

FEATURES OF THE CRYSTAL STRUCTURE OF GLYCINE

Alikulova I.M.

Branch of Kazan (Volga Region) Federal University,

Republic of Uzbekistan, Jizzakh

Orcid id: 0000-0002-1783-7316

alikulova.iroda@mail.ru

Annotation. Amino acids are currently of great interest. This is due to their widespread use in medicine and the pharmaceutical industry. Crystalline amino acids are organic molecular crystals in which molecules form periodic structures. Interest in the three-dimensional organization of amino acid (AK) molecular crystals has traditionally been high, and this is due not only to their use as medicines, but also to the presence of a mobile three-dimensional network of hydrogen bonds (H-bonds) in them. The mobility of the spatial network of hydrogen bonds (H-bonds) in crystalline materials can significantly affect their properties during long-term storage, transportation, and processing.

Key words: amino acid, glycine, crystal structure, hydrogen bonds, polymorphic modifications, piezoelectric properties, glycine application, metabolism.

GLITSINNING KRISTALL TUZILISH XUSUSIYATLARI

Álikulova I. M.

Filialı qazan (volga) federal universiteti, Ózbekstan Respublikası, Jizdaq qalası

Orcid id: 0000-0002-1783-7316

alikulova.iroda@mail.ru

Annotatsiya. Aminokislotalar házirde úlken qızıǵıwshılıq oyatıp atır. Bul olardıń medicina hám farmacevtika sanaatında keń qollanıwı menen baylanıslı. Kristallı aminokislotalar organikalıq molekulyar kristallar bolıp, ol jaǵdayda molekulalar dáwirli strukturalardı payda etedi. Aminokislotalardıń (AK) molekulyar kristallarını úsh ólshewli shólkemlestiriwge qızıǵıwshılıq dástúriy túrde joqarı jáne bul tekǵana olardı dári retinde isletiw, bálki olarda vodorod baylanıslarınıń (H-baylanısıwlar) háreketleniwshi úsh ólshewli tarmaǵınıń bar ekenligi menen de baylanıslı. Kristallı AK quramındaǵı vodorod baylanısıwlarınıń (H-baylanısıwları) keńislikdegi tarmaǵınıń jıldamlıǵı uzaq múddetli saqlaw, tasıw hám qayta islew processinde olardıń qásiyetlerine sezilerli tásir kórsetiwı múmkin.

Gilt sózler: aminokislota, glitsin, kristall dúzilisi, vodorod baylanislari, polimorfik modifikatsiyalar, piezoelektrik ayriqshalıqlar, glitsinni qóllaw, metabolismm.

GLITSINNING KRISTALLI TUZILISHINING XUSUSIYATLARI

Alikulova I. M.

Filiali qozon (Volga) federal universiteti, O'zbekiston Respublikasi, Jizzax shahri

Orcid id: 0000-0002-1783-7316

alikulova.iroda@mail.ru

Annotatsiya. Aminokislotalar hozirda katta qiziqish uyg'otmoqda. Bu ularning tibbiyot va farmatsevtika sanoatida keng qo'llanilishi bilan bog'liq. Kristalli aminokislotalar organik molekulyar kristallar bo'lib, unda molekulalar davriy tuzilmalarni hosil qiladi. Aminokislotalarning (AK) molekulyar kristallarini uch o'lchovli tashkil etishga qiziqish an'anaviy ravishda yuqori va bu nafaqat ularni dori sifatida ishlatish, balki ularda vodorod aloqalarining (H-bog'lanishlar) harakatlanuvchi uch o'lchovli tarmog'ining mavjudligi bilan ham bog'liq. Kristalli AK tarkibidagi vodorod bog'lanishlarining (H-bog'lanishlari) fazoviy tarmog'ining harakatchanligi uzoq muddatli saqlash, tashish va qayta ishlash jarayonida ularning xususiyatlariga sezilarli ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Kalit so'zlar: aminokislota, glitsin, kristall tuzilishi, vodorod aloqalari, polimorfik modifikatsiyalar, piezoelektrik xususiyatlar, glitsinni qo'llash, metabolismm.

ОСОБЕННОСТИ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ГЛИЦИНА

Аликулова И.М.

Филиал Казанский (Привольжский) федеральный университет,

Республики Узбекистан, г. Джизак

Orcid id: 0000-0002-1783-7316

alikulova.iroda@mail.ru

Аннотация. Аминокислоты в настоящее время представляют собой большой интерес. Это связано с их широким применением в медицине и фармацевтической промышленности. Кристаллические аминокислоты являются органическими молекулярными кристаллами, в которых молекулы, образуют периодические структуры. Интерес к трехмерной организации молекулярных кристаллов аминокислот (AK) традиционно высокий и это связано не только с

их использованием в качестве лекарственных препаратов, но и с наличием в них подвижной трехмерной сети водородных связей (Н-связей). Подвижность пространственной сети водородных связей (Н-связей) в кристаллических АК может существенно влиять на их свойства при длительном хранении, транспортировке и технологической обработке.

Ключевые слова: аминокислота, глицин, кристаллическая структура, водородные связи, полиморфные модификации, пьезоэлектрические свойства, применение глицина, метаболизм.

Введение

Аминокислоты необходимы для поддержания метаболических процессов, а также для синтеза белков. В настоящее время они находят широкое применение не только в биологии, но и в фармацевтической промышленности и смежных областях. Среди 20 протеиногенных аминокислот глицин является самой простой и наименьшей по размеру. Его боковая цепь состоит лишь из одного атома водорода, что делает его уникальным среди остальных аминокислот [1]. Несмотря на свою простоту, глицин представлен тремя полиморфами — α , β и γ - с различными функциональными свойствами. В то время как α -глицин широко используется в фармацевтике, β - и γ -глицин нашли свое место в сборе энергии благодаря своей нецентросимметричной структуре и, следовательно, заметному пьезоэлектричеству [2]. Глицин играет важную роль в синтезе белков, пуринов, порфиринов (например, гема), креатина и некоторых аминокислот, а также в нейротрансмиссии, цитопротекции и конъюгации желчных кислот и ксенобиотических органических кислот. Глицин участвует в синтезе пуринов и тимина, гетероциклических азотистых оснований, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот, АТФ, кофермента А, НАДН, ФАДН₂ и других веществ, необходимых для всех форм жизни [3].

Глицин рекомендуется в суточной дозе 2–10 г при различных показаниях без дефицита глицина, и из-за своего сладкого вкуса он является фаворитом в напитках, ориентированных на здоровье. Преимущества глицина были продемонстрированы при аллергии, нейropsychиатрических расстройствах, артрите, язвах, вызванных стрессом, и других состояниях [4-6]. Защитный эффект глицина при ишемически-реперфузионном повреждении [7] имеет уникальный практический потенциал. Поэтому оправданы хорошо контролируемые клинические исследования, изучающие, могут ли высокие дозы глицина действовать как фармаконутриент. Таким образом, глицин представляет собой важную аминокислоту с высоким потенциалом применения в медицинской и фармацевтической практике. Это подчёркивает актуальность проведения детального теоретического исследования его молекулярной

структуры, что является необходимым условием для эффективного и обоснованного использования данного соединения в соответствующих отраслях.

Известно, что при кристаллизации аминокислот из растворов при нормальных условиях образуются кристаллы разных типов, которые относятся к трем различным полиморфным модификациям α , β и γ [8-11]. В кристаллической структуре цвиттерион глицина связан межмолекулярными водородными связями $N-H\cdots O$ в бесконечные цепочки «голова к хвосту», которые совершенно по-разному связаны между собой, что и объясняет полиморфизм структуры. В полиморфной модификации α эти цепочки образуют двойные слои, связанные между собой не межмолекулярными водородными связями, а лишь Ван-дер-Ваальсовыми взаимодействиями; в β -глицине данные слои связаны между собой в трехмерную сетку водородными связями. Наконец, в структуре γ -глицина цепочки образуют полярные спирали вдоль оси третьего порядка, которые также связаны между собой трехмерной сеткой водородных связей.

Разница в кристаллической упаковке полиморфных модификаций проявляется в разных химических и физических свойствах: например, β и γ формы обладают пьезоэлектрическими свойствами [10–11], а α -глицин ведет себя как пьезоэлектрик вблизи комнатной температуры [12]; также им свойственна различная растворимость и биодоступность [13].

Если рассматривать молекулярную геометрию цвиттерионов глицина в трех полиморфных модификациях, то стоит отметить, что их конформации сопоставимы ($19.01(9)^\circ$, $25.0(1)^\circ$ и $15.4(4)^\circ$ для α , β и γ соответственно [14]). Расстояния C–O карбоксильных групп различаются слабо, что свидетельствует о делокализации электронной плотности внутри карбоксильной группы.

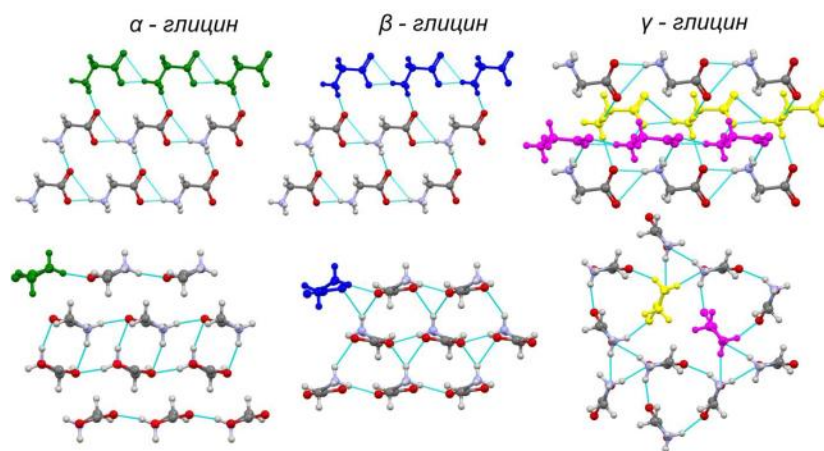


Рис. 2. Кристаллические структуры трех полиморфных модификаций глицина при нормальных условиях. Зеленым, синим, фиолетовым и желтым выделены цепочки «голова к хвосту».

Таблица 1

Параметры межмолекулярных водородных связей в трех полиморфных модификациях глицина при нормальных условиях [20]

	$N_1-H_4...O_1$	$N_1-H_3...O_2$	$N_1-H_5...O_2$	$N_1-H_5...O_1$
α - глицин				
d(N...O), Å	2.8505(10)	2.9516(9)	2.703(8)	3.749(10)
β - глицин				
d(N...O), Å	2.8509(13)	2.626(11)	2.9795(15)	2.9785(13)
γ - глицин				
d(N...O), Å	2.811(4)	2.976(3)	2.804(3)	-

В структуре глицина присутствуют три атома водорода аминогруппы, которые способны образовывать межмолекулярные водородные связи $N-H\cdots O$. Из табл. 1 видно, что расстояния донор–акцептор межмолекулярных водородных связей в структурах практически эквивалентны для трех форм глицина.

Об относительной стабильности трех форм глицина нужно отметить, что β -глицин является метастабильным при нормальных условиях и спонтанно переходит в α - или γ -формы. При этом термодинамические параметры двух последних полиморфных модификаций достаточно близки, из-за чего сложно однозначно определить, какая форма стабильнее при нормальных условиях. В большинстве работ именно α -глицин относили к стабильной полиморфной модификации при комнатной температуре, давлении и влажности. Однако детальные калориметрические исследования, в том числе при помощи калориметрии растворения в воде [15], показали, что при нормальных условиях наиболее стабильной является γ -форма, а α -глицин становится более устойчивым при нагревании. Различия в термодинамической стабильности объясняются, в первую очередь, различиями слабых межмолекулярных взаимодействий. Величины энергий перехода между полиморфными модификациями достаточно малы, и поэтому легко могут быть получены метастабильные формы. Также стоит отметить, метастабильные формы могут сохраняться в течение длительного времени, так как энергетический барьер реорганизации кристаллической структуры значительно выше, нежели выигрыш в потенциальной энергии в ходе превращения.

Разные полиморфные модификации могут различаться по своей биологической активности. На рынке имеется множество фирм, торгующих глицином, но все препараты готовятся из одной и той же полиморфной модификации – α -формы. Было доказано [16], что активность γ -глицина в

несколько раз выше, чем активность α -глицина. При использовании γ -глицина в несколько раз снижается время каталептического застывания, повышается активность и исследовательская мотивация.

Полиморфизм может проявиться непредугаданно. Так, образец может необратимо или с выраженным гистерезисом (различием температур прямого и обратного перехода) переходить в другую полиморфную форму при изменении условий внешней среды, например, при транспортировке между зданиями в холодное время года, авиапересылке, либо при хранении в условиях пониженных температур — в холодильнике или морозильной камере. На характер полиморфного перехода могут существенно влиять такие факторы, как размер частиц, история получения образца, а также наличие остаточных примесей маточного раствора, из которого осуществлялся рост кристаллов. В связи с этим, условия хранения фармацевтических веществ, включая температурный режим, индивидуален, и не все лекарственные препараты нужно хранить в холодильнике [17].



Рис. 4. Полиморфные превращения глицина

Выводы

Была проанализирована научная литература, посвященная изучению кристаллического строения незаменимой аминокислота - глицина, природы и характера водородных связей в молекулярных кристаллах. Было определено, что у глицина существуют 3 полиморфные модификации за счет того, что в кристаллической структуре цвиттер-ион глицина связан межмолекулярными водородными связями $N-H\cdots O$ в бесконечные цепочки «голова к хвосту». Рассматривая молекулярную геометрию цвиттерионов глицина в трех полиморфных модификациях, можно сделать вывод о том, что конформации сопоставимы ($19.01(9)^\circ$, $25.0(1)^\circ$ и $15.4(4)^\circ$ для α , β и γ соответственно). Расстояния $C-O$ карбоксильных групп различаются слабо, что говорит о делокализации электронной плотности внутри карбоксильной группы. Различия в биологической активности, физических и химических свойствах объясняются различием кристаллической упаковки полиморфных модификаций. Из этого всего можно прийти к заключению что молекула глицина остается

перспективной аминокислотой для последующих его исследований в области медицины и химии, благодаря его уникальным структурным свойствам.

Список используемой литературы:

1. Ravikant R. Karale. Molecular dynamics and hydration behavior of aqueous glycine solution: a time domain reflectometry approach / Ravikant R. Karale, Suad Alwaleedy, Savita Kamble, Kunal H. Wananje, Ashok C. Kumbharkhane, Arvind V. Sarode // Journal of Molecular Liquids Volume 433, 1 September 2025, 127963.

2. Луис Насименто. Скрытая сила глицина: небольшая аминокислота с огромным потенциалом для пьезоэлектрических и пьезотрибоэлектрических наногенераторов / Луис Насименто, Гэвин Ричардсон, Присцила Мело, Натали Баррока // Журнал химической инженерии. Том 510, 15 апреля 2025 г., 161514. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2025.161514>.

3. Холечек, Милан. Глицин как условно незаменимая аминокислота и его связь с L –серином / Холечек, Милан // Метаболизм - клинический и экспериментальный, том 170, 156330

4. Ли, К. Боумер. М.С. Уменьшение нефротоксичности цисплатина с помощью глицина: зависимость от дозы у крыс / Ли, К. Боумер, К.Дж. Йейтс, М.С. // J Pharm Pharmacol. 1995; 47 :223-226

5. Тарик, М. Аль-Мутаери. Исследования антисекреторных, желудочных противоязвенных и цитопротекторных свойств глицина / Тарик, М. Аль-Мутаери // Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 1997; 97 :185-198

6. Ли, Х. Брэдфорд. Пищевой глицин предотвращает реактивный артрит, вызванный полисахаридом пептидогликана у крыс: роль хлоридного канала, управляемого глицином / Ли, Х. Брэдфорд, Б. Уилер // Инфекция Иммун. 2001; 69 :5883-5891

7. Манджино, М.Дж. Защитные эффекты глицина при гипотермическом почечном ишемическом-реперфузионном повреждении / Манджино, М.Дж. · Мерфи, МК · Грабау, Г.Г. // Американский журнал физиологии 1991; 261 : F841-F848

8. Bernal, J.D. The crystal structure of the natural amino acids and related compounds / J.D. Bernal // Z. Kristallogr. – 1931. – Vol. 78. – pp. 363–369.

9. Josson, P G. Precision neutron diffraction structure determination of protein and nucleic acid components. III. The crystal and molecular structure of the amino acid α -glycine / P.G. Josson, A. Kvick // Acta. Cryst.B. – 1972.– Vol. 28. – pp. 1827–1833.

10. Iitaka, Y. The crystal structure of β -glycine / Y. Iitaka // Acta Cryst. – 1960. – Vol. 13.– pp. 35–45.

11. Iitaka, Y. The crystal structure of γ -glycine / Y. Iitaka // ActaCryst. – 1960. – Vol. 14. – pp. 1–10.
12. Chilcott, T.C. Anomalous electrical behaviour of single-crystal glycine near room temperature / T.C. Chilcott, B.P. Schoenborn, D.W. Cooke et al. // Philos. Mag. B. – 1999. – Vol. 79. – pp. 1695–1701.
13. Boldyreva, E.V. Crystalline amino acids – a link between chemistry, materials sciences and biology / E.V. Boldyreva, J.C.A. Boeyens, J.F. Ogilvie // Models, Mysteries and Magic of Molecules. Springer Verlag. – 2007. – pp. 169–184.
14. Boldyreva, E.V. Structural distortion of the α -, β - and γ -polymorphs of glycine on cooling / E.V. Boldyreva, T.N. Drebuschak, E.S. Shutova // Z. Kristallogr. – 2003. – Vol. 218. – pp. 366–376.
15. Perlovich, G.L. The Polymorphism of Glycine. Thermochemical and structural aspects / G.L. Perlovich, L.K. Hansen, A. Bauer–Brandl // J. Therm. Anal. Calorim. – 2001. – Vol. 66. – pp. 699–715.
16. Boldyreva, E. Crystal Growth & Design. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2011 / E. Boldyreva, A. Markel, V. Boldyrev et al. // ДокладыРАН. – 2011.
17. Аликулова Ирода Мамиржон кизи, Волкова Т.Г., Таланова И.О. Квантово-химическое моделирование водородных связей в гидроксилсодержащих аминокислотах. Бутлеровские сообщения С.2023. Vol.5. No.2. Id.18. DOI: 10.37952/ROI-jbc-RC/23-5-2-18.