

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
РАСТВОРОВ

УДК 544.35

ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА L-МЕТИОНИНА
И НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ВОДНОМ БУФЕРНОМ РАСТВОРЕ

© 2020 г. Е. Ю. Тюнина^{а,*}, В. И. Смирнов^а, Г. Н. Тарасова^а

^а Российская академия наук, Институт химии растворов им. Г.А. Крестова, Иваново, 153045 Россия

*e-mail: tey@isc-ras.ru

Поступила в редакцию 28.11.2019 г.

После доработки 14.04.2020 г.

Принята к публикации 14.04.2020 г.

Исследованы взаимодействия L-метионина (Met) с никотиновой кислотой (NA) в водном буферном растворе (рН 7.4) методами калориметрии растворения и денсиметрии. Определены термодинамические характеристики образования молекулярного комплекса между Met и NA состава 1 : 1 при $T = 298.15$ К. Получены экспериментальные значения плотности системы Met–NA–буфер при $T = (288.15, 298.15, 303.15, 308.15$ и $313.15)$ К в интервале концентраций NA от 0.0036 до 0.0367 моль кг^{-1} при постоянной концентрации Met (0.01249 моль кг^{-1}). Показано, что экстремальный характер концентрационных зависимостей кажущихся мольных объемов свидетельствует о структурно-укрепляющем действии NA на растворы, содержащие аминокислоту (Met), при этом наблюдается некоторое смещение максимумов с ростом температуры. Полученные результаты обсуждаются на основе использования модели Гэрни.

Ключевые слова: энтальпия растворения, плотность, L-метионин, никотиновая кислота, буферный раствор, кажущийся молярный объем, термодинамические характеристики, комплексообразование

DOI: 10.31857/S004445372011031X

Актуальность исследования α -аминокислот среди других классов органических соединений обусловлена, прежде всего тем, что они являются структурными элементами природных белков, играющих жизненно важную роль почти во всех химических и биологических процессах в организме. Большинство биохимических процессов протекает в водных растворах, содержащих белки, пептиды, электролиты, гормоны, ферменты, лекарственные вещества и т.д. [1, 2]. В последние годы большое внимание исследователей привлекают взаимодействия между белками и фармакологически активными веществами, которые лежат в основе процессов их переноса в организме человека, а также важны при разработке новых биотехнологий по производству инновационных лекарственных форм. Как известно, биологическая активность лекарственных средств в большей степени зависит от способности образовывать комплексы с белками плазмы крови. Особое значение имеет выявление характера взаимодействия между компонентами белков и прекурсорами лекарственных веществ в условиях физиологических значений рН (7.2–7.4). Исследование образования комплексов и конъюгатов между аминокислотами и фармакологически активными веществами, используемых в качестве моде-

лей взаимодействий белок–лекарство, и определение их термодинамических свойств в физиологическом растворе способствует лучшему пониманию их природы и механизмов воздействия, выявлению связи между химической структурой и биологической активностью реагентов.

L-Метионин (Met) является серосодержащей аминокислотой, присутствующей во многих белках и ферментах [1, 3, 4]. Благодаря наличию серы, она обеспечивает эластичность кожи [5], хелатирует тяжелые металлы [6]. Являясь одним из источников метильных групп, Met участвует в биохимических реакциях переноса метильной группы [7]. Метионин как незаменимая аминокислота играет роль в синтезе цистеина, карнитина, таурина, фосфатидилхолина и других фосфолипидов [8]. Метионин действует как липотропный фактор, эффективен для предотвращения повреждения печени [9], а также может способствовать лечению болезни Паркинсона [10].

Пиридинкарбоновые кислоты и их производные представляют собой семейство N-гетероциклических молекул, которые используются в качестве противоопухолевых, антибактериальных и противовирусных препаратов [11, 12], а также в

качестве антигиперлипидемического средства для снижения уровня холестерина [13].

Целью данного исследования является определение термодинамических характеристик взаимодействия L-метионина (Met) с никотиновой кислотой (NA) в водном фосфатном буферном растворе (рН 7.4) методами калориметрии растворения и денсиметрии. Представленная статья продолжает цикл работ [14–17], посвященных анализу движущих сил образования комплексов, структурными элементами которых являлись ароматические аминокислоты и гетероциклические соединения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали L-метионин (Sigma, CAS 63-68-3) и никотиновую кислоту (Sigma-Aldrich, CAS 59-67-6). Содержание основного вещества составляло 98%. Аминокислоту сушили в вакуумном шкафу при 343 К, а NA – при 356.15 К в течение 48 ч непосредственно перед использованием. Исследования проводили в водных буферных растворах (рН 7.4), содержащих фосфат натрия одноосновный (0.04165 М) и фосфат натрия двухосновный (0.20492 М), что приближает среду к условиям реальных биологических систем. Значения рН растворов фиксировали цифровым рН-метром Mettler Toledo (модель Five-Easy). Все растворы приготовлены весовым методом, используя весы Sartorius-ME215S (с точностью взвешивания 1×10^{-5} г).

Для измерения энтальпий растворения кристаллического L-метионина (фиксированная навеска) в буферных растворах, содержащих разную (от 0.0036 до 0.0366 моль кг^{-1}) концентрацию никотиновой кислоты, использован калориметр с изотермической оболочкой и емкостью реакционного стакана 60 см^3 при температуре 298.15 ± 0.01 К. Схема экспериментальной установки и описание термометрической процедуры приведены в [18]. Данные калибровки калориметра и расчет погрешности измерений представлены в дополнительных материалах к статье [19]. Отметим, что при растворении аминокислоты наблюдались наименьшие тепловые эффекты от 0.3 до 1.0 Дж с погрешностью 0.05 Дж. Относительная погрешность в измерениях энтальпий растворения составляла не более 0.7%.

Калориметр был протестирован путем измерения (10 экспериментов) энтальпии растворения хлористого калия (KCl) (Sigma-Aldrich, CAS 7447-40-7, степень чистоты 99.5%) в H_2O при $T = 298.15$ К, рекомендованного в качестве стандарта в работах [20–22]. Наши значения ($\Delta_{\text{sol}}H^\circ = 17.23 \pm 0.07$ кДж моль $^{-1}$) при бесконечном разбавлении находятся в хорошем согласии с рекомендованными литературными данными

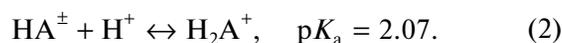
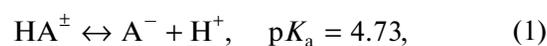
($\Delta_{\text{sol}}H^\circ = 17.25 \pm 0.04$ кДж моль $^{-1}$ [22] и (17.22 ± 0.04) кДж моль $^{-1}$ [20, 21]). Кроме того, сравнение полученных нами ранее значений энтальпий растворения некоторых аминокислот и пептидов в воде с данными других авторов показало, что наши значения $\Delta_{\text{sol}}H^\circ = 14.25 \pm 0.06$ кДж моль $^{-1}$ для глицина [23], $\Delta_{\text{sol}}H^\circ = 17.62 \pm 0.05$ кДж моль $^{-1}$ для глицил-глицил-глицина [23] и $\Delta_{\text{sol}}H^\circ = 11.21 \pm 0.08$ кДж моль $^{-1}$ для L-метионина [24] при бесконечном разбавлении в воде согласуются с литературными значениями (14.23 ± 0.02 кДж моль $^{-1}$) [25], (17.69 ± 0.02 кДж моль $^{-1}$) [26] и (11.30 ± 0.06 кДж моль $^{-1}$) [27] соответственно, что дополнительно подтверждает достоверность результатов, полученных нами на данном калориметре.

Измерения плотности исследуемых растворов выполнены на высокоточном цифровом вибрационном денсиметре (модель DMA-5000M, Anton Paar, Австрия) при температурах (288.15, 298.15, 303.15, 303.15 и 313.15) К. Два встроенных платиновых термометра Pt100 в сочетании с элементами Пельтье обеспечивали термостатирование образца внутри ячейки с погрешностью 5×10^{-3} К. Перед каждым измерением проводили калибровку по воздуху и бидистиллированной воде при атмосферном давлении. Концентрацию никотиновой кислоты в буферном растворе варьировали в интервале (0.0036–0.0366) моль кг^{-1} при фиксированной концентрации аминокислоты (0.0125 ± 0.0002 моль кг^{-1}). Стандартная погрешность измерения плотности растворов не превышала $\pm 6 \times 10^{-3}$ кг м^{-3} .

Полученные экспериментальные данные по энтальпии растворения Met в буферном растворе, содержащем NA, приведены в табл. 1. Значения плотности (ρ) исследуемых растворов приведены в табл. 2.

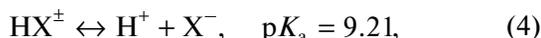
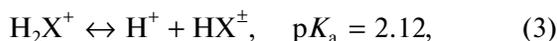
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поскольку образование комплекса между метионином и никотиновой кислотой происходит в физиологическом растворе (рН 7.4), то необходимо учитывать ионные состояния исследуемых реагентов в зависимости от рН среды. Эффективность связывания Met с NA определяется их состоянием в растворе. Для никотиновой кислоты (NA) в водных растворах характерны следующие кислотно-основные равновесия [28–30]:



Ранее показано, что в водных растворах с рН 7.4 никотиновая кислота существует как анион (A^-) [31]. Известно [32, 33], что метионин в водных

растворах может участвовать в протолитических равновесиях:



где H_2X^+ соответствует ионной частице $\text{NH}_3^+\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{COOH}$, $\text{HX}^\pm - \text{NH}_3^+\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{COO}^-$, $\text{X}^- - \text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{COO}^-$. На рис. 1 представлена диаграмма равновесий в водном растворе L-метионина, построенная на основании расчетов равновесного состава растворов аминокислоты при различных значениях pH с использованием программы RRSU [34]. В зависимости от pH среды аминокислота может находиться в различных ионных состояниях. Как видно из полученной нами диаграммы (рис. 1), в условиях выбранной буферной среды (pH 7.4) Met находится в цвиттерионной форме.

Термодинамические свойства процесса комплексообразования

Экспериментальные значения энтальпии растворения Met в буферном растворе ($\Delta H_{\text{sol}}(\text{buff})$) и в буферном растворе никотиновой кислоты ($\Delta_{\text{sol}}H(\text{buff}, \text{NA})$) положительны, и процесс растворения аминокислоты является эндотермическим. Определены энтальпии переноса ($\Delta_{\text{tr}}H$) Met из буферного раствора в буферный раствор никотиновой кислоты по соотношению:

$$\Delta H_{\text{tr}} = \Delta H_{\text{sol}}(\text{buff}, \text{NA}) - \Delta H_{\text{sol}}(\text{buff}). \quad (5)$$

На рис. 2 представлена концентрационная зависимость $\Delta H_{\text{tr}} = f(m_{\text{NA}})$, имеющая нелинейный характер, что свидетельствует о протекании процесса образования комплекса в рассматриваемой системе:



На основе полученных значений $\Delta_{\text{tr}}H$ и ΔH_{sol} рассчитаны стандартные термодинамические характеристики указанного процесса ($\lg K_c$, ΔG_c^0 , ΔH_c^0 , ΔS_c^0) с использованием компьютерной программы "HEAT" [35], в которой поиск неизвестных параметров ($\lg K_c$, ΔH_c^0) сводится к численной минимизации функционала F по искомым параметрам:

$$F = \sum_{i=1}^n w_i (\Delta H_i^{\text{exp}} - \Delta H_i^{\text{theor}})^2, \quad (7)$$

где ΔH_i — тепловой эффект i -й реакции, n — число опытов, w_i — весовые множители, которые рассчитываются как $w_i = A/(\delta\Delta H_i)^2$ (где A — коэффи-

Таблица 1. Экспериментальные энтальпии растворения кристаллического L-метионина (Met) в водном буферном растворе, содержащем никотиновую кислоту (NA), при разных ее концентрациях ($T = 298.15 \text{ K}$)

m_{NA}^a , моль кг ⁻¹	$\Delta_{\text{sol}}H_m$, кДж моль ⁻¹
0	12.35
0.0307	11.67
0.0401	11.37
0.0501	11.06
0.0585	10.62
0.0703	10.36
0.0897	9.81
0.0930	9.74
0.1004	9.63
0.1096	9.61
0.1199	9.71

^a $m_{\text{Met}} = 0.0055 \pm 0.0002$ моль кг⁻¹.

Таблица 2. Плотность (ρ , кг м⁻³) водных буферных растворов, содержащих L-метионин ($m_{\text{Met}} = 0.0125 \pm \pm 0.0002$ моль кг⁻¹) и никотиновую кислоту (NA), при разных температурах

m_{NA} , моль кг ⁻¹	288.15 K	298.15 K	303.15 K	308.15 K	313.15 K
0	1031.15	1028.44	1026.72	1024.88	1022.83
0.0036	1031.16	1028.46	1026.74	1024.89	1022.85
0.0069	1031.19	1028.48	1026.76	1024.92	1022.87
0.0103	1031.21	1028.51	1026.79	1024.94	1022.89
0.0123	1031.23	1028.52	1026.80	1024.96	1022.91
0.0176	1031.27	1028.57	1026.85	1025.01	1022.95
0.0198	1031.30	1028.60	1026.88	1025.03	1022.98
0.0219	1031.32	1028.62	1026.91	1025.06	1023.00
0.0247	1031.36	1028.66	1026.94	1025.09	1023.03
0.0299	1031.44	1028.73	1027.01	1025.17	1023.11
0.0333	1031.49	1028.79	1027.07	1025.22	1023.16
0.0366	1031.55	1028.84	1027.12	1025.27	1023.21

Примечание. Погрешность экспериментальных значений $\rho \pm 6 \times 10^{-3}$ кг м⁻³.

циент, выбираемый из условия $\sum w_i = n$, т.е. сумма весов равна числу опытов; $\delta\Delta H_i$ — абсолютная погрешность измерения ΔH_i). Поскольку кислотно-основные равновесия (1)–(4), в которых участвуют реагенты, могут вносить определенный вклад в величину измеряемых тепловых эффектов, то их тепловые эффекты и константы равновесия реагентов [13, 28, 29, 32, 33, 36] дополнительно вводились в вычислительную програм-

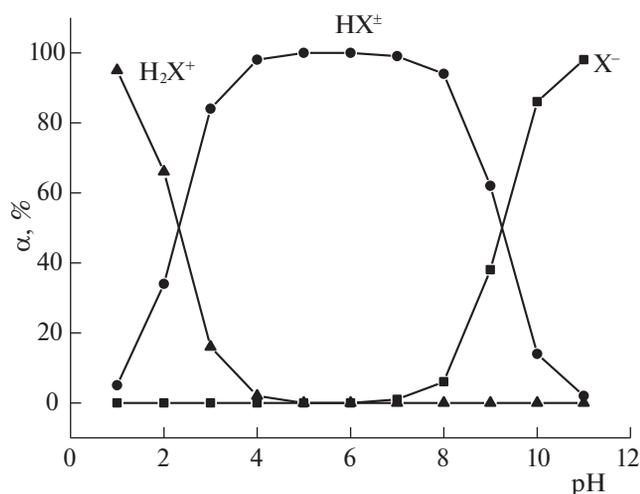


Рис. 1. Диаграмма долевого распределения ионных форм L-метионина в зависимости от pH водного раствора ($T = 298.15 \text{ K}$, $I = 0.0$).

му “HEAT” при расчете термодинамических параметров комплексообразования.

Расчет равновесного состава для данной системы с учетом различных стехиометрических схем взаимодействия показал наилучшее соответствие условию (7) в случае образования комплекса состава 1Met : 1NA. В результате получены термодинамические характеристики комплексообразования: $\lg K_c = 0.868 \pm 0.005 \text{ кг/моль}$, $\Delta G_c^0 = -4.947 \pm 0.083 \text{ кДж/моль}$, $\Delta H_c^0 = -5.989 \pm 0.067 \text{ кДж/моль}$, $T\Delta S_c^0 = -1.041 \pm 0.092 \text{ Дж/моль}$, которые свидетельствуют о том, что Met образует с NA слабый молекулярный комплекс, стабилизированный, прежде всего, энтальпийным вкладом. По-видимому, среди взаимодействий цвиттер-иона Met с анионной формой NA, приводящих к образованию комплекса, основное значение имеют водородное связывание и электростатические взаимодействия (экзотермические вклады), в которых принимают участие карбоксильная группа никотиновой кислоты и зарядная NH_3^+ группа метионина. При этом взаимодействие между реагентами происходит через перекрывание их гидратных сфер и сопровождается процессами дегидратации молекул и реорганизации растворителя (эндотермические вклады).

Объемные свойства растворов

Кажущийся молярный объем никотиновой кислоты ($V_{\varphi, \text{NA}}$) был вычислен с использованием экспериментальных значений плотности по уравнению:

$$V_{\varphi, \text{NA}} = 1000(\rho_0 - \rho)/(\rho\rho_0 m) + M/\rho, \quad (8)$$

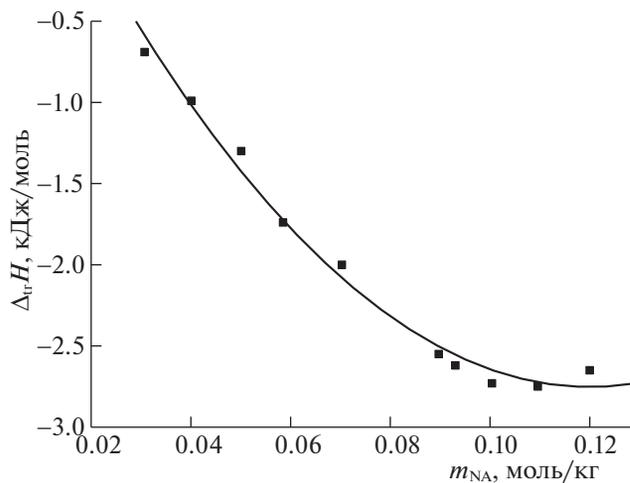


Рис. 2. Зависимость энтальпии переноса L-метионина (Met) из буферного раствора в буферный раствор никотиновой кислоты (NA) от ее концентрации (m_{NA} , моль/кг).

где ρ_0 и ρ – плотности растворителя и раствора (г см^{-3}), m – молярная концентрация NA (моль кг^{-1}), M – молекулярная масса NA. Растворителем в тройной системе (NA–Met–буфер) является буферный раствор аминокислоты Met (с фиксированной концентрацией $0.0125 \text{ моль кг}^{-1}$). На рис. 3 представлены концентрационные зависимости кажущихся молярных объемов NA в тройной системе, которые несут экстремальный характер в отличие от линейной зависимости $V_{\varphi, \text{NA}} = f(m_{\text{NA}})$ в случае бинарной системы NA – буфер [37]. Полученные результаты свидетельствуют о связывании растворенных веществ в комплекс [37–41]. Максимальные значения $V_{\varphi, \text{NA}}$ при температурах от 288.15 до 303.15 K приходятся на концентрацию $m_{\text{NA}} = 0.0124 \text{ моль кг}^{-1}$, которая соответствует молярному соотношению Met к NA как $\sim 1 : 1$. С ростом температуры наблюдается некоторое смещение максимумов в сторону меньших концентраций никотиновой кислоты, что указывает на влияние температуры на стехиометрию образуемого комплекса.

Для определения парциальных молярных объемов при бесконечном разбавлении ($V_{\varphi, \text{NA}}^0$) концентрационные зависимости кажущихся молярных объемов ($V_{\varphi, \text{NA}}$) для раствора (NA–Met–буфер) описаны полиномом третьей степени:

$$V_{\varphi, \text{NA}} = V_{\varphi, \text{NA}}^0 + b_1 m_{\text{NA}} + b_2 m_{\text{NA}}^2 + b_3 m_{\text{NA}}^3, \quad (9)$$

где b_1 , b_2 , b_3 – постоянные коэффициенты. Значения $V_{\varphi, \text{NA}}^0$, представленные в табл. 3, положительны и увеличиваются с ростом температуры. В табл. 3 также приведены объемные свойства растворов никотиновой кислоты в буфере, заим-

ствованные из опубликованной ранее нашей работы [37].

Как видно из табл. 3, значения парциального мольного объема NA в тройной системе (NA–Met–буфер) больше, чем в бинарной (NA–буфер) при каждой температуре. Изменения парциального мольного объема ($\Delta_{tr}V_{\phi}^0$) при переносе NA из буфера в буферный раствор Met вычислены по соотношению:

$$\Delta_{tr}V_{\phi}^0 = V_{\phi,NA}^0(\text{NA–Met–буфер}) - V_{\phi,NA}^0(\text{NA–буфер}). \quad (10)$$

Величины $\Delta_{tr}V_{\phi}^0$ чувствительны к сольватационным эффектам и могут быть интерпретированы на основе модели перекрывания гидратных сфер Гэрни [42]. Согласно этой модели, взаимодействия, обусловленные электростатическими силами и водородными связями, дают положительные вклады в $\Delta_{tr}V_{\phi}^0$, а взаимодействия неполярных групп (гидрофобные взаимодействия) приводят к отрицательным значениям $\Delta_{tr}V_{\phi}^0$ [37, 38, 40, 42–45]. Полученные положительные изменения объема $\Delta_{tr}V_{\phi}^0$ свидетельствуют о том, что в буферных растворах NA в присутствии Met взаимодействия первого типа доминируют, что согласуется с литературными данными для других аминокислот [14, 16, 17].

Температурная зависимость парциальных мольных объемов $V_{\phi,NA}^0$ в буферном растворе Met описывается уравнением:

$$V_{\phi,NA}^0 = \alpha + \beta T + \gamma T^2, \quad (11)$$

где α , β и γ – константы, T – температура. Значения $(\partial V_{\phi}^0/\partial T)_p$ и $(\partial^2 V_{\phi}^0/\partial T^2)_p$ были получены путем дифференцирования уравнения (11). В табл. 3 приведены рассчитанные первые производные $(\partial V_{\phi}^0/\partial T)_p$, положительные значения которых указывают на высвобождение электрострикционно сжатой воды из гидратных сфер цвиттерионов Met и анионов NA в раствор в процессе их связывания в комплекс, что сопровождается увеличением объема системы. Для исследуемой тройной системы NA–Met–буфер значения $(\partial V_{\phi}^0/\partial T)_p$ увеличиваются с температурой.

Как известно [46], уравнение Хеплера (12) позволяет рассмотреть способность вещества к укреплению или разрушению структуры растворителя:

$$(\partial C_p^{\circ}/\partial P)_T = -T(\partial^2 V_{\phi}^0/\partial T^2)_p. \quad (12)$$

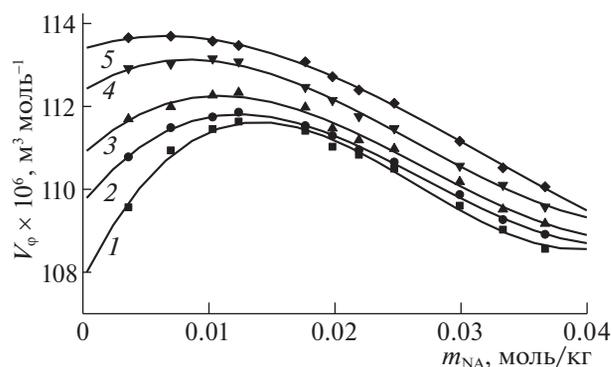


Рис. 3. Концентрационные зависимости кажущихся мольных объемов никотиновой кислоты ($V_{\phi,NA}$) в водном буферном растворе L-метионина при температурах: 1 – 288.15 К, 2 – 298.15 К, 3 – 303.15 К, 4 – 308.15 К, 5 – 313.15 К ($m_{Met} = 0.0125 \pm 0.002$ моль кг⁻¹).

Положительный знак второй производной $(\partial^2 V_{\phi}^0/\partial T^2)_p$ свидетельствует о структурно-образующей способности растворенного вещества, а его отрицательная величина указывает на структурно-разрушающие свойства в водном растворе.

Полученное значение $(\partial^2 V_{\phi}^0/\partial T^2)_p$ составляет 0.00422 см⁶ моль⁻² К⁻² для исследуемой системы NA–Met–буфер. Следовательно, растворение NA в буферном растворе Met приводит к стабилизации структуры растворителя.

Таким образом, методами денсиметрии и калориметрии растворения исследованы молекулярные взаимодействия в водных буферных растворах, содержащих никотиновую кислоту и метионин при разных температурах. Определены

Таблица 3. Предельные кажущиеся мольные объемы ($V_{\phi,NA}^0$) никотиновой кислоты и значения их производных по температуре $(\partial V_{\phi}^0/\partial T)_p$ в водном буферном растворе с аминокислотой (Met) при разных температурах

T, К	NA–буфер [37]	NA–Met–буфер	
	$V_{\phi,NA}^0 \times 10^6$, м ³ моль ⁻¹	$V_{\phi,NA}^0 \times 10^6$, м ³ моль ⁻¹	$(\partial V_{\phi}^0/\partial T)_p \times 10^6$, м ³ моль ⁻¹ К ⁻¹
288.15	93.47 ± 0.02	107.84 ± 0.22	0.172 ± 0.051
298.15	90.68 ± 0.18	109.67 ± 0.10	0.214 ± 0.041
303.15	85.49 ± 0.13	110.83 ± 0.21	0.236 ± 0.056
308.15	79.45 ± 0.14	112.35 ± 0.14	0.257 ± 0.012
313.15	76.23 ± 0.18	113.38 ± 0.10	0.278 ± 0.011

Примечание. $m_{Met} = 0.0125 \pm 0.0002$ моль кг⁻¹, $(\partial V_{\phi}^0/\partial T)_p$ вычислено по уравнению: $(\partial V_{\phi}^0/\partial T)_p = \beta + 2\gamma T$, где β , γ – константы из (8).

термодинамические характеристики взаимодействия Met с НА при $T = 298.15$ К; их значения свидетельствуют об образовании слабого молекулярного комплекса состава 1 : 1, в стабилизацию которого основной вклад вносит энтальпийная составляющая свободной энергии Гиббса комплексообразования.

Вычислены кажущиеся и парциальные молярные свойства ($V_{\phi, \text{NA}}$) НА, а также предельные кажущиеся молярные свойства переноса НА из буфера в буферный раствор с Met. Полученные данные позволили обнаружить максимумы на функциональных зависимостях $V_{\phi, \text{NA}} = f(m_{\text{NA}})$ в той области концентраций никотиновой кислоты, которая соответствует молярному соотношению Met к НА как $\sim 1 : 1$ для интервала температур 288.15–303.15 К. С дальнейшим ростом температуры наблюдается некоторое смещение максимумов в сторону меньших концентраций никотиновой кислоты. Положительные значения параметров $(\partial V_{\phi}^0 / \partial T)_{\text{p}}$, $(\partial^2 V_{\phi}^0 / \partial T^2)_{\text{p}}$ и $\Delta_{\text{tr}} V_{\phi}^0$ показывают, что НА способствует укреплению структуры водного буферного раствора, содержащего аминокислоту, вследствие образования комплекса, движущими силами которого являются электростатические взаимодействия и образование водородных связей между исследуемыми растворенными веществами.

Работа посвящена памяти ведущего научного сотрудника ИХР РАН, кандидата химических наук Баделина В.Г., под чьим руководством были начаты эти исследования.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Правительства Ивановской области РФ в рамках научного проекта № 18-43-370018.

Измерения плотности выполнены на оборудовании центра коллективного пользования “Верхневолжский региональный центр физико-химических исследований” ИХР РАН (<http://www.isc-ras.ru/ru/struktura/ckp>).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И., Зурабян С.Э. Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 2010. 416 с.
2. Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids / Ed. By G.C. Barret, Chapman and Hall, London-N.Y., 1985.
3. Brosnan J.T., Brosnan M.E. // J. Nutr. 2006. V. 136. P. 1636S.
4. Asgharzadeh S., Shareghi B., Farhadian S. // Inter. J. Biolog. Macromol. 2019. V. 131. P. 548.
5. Sharma S., Gomes J. // Eng. Life Sci. 2001. V. 1. P. 69.
6. Kachru D., Khandelwal S., Tandon S. // Biomed. Environ. Sci. 1989. V. 2. P. 265.
7. Campbell J.W., Goldstein L. (Eds.). Nitrogen Metabolism and Environment. London: Academic Press, 1972.
8. Ziemer S.P., Woolley E.M. // J. Chem. Thermodynamics. 2007. V. 39. P. 493.
9. Vale J.A., Meredith T.J., Goulding R. // Arch. Intern. Med. 1981. V. 141. P. 394.
10. Meininger V., Flamier A., Phan T. et al. // Rev. Neurol. 1982. V. 138. P. 297.
11. Wettergren Y., Carlsson G., Odin E., Gustavsson B. // Cancer. 2012. V. 6. P. 2935.
12. Bakkialakshmi S., Chandrakala D. // Spectrochim. Acta. Part A. 2012. V. 88. P. 2.
13. Gonçalves E.M., Joseph A., Conceição A.C.L., Minas da Piedade M.E. // J. Chem. Eng. Data. 2011. V. 56. P. 2964.
14. Tyunina E.Yu., Badelin V.G., Mezhevoi I.N., Tarasova G.N. // J. Mol. Liq. 2015. V. 211. P. 494.
15. Tyunina E.Yu., Badelin V.G., Mezhevoi I.N. // J. Solution Chem. 2017. V. 46. P. 249.
16. Badeline V.G., Tyunina E.Yu., Mezhevoi I.N., Tarasova G.N. // Russ. J. Phys. Chem. A. 2015. V. 89. P. 2229.
17. Tyunina E.Yu., Badelin V.G., Tarasova G.N. // Russ. J. Phys. Chem. A. 2015. V. 89. P. 1595.
18. Badelin V.G., Tyunina E.Yu., Mezhevoi I.N. // Russ. J. Appl. Chem. 2007. V. 80. P. 711.
19. Smirnov V.I., Badelin V.G. // Thermochim. Acta. 2015. V. 606. P. 41.
20. Wadsö I., Goldberg R.N. // Pure Appl. Chem. 2001. V. 73. P. 1625.
21. Parker V.B. Thermal Properties of Univalent Electrolytes. V. 2. Nat. Stand. Ref. Data Ser. Nat. Bur. Stand., US Gov. Washington. DC 2. 1965. P. 66.
22. Archer D.G. // Phys. Chem. Ref. Data. 1999. V. 28. P. 1. <https://doi.org/10.1063/1.556034>
23. Badelin V.G., Smirnov V.I., Mezhevoi I.N. // Russ. J. Phys. Chem. 2002. V. 76. P. 1299.
24. Badelin V.G., Smirnov V.I. // Russ. J. Phys. Chem. 2010. V. 84. P. 1163.
25. Palecz B. // J. Therm. Anal. Calorim. 1998. V. 54. P. 257.
26. Piekarski H., Nowicka B. // J. Therm. Anal. Calorim. 2010. V. 102. P. 31.
27. Palecz B., Piekarski H., Romanowski S. // J. Mol. Liq. 2000. V. 84/3. P. 279.
28. Lesley A., Bullok J. // J. Chem. Soc. Faraday Trans. Part 1. 1982. V. 78. P. 1177.
29. Курьшева А.С., Шарнин В.А., Душина С.В. // XX Международная Чугаевская конф. по координац. химии. 25–29 июня 2001. Ростов-на-Дону. Сб. тезисов. С. 293.
30. Gonçalves E.M., Joseph A., Conceição A.C.L., Minas de Piedade M.E. // J. Chem. Eng. Data. 2011. V. 56. P. 2964.
31. Badeline V.G., Tyunina E.Y., Mezhevoi I.N., Tarasova G.N. // Russ. J. Phys. Chem. A. 2013. V. 87. P. 1306.
32. Sharma V.K., Zinger A., Millero F.J., De Stefano C. // Biophysical Chemistry. 2003. V. 105. P. 79.
33. Лыткин А.И., Черников В.В., Крутова О.Н. и др. // Журн. физ. химии. 2016. Т. 90. № 5. С. 717.

34. *Бородин В.А., Васильев В.П., Козловский Е.В.* Математические задачи химической термодинамики. Новосибирск: Наука, 1985. с. 219.
35. *Бородин В.А., Козловский Е.В., Васильев В.П.* // Журн. неорган. химии. 1982. Т. 27. № 9. С. 2169.
36. *Васильев В.П., Шеханова Л.Д.* // Там же. 1974. Т. 19. № 11. С. 2969.
37. *Tyunina E.Yu., Badelin V.G.* // J. Solution Chem. 2016. V. 45. P. 475.
38. *Terekhova I.V., De Lisi R., Lazzara G. et al.* // J. Therm. Anal. Cal. 2008. V. 92. P. 285.
39. *Zielenkiewicz W., Pietraszkiewicz O., Wszelaka-Rylic M. et al.* // J. Solution Chem. 1998. V. 27. P. 121.
40. *Terekhova I.V., Kulikov O.V.* // Mendeleev Comm. 2002. V. 3. P. 1.
41. *Tyunina E.Yu., Badelin V.G., Mezhevoi I.N.* // J. Chem. Thermodynamics. 2019. V. 131. P. 40.
42. *Gurney R.W.* Ionic processes in solution. New York: McGraw Hill, 1953
43. *Bhuiyan M.M.H., Hakin A.W., Liu J.L.* // J. Solution Chem. 2010. V. 39. P. 877.
44. *Franks F.* Water: A comprehensive treatise. Vol. 3. N.Y.: Plenum Press, 1973.
45. *Lepori L., Gianni P.* // J. Solution Chem. 2000. V. 29. P. 405.
46. *Hepler L.G.* // Can. J. Chem. 1969. V. 47. P. 4613