sup>		L-leucine -cesium(I)
۳,۴۸۳	۲۶۱,۸	-۴۲۰,۸۹۷۲	Pro -Cs <sup>+</sup>		L-proline -cesium(I)
۳,۴۵۳	۲۵۳,۶	-۸۲۰,۲۹۳۵	Met -Cs <sup>+</sup>		L-methionine -cesium(I)
۳,۴۶۵	۲۵۶,۷	-۳۴۳,۴۹۹۱	Ala-Cs <sup>+</sup>		L-alanine - cesium(I)

جدول ۷ - تغییر آنتالپی اسیدیته آمینواسیدهای مختلف غیر قطبی در فاز گازی در حضور یون روی.

فاصله متوسط بین یون‌های فلزی و آمینواسیدهای غیر قطبی برحسب آنگستروم	$\Delta H_{\text{acidity}}$ (kcal/mol)	مجموع آنتالپی‌های الکترونی و حرارتی (Hartree/Particle)	اسم مخفف	ساختار	نام ساختار
۲,۰۲۷	۱۲۵,۳	-۳۴۹,۳۵۸۴	Gly-Zn <sup>+2</sup>		Glycine-Zinc (II)
۲,۰۴۳	۱۳۹,۸	-۵۰۶,۵۶۸۱	Ile-Zn <sup>+2</sup>		L-isoleucine -Zinc (II)
۲,۰۱۴	۱۳۵,۸	-۵۰۶,۶	Leu-Zn <sup>+2</sup>		L-leucine -Zinc (II)
۲,۰۱۳۵	۱۳۶,۲	-۴۶۶,۰۷۵۱	Pro-Zn <sup>+2</sup>		L-proline -Zinc (II)
۲,۱۹۳	۱۵۶,۹	-۸۶۵,۵۴۷۰	Met-Zn <sup>+2</sup>		L-methionine -Zinc (II)
۲,۰۴۴	۱۳۷,۸	-۴۶۷,۲۷۱۲	Met-Zn <sup>+2</sup>		L- valine -Zinc (II)

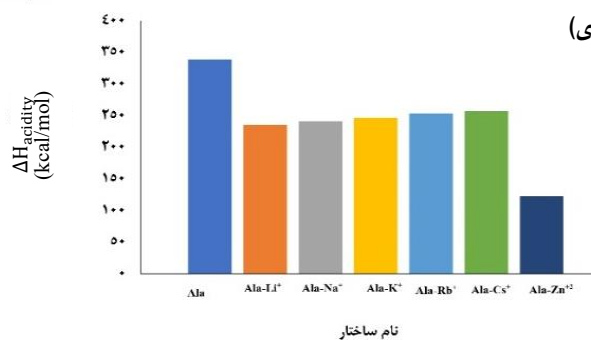
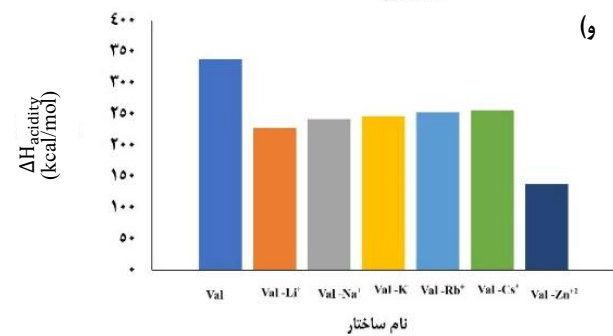
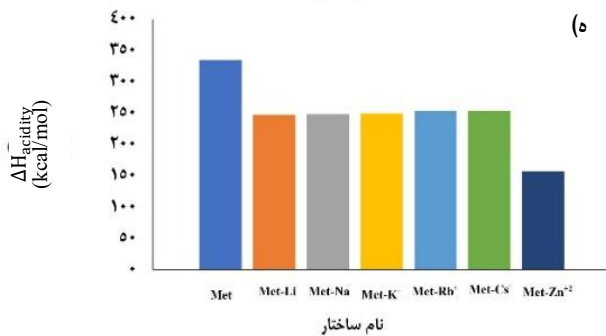
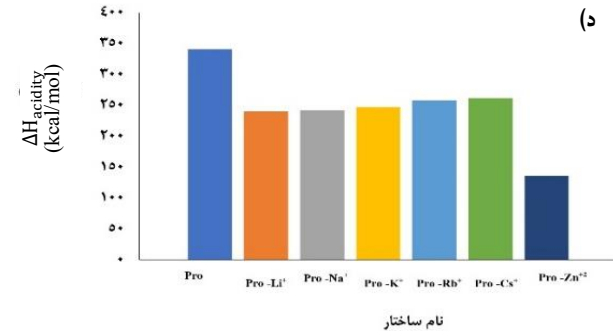
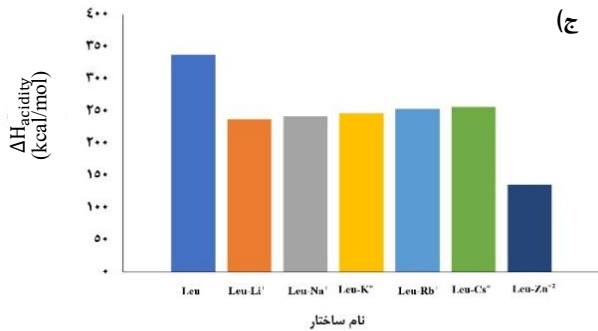
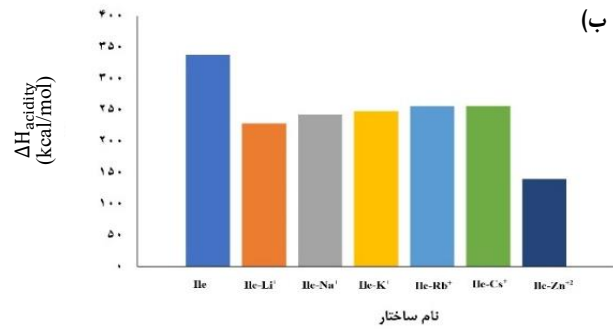
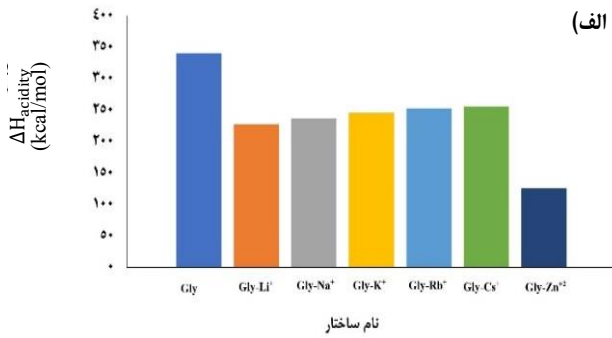
به ترتیب برابر است با ۳۳۸، ۲۳۷، ۲۴۱، ۲۴۶، ۲۵۳، ۲۵۶، ۵ کیلوکالری بر مول. این امر به دلیل پایداری بیشتر بار منفی آنیون‌های آمینواسیدها توسط یون‌های فلزی کوچک‌تر است. برای توجیه این موضوع که کاتیون لیتیم نسبت به سایر کاتیون‌های گروه فلزات قلیایی باعث افزایش بیشتر قدرت اسیدی آمینواسیدها می‌شود، به عنوان نمونه میزان آنتالپی اسیدیته کمپلکس‌های لوسین با یون‌های فلزات قلیایی در برابر عدد اتمی این فلزات قلیایی رسم شد که یک نمودار خطی ۲ به دست آمد که با معادله  $y = 237.892x + 0.366$  با مقدار  $R^2 = 0.959$  قابل بیان است. این نمودار به خوبی نشان می‌دهد که هر چه نسبت بار به اندازه کاتیون ( $\frac{z}{r}$ ) بزرگتر باشد یعنی دانسیته بار مثبت بر کاتیون کوچکتر بیشتر است در نهایت همین موضوع باعث افزایش برهم‌کنش یون-دو قطبی بیشتر می‌شود و همین موضوع باعث می‌شود لیتیم نقش مؤثرتری در افزایش قدرت اسیدی آمینواسیدهای غیر قطبی می‌شود. همچنین برای توجیه این موضوع که با تشکیل کمپلکس بین آمینواسیدهای غیر قطبی با یون‌های فلزی، قدرت اسیدی آنها افزایش می‌یابد، آنتالپی تشکیل کمپلکس بین آمینواسیدهای غیر قطبی و یون‌های فلزی، محاسبه شد و در جدول ۸ نتایج ارائه شدند؛ همچنین آنتالپی تشکیل کمپلکس بین آنیون مزدوج آمینواسیدهای غیرقطبی و یون‌های فلزی محاسبه شد و نتایج در جدول ۹ قابل مشاهده هستند. برای مثال طبق نتایج جدول ۸ برای آمینواسید لوسین، آنتالپی تشکیل کمپلکس میان این آمینواسید و یون‌های فلزی شامل  $Li^+$ ،  $Na^+$ ،  $K^+$ ،  $Rb^+$  و  $Cs^+$  به ترتیب عبارتند از:  $-63.8$ ،  $-43.6$ ،  $-30.3$ ،  $-187.7$  و  $-177.7$  کیلوکالری بر مول. و طبق نتایج جدول ۹ برای آمینواسید لوسین، آنتالپی تشکیل کمپلکس میان آنیون مزدوج این آمینواسید و یون‌های فلزی شامل  $Li^+$ ،  $Na^+$ ،  $K^+$ ،  $Rb^+$  و  $Cs^+$  به ترتیب عبارتند از:  $-121.8$ ،  $-272.7$  و  $-259.2$  کیلوکالری بر مول. با استفاده از این مقایسه‌ها نشان داده شد که آنیون مزدوج آمینواسید لوسین نسبت به این آمینواسید بهتر به وسیله کاتیون فلزات شامل کاتیون‌های فلزات قلیایی پایدار می‌شود. اما روی در مقایسه با یون‌های فلزات قلیایی هم می‌تواند در تشکیل پیوندهای الکترواستاتیک قویتر شرکت کند و هم به صورت کی لیت در مقابل فرم دپروتونه شده آمینواسید عمل کند و آن را بهتر پایدار کند. همان‌طور که در شکل ۲-الف مشاهده می‌شود، در اغلب کمپلکس‌های تشکیل‌شده با گلايسين، این آمینواسید به‌عنوان یک لیگاند دو دندانه عمل می‌کند؛ به‌طوری‌که می‌تواند از هر دو سر، یعنی گروه‌های آمین (نیترژن دار) و کربوکسیلات (اکسیژن دار)، در تشکیل کمپلکس شرکت کند. همچنین، کمپلکس گلايسين با یون روی نسبت به کمپلکس‌های مشابه با یون‌های فلزات قلیایی، از تقارن بیشتری برخوردار است و فاصله‌ی بین یون روی و مولکول گلايسين نیز کمتر است. در شکل ۲-ب، کمپلکس‌های مربوط به آمینواسید ایزولوسین نشان داده شده‌اند. این آمینواسید به دلیل

برای روشن‌تر شدن نتایج محاسبات ارائه‌شده در جدول‌های ۱ تا ۷، آنتالپی اسیدیته‌ی آمینواسیدهای غیرقطبی شامل گلايسين، ایزولوسين، لوسين، پرولين، متيونين، والين و آلانين در دو حالت آزاد و کمپلکس‌شده با یون‌های فلزی، به‌صورت نمودارهای میله‌ای در نمودارهای ۱-الف تا ۱-ی نمایش داده شده‌اند. همان‌طور که در این نمودارها مشاهده می‌شود، آنتالپی اسیدیته‌ی آمینواسیدها در حالت آزاد، به‌طور کلی بیشتر از مقدار آن در حالت کمپلکس با یون‌های فلزی است. همچنین، در مورد کمپلکس‌های تشکیل‌شده با فلزات قلیایی، روند افزایشی آنتالپی به‌صورت زیر قابل مشاهده است:



نکته‌ی قابل توجه دیگر آن است که کمپلکس‌های حاصل از آمینواسیدهای غیرقطبی با یون روی ( $Zn^{2+}$ )، کمترین آنتالپی اسیدیته را در میان سایر کمپلکس‌ها نشان می‌دهند. این نتایج بیانگر آن هستند که هرچه نسبت بار به شعاع یک یون فلزی بیشتر باشد، آن یون تأثیر بیشتری در کاهش آنتالپی اسیدیته دارد و در نتیجه، موجب افزایش قدرت اسیدی می‌شود. با توجه به نتایج، مشخص شد که کاهش آنتالپی اسیدیته در اثر کمپلکس‌شدن با یون‌های فلزی تابعی از نسبت بار به شعاع یون (چگالی بار الکتریکی) است. هرچه این نسبت بزرگ‌تر باشد، یون فلزی توانایی بیشتری در پایدارسازی بار منفی آنیون حاصل از دپروتونه‌شدن آمینواسید خواهد داشت. همان‌طور که در واکنش نشان داده شده در شمای ۳ نیز توضیح داده شده است، یون‌های فلزی با چگالی بار بالا می‌توانند با تثبیت بار منفی گونه دپروتونه‌شده، از لحاظ ترمودینامیکی افزایش اسیدیته را تسهیل کنند. این تفسیر با اصول نظریه اسیدها و بازهای سخت و نرم (HSAB) نیز هم‌راستا است. بر اساس این نظریه، یون‌های فلزی سخت با بار بالا و شعاع کوچک، تمایل بیشتری برای برهم‌کنش با لیگاند‌های سخت مانند گروه کربوکسیلات در آمینواسیدها دارند، که این موضوع به تشکیل کمپلکس‌های پایدارتر و کاهش انرژی مورد نیاز برای تفکیک پروتون منجر می‌شود.

در بخش‌های بعدی مقاله، به تفصیل بیشتری به بررسی این اثرات و تفسیر نتایج بر اساس نظریه‌های شیمیایی مرتبط پرداخته خواهد شد. تشکیل کمپلکس بین آمینواسیدهای غیرقطبی ذکر شده با یون‌های فلزی به‌طور کلی باعث کاهش آنتالپی اسیدیته و افزایش قدرت اسیدی آمینواسید در مقایسه با حالت آزاد آن‌ها می‌شود. در بین کمپلکس‌های فلزات قلیایی، لیتیم بیشترین کاهش آنتالپی اسیدیته را نشان می‌دهد. ترتیب تأثیر یون‌های فلزات قلیایی بر قدرت اسیدی آمینواسیدهای غیر قطبی به صورت  $(Cs^+ > Rb^+ > K^+ > Na^+ > Li^+)$  است. برای مثال برای آمینواسید لوسین آنتالپی اسیدیته در حالت آزاد و در حالت کمپلکس با یون‌های فلزی از قبیل  $Li^+$ ،  $Na^+$ ،  $K^+$ ،  $Rb^+$  و  $Cs^+$



نمودار ۱-الف: آنتالپی اسیدیته‌ی گلیسین (Gly) در حالت آزاد و کمپلکس شده با یون‌های فلزی مختلف. کاهش چشمگیر آنتالپی در حضور یون  $Zn^{2+}$  و روند افزایشی آن در سری فلزات قلیایی مطابق با ترتیب  $Li^+ < Na^+ < K^+ < Rb^+ < Cs^+$  مشاهده می‌شود.

ب: آنتالپی اسیدیته‌ی ایزولوسین (Ile) در دو حالت آزاد و کمپلکس شده. حضور یون‌های فلزی باعث کاهش آنتالپی اسیدیته شده که در یون‌های با چگالی بار بالاتر محسوس تر است.

ج: آنتالپی اسیدیته‌ی لوسین (Leu) در شرایط مختلف. روند کاهش انرژی در حضور یون  $Zn^{2+}$  بیش از سایر یون‌ها است و تأثیر ترتیب شعاع یونی در فلزات قلیایی نیز مشهود است.

د: تغییرات آنتالپی اسیدیته‌ی پرولین (Pro) در حالت آزاد و کمپلکس شده. تأثیر یون‌های سخت و کوچک مانند  $Zn^{2+}$  و  $Li^+$  در کاهش آنتالپی به‌وضوح دیده می‌شود.

ه: مقایسه آنتالپی اسیدیته‌ی متیونین (Met) در حضور یون‌های فلزی مختلف. کاهش آنتالپی با افزایش چگالی بار یون هم‌راستا با نظریه HSAB تحلیل می‌شود.

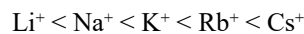
و: آنتالپی اسیدیته‌ی والین (Val) در حالت آزاد و کمپلکس شده. کاهش انرژی در اثر کمپلکس شدن با یون‌های فلزی، به‌ویژه  $Zn^{2+}$ ، مشاهده می‌شود.

ی: آنتالپی اسیدیته‌ی آلانین (Ala) در دو حالت بررسی شده. ترتیب اثر فلزات قلیایی و پایین بودن آنتالپی کمپلکس  $Zn^{2+}$  در مقایسه با سایر یون‌ها، تأییدی بر تأثیر چگالی بار و سختی یون است.

نمایش داده شده‌اند. این دو آمینواسید در فرآیند کوئوردیناسیون رفتاری مشابه ایزولوسین دارند؛ یعنی عمدتاً به صورت لیگاند‌های دو دندانه عمل می‌کنند و از طریق اتم‌های نیتروژن و اکسیژن با یون‌های فلزی برهم‌کنش برقرار می‌سازند.

نکات کلیدی قابل استخراج از جدول‌های ۱ تا ۷ و شکل ۲ را می‌توان به صورت زیر بیان کرد:

- روند تغییرات طول پیوند بین یون‌های فلزات قلیایی و آمینواسیدها به ترتیب زیر است:

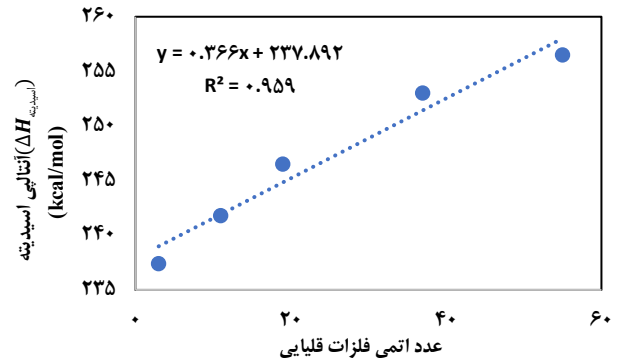


به این معنا که با افزایش شعاع یونی فلزات قلیایی، طول پیوند با آمینواسیدها افزایش یافته و در نتیجه، برهم‌کنش بین آن‌ها ضعیف‌تر می‌شود. برای مثال متوسط فاصله بین یون‌های فلزات قلیایی شامل  $Li^+$ ،  $Na^+$ ،  $K^+$ ،  $Rb^+$ ، و  $Cs^+$  با آمینواسید لوسین به ترتیب عبارتند از: ۱،۹۴۷، ۲،۳۳۶، ۲،۷۶۶، ۳،۰۲۱، و ۳،۲۶۶ آنگستروم (جدول‌های ۲ تا ۶). و همانطور که بحث شد قدرت کمپلکس لوسین-لیتیوم از سایر کمپلکس‌های این آمینواسید بیشتر است. البته این نتایج قابل تعمیم به سایر آمینواسیدهای این پژوهش؛ می‌باشد.

- یون  $Zn^{2+}$  به‌طور کلی، کوتاه‌ترین فاصله‌ی پیوندی با آمینواسیدها را دارد و این موضوع نشان‌دهنده‌ی احتمال تشکیل کمپلکس‌های قوی‌تر بین یون روی و آمینواسیدهاست. برای مثال اگر کمپلکس میان روی و آمینواسید لوسین؛ در نظر گرفته شود، فاصله بین روی و آمینواسید لوسین در این کمپلکس طبق جدول ۷، ۱۴، ۰۱۴ آنگستروم به دست آمده است. شایان ذکر است که آنتالپی تشکیل کمپلکس میان روی و آمینواسید لوسین به میزان ۱۴۴۶،۹- کیلوکالری بر مول به دست آمده است و آنتالپی تشکیل کمپلکس میان روی و آنیون مزدوج آمینواسید لوسین به میزان ۱۶۴۹،۱- به دست آمده است این نتایج نه تنها ثابت می‌کنند که آنیون مزدوج آمینواسیدها به وسیله روی نسبت به خود آمینواسیدها بیشتر پایدار می‌شوند بلکه نشان می‌دهد یون روی که دارای نسبت بار به شعاع کاتیون بسیار بزرگتری است نسبت به کاتیون‌های فلزات قلیایی، باعث افزایش بیشتر قدرت اسیدی آمینواسیدها می‌شود.

### اعتبارسنجی

در این بخش، به‌منظور اعتبارسنجی روش‌های محاسباتی به‌کار رفته، از داده‌های تجربی به‌دست‌آمده توسط سایر گروه‌های تحقیقاتی استفاده شد. در گام نخست، مطالعه پژوهشی جونز<sup>(۱)</sup> و همکاران مورد بررسی قرار گرفت. این گروه تحقیقاتی تلاش کردند با بهره‌گیری از دستگاه طیف‌سنج جرمی تله یونی چهارقطبی<sup>(۲)</sup> و روش یونش الکتروافشانه<sup>(۳)</sup>، آنتالپی اسیدیته ۲۰ آمینواسید را به‌صورت تجربی اندازه‌گیری کنند [۲۸].



نمودار ۲ - میزان آنتالپی اسیدیته کمپلکس‌های لوسین با یون‌های فلزات قلیایی در برابر عدد اتمی این فلزات قلیایی

داشتن زنجیره‌ی جانبی حجیم‌تر نسبت به گلايسين، دچار ازدحام فضایی بیشتری می‌شود. این موضوع منجر به تشکیل کمپلکس‌هایی با ساختار نامتقارن‌تر در مقایسه با کمپلکس‌های گلايسين می‌شود. با این حال، همچنان قوی‌ترین کمپلکس ایزولوسین نیز با یون روی تشکیل می‌گردد.

شکل ۲-ج مربوط به کمپلکس‌های آمینواسید لوسین است که رفتاری مشابه با کمپلکس‌های گلايسين و ایزولوسین نشان می‌دهد. در شکل ۲-د، کمپلکس‌های پرولین نمایش داده شده‌اند. لازم به ذکر است که گروه کربوکسیلیک اسید در پرولین، چه به‌صورت آزاد [۲۶-۲۷] و چه در حالت کمپلکس با فلزات، نسبت به سایر آمینواسیدهای غیرقطبی دارای اسیدیته‌ی کمتری است. یکی از دلایل این پدیده، عدم مشارکت گروه آمین پرولین در پایدارسازی آنیون کربوکسیلات پس از دپروتونه شدن است. علت این موضوع آن است که آمین نوع دوم پرولین در ساختار حلقوی آن قفل شده و آزادی چرخشی کمتری نسبت به آمین نوع اول در دیگر آمینواسیدها دارد، در نتیجه نمی‌تواند به خوبی بار منفی گروه کربوکسیلات را پایدار سازد. نکته‌ی قابل توجه دیگر در مورد کمپلکس‌های پرولین آن است که در الگوی تشکیل کمپلکس‌ها، یک شیفت مشاهده می‌شود؛ به‌گونه‌ای که بیشتر، اکسیژن‌های گروه کربوکسیلات در فرآیند کوئوردیناسیون با یون‌های فلزی شرکت می‌کنند. در شکل ۲-ه، کمپلکس‌های متیونین به تصویر کشیده شده‌اند. متیونین به دلیل داشتن زنجیره‌ی جانبی تیموتر، به‌عنوان یک لیگاند نرم شناخته می‌شود. عنصر گوگرد، که در این ساختار حضور دارد، نیز یک اتم نرم محسوب می‌شود و می‌تواند در کمپلکس‌سازی با یون  $Zn^{2+}$  که یک اسید لوئیس نرم است، مشارکت مؤثری داشته باشد. در نتیجه، متیونین در تشکیل کمپلکس با روی عملکرد بهتری نسبت به فلزات قلیایی، که ذاتاً سخت هستند، از خود نشان می‌دهد. در تصاویر ۲-و و ۲-ی، به‌ترتیب کمپلکس‌های والین و آلانین

(۱) Jones

(۳) Electrospray ionization source (ESI)

(۲) Quadrupole ion trap instrument

جدول ۸ - آنتالپی تشکیل کمپلکس بین آمینواسیدهای غیر قطبی و یون‌های فلزات قلیایی و روی بر حسب کیلوکالری بر مول.

نام ساختار آمینواسیدی	$\Delta H_{\text{Complexation with Li}^+}$ (kcal/mol)	$\Delta H_{\text{Complexation with Na}^+}$ (kcal/mol)	$\Delta H_{\text{Complexation with K}^+}$ (kcal/mol)	$\Delta H_{\text{Complexation with Rb}^+}$ (kcal/mol)	$\Delta H_{\text{Complexation with Cs}^+}$ (kcal/mol)	$\Delta H_{\text{Complexation with Zn}^{2+}}$ (kcal/mol)
گلايسين	-۵۲,۴	-۳۸,۰	-۲۸,۰	-۱۸۵,۸	-۱۷۶,۰	-۱۴۳,۰,۵
ايزولوسين	-۵۵,۰	-۴۳,۱	-۳۱,۹	-۱۹۱,۱	-۱۷۸,۵	-۱۴۵۱,۴
لوسين	-۶۳,۸	-۴۳,۶	-۳۰,۳	-۱۸۷,۷	-۱۷۷,۷	-۱۴۴۶,۹
پرولين	-۶۴,۲	-۴۱,۴	-۲۸,۶	-۱۹۰,۱	-۱۸۱,۰	-۱۴۴۸,۴
متيونين	-۷۳,۱	-۴۹,۸	-۳۳,۶	-۱۸۸,۷	-۱۷۶,۰	-۱۴۹۰,۸
والين	-۵۴,۴	-۴۳,۶	-۳۰,۹	-۱۸۸,۲	-۱۷۸,۲	-۱۴۴۸,۹
آلانين	-۶۲,۰	-۴۳,۱	-۳۰,۱	-۱۸۷,۷	-۱۷۷,۸	-۱۴۳۱,۶

جدول ۹ - آنتالپی تشکیل کمپلکس بین آمینواسیدهای غیر قطبی و یون‌های فلزات قلیایی و روی بر حسب کیلوکالری بر مول.

نام ساختارهای آمینواسیدهای غیر قطبی	$\Delta H_{\text{Complexation with Li}^+}$ (kcal/mol)	$\Delta H_{\text{Complexation with Na}^+}$ (kcal/mol)	$\Delta H_{\text{Complexation with K}^+}$ (kcal/mol)	$\Delta H_{\text{Complexation with Rb}^+}$ (kcal/mol)	$\Delta H_{\text{Complexation with Cs}^+}$ (kcal/mol)	$\Delta H_{\text{Complexation with Zn}^{2+}}$ (kcal/mol)
گلايسين	-۱۶۵,۷	-۱۴۱,۶	-۱۲۳,۰	-۲۷۳,۷	-۲۶۰,۶	-۱۶۴۵,۷
ايزولوسين	-۱۶۴,۴	-۱۳۹,۸	-۱۲۱,۸	-۲۷۲,۸	-۲۶۰,۰	-۱۶۴۹,۵
لوسين	-۱۶۴,۵	-۱۳۹,۷	-۱۲۱,۸	-۲۷۲,۷	-۲۵۹,۲	-۱۶۴۹,۱
پرولين	-۱۶۴,۲	-۱۳۹,۵	-۱۲۱,۶	-۲۷۲,۶	-۲۵۹,۵	-۱۶۵۲,۴
متيونين	-۱۶۰,۵	-۱۳۶,۵	-۱۱۸,۷	-۲۷۰,۰	-۲۵۷,۱	-۱۶۶۸,۵
والين	-۱۶۴,۹	-۱۴۰,۲	-۱۲۲,۳	-۲۷۳,۴	-۲۶۰,۴	-۱۶۴۹,۳
آلانين	-۱۶۵,۲	-۱۴۰,۵	-۱۲۲,۵	-۲۷۳,۱	-۲۶۰,۰	-۱۶۴۸,۱

جدول ۱۰ - آنتالپی محاسباتی اسیدیته آمینواسیدهای غیر قطبی در فاز گازی بر حسب کیلوکالری بر مول و آنتالپی تجربی اسیدیته آمینواسیدهای غیر قطبی (بر حسب کیلوکالری بر مول)

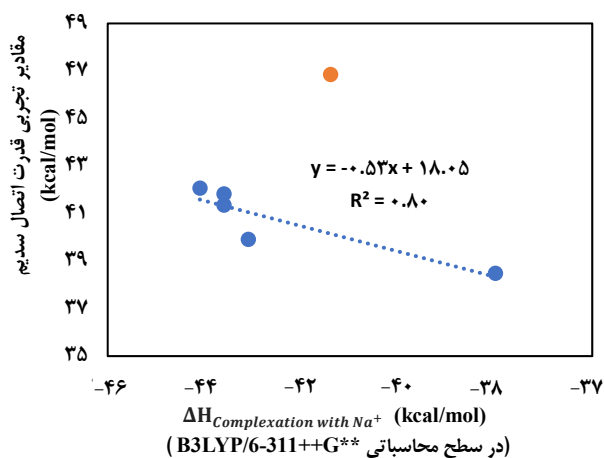
نام آمینواسید	$\Delta H_{\text{acidity}}$ (kcal/mol) (در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G**)	$\Delta H_{\text{acidity}}$ (kcal/mol) (گزارش شده به صورت تجربی توسط جونز و همکاران)
گلايسين	۳۴۰,۴	۳۴۲,۷±۲,۲
ايزولوسين	۳۳۷,۸	۳۴۰,۱±۱,۹
لوسين	۳۳۸,۰	۳۳۹,۲±۲,۴
پرولين	۳۴۰,۳	۳۴۲,۰±۲,۲
متيونين	۳۳۴,۶	۳۳۶,۳±۲,۲
والين	۳۳۸,۲	۳۴۲,۰±۱,۹
آلانين	۳۳۸,۸	۳۴۱,۸±۱,۹

به منظور ارزیابی دقت روش محاسباتی DFT با تابع پایه B3LYP و مجموعه پایه 6-311++G\*\*، که در این مطالعه برای عناصر کربن، هیدروژن، اکسیژن، نیتروژن، گوگرد و همچنین یون‌های لیتیم، سدیم و پتاسیم مورد استفاده قرار گرفته بود، مقادیر تجربی اندازه‌گیری شده آنتالپی اسیدیته برای آمینواسیدهای غیرقطبی شامل گلايسين، ايزولوسين، لوسين، پرولين، متيونين و والين — با مقادیر محاسبه‌شده با استفاده از روش یادشده مقایسه شدند (جدول ۱۰). این مقایسه در قالب نمودار ۳ نمایش داده شده است. همان‌طور که در نمودار ۳ مشاهده می‌شود، بین مقادیر تجربی میانگین آنتالپی اسیدیته‌ی آمینواسیدهای غیرقطبی و مقادیر محاسبه‌شده‌ی آن‌ها

در سطح نظری B3LYP/6-311++G\*\* یک همبستگی خطی وجود دارد. این رابطه با معادله‌ی خطی:  $y = 1,076x - 23,443$  و ضریب تعیین  $R^2 = 0,849$  توصیف می‌شود، که نشان‌دهنده‌ی تطابق مناسب بین داده‌های تجربی و نتایج محاسباتی است. همچنین برای اینکه سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G\*\* و مجموعه پایه LANL2DZ که برای عناصر سنگین در این مطالعه؛ استفاده شد اعتبار سنجی شوند، از مطالعه دیگری که در آن سعی شده بود انرژی لازم برای تفکیک یون سدیم از آمینواسیدها در فاز گازی در حالتی که بین آمینواسیدها و یون سدیم کمپلکس وجود دارد به دست بیاید، استفاده شد. شایان ذکر است

جدول ۱۱ - آنتالپی محاسباتی تشکیل کمپلکس بین آمینواسیدهای غیر قطبی و یون‌های سدیم و روی در فاز گازی بر حسب کیلوکالری بر مول و آنتالپی تجربی قدرت اتصال  $\text{Na}^+$  و آمینواسیدهای غیر قطبی بر حسب کیلوکالری بر مول

نام آمینواسید	$\Delta H_{\text{Complexation with Na}^+}$ (kcal/mol) (در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G**)	$\Delta H_{\text{Complexation with Zn}^{2+}}$ (kcal/mol) (در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G** و LANL2DZ)	قدرت اتصال $\text{Na}^+$ و آمینواسیدهای غیر قطبی (kcal/mol) (گزارش شده به صورت تجربی توسط کیش و همکاران)
گلايسين	-۳۸،۰	-۱۴۳۰،۵	۳۸،۵
ايزولوسين	-۴۴،۱	-۱۴۵۱،۴	۴۲،۱
لوسين	-۴۳،۶	-۱۴۴۶،۹	۴۱،۸
پرولين	-۴۱،۴	-۱۴۴۸،۴	۴۶،۹
والين	-۴۳،۶	-۱۴۴۸،۹	۴۱،۳۵
آلانين	-۴۳،۱	-۱۴۳۱،۶	۳۹،۹۱



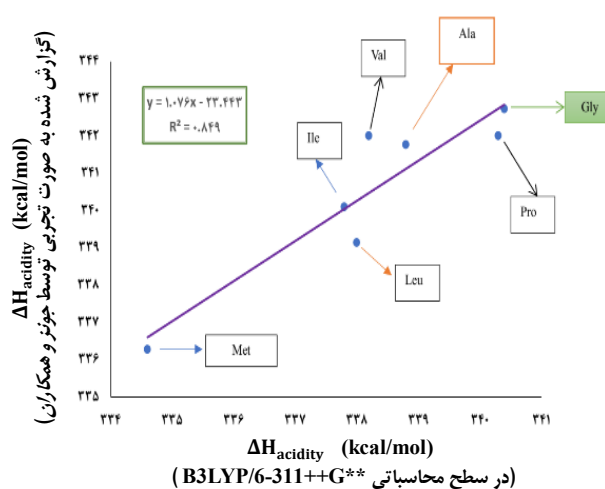
نمودار ۴ - رابطه‌ی بین مقادیر تجربی قدرت اتصال سدیم (بر حسب کیلوکالری بر مول) و مقادیر محاسباتی آنتالپی تشکیل کمپلکس بین یون سدیم و آمینواسیدهای غیر قطبی (بر حسب کیلوکالری بر مول).

نمودارهای ۳ و ۴ نشان می‌دهند که بین مقادیر محاسباتی به دست آمده در سطح تئوری B3LYP/6-311++G\*\* و مقادیر تجربی، اندازه‌گیری شده توسط گروه‌های تحقیقاتی مختلف؛ ارتباط خطی برقرار است و در نتیجه سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G\*\* دارای اعتبار است.

همچنین برای اعتبارسنجی سطح محاسباتی LANL2DZ، سعی شد که مقادیر تجربی قدرت اتصال سدیم و آمینواسیدهای غیر قطبی بر حسب مقادیر محاسباتی آنتالپی تشکیل کمپلکس میان یون روی و آمینواسیدهای غیر قطبی رسم شود که نمودار خطی ۵، به دست آمد.

این نمودار با معادله‌ی خطی:  $y = -0.14x - 162.95$  و ضریب تعیین  $R^2 = 0.88$  توصیف می‌شود.

همان طور که در نمودار ۵ نشان داده شد، سطح محاسباتی LANL2DZ، که در این مطالعه برای بررسی عناصر سنگین، استفاده شد؛ دارای اعتبار است.



نمودار ۳ - مقایسه مقادیر محاسباتی و تجربی آنتالپی اسیدیته آمینواسیدهای غیر قطبی در فاز گازی، بر حسب کیلوکالری بر مول

کیش<sup>۱</sup> و همکاران در پژوهش خود، سعی کردند که با استفاده از یونش الکترواسپری به همراه فروپاشی القایی برخوردی آبه صورت ترکیب با روش‌های سینتیکی قدرت اتصال  $\text{Na}^+$  را به آمینواسیدها را ارزیابی کنند [۲۹]. که در این بخش ابتدا، ما از این داده‌ها برای اعتبارسنجی سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G\*\*، با در اختیار داشتن مقادیر آنتالپی تشکیل کمپلکس بین آمینواسیدهای غیر قطبی و یون سدیم (که در قسمت قبل درباره آن بحث شد) استفاده کردیم. و سپس سعی کردیم که با داشتن مقادیر محاسباتی آنتالپی تشکیل کمپلکس بین آمینواسیدهای غیر قطبی و یون روی، سطح LANL2DZ را اعتبارسنجی کنیم.

ابتدا مقادیر تجربی قدرت اتصال سدیم و آمینواسیدهای غیر قطبی بر حسب مقادیر محاسباتی آنتالپی تشکیل کمپلکس بین این آمینواسیدهای غیر قطبی و یون‌های سدیم رسم شد که نمودار خطی ۴ به دست آمد، که با معادله‌ی خطی:  $y = -0.53x + 18.05$  و ضریب تعیین  $R^2 = 0.80$  توصیف می‌شود.

(۱) Kish

(۲) Collisionally activated dissociation (CAD)

پایدارسازی آنیون کربوکسیلات بعد از دپروتونه شدن ضعیف‌تر است. این موضوع باعث اسیدیته‌ی کمتر گروه کربوکسیلیک پرولین نسبت به دیگر آمینواسیدهای غیرقطبی می‌شود. همچنین در کمپلکس‌های پرولین، غالباً اکسیژن‌های گروه کربوکسیلات در کوئوردیناسیون نقش اصلی دارند.

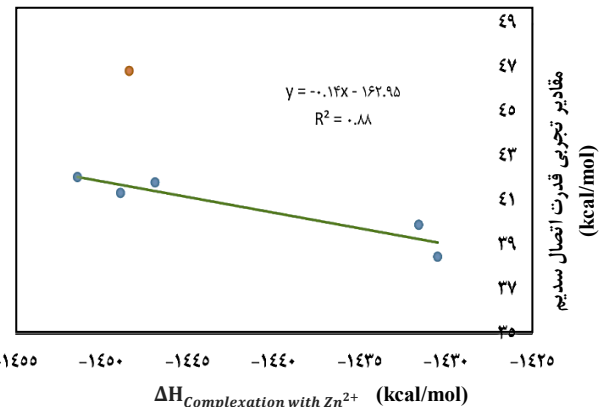
۵ - متیونین، به دلیل داشتن زنجیره‌ی جانبی حاوی گوگرد (اتم نرم)، عملکرد بهتری در کمپلکس شدن با یون نرم  $Zn^{2+}$  نسبت به فلزات قلیایی (فلزات سخت) از خود نشان می‌دهد.

علاوه بر این، به منظور اعتبارسنجی روش‌های محاسباتی مورد استفاده، داده‌های به‌دست‌آمده با مقادیر تجربی گزارش شده توسط سایر پژوهشگران مقایسه گردید. همبستگی مناسب بین مقادیر محاسبه‌شده و داده‌های تجربی  $R^2=0.849$  برای آنتالپی اسیدیته،  $R^2=0.80$  برای کمپلکس‌های  $Na^+$  و  $R^2=0.88$  برای کمپلکس‌های  $Zn^{2+}$  نشان داد که سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G\*\* همراه با LANL2DZ برای عناصر سنگین، قابلیت اطمینان بالایی در پیش‌بینی خواص ترمودینامیکی و ساختاری آمینواسیدها و کمپلکس‌های آن‌ها دارد.

در مجموع، نتایج این پژوهش نه تنها دیدگاه روشنی از نحوه تأثیر یون‌های فلزی بر ویژگی‌های اسیدی-بازی آمینواسیدهای غیرقطبی ارائه می‌دهد، بلکه اعتبار بالای روش‌های محاسباتی به کار رفته را در مطالعات مربوط به کمپلکس‌های زیستی در فاز گازی تأیید می‌نماید. این یافته‌ها می‌توانند به‌عنوان مبنایی برای مطالعات نظری پیشرفته‌تر در حوزه شیمی زیستی و طراحی داروهای هدفمند با در نظر گرفتن اثر یون‌های فلزی مورد استفاده قرار گیرند.

### فهرست نمادها

IL-17A	اینترلوکین-۱۷، یک نوع سیتوکین که توسط دسته خاصی از سلول‌های ایمنی T ساخته می‌شود.
IL-6	اینترلوکین-۶، یک نوع سیتوکین که در پاسخ به التهاب‌ها و عفونت‌ها، تولید می‌شود.
IL-1 $\beta$	اینترلوکین-۱، بتا، یک سیتوکین پیش‌التهابی قوی که برای مثال توسط ماکروفاژها تولید می‌شود.
TNF- $\alpha$	فاکتور نکروز توموری آلفا
IL-22	اینترلوکین-۲۲
NF- $\kappa$ B	فاکتور هسته‌ای تقویت‌کننده زنجیره سبک کاپا از سلول‌های B فعال شده
QM	کوانتوم مکانیک
Gly	گلايسين
Ala	آلانين
Leu	لوسين
Ile	ایزولوسين
Val	والين
Met	متيونين
Pro	پرولين



نمودار ۵ - رابطه‌ی بین مقادیر تجربی قدرت اتصال سدیم و مقادیر محاسباتی آنتالپی تشکیل کمپلکس بین یون روی و آمینواسیدهای غیرقطبی.

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه، از بین ۲۰ آمینواسید مهم در ساختارهای سلولی آمینواسیدهای غیرقطبی انتخاب شدند و تغییرات آنتالپی اسیدیته آنها، پس از تشکیل کمپلکس با یون‌های فلزی گروه فلزات قلیایی و یون روی مورد مطالعه قرار گرفتند. در حقیقت تأثیر تشکیل کمپلکس بین کاتیون‌های فلزات قلیایی و این آمینواسیدها بر اسیدیته آن‌ها در مقایسه با حالت آزادشان بررسی شد. برای این مطالعات از محاسبات کوانتوم مکانیک، استفاده شد. در بخش محاسبات کوانتوم مکانیک، از تابع هیبریدی B3LYP و مجموعه پایه 6-311++G\*\* برای اتم‌های کربن، هیدروژن، اکسیژن، نیتروژن، گوگرد، یون‌های لیتیوم، سدیم و پتاسیم، استفاده شد. و برای یون‌های سنگین روییدیم، سزیم و روی محاسبات با استفاده از مجموعه پایه LANL2DZ انجام شد.

### مهم‌ترین نتایج کلیدی

- ۱ - روند کلی اسیدیته کمپلکس‌های آمینواسیدها به صورت  $Zn^{2+} > Li^+ > Na^+ > K^+ > Rb^+ > Cs^+$  مشاهده شد.
- ۲ - گلايسين در اغلب کمپلکس‌هایش با یون‌های فلزی به صورت لیگاند دو دندانه عمل می‌کند و از هر دو سر نیتروژن و اکسیژن برای تشکیل کمپلکس با یون‌های فلزی؛ استفاده می‌کند. کمپلکس گلايسين-روی نسبت به سایر کمپلکس‌های این آمینواسید از تقارن ساختاری بیشتری برخوردار است.
- ۳ - رفتارهای آمینواسیدها شامل ایزولوسين، والين، آلانين و لوسين در این مطالعه مشابه گلايسين است و این آمینواسیدها در هنگام تشکیل کمپلکس با یون‌های فلزی به صورت لیگاند دو دندانه عمل می‌کنند.
- ۴ - پرولین به دلیل ساختار حلقوی قفل شده‌اش، اسیدیته پایین‌تری نسبت به سایر آمینواسیدهای غیرقطبی دارد (در فاز گازی). در پرولین، به دلیل قفل شدن گروه آمین نوع دوم در ساختار حلقوی،

## قدردانی

ما از مرکز محاسبات با کارایی بالا (HPC) دانشگاه صنعتی شریف و بنیاد ملی علم ایران (INSF) برای فراهم آوردن منابع محاسباتی این پژوهش تشکر می‌کنیم.

## مراجع

- [1] Matsuo T., Miyake T., Hirota S., [Recent Developments on Creation of Artificial Metalloenzymes](#), *Tetrahedron Letters*, **60(45)**: 151226 (2019).
- [2] Berwick M.R., Lewis D.J., Jones A.W., Parslow R.A., Dafforn T.R., Cooper H.J., Wilkie J., Pikramenou Z., Britton M.M., Peacock A.F., [De Novo Design of Ln \(III\) Coiled Coils for Imaging Applications](#), *Journal of the American Chemical Society*, **136(4)**: 1166-9 (2014).
- [3] Osuna F.J., Pavón E., Alba M.D., [Pb<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup> and Hg<sup>2+</sup> Removal by Designed Functionalized Swelling High-Charged Micas](#), *Science of The Total Environment*, **764**: 142811 (2021).
- [4] Liu X., Wu M., Li C., Yu P., Feng S., Li Y., Zhang Q., [Interaction Structure and Affinity of Zwitterionic Amino Acids with Important Metal Cations \(Cd<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, Hg<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup>\) in Aqueous Solution: a Theoretical Study](#). *Molecules*, **27(8)**: 2407 (2022).
- [5] Bagchi D., Maity A., De S.K., Chakraborty A., [Effect of Metal Ions on the Intrinsic Blue Fluorescence Property and Morphology of Aromatic Amino Acid Self-Assembly](#). *The Journal of Physical Chemistry B*. **125(45)**: 12436-45 (2021).
- [6] Knowles T.P., Vendruscolo M., Dobson C.M., [The Amyloid State and Its Association with Protein Misfolding Diseases.](#), *Nature reviews Molecular cell biology*. **15(6)**: 384-96 (2014).
- [7] Aguzzi A., O'connor T., [Protein Aggregation Diseases: Pathogenicity and Therapeutic Perspectives](#). *Nature Reviews Drug Discovery*, **9(3)**: 237-48 (2010).
- [8] Ha C., Ryu J., Park C.B., [Metal Ions Differentially Influence the Aggregation and Deposition of Alzheimer's  \$\beta\$ -Amyloid on a Solid Template](#). *Biochemistry*. **46(20)**: 6118-25 (2007).
- [9] Freland L., Beaulieu J.M., [Inhibition of GSK3 by Lithium, from Single Molecules to Signaling Networks](#). *Frontiers in molecular neuroscience*, **5**: 14 (2012).
- [10] Mai L., Jope R.S., Li X., [BDNF-Mediated Signal Transduction is Modulated by GSK3 \$\beta\$  and Mood Stabilizing Agents](#). *Journal of neurochemistry*, **82(1)**: 75-83 (2002).
- [11] Karege F., Perret G., Bondolfi G., Schwald M., Bertschy G., Aubry J.M., [Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Major Depressed Patients](#). *Psychiatry research*. **109(2)**: 143-8 (2002).
- [12] Ge W., Jakobsson E., [Systems Biology Understanding of the Effects of Lithium on Affective and Neurodegenerative Disorders](#). *Frontiers in neuroscience*. **12**: 933 (2018).
- [13] Gagnon K.B., Delpire E., [Sodium Transporters in Human Health and Disease](#). *Frontiers in Physiology*. **11**: 588664 (2021).
- [14] Skou J.C., [The influence of Some Cations on an Adenosine Triphosphatase from Peripheral Nerves](#). *Biochimica et biophysica acta*. **23**: 394-401 (1957).

- [15] Pohl H.R., Wheeler J.S., Murray H.E., [Sodium and Potassium in Health and Disease. Interrelations Between Essential Metal Ions and Human Diseases.](#) 29-47 (2013).
- [16] Zhao L., Weng W., Ni M., Shen H., Zhang S., Chen Y., Jia R., Fan L., Mao Y., Qin L., Liu S., [Rubidium Salt Can Effectively Relieve the Symptoms of DSS-Induced Ulcerative Colitis.](#) *Biomedicine & Pharmacotherapy.* **181**: 117574 (2024).
- [17] Kobayashi D., Kakinouchi K., Nagae T., Nagai T., Shimura K., Hazama A., [Cesium Reversibly Suppresses HeLa Cell Proliferation by Inhibiting Cellular Metabolism.](#) *FEBS letters.* **591(5)**: 718-27 (2017).
- [18] Falchuk K.H., [The Molecular Basis for the Role of Zinc in Developmental Biology.](#) *Molecular and cellular effects of nutrition on disease processes,* 41-8 (1998).
- [19] Dreosti I.E., [Zinc and the Gene.](#) *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* **475(1-2)**: 161-7 (2001).
- [20] Hoppe C., Kutschan S., Dörfler J., Büntzel J., Büntzel J., Huebner J., [Zinc as a Complementary Treatment for Cancer Patients: A Systematic Review.](#) *Clinical and Experimental Medicine.* **21**: 297-313 (2021).
- [21] Ahern K., Rajagopal I., Tan T., [Biochemistry Free for All.](#) *Oregon State University,* (2018).
- [22] Shao Y., Molnar L., Jung Y., Kussmann J., Ochsenfeld C., Brown S., Gilbert A., Slipchenko L., Levchenko S., O'Neill D. [SPARTAN'10, build 1.01, Wavefunction Inc.](#) *Irvine CA,* (2011).
- [23] Kalhor S., Fattahi A., [Design of Amino Acid-and Carbohydrate-Based Anticancer Drugs to Inhibit Polymerase  \$\eta\$ .](#) *Scientific Reports.* **12(1)**: 18461 (2022).
- [24] Zhang Y., Wang X., Luo B., Xia Y., [DFT Study of Crown Ether-Bridged Z-Stilbenes and Their Complexes with Alkali Metal Cations.](#) *Journal of Organometallic Chemistry.* **699**: 31-8 (2012).
- [25] Motahari A., Fattahi A., [Theoretical Aspects of the Enhancement of Metal Binding Affinity by Intramolecular Hydrogen Bonding and Modulating p K a Values.](#) *New Journal of Chemistry.* **41(24)**: 15110-9 (2017).
- [26] Topol I.A., Burt S.K., Russo N., Toscano M., [Theoretical Calculations of Glycine and Alanine Gas-Phase Acidities.](#) *Journal of the American Society for Mass Spectrometry.* **10(4)**: 318-22 (1999).
- [27] Marino T., Russo N., Tocci E., Toscano M., [Gas-Phase Acidity of Proline from Density Functional Computations.](#) *International Journal of Quantum Chemistry.* **84(2)**: 264-8 (2001).
- [28] Jones C.M., Bernier M., Carson E., Colyer K.E., Metz R., Pawlow A., Wischow E.D., Webb I., Andriole E.J., Poutsma J.C., [Gas-Phase Acidities of the 20 Protein Amino Acids.](#) *International Journal of Mass Spectrometry.* **267(1-3)**: 54-62 (2007).
- [29] Kish M.M., Ohanessian G., Wesdemiotis C., [The Na<sup>+</sup> Affinities of  \$\alpha\$ -Amino Acids: Side-Chain Substituent Effects.](#) *International Journal of Mass Spectrometry.* **227(3)**: 509-524 (2003).