



TURKISH CHEMICAL SOCIETY

Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry

Owned by the Turkish Chemical Society

Correspondence e-mail: jotcsa@turchemsoc.org

Founded in February, 2014

THE INVESTIGATION OF OXIDATIVE DECOMPOSITION OF PHENYL ALANINE BY TRANSITION METAL IONS

FENİLALANİN'İN GEÇİŞ METAL İYONLARI TARAFINDAN OKSİDATİF BOZUNMASININ İNCELENMESİ

Aydin Ozmalda^{1,2}, Zeynep Petek Cakar^{1,2}, Bulent Balta^{1,2,*}

¹ Istanbul Technical University, Dr. Orhan Ocalgiray Molecular Biology, Biotechnology and Genetics Research Center (ITU MOBGAM), Maslak, Istanbul, Turkey.

² Department of Molecular Biology & Genetics, Faculty of Science & Letters, Istanbul Technical University, Maslak, Istanbul, Turkey.

*Corresponding author: bbalta@itu.edu.tr

ABSTRACT

The aim of this study is to comprehend the mechanism of the oxidative decomposition of phenylalanine (the simplest aromatic amino acid) by transition metals, in particular cobalt, using quantum mechanical tools. All the ground and transition state structures are optimized using the density functional method M06-2X. Additional calculations have been carried out using M06.

Recently, a couple of works for profiling the transcriptomic data of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* when exposed to transition metals, such as cobalt and nickel were done by Çakar and co-workers [1, 2]. According to their results, the cobalt-resistant mutants had a tendency to reduce the amount of aromatic amino acids, suggesting that Co^{3+} , but not other metals, reacts specifically with aromatic amino acids, yielding harmful products.

Although the in vitro decomposition of amino acids has been considered in numerous studies in the literature, the mechanism and intermediates formed during the reaction are not clear. The reactions use oxidizing agents such as diperiodatocuprate(III) in alkaline medium, or Mn^{3+} and its hydroxide form ($\text{Mn}(\text{OH})^{2+}$) in sulfuric acid medium [3, 4]. But the reaction of Co^{3+} with phenylalanine was not studied.

In this study, it has been shown that cobalt (III) ions are powerful oxidizing agents against aromatic amino acids. Our study has revealed several pathways of the decomposition reaction of zwitterionic phenyl alanine at neutral pH and the effect of the Co^{3+} ion on the decomposition reaction.

It was shown that the oxidation of phenylalanine by a Co^{3+} ion results in decarboxylation and deprotonation of phenylalanine. The presence of the aromatic ring facilitates the redox reaction. Then, oxidation by a second Co^{3+} in concert with the nucleophilic addition of an OH^- ion leads to a pathway that yields phenyl acetaldehyde.

A different pathway may proceed through oxidation by two more Co^{3+} ions and yield phenylacetamide. But this pathway has a higher activation free energy. Another possible decomposition pathway yielding phenylpyruvate also requires a considerably high reaction activation free energy.

The reactions of Fe^{3+} and Ni^{3+} with phenylalanine have also been investigated. It has been found that these two transition metal ions are not suitable for the reactions mentioned above.

Keywords

Phenylalanine, cobalt, transition metals, quantum mechanics, DFT.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, bilinen en basit aromatik amino asit olan fenilalaninin, geçiş metalleri tarafından bozunma mekanizmasının kuantum mekaniksel yöntemler ile incelenmesidir. Bütün temel haller ve geçiş halleri M06-2X yoğunluk fonksiyoneli teorisi metodu ile optimize edilmiştir. Aynı sınıfa ait diğer bir metod olan M06 ile de ek hesaplamalar yapılarak metodlar arası kıyaslamalar yapılmıştır.

Yakın geçmişte ekmek mayası olan *Saccharomyces cerevisiae*'nin kobalt ve nikel gibi çeşitli geçiş metallerinin varlığında göstermiş olduğu transkriptomik seviyedeki değişimlerin profili çıkartılmıştır [1, 2]. Bulunan sonuçlara göre, kobalta dayanıklı olan maya mutantları aromatik amino asitlerin seviyesini azaltma yoluna gitmekte ve Co^{3+} gibi geçiş metallerinin aromatik amino asitler ile etkileşime girerek hücrede zararlı materyaller oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Amino asitlerin in vitro ortamlarda bozunma tepkimeleri literatürde çok kez incelenmiş olmasına rağmen, reaksiyon mekanizması ve reaksiyon sırasında oluşan ara metabolitlerin neler oldukları açığa çıkmamıştır. Alkali ortamda diperiodatokuprat(III) veya sülfürik asit ortamında Mn^{3+} ve onun hidroksi formu ($Mn(OH)^{2+}$) gibi oksitleyici ajanlar ile reaksiyonlar oluşturulabilmiştir [3, 4], ancak Co^{3+} ve fenilalanin amino asidi hiç çalışılmamıştır.

Bu çalışmada, kobalt(III) iyonlarının aromatik amino asitlere karşı güçlü birer oksitleyici ajan olduğu sonucu gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda zwitterionik fenil alaninin nötral pH'da gösterdiği çeşitli bozunma tepkimeleri ile Co^{3+} iyonunun bu bozunma tepkimelerine olan etkisi açığa çıkmıştır.

Fenilalanin amino asidinin bir Co^{3+} iyonu ile oksitlenmesi, fenilalaninin dekarboksilasyon ve deprotonasyon reaksiyonları göstermesine sebep olmaktadır. Aromatik halkanın varlığı redoks reaksiyonlarının oluşumunu kolaylaştırıcı bir etmendir. İkinci bir Co^{3+} iyonunun reaksiyona katılıp oksidasyon tepkimesi verdiği sırada eş zamanlı olarak gerçekleşen OH^- iyonunun nükleofilik saldırısı fenil asetaldehit molekülü oluşturmaktadır.

Başka bir reaksiyon mekanizması, iki adet Co^{3+} iyonunun da tepkimeye katılması sonucunda açığa çıkartılmıştır ve bu mekanizma sonucunda fenilasetamid molekülü oluşturmaktadır. Yapılan serbest enerji değişimi hesaplamalarına göre bu mekanizma ilkinde göre daha yüksek bir aktivasyon enerjisine sahiptir.

Periyodik cetvelde kobaltın yakın çevresinde bulunan Fe^{3+} ve Ni^{3+} gibi diğer geçiş metal iyonlarının de fenilalanin amino asidi ile tepkimeleri de bu çalışmada incelenen konulardan birisidir. Elde edilen sonuçlara göre bu iki geçiş metali yukarıda bahsedilen redoks tepkimelerini yapamamaktadır.

Anahtar Kelimeler

Fenilalanin, kobalt, geçiş metalleri, kuantum mekaniği, DFT.

Kaynaklar / References

- [1] Küçükgoze, G., et al. *FEMS Yeast Research* 13(8): 731-746, (2013).
- [2] Alkim, C., et al. *Metallomics* 5(8): 1043-1060, (2013).
- [3] Hosamani, R. R., et al. *Monatshefte für Chemie* 141(10): 1069-1076, (2010).
- [4] Kumara, M. N., et al. *International Journal of Chemical Kinetics* 43(11): 599-607, (2011).