

УДК 544.252.4 + 544.016 + 544.18

*Н. В. Жарникова<sup>1</sup>, А. И. Смирнова<sup>1</sup>, Н. И. Гиричева<sup>1</sup>, В. Г. Баделин<sup>2</sup>, Н. В. Усольцева<sup>1</sup>*

**ВЛИЯНИЕ ДОБАВОК АМИНОКИСЛОТ И ОЛИГОПЕПТИДОВ  
НА ФОРМИРОВАНИЕ ЛИОТРОПНОЙ ГЕКСАГОНАЛЬНОЙ ФАЗЫ  
В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ ДОДЕЦИЛСУЛЬФАТА НАТРИЯ**

<sup>1</sup>Ивановский государственный университет,  
ул. Ермака, 39, 153025 Иваново, Россия. E-mail: nv\_usoltseva@mail.ru  
<sup>2</sup>Институт химии растворов им. Г. А. Крестова РАН (ИХР РАН)  
ул. Академическая, д. 1, 153045 Иваново, Россия

*Исследовано влияние добавок аминокислот (аланина) и олигопептидов (глицилглицина, глицилглицилглицина и аланилаланина) на формирование лиотропной гексагональной мезофазы в водных растворах додецилсульфата натрия (SDS). Впервые установлено, что в тройных системах «SDS – олигопептид – вода» происходит сдвиг формирования гексагональной мезофазы в область более низких концентраций SDS по сравнению с бинарной системой «SDS – вода». Для трехкомпонентной системы с аланином такого эффекта не наблюдается и гексагональная лиомезофаза формируется при концентрациях SDS, близких к бинарной системе. Интерпретация данных проведена на основе представлений о влиянии гидрофильно-липофильного баланса на кривизну поверхности мицелл. Квантово-химические расчеты для тройной системы «SDS – аланин – вода» подтверждают, что при одновременном сосуществовании в системе трех компонентов (SDS, воды и аланина) энергия связывания аланина с полярной группой SDS лишь немного превышает значение связывания SDS с водой.*

**Ключевые слова:** додецилсульфат натрия, аминокислота, олигопептид, бинарные и тройные системы, лиотропный мезоморфизм, квантово-химические расчеты.

DOI: 10.18083/LCAppl.2019.1.14

*N. V. Zharnikova<sup>1</sup>, A. I. Smirnova<sup>1</sup>, N. I. Giricheva<sup>1</sup>, V. G. Badelin<sup>2</sup>, N. V. Usol'tseva<sup>1</sup>*

**EFFECT OF AMINO ACID AND OLIGOPEPTIDE ADDITIVES ON FORMATION  
OF LYOTROPIC HEXAGONAL PHASE IN AQUEOUS SOLUTIONS OF SODIUM  
DODECYL SULPHATE**

<sup>1</sup>Ivanovo State University,  
39 Ermak St., Ivanovo, 153025, Russia. E-mail: nv\_usoltseva@mail.ru  
<sup>2</sup>G. A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences,  
1 Academicheskaya St., Ivanovo, 153045, Russia

*The effect of amino acid (alanine) and oligopeptides (glycylglycine, glycylglycylglycine and alanylalanine) on the formation of lyotropic hexagonal mesophase in aqueous solutions of sodium dodecyl sulfate (SDS) was studied. For the first time, it was established that for the «SDS – oligopeptide – water» ternary systems there is a shift of the hexagonal mesophase to a region of lower SDS concentrations compared to the «SDS – water» binary system. For the three-component system with alanine, such effect was not observed. The data were interpreted on the basis of ideas about the effect of hydrophilic-lipophilic balance on the curvature of the micelle surface. Quantum-chemical calculations performed for the «SDS – alanine – water» ternary system confirm that, while the three components (SDS, water and alanine) coexist in the system, the binding energy of alanine with the polar group of SDS only slightly exceeds the one of SDS with water.*

**Key words:** sodium dodecyl sulfate, amino acid, oligopeptide, binary and ternary systems, lyotropic mesomorphism, quantum-chemical calculations.

## Введение

Разработка физико-химических принципов создания нового класса антибиотиков (антимикробных пептидов) постоянно находится в центре внимания исследователей. Антимикробные пептиды решают проблему резистентности традиционных антибиотиков (так называемый «кризис антибиотиков»). Кроме того, антимикробные пептиды активны против раковых клеток и могут также участвовать в биохимических процессах, таких как инактивация нуклеиновых кислот и цитоплазматических белков. Исследование взаимодействия между пептидной и мембранной структурами, определение стехиометрии образуемых ими комплексов имеют первостепенное значение для понимания механизма доставки антибиотиков в клетки-мишени, дизайна новых лекарственных форм, детализации фармакодинамики и кинетики. В последнее десятилетие интенсивно проводятся экспериментальные и теоретические исследования соединений, входящих в состав пептидных антибиотиков, и физико-химических характеристик их взаимодействия с липополисахаридами (ЛПС) как компонентами биологических мембран [1–6]. В настоящее время антимикробные пептиды находятся в центре исследований во многих областях естественных наук. Вместе с тем нет единого представления об особенностях влияния молекулярной структуры антимикробных пептидов и баланса гидрофобных и электростатических взаимодействий между антимикробным пептидом и его мишенью на проявление избирательной активности этих синтетических соединений. Развитие представлений о пространственной организации и механизмах функционирования

таких сложных макромолекул, как мембранные липополисахариды и антимикробные олигопептиды, невозможно без экспериментальных данных о физико-химических свойствах растворов исходных компонентов, без оценки термодинамических параметров связывания между ними и влияния модификации структуры на характер их взаимодействия. Согласно современным представлениям, ключевым моментом активности природных антимикробных пептидов является степень их связывания с липополисахаридами бактериальных мембран. До сих пор отсутствует ясное понимание влияния особенностей строения молекул на селективность подобных взаимодействий и их антимикробную активность. В последние годы появились работы, касающиеся взаимодействия ЛПС с различными классами амфифильных молекул, к числу которых принадлежат белки, аминокислоты, пептиды, полиамины и др. [4, 7]. Поэтому изучение взаимодействия антимикробных пептидов с липополисахаридами бактериальных мембран с использованием модельных соединений актуально. Именно на примере аминокислот/пептидов как базовых структурных блоков пептидных антибиотиков могут быть изучены особенности взаимодействия различных функциональных групп с природными липополисахаридами или их моделями [5, 8–10], что создаст теоретическую основу для направленного синтеза нового класса антимикробных препаратов на основе олигомеров взамен классическим антибиотикам.

Одним из наиболее используемых модельных соединений является додецилсульфат натрия (*SDS*) с гидрофобной углеводородной цепью C<sub>12</sub> и небольшой отрицательно заряженной головной группой (рис. 1) [11].

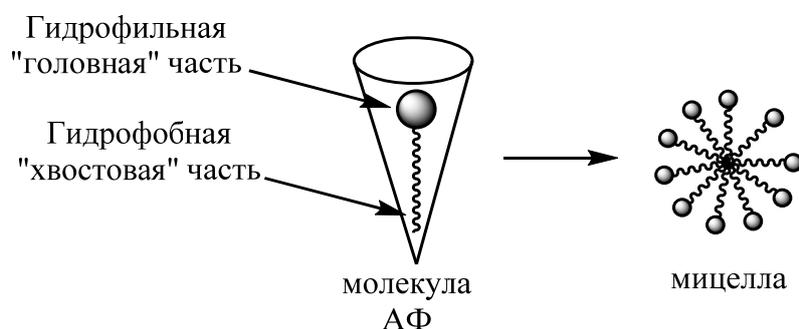


Рис. 1. Схематическое представление строения молекулы модельного соединения – *SDS*

Fig. 1. Schematic representation of the model compound – *SDS*

Имеющиеся в литературе данные по влиянию различных аминокислот, например глицина, DL-аланина и др., на фазовое поведение ПАВ касаются лишь предмицеллярных и мицеллярных областей [5, 12, 13]. Опубликованные работы, как правило, посвящены изучению влияния различных веществ и соразвителей на критическую концентрацию мицеллообразования. Исследований в более концентрированных областях, где формируются лиотропные мезофазы, до наших работ не проводилось. Ранее в работе [14] нами было показано, что введение аминокислоты глицина (*Gly*) в водную систему *SDS* приводит к преимущественному взаимодействию глицина с полярными группами *SDS*, что понижает содержание воды в системе, необходимое для формирования гексагональной фазы. Данный вывод был также подтвержден результатами квантово-химических расчетов, которые показали, что при конкуренции молекул воды и глицина за связывание с гидрофильной частью *SDS* преимущество имеет глицин [14, 15]. Связывание глицина с головной группой *SDS* влечет увеличение размера гидрофильного фрагмента ПАВ в его условной молекулярной форме «обращенного конуса» (рис. 1). Площадь поверхности на полярную группу в надмолекулярном ассоциате при

этом возрастает, что должно повысить кривизну поверхности мицеллы и, соответственно, уменьшить ее радиус, снизить ККМ и концентрацию формирования гексагональной фазы [11].

Целью нашей работы явилось продолжение ранее начатых нами исследований по влиянию особенностей строения добавок аминокислот/олигопептидов на формирование лиотропных жидкокристаллических фаз в тройных системах «*SDS* – аминокислота/олигопептид – вода».

## Эксперимент

### Материалы и методы исследования

Для приготовления трехкомпонентных систем использовали додецилсульфат натрия (*SDS*) (Sigma-Aldrich, CAS 151-21-3), глицилглицин (*Gly-Gly*) (Sigma, CAS 556-50-3) и глицилглицилглицин (*Gly-Gly-Gly*) (Sigma, CAS 556-33-2), *L*-аланин (*Ala*) (Reanal, Hungary, CAS 56-41-7), *L*-аланил-*L*-аланин (*Ala-Ala*) (Reanal, Hungary, CAS 1948-31-8) (рис. 2) и воду (бидистиллят). *SDS*, аминокислота и олигопептиды использовались без дополнительной очистки.

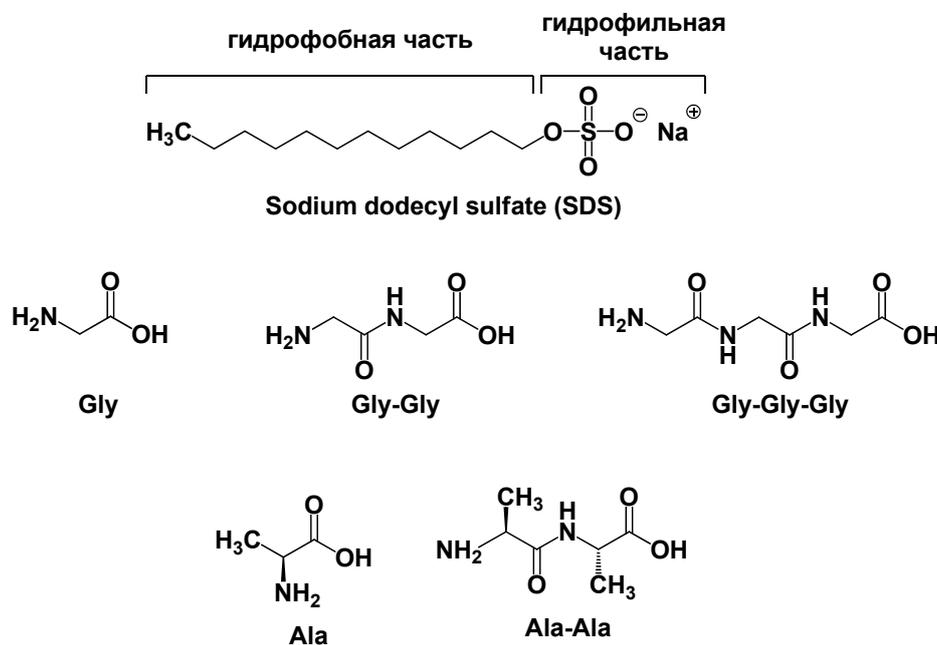


Рис. 2. Структурные формулы додецилсульфата натрия (*SDS*) и исследуемых добавок: аминокислот глицина (*Gly*), аланина (*Ala*) и олигопептидов – глицилглицина (*Gly-Gly*), глицилглицилглицина (*Gly-Gly-Gly*), аланилаланина (*Ala-Ala*)

Fig. 2. Structures of sodium dodecyl sulfate (*SDS*) and studied amino acids: glycine (*Gly*), alanine (*Ala*) and oligopeptides: glycylglycine (*Gly-Gly*), glycylglycylglycine (*Gly-Gly-Gly*), alanylalanine (*Ala-Ala*)

Трехкомпонентные системы  $SDS$  – аминокислота/олигопептид –  $H_2O$  готовили аналогично приготовлению бинарных систем путем растворения необходимого количества  $SDS$  (его концентрация варьировалась от 16 до 48 мас. %) в соответствующем количестве насыщенного раствора аминокислоты/олигопептида (по массе). Ограниченный концентрационный диапазон был выбран с учетом того, что целью эксперимента было установление момента формирования двулучепреломляющей гексагональной лиомезофазы: 1) при переходе из изотропной мицеллярной фазы (в виде двухфазной области), 2) при формировании однофазного района гексагональной фазы. Выбранный концентрационный диапазон гарантированно перекрывает области существования мицеллярного изотропного раствора, двухфазной области сосуществования гексагональной фазы с изотропом и перехода к однофазной области гексагональной лиомезофазы. Массовые проценты использовали в связи с тем, что фазовые диаграммы, известные из литературы для бинарной системы  $SDS$  –  $H_2O$ , упоминаются только в массовых процентах [16, 17]. Насыщенные растворы аминокислоты/олигопептидов готовили, исходя из их максимальной растворимости в 100 г воды при 25 °С: глицилглицин – 18,48 г, глицилглицилглицин – 4,705 г [18], аланин – 16,65 г [19], аланилаланин – 10 г [20]. Полученные смеси диспергировали в течение нескольких дней при комнатной температуре, а также подвергали ультразвуковой гомогенизации при температуре не выше 30 °С.

Трехкомпонентные системы  $SDS$  –  $Gly-Gly$  –  $H_2O$ ,  $SDS$  –  $Gly-Gly-Gly$  –  $H_2O$ ,  $SDS$  –  $Ala$  –  $H_2O$  и  $SDS$  –  $Ala-Ala$  –  $H_2O$  исследовали методом поляризационной оптической микроскопии (микроскоп «Leitz LaborLux 12 Pol», оснащенный термосистемой фирмы «Mettler FP-82»). Микрофотографии текстур получали при помощи цифровой камеры окуляра DCM800. Для поддержания постоянства

концентрации растворителя образцы запаивали между предметным и покровным стеклами при помощи двухкомпонентной эпоксидной смолы. Температурно-концентрационная зависимость фазового состояния указанных систем исследовалась в диапазоне концентраций  $SDS$  от 16 до 48 мас. % и температурном диапазоне от 22 до 80 °С. Образцы не нагревали выше 80 °С для предотвращения закипания и нарушения герметичности запаянных ячеек. Указанный метод является оптимально информативным для изучения и построения диаграмм фазового состояния лиотропных многокомпонентных систем [14, 21].

### Результаты и их обсуждение

На рисунке 3 представлены упрощенные псевдобинарные фазовые диаграммы исследуемых трехкомпонентных систем « $SDS$  – аминокислота/олигопептид –  $H_2O$ ». Фрагмент бинарной фазовой диаграммы (рис. 3, а) согласуется с литературными данными [16]. Система  $SDS$  –  $Gly$  –  $H_2O$  (рис. 3, б) была исследована нами ранее [14].

#### *Лиотропный мезоморфизм системы $SDS$ – $Gly-Gly$ – $H_2O$*

В трехкомпонентной системе  $SDS$  –  $Gly-Gly$  –  $H_2O$  (рис. 3, с) гексагональная (Hex) лиомезофаза с типичной текстурой (рис. 4) появляется при 20 мас. %  $SDS$  (при этом мольное соотношение компонентов « $SDS$  :  $Gly-Gly$  : вода» составляет 1:7:11) и, сосуществуя с изотропной жидкостью, наблюдается в виде двухфазного района (Hex+Iso) до 24 мас. %  $SDS$  (соотношение компонентов 1:6:9). Таким образом, для начала формирования Hex-мезофазы в этой системе на 1 моль  $SDS$  необходимо 11 молей воды. Однофазный район Hex-фазы в этой трехкомпонентной системе появляется, начиная с концентрации 26 мас. %  $SDS$  (при этом соотношение мольных компонентов « $SDS$  :  $Gly-Gly$  : вода» составляет 1:5:8).

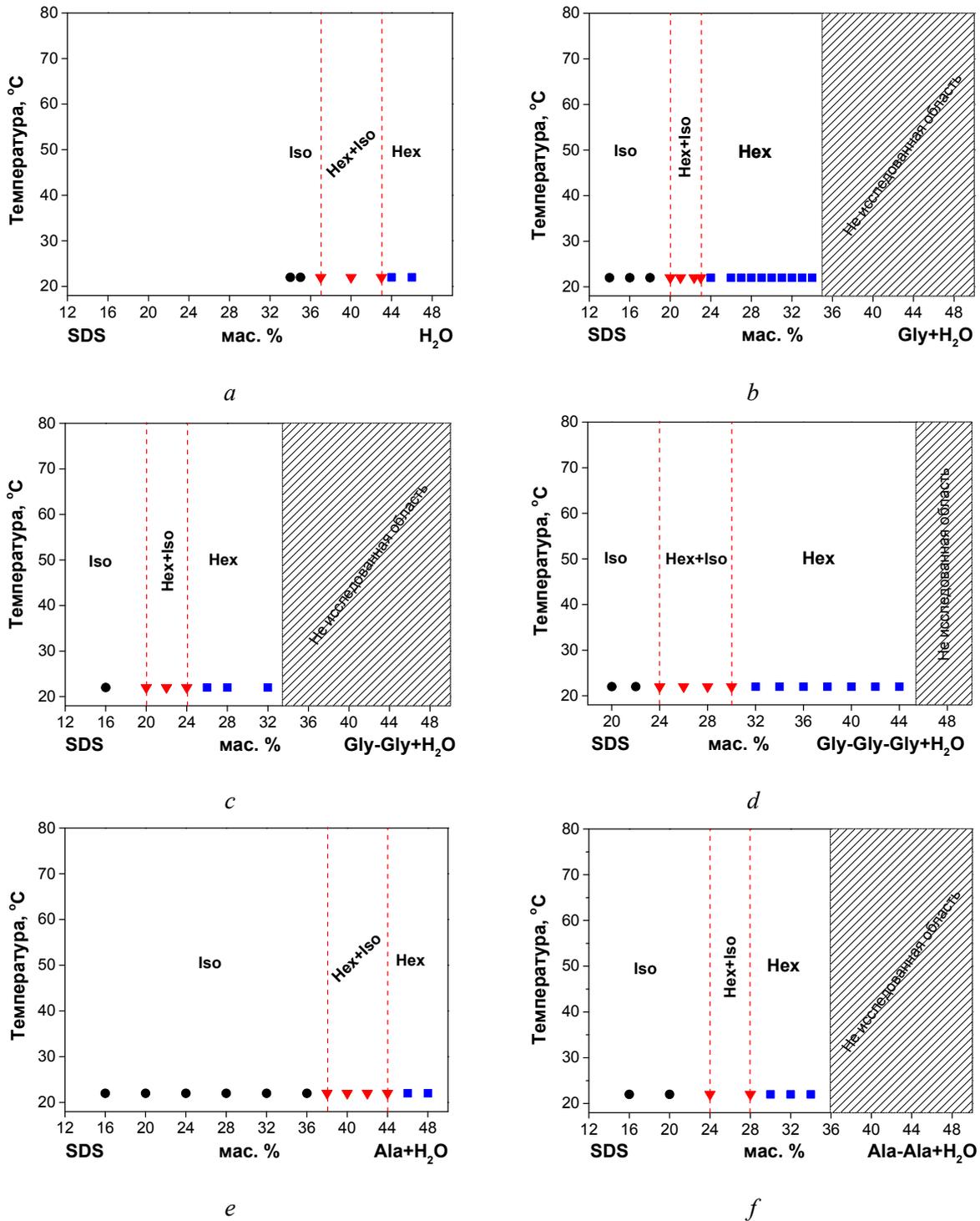


Рис. 3. Псевдобинарные диаграммы фазового состояния исследуемых систем:  
 а – бинарная система SDS – H<sub>2</sub>O [14]; б – тройная система SDS – Gly – H<sub>2</sub>O [14];  
 с – тройная система SDS – Gly-Gly – H<sub>2</sub>O; d – тройная система SDS – Gly-Gly-Gly – H<sub>2</sub>O;  
 е – тройная система SDS – Ala – H<sub>2</sub>O; f – тройная система SDS – Ala-Ala – H<sub>2</sub>O.  
 ● – изотропная фаза (Iso), ■ – гексагональная фаза (Hex), ▼ – двухфазный район (Hex+Iso)

Fig. 3. Pseudobinary phase diagrams of the studied systems:  
 a – SDS – H<sub>2</sub>O system [14]; b – SDS – Gly – H<sub>2</sub>O system [14]; c – SDS – Gly-Gly – H<sub>2</sub>O system;  
 d – SDS – Gly-Gly-Gly – H<sub>2</sub>O system; e – SDS – Ala – H<sub>2</sub>O system; f – SDS – Ala-Ala – H<sub>2</sub>O system  
 ● – isotropic phase (Iso), ■ – hexagonal phase (Hex), ▼ – biphasic region (Hex+Iso)

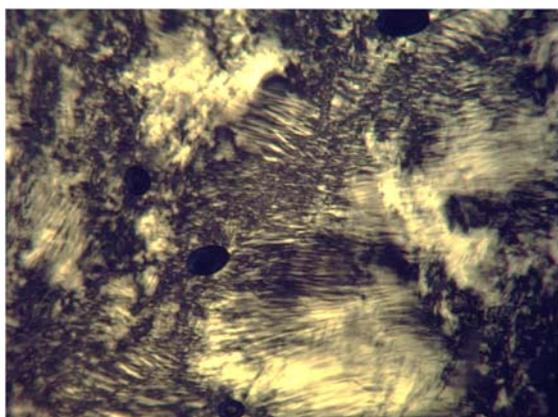


Рис. 4. Текстура Гекс-фазы системы  $SDS - Gly-Gly - H_2O$  (24 мас. %  $SDS$ ),  $T = 22\text{ }^\circ\text{C}$ , поляризаторы скрещены,  $\times 100$

Fig. 4. Texture of Hex-phase of  $SDS - Gly-Gly - H_2O$  system (24 wt. % of  $SDS$ ),  $T = 22\text{ }^\circ\text{C}$ , crossed polarizers,  $\times 100$

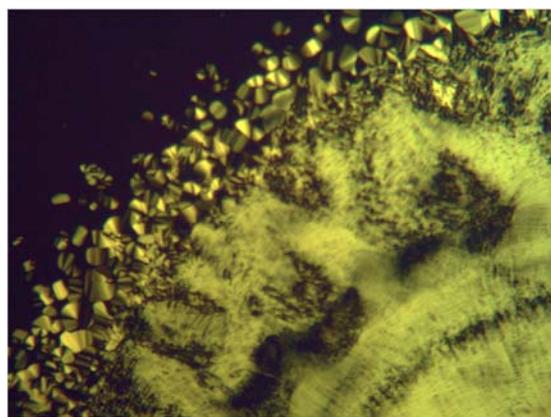


Рис. 5. Двухфазный район (Гекс+Изо) системы  $SDS - Gly-Gly-Gly - H_2O$  (28 мас. %  $SDS$ ),  $T = 22\text{ }^\circ\text{C}$ , поляризаторы скрещены,  $\times 100$

Fig. 5. Biphasic region (Hex+Iso) of  $SDS - Gly-Gly-Gly - H_2O$  system (28 wt. % of  $SDS$ ),  $T = 22\text{ }^\circ\text{C}$ , crossed polarizers,  $\times 100$

#### Лиотропный мезоморфизм системы $SDS - Gly-Gly-Gly - H_2O$

Для трехкомпонентной системы с соответствующим трипептидом:  $SDS - Gly-Gly-Gly - H_2O$  (рис. 3, *d*), было установлено, что Гекс лиомезофаза начинает формироваться при 24 мас. %  $SDS$ , сосуществуя с изотропной жидкостью в виде двухфазного района (Гекс+Изо) (рис. 5) до концентрации  $SDS$  30 мас. %. Таким образом, для начала формирования лиомезофазы в этой тройной системе на 1 моль  $SDS$  требуется 9 молей воды. По сравнению с соответствующим дипептидом ( $Gly-Gly$ ) трипептид ( $Gly-Gly-Gly$ ), введенный в систему, сдвигает двухфазный район (Гекс+Изо) вправо (на 4 мас. %). Образование однофазного района лиомезофазы в трехкомпонентной системе  $SDS - Gly-Gly-Gly - H_2O$  происходит, когда концентрация  $SDS$  достигает 32 мас. % (мольное соотношение компонентов « $SDS : Gly-Gly : \text{вода}$ » – 1:3:6).

Таким образом, данные, представленные на фазовых диаграммах (рис. 3, *a, b, c, d*), свидетельствуют, что все добавки на основе глицина сдвигают двухфазный район (Гекс+Изо) в область низких концентраций  $SDS$  по сравнению с двухкомпонентной системой  $SDS - H_2O$ . При этом в ряду  $Gly -$

$Gly-Gly - Gly-Gly-Gly$  аминокислота ( $Gly$ ) и дипептид ( $Gly-Gly$ ) действуют значительно сильнее, чем соответствующий трипептид ( $Gly-Gly-Gly$ ).

С целью установления влияния структуры добавок аминокислот и олигопептидов на формирование лиомезофаз в водных системах  $SDS$  нами также были исследованы тройные системы с аминокислотой – аланином ( $Ala$ ) и соответствующим ей дипептидом ( $Ala-Ala$ ). По своей структуре аланин отличается от глицина наличием боковой метильной группы, соединенной с  $\alpha$ -атомом углерода аминокарбоновой группировки.

#### Лиотропный мезоморфизм системы $SDS - Ala - H_2O$

Как следует из фазовой диаграммы, представленной на рис. 3, *e*, в тройной системе с аланином  $SDS - Ala - H_2O$  Гекс-лиомезофаза появляется в виде двухфазного района (Гекс+Изо) при концентрации 38 мас. %  $SDS$  (мольное соотношение компонентов « $SDS : Ala : \text{вода}$ » составляет 1:5:3) (рис. 6, *a*). Однофазный район гексагональной лиомезофазы (рис. 6, *b*) наблюдается, начиная с концентрации 46 мас. %  $SDS$  (соотношение молей компонентов « $SDS : Ala : \text{вода}$ » – 1:3:2).

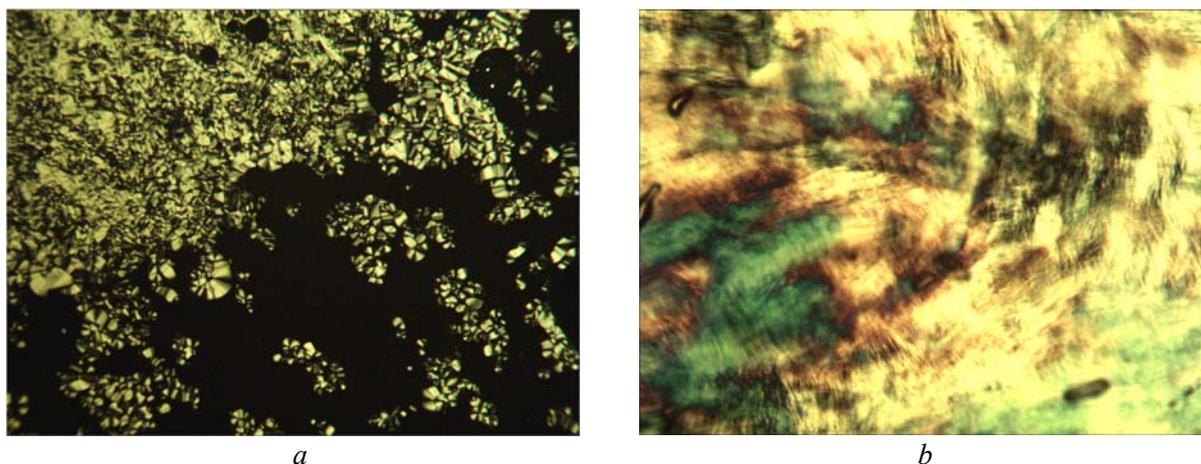


Рис. 6. Микрофотографии текстур системы  $SDS - Ala - H_2O$ :  
 а – двухфазный район Hex+Iso (40 мас. % SDS); б – гексагональная фаза (46 мас. % SDS),  
 $T = 22\text{ }^{\circ}\text{C}$ , поляризаторы скрещены,  $\times 100$

Fig. 6. Textures of  $SDS - Ala - H_2O$  system:  
 а – biphasic region Hex+Iso (40 wt. % of SDS); б – hexagonal phase (46 wt. % of SDS),  
 $T = 22\text{ }^{\circ}\text{C}$ , crossed polarizers,  $\times 100$

#### Лиотропный мезоморфизм системы $SDS - Ala-Ala - H_2O$

Замена аминокислоты (*Ala*) на соответствующий дипептид (*Ala-Ala*) приводит к сдвигу областей существования лиомезофазы влево (рис. 3, *f*), аналогично трехкомпонентной системе  $SDS - Gly-Gly - H_2O$ . При этом двухфазный район (Hex+Iso)

(рис. 7, *a*) наблюдается при концентрациях *SDS* от 24 до 28 мас. % (мольное соотношение компонентов «*SDS* : *Ala-Ala* : вода» изменяется от 1:5:9 до 1:7:4, соответственно). Район однофазной Hex-лиомезофазы (рис. 7, *b*) наблюдается при концентрациях *SDS* выше 30 мас. % (мольное соотношение компонентов *SDS* : *Ala-Ala* : вода – 1:4:6).

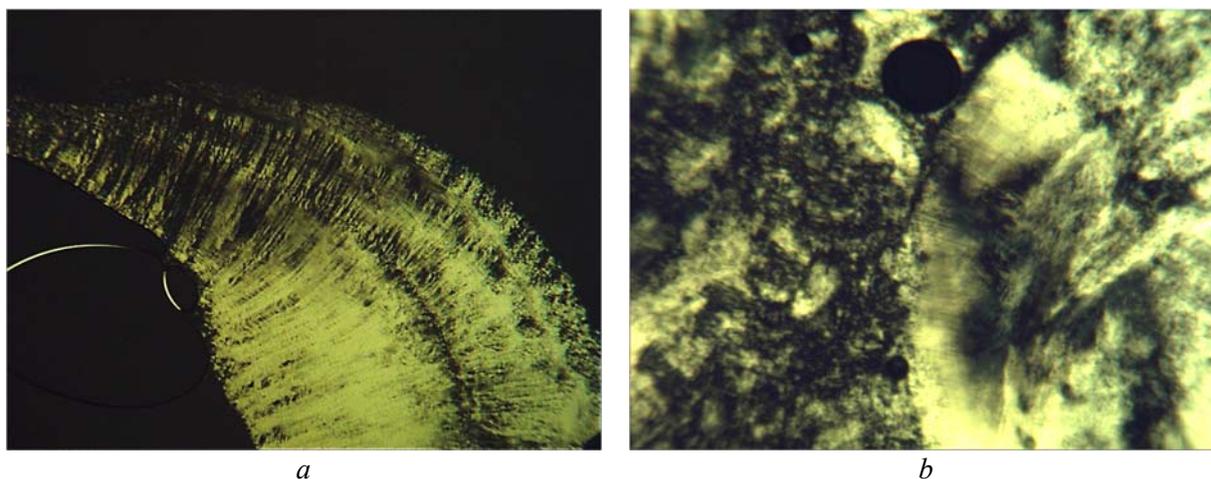


Рис. 7. Микрофотографии текстур системы  $SDS - Ala-Ala - H_2O$ :  
 а – двухфазный район Hex+Iso (24 мас. % SDS); б – гексагональная фаза (30 мас. % SDS).  
 $T = 22\text{ }^{\circ}\text{C}$ , поляризаторы скрещены,  $\times 100$

Fig. 7. Texture of  $SDS - Ala-Ala - H_2O$  system:  
 а – biphasic region Hex+Iso (24 wt. % of SDS); б – hexagonal phase (30 wt. % of SDS).  
 $T = 22\text{ }^{\circ}\text{C}$ , crossed polarizers,  $\times 100$

При анализе мольных соотношений компонентов в тройных системах, содержащих добавки аминокислот: глицина (изученного нами ранее [14]) и аланина, а также соответствующих олигопептидов: глицилглицина, глицилглицилглицина и ала-

нил-аланина, было установлено, что начало формирования гексагональной фазы и ширина области существования двухфазного района (Hex+Iso) в значительной степени зависят от молекулярной структуры введенной добавки (табл. 1).

Таблица 1. Лиомезоморфизм и мольные соотношения компонентов исследуемых систем

Table 1. Lyotropic mesomorphism and molar ratios of components of the studied systems

Система	мас. % SDS	мезофаза	SDS, моль	Д, моль	H <sub>2</sub> O, моль
SDS – H <sub>2</sub> O <sup>[16]</sup>	37	Hex+Iso	1	–	27
	44	Hex	1	–	20
SDS – Gly – H <sub>2</sub> O <sup>[14]</sup>	20	Hex+Iso	1	12	13
	24	Hex	1	10	10
SDS – Gly-Gly – H <sub>2</sub> O	20	Hex+Iso	1	7	11
	26	Hex	1	5	8
SDS – Gly-Gly-Gly – H <sub>2</sub> O	24	Hex+Iso	1	4	9
	32	Hex	1	3	6
SDS – Ala – H <sub>2</sub> O	38	Hex+Iso	1	5	3
	46	Hex	1	3	2
SDS – Ala-Ala – H <sub>2</sub> O	24	Hex+Iso	1	5	9
	30	Hex	1	4	6

Д – третий компонент (Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Ala, Ala-Ala)

Обращает внимание тот факт, что количество молей воды для достижения двухфазного района (Hex+Iso) в бинарной системе SDS – H<sub>2</sub>O (при этом соотношение молей SDS к воде составляет 1:27) (рис. 3, а) примерно в два раза выше, чем в тройной системе с глицином (SDS – Gly – H<sub>2</sub>O) (1:13) (рис. 3, б). Добавление дипептида (Gly-Gly) снижает количество молей воды, необходимое для начала формирования Hex-фазы, в 2,5 раза (рис. 3, с), а трипептид (Gly-Gly-Gly) – в 3 раза (рис. 3, д). Такая же тенденция наблюдается и при формировании однофазного района Hex-фазы в системах с добавками на основе глицина: количество воды снижается в 2, 2,5 и 3 раза при добавлении аминокислоты, дипептида и трипептида, соответственно.

Что касается добавок аланина и аланилаланина, то для появления Hex-фазы в виде двухфазного района (Hex+Iso) также требуется меньшее количество молей воды по сравнению с бинарной системой SDS – H<sub>2</sub>O (1:27). Так, добавка 5 моль аланина снижает количество молей воды в 9 раз (1:3), а такая же добавка соответствующего дипептида – в 3 раза (1:9) (табл. 1). Таким образом, содержание воды в системе в условиях начала формирования гексагональной фазы (Hex+Iso) при добавлении аминокислоты (Ala) значительно снижается по сравнению с бинарной системой, а при добавлении

дипептида (Ala-Ala) снова увеличивается. Аналогичное поведение наблюдается и при формировании однофазного района Hex-лиомезофазы: добавка Ala в 10 раз снижает количество молей воды, а Ala-Ala – только в 3 раза. Это не повторяет тенденцию, которая наблюдалась в тройных системах с добавками на основе глицина.

Учитывая, что основным «строительным» элементом лиотропных фаз, являющихся моделями биологических мембран, выступают не молекулы, а их надмолекулярные ансамбли (в случае SDS – мицеллы), мы попытались интерпретировать происходящий сдвиг формирования гексагональной фазы на основе тех процессов, которые протекают в системах разбавленных растворов SDS с водой, аминокислотами и олигопептидами. В работе [5] было изучено влияние аминокислот глицина, аланина, валина и лейцина на мицеллообразование додецилсульфата натрия в водных растворах. Было выявлено, что рост гидрофобности аминокислот в ряду глицин – аланин – валин – лейцин приводит к уменьшению критической концентрации мицеллообразования (ККМ) SDS в водных растворах. Такой же эффект наблюдали авторы в работе [22]. Они показали, что в ряду вода – глицин – аланин – глицилглицин ККМ (SDS) уменьшается с 0,0081 до 0,0045 моль/кг (табл. 2). В то же время степень

ионизации  $\beta$  (*SDS*) увеличивается в такой последовательности: раствор *SDS* в воде – 0,33, в растворе глицина – 0,39, в растворе аланина – 0,42, в растворе глицилглицина – 0,60. При увеличении температуры с 298,15 до 313,15 К наблюдается повышение значений ККМ (*SDS*), и это связано с ослаблением гидрофобного взаимодействия не только между *SDS*, аминокислотами и дипептидом, но также и между молекулами *SDS*.

Аналогичные закономерности были выявлены также для *SDS* в водных растворах глицина, глицилглицина и глицилглицилглицина. С ростом числа атомов углерода в ряду *Gly* – *Gly-Gly* – *Gly-*

*Gly-Gly* гидрофобные взаимодействия между неполярными группами аминокислот и ПАВ растут [8, 23]. Показано, что добавление амфифильных биологически активных веществ (*Gly*, *Gly-Gly*, *Gly-Gly-Gly*) вызывает увеличение склонности молекул ПАВ к агрегации в растворах, что приводит к изменению ККМ. Таким образом, ККМ *SDS* в тройных системах уменьшается с увеличением гидрофобного характера их молекул от *Gly* к *Gly-Gly-Gly*. Соответственно это может быть также основой снижения концентрации *SDS* при формировании ансамблей мицелл в виде лиотропной гексагональной фазы [11].

Таблица 2. Значения ККМ и степени ионизации ( $\beta$ ) *SDS* в воде и 0,10 м водных растворах *Gly*, *Ala* и *Gly-Gly* при температуре 298,15 К [22]

Table 2. Values of critical micelle concentration CMC and ionization degree of *SDS* in water and in 0,10 m aqueous solutions of glycine, alanine and glycyglycine at 298,15K [22]

	Вода	<i>Gly</i>	<i>Ala</i>	<i>Gly-Gly</i>
ККМ, моль*кг <sup>-1</sup>	0,0081	0,0076	0,0065	0,0045
$\beta$	0,33	0,39	0,42	0,60

#### Квантово-химические расчеты

Для интерпретации полученной нами закономерности по влиянию добавок аминокислот на уменьшение ККМ и концентрации формирования конденсированных фаз (гексагональной лиомезофазы) мы обратились к данным квантово-химических расчетов для комплексов *SDS* с глицином и водой [14, 15], а также аланином и водой [24].

В работах [14, 15] было показано, что *SDS* с глицином образует более прочные комплексы, чем с водой (рис. 8, *a*). Был сделан вывод о том, что при одновременном существовании в системе *SDS*, *H<sub>2</sub>O* и *Gly* поверхность мицеллы, представленная гидрофильной частью додецилсульфата натрия, будет склонна к преимущественному взаимодействию с глицином, а не с водой.

Аминокислота аланин в зависимости от ее конформации может образовывать с *SDS* комплексы разного строения (аминокислота в цвиттер-ионной форме – I zw и в молекулярной форме – II mol) [24]. В каждом из этих комплексов возникает одинаковый фрагмент, состоящий из иона Na<sup>+</sup> и четырех атомов кислорода, с близкими расстояниями Na<sup>+</sup>...O. Комплекс *SDS*...*Ala* (I zw) имеет большую вероятность к реализации, чем менее прочный комплекс *SDS*...*Ala* (II mol). На рис. 8, *b* представлена устойчивая структура комплекса I zw, в котором аминокислота находится в цвиттер-ионной форме и образует межмолекулярную водородную связь N–H...O.

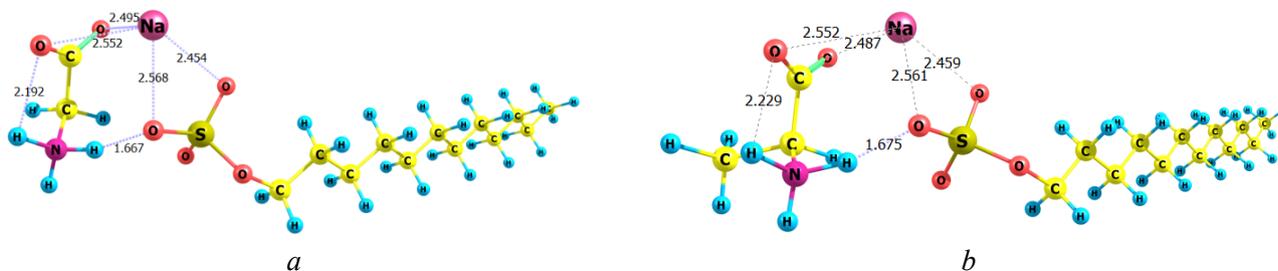


Рис. 8. Оптимизированные структуры комплексов (цвиттер-ионная форма):  
*a* – *DDSNa*...*Gly* (II zw) [14, 15]; *b* – *SDS*...*Ala* (I zw) [24]

Fig. 8. Optimized structures of complexes (zwitter-ionic form):  
*a* – *DDSNa*...*Gly* (II zw) [14, 15]; *b* – *SDS*...*Ala* (I zw) [24]

Энергии образования комплексов I zw и II mol, составляющие 27,3 и 19,6 ккал/моль, вычислены по уравнению:

$$E_{\text{комп}} = - [E(\text{SDS} \dots \text{Ala}) - E(\text{SDS}) - E(\text{Ala})].$$

В таблице 3 приведены значения энергий образования комплексов  $E_{\text{комп}}$  для додецилсульфата натрия с водой и с аминокислотами: глицином [14, 15] и аланином [24].

Таблица 3. Энергии образования устойчивых комплексов (ккал/моль)  $\text{SDS} \dots \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{SDS} \dots \text{Gly}$ ,  $\text{SDS} \dots \text{Ala}$  и геометрические характеристики межмолекулярных водородных связей

Table 3. Formation energy (kcal/mol) of  $\text{SDS} \dots \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{SDS} \dots \text{Gly}$ ,  $\text{SDS} \dots \text{Ala}$  complexes and geometric characteristics of intermolecular hydrogen bonds

Комплекс	$\Delta E$ , ккал / моль	R(O...H), Å	D-H...O, ° *
$\text{SDS} \dots \text{H}_2\text{O}$ (II) <sup>[14, 15]</sup>	20,2	1,754	166,162
$\text{SDS} \dots \text{Gly}$ (II zw) <sup>[14, 15]</sup>	48,3	1,667	162,9
$\text{SDS} \dots \text{Ala}$ (I zw) <sup>[24]</sup>	27,3	1,675	164,2

\* D=N – донор водородной связи

Исходя из величин энергии образования комплексов  $\text{SDS} \dots \text{Ala}$  и  $\text{SDS} \dots \text{H}_2\text{O}$ , значения которых близки (27,3 ккал/моль и 20,2 ккал/моль, соответственно) (табл. 3), можно сделать вывод о том, что в тройной системе  $\text{SDS} - \text{Ala} - \text{H}_2\text{O}$  энергия связывания аланина с полярной группой  $\text{SDS}$  лишь немного превышает значение связывания  $\text{SDS}$  с водой. Поэтому «конкуренция» за взаимодействие с  $\text{SDS}$  выражена гораздо слабее по сравнению с глицином.

### Выводы

Таким образом, в тройных системах «додецилсульфат натрия – олигопептид – вода» впервые показан сдвиг формирования гексагональной мезофазы в область более низких концентраций додецилсульфата натрия в системах с насыщенными водными растворами дипептидов глицилглицина и аланилаланина, а также трипептида – глицилглицилглицина по сравнению с бинарной системой «додецилсульфат натрия – вода». Однако для трехкомпонентной системы «додецилсульфат натрия – аланин – вода» такого эффекта не наблюдается и гексагональная лио-мезофаза формируется при концентрациях  $\text{SDS}$ , близких к бинарной системе « $\text{SDS}$  – вода».

В изученных системах проявляется общая тенденция снижения соотношения количества молекул аминокислот/олигопептидов на 1 молекулу додецилсульфата натрия для начала формирования гексагональной лиотропной мезофазы, представленная в ряду:  $\text{Gly} > \text{Gly-Gly} > \text{Ala-Ala} \geq \text{Gly-Gly-Gly} > \text{Ala}$ .

Квантово-химические расчеты показали, что взаимодействие  $\text{Gly}$  с  $\text{SDS}$  является преимущественным по сравнению с водой. В отличие от этого

энергия связывания аланина с полярной группой  $\text{SDS}$  лишь немного превышает значение связывания  $\text{SDS}$  с водой. Последнее, в свою очередь, будет влиять на кривизну поверхности мицеллы значительно меньше, чем в случае с глицином. Поэтому формирование гексагональной фазы в системе с глицином происходит при меньших концентрациях  $\text{SDS}$  по сравнению с системой, содержащей аланин.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 15-43-03003 p\_центр\_a и № 18-03-01032a) и частично грантом Министерства образования и науки РФ № 16.1037.2017/4.6.

### Список литературы / References

- Giuliani A., Pirri G., Bozzi A., Di Giulio A., Aschi M., Rinaldi A.C. Antimicrobial peptides: natural templates for synthetic membrane-active compounds. *Cell Mol. Life Sci.*, 2008, **65** (16), 2450–2460. DOI: 10.1007/s00018-008-8188-x.
- Travkova O.G., Moehwald H., Brezesinski G. The interaction of antimicrobial peptides with membranes. *Adv. Coll. Inter. Sci.*, 2017, **247**, 521–532. DOI: 10.1016/j.cis.2017.06.001.
- Ali A., Tariq M., Patel R., Ittoo F.A. Interaction of glycine with cationic, anionic, and nonionic surfactants at different temperatures: a volumetric, viscometric, refractive index, conductometric, and fluorescence probe study. *Colloid Polym. Sci.* 2008, **286** (2), 183–190. DOI: 10.1007/s00396-007-1750-5.
- Antimicrobial Peptides: Methods and Protocols / Ed. by A. Giuliani, A.C. Rinaldi. Humana Press, Springer Science+Business Media, LLC, New York, USA, 2010, 424 p.

5. Chauhan M.S., Chauhan R.S., Rana D.S., Umar A. Effect of temperature on micellar properties of sodium dodecyl sulfate in aqueous solutions of some amino acids (Glycine, Alanine, Valine and Leucine). *Adv. Sci. Lett.*, 2012, **7**, 43–51. DOI: 10.1166/asl.2012.3317.
6. Magotra U., Sandarve, Gupta V., Sharma M. Interactions of L-alanine with anionic, cationic and nonionic surfactants at different temperatures: A volumetric and viscometric study. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2014, **6** (6), 809–815.
7. Ермак И. М., Давыдова В. Н. Взаимодействие бактериальных липополисахаридов с растворимыми белками макроорганизма и поликатионами // *Биологические мембраны*. 2008. Т. 25, № 5. С. 323–342. [Yermak I.M., Davydova V.N. Interaction of bacterial lipopolysaccharides with host soluble proteins and polycations. *Biochem. Moscow Suppl. Ser. A*, 2008, **2** (4), 279–295. DOI: 10.1134/S1990747808040016].
8. Смирнов В. И., Баделин В. Г. Термодинамические характеристики растворения глицина, глицил-глицина и глицил-глицил-глицина в водных растворах додецилсульфата натрия при  $T = 298,15$  К // *Журнал физической химии*. 2017. Т. 91, № 9. С. 1496–1499. DOI: 10.7868/s0044453717090321. [Smirnov V.I., Badelin V.G. Thermodynamic characteristics of the dissolution of glycine, glycyglycine, and glycyglycyglycine in aqueous solutions of sodium dodecyl sulfate at  $T = 298.15$  K. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2017, **91** (9), 1681–1684. DOI: 10.1134/S0036024417090291].
9. Баделин В. Г., Межевой И. Н., Тюнина Е. Ю. Энтальпии взаимодействия глицина, L-цистеина и глицил-глицина с додецилсульфатом натрия в водных растворах // *Журнал физической химии*. 2017. Т. 91, № 3. С. 483–486. DOI: 10.7868/S0044453717030025. [Badelin V.G., Mezhevoi I.N., Tyunina E.Y. Measuring the enthalpies of interaction between glycine, L-cysteine, glycyglycine, and sodium dodecyl sulfate in aqueous solutions. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2017, **91** (3), 521–524. DOI: 10.1134/S0036024417030025.]
10. Hossain M.S., Biswas T.K., Kabiraz D.Ch., Islam Md. N., Huque M.E. Studies on sodium dodecylsulfate in aqueous and in aqueous amino acid solutions: Volumetric and viscometric approaches. *J. Chem. Thermodynamics*, 2014, **71**, 6–13. DOI: 10.1016/j.jct.2013.11.022.
11. Усольцева Н. В. Жидкие кристаллы: лиотропный мезоморфизм : учеб. пособие. Иваново : Иван. гос. ун-т, 2011, 316 с. [Usol'tseva N.V. Liquid crystals: lyotropic mesomorphism. Ivanovo : IvSU, 2011, 316 p. (in Russ.)].
12. Арутюнян Н. Г., Арутюнян Л. Р., Григорян В. В., Арутюнян Р. С. Влияние аминокислот на критическую концентрацию мицеллообразования поверхностно-активных веществ различной природы // *Коллоидный журнал*. 2008. Т. 70, № 5. С. 715–717. [Arutyunyan N.G., Arutyunyan L.R., Grigoryan V.V., Arutyunyan R.S. Effect of aminoacids on the critical micellization concentration of different surfactants. *Colloid Journal*, 2008, **70** (5), 666–668. DOI: 10.1134/S1061933X08050177].
13. Ali A., Malik N.A., Uzair S. & Ali M. Conductometric and fluorometric studies of sodium dodecyl sulphate in aqueous solution and in the presence of amino acids. *Molecular Physics*, 2014, **112** (20), 2681–2693. DOI: 10.1080/00268976.2014.905720.
14. Усольцева Н. В., Смирнова А. И., Жарникова Н. В., Курбатова М. С., Гиричева Н. И., Баделин В. Г. Влияние добавок глицина на формирование лиомезофазы водными системами додецилсульфата натрия // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2016. Т. 16, № 2. С. 70–79. [Usol'tseva N.V., Smirnova A.I., Zharnikova N.V., Kurbatova M.S., Giricheva N.I., Badelin V.G. Effect of glycine on lyomesophase formation by sodium dodecylsulfate – water systems. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2016, **16** (2), 70–79 (in Russ.). DOI: 10.18083/LCAppl.2016.2.70].
15. Гиричева Н. И., Курбатова М. С., Тюнина Е. Ю., Баделин В. Г. Квантово-химическое исследование молекулярного строения комплексов додецилсульфата натрия с глицином и цистеином // *Журнал структурной химии*. 2017. Т. 58, № 8. 1654–1660. DOI: 10.26902/JSC20170818. [Giricheva N.I., Kurbatova M.S., Tyunina E.Yu., Badelin V.G. Quantum Chemical Study of the Molecular Structure of the Sodium Dodecylsulfate Complexes with Glycine and Cysteine. *Journal of Structural Chemistry*, 2017, **58** (8), 1604–1610. DOI: 10.1134/S0022476617080182].
16. Kékicheff P., Grabielle-Madelmont C., Ollivon M. Phase Diagram of Sodium Dodecyl Sulfate-Water System: 1. A Calorimetric Study. *Journal of Colloid and Interface Science*, 1989, **131** (1), 112–132. DOI: 10.1016/0021-9797(89)90151-3.
17. Чернова Р. К., Шестопалова Н. Б., Волкова Е. В. Влияние некоторых факторов на фазовое разделение в системе додецилсульфат натрия –  $H_2O$  // *Известия Саратовского ун-та. Новая сер.* 2013. Т. 13, вып. 1. С. 21–25. [Chernova R.K., Shestopalova N.B., Volkova E.V. Influence of Some Factors on Phase Separation of System Sodium Dodecyl Sulfate –  $H_2O$ . *Proceedings of Saratov University. New Ser.*, 2013, **13** (1), 21–25 (in Russ.)].
18. <http://chemister.ru/Database/properties.php?dbid=1&id=5454>.
19. Рабинович В. А., Хавин З. Я. Краткий химический справочник : справочное издание / под ред. А. А. Потехина, А. И. Ефимова. Л. : Химия, 1991. 432 с. [Rabinovich V.A., Havin Z.Ya. Brief chemical reference: Reference book. Leningrad : Chemistry, 1991, 432 p. (in Russ.)].
20. <http://ru.foods-additive.com/category/L-Alanyl-L-Alanine.htm>
21. Dierking I. Textures of Liquid Crystals. Darmstadt: Wiley-VCH Verlag, GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2003, 213 p. DOI: 10.1002/3527602054.

- 
- 
22. Ali A., Ansari N.H. Studies on the Effect of Amino Acids/Peptide on Micellization of SDS at Different Temperatures. *J Surfact Deterg*, 2010, **13** (4), 441–449. DOI: 10.1007/s11743-010-1221-8.
23. Баделин В. Г., Тюнина Е. Ю., Тарасова Г. Н. Концентрационные зависимости объемных свойств водных растворов додецилсульфата натрия с глицином, диглицином и триглицином в интервале температур 293.15–313.15 К // *Журнал физической химии*. 2017. Т. 91, № 5. С. 862–869. [Badelin V.G., Tyunina E.Y., Tarasova G.N. Concentration dependences of the bulk properties of aqueous solutions of sodium dodecyl sulfate with glycine, di-glycine and tri-glycine in the temperature range. *J. Phys. Chem.*, 2017, **91** (5), 862–869. (in Russ.). DOI: 10.7868/S0044453717050065].
24. Курбатова М.С., Гиричева Н.И., Тюнина Е.Ю. Структура и энергии образования комплексов додецилсульфата натрия с аланином и триптофаном // *XI Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем»* (Крестовские чтения). 2017. С. 36. [Kurbatova M.S., Giricheva N.I., Tyunina E.Y. Structure and formation energy of sodium dodecyl sulfate with alanine and tryptophan complexes. *XI All-Russian School-Conference of Young Scientists «Theoretical and Experimental Chemistry of Liquid-Phase Systems»* (Krestov Discussions). 2017, p. 36. (in Russ.)].

Поступила в редакцию 4.02.2019 г.  
Received 4 February 2019