

Estudio teórico de propiedades ópticas no lineales en aminoácidos

Theoretical study of nonlinear optics properties in aminoacids

Emildo Marcano

jedi148@gmail.com

Johana Alayón

anagriela@gmail.com

José Gregorio Cisneros

cisnerosjose.elmusico@gmail.com

Universidad Pedagógica Experimental Libertador. Instituto Pedagógico de Caracas
Centro de Investigaciones en Ciencias Naturales (CICNAT),
Laboratorio de Química Computacional, Venezuela

Artículo recibido en junio 2016 y publicado en enero 2017

RESUMEN

Se presenta el cálculo del promedio de la polarizabilidad, $\langle \alpha \rangle$ y primera hiperpolarizabilidad total β_{total} de nueve aminoácidos esenciales, en fase gas, a nivel Hartree Fock (HF) y Møller–Plesset (MP2), usando el conjunto base 6-31+G (d,p). A nivel TDDFT (CAM-B3LYP)/6-31+G (d,p), λ_{max} se encuentran entre 122 nm y 153 nm, destacándose, debido a su intensidad, la Isoleucina con 129 nm. La contribución principal a esta λ_{max} está asociada con la transición HOMO-2 \rightarrow LUMO+4. El Triptófano posee los mejores valores de $\langle \alpha \rangle$ (122,7 ua) y β_{total} (302,0 ua). El aumento de $\langle \alpha \rangle$ Phe \rightarrow Trp se debe a la sustitución del anillo bencénico por la fracción indol; esta última introduce una mayor deslocalización electrónica y separación de carga en la estructura. El aumento de β_{total} se justifica por la presencia de la fracción indol, cuya naturaleza centrosimétrica minimiza la contribución a la primera hiperpolarizabilidad en la Phe.

Palabras clave: Aminoácidos; polarizabilidad; hiperpolarizabilidad; óptica no lineal

ABSTRACT

A theoretical study of the average polarizability ($\langle \alpha \rangle$) and first total hyperpolarizability (β_{total}) for nine essential amino acids is presented. The calculations were carried out in gas phase, at Hartree Fock (HF) and Møller-Plesset (MP2) level using the 6-31+G (d,p) basis set. The maximum absorption bands, calculated at CAM-B3LYP/6-31+G (d, p), are between 122 nm and 153 nm, highlighting the Isoleucine with 129 nm. The main contribution for this λ_{max} is associated with the transition HOMO-2 \rightarrow LUMO + 4. Tryptophan stands out like structure with the best values of $\langle \alpha \rangle$ (122.7 ua) and β_{total} (302.0 ua). Increased $\langle \alpha \rangle$ Trp \rightarrow Phe substitution is due to the benzene ring by the indole moiety; latter introduces greater electron delocalization and charge separation in the structure. Similarly, the increase in the β_{total} value can be justified by the presence of the indole moiety, because the nature of benzene centrosymmetric minimizes the contribution to the first hyperpolarizability in Phe. Similar arguments can explain the behavior of properties in the remaining amino acids.

Key words: Amino acids; polarizability; hyperpolarizability; nonlinear optic

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el interés por el estudio de materiales con propiedades ópticas no lineales se ha incrementado considerablemente, debido a la cantidad de aplicaciones en el campo de las telecomunicaciones, computación óptica, procesos de información óptica, etc. La óptica no lineal (ONL) es el estudio de los fenómenos que ocurren como una consecuencia de la modificación de las propiedades ópticas de un material por la presencia de luz láser intensa. De igual interés pueden ser los cambios que ocurren en la frecuencia, ángulo de fase e intensidad de la radiación que incide sobre el material (Kanis y otros, 1994) (Shelton y Rice, 1994).

Técnicas experimentales basadas en procesos no lineales de absorción multifotónica, como la generación de segundos y terceros armónicos (SHG y THG, respectivamente, por sus siglas en inglés), han proveído grandes avances en el campo de la imagenología aplicada a la medicina, farmacéutica y ciencias de la vida en general (Williams y otros,

2001) (Strachan y otros, 2011). Diversas estructuras moleculares tipo push-pull, dipolares, cuadrupolares y octupolares, han sido propuestas como candidatos para la interacción con los tejidos biológicos, a fin de lograr una alta resolución en su visualización mediante las técnicas (ONL) antes mencionadas. Sin embargo, la introducción de estas estructuras no es trivial, dado los posibles efectos de ruptura sobre los tejidos con los que interaccionan. Así, la búsqueda de moléculas con el comportamiento adecuado es un campo abierto en investigación.

Recientemente, las propiedades ONL de los aminoácidos triptófano (Trp), tirosina (Tyr) y fenilalanina (Phe) han sido estudiados experimental y teóricamente, con el propósito de inferir su comportamiento como herramientas para el estudio de sistemas biológicos más complejos (Vivian y Callis, 2001). La dispersión hyper-Rayleigh ha sido usada para investigar la influencia de la presencia de lisina (Lys) en las cercanías del Trp, mediante la determinación de la primera hiperpolarizabilidad (β) para el Trp en exceso de Lys y su comparación con la primera hiperpolarizabilidad para el tripéptido Lys-Trp-Lys. La significativa disminución de los valores de β medidos en estos dos casos ha indicado que la respuesta ONL para el Trp es muy sensible a su entorno local (Duboisset y otros, 2010).

Desde el punto de vista teórico, la teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo (TDDFT) ha sido utilizada para dar una descripción electrónica de las propiedades ONL en Trp, Tyr y Phe. Se encuentra que los valores de β son dependientes del cambio en el tamaño de la cadena de carbonos y de la presencia de los grupos indol, fenol y benceno (Guthmuller y Simon, 2006). Con las ideas anteriores, es clara la necesidad de sistematizar los estudios de propiedades ONL en los restantes aminoácidos esenciales. Así, en el siguiente trabajo se presenta un estudio teórico de las propiedades ONL de nueve aminoácidos esenciales: triptófano (Trp), fenilalanina (Phe), isoleucina (Ile), leucina (Leu), lisina (Lys), valina (Val), histidina (His), treonina (Thr) y metionina (Met). Específicamente, se determina el promedio de la polarizabilidad ($\langle \alpha \rangle$) y la primera hiperpolarizabilidad total (β_{total}). Los cálculos se llevaron a cabo en fase gas, a nivel Hartree Fock (HF) y *Møller–Plesset* (MP2),

teoría de perturbaciones truncada a segundo orden) y los resultados son analizados en términos de la dependencia geométrica y electrónica de cada estructura, tomando como referencia el comportamiento de los estados excitados de interés; estos últimos, calculados usando métodos TDDFT.

Teoría y detalles computacionales

Dada la aplicación de un campo eléctrico (F) de alta intensidad, la energía molecular total puede ser expresada mediante una expansión en serie de potencias que depende de las componentes del campo eléctrico, de los coeficientes tensoriales α , β y γ , e incluye la energía molecular sin la presencia del campo eléctrico E(0) (Kanis, Ratner y Marks, 1994):

$$E(F) = E(0) - \sum_i \mu_i F_i - \frac{1}{2!} \sum_{ij} \alpha_{ij} F_i F_j - \frac{1}{3!} \sum_{ijk} \beta_{ijk} F_i F_j F_k - \frac{1}{4!} \sum_{ijkl} \gamma_{ijkl} F_i F_j F_k F_l + \dots \quad (1)$$

En el marco de cálculos Ab Initio, la ecuación (1) permite la determinación de las componentes tensoriales para α , β y γ mediante el método de campo finito (FF) (Kurtz, Stewart, y Dieter., 1990). Posteriormente, los valores para $\langle \alpha \rangle$ y β_{total} pueden determinarse usando las ecuaciones (2) y (3), las cuales corresponden a invariantes experimentales que pueden ser comparables con resultados experimentales SHG y THG (Brédas y otros, 1994):

$$\langle \alpha \rangle = \frac{1}{3} (\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (2)$$

$$\beta_{tot} = \left[(\beta_{xxx} + \beta_{yyy} + \beta_{zzz})^2 + (\beta_{yyy} + \beta_{zzz} + \beta_{xxx})^2 + (\beta_{zzz} + \beta_{xxx} + \beta_{yyy})^2 \right]^{1/2} \quad (3)$$

La figura 1 muestra las estructuras de los aminoácidos esenciales estudiados en este trabajo, clasificados como: alifáticos (Ile, Leu, Val), aromáticos (Phe, Trp), básicos (His, Lys), hidroxílicos (Thr) y sulfurados (metionina, Met). La optimización geométrica de los aminoácidos se llevó a cabo, a nivel HF y MP2, usando el conjunto base 6-31+G(d,p). Los mismos métodos se utilizaron para el cálculo de las propiedades ONL, usando el método de campo finito con intensidad de campo eléctrico de 0,001 ua, proyectado en cada una de las coordenadas x, y, y z del plano cartesiano.

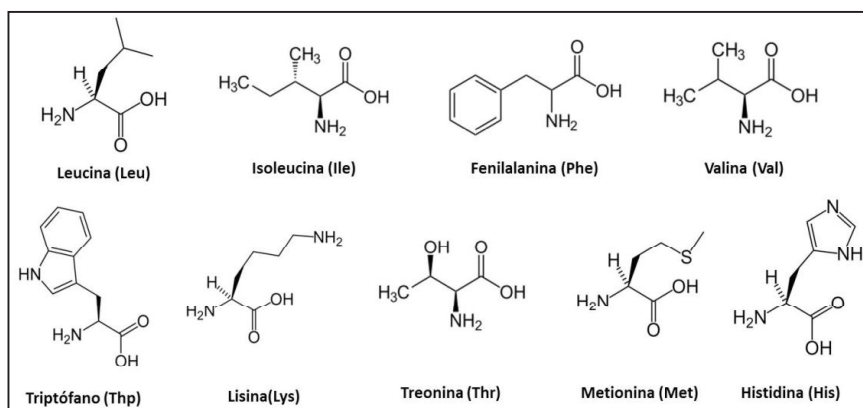


Figura 1. Aminoácidos esenciales estudiados en este trabajo.

Es conocido que los valores de las propiedades ONL depende en forma directa del producto de los momentos dipolares de transición de los estados electrónicos fundamental y excitados involucrados en el proceso de interacción con la radiación de campo eléctrico incidente, y de la diferencia de momento dipolar entre dichos estados. Por otro lado, los valores de $\langle \alpha \rangle$, β_{total} y $\langle \gamma \rangle$ son inversamente proporcionales a la diferencia de energía entre el estado electrónico fundamental y excitado ya mencionados (Hahn y otros, 1999). Para acceder a los valores de estos parámetros, se realizó un cálculo de espectro electrónico para cada estructura, a nivel TDDFT, usando el funcional CAM-B3LYP (Yanai y otros, 2004) y el conjunto base 6-31+G(d,p). Finalmente, los comportamientos para $\langle \alpha \rangle$, β_{total} y $\langle \gamma \rangle$ son analizados en términos de la dependencia geométrica y electrónica de cada estructura, utilizando figuras de mérito como la diferencia de energía entre los orbitales frontera HOMO y LUMO, así como la energía de estabilización obtenida a partir de análisis de orbitales naturales (NBO) a nivel MP2/6-31+G(d,p).

RESULTADOS

Optimización geométrica y espectro electrónico

El siguiente cuadro muestra los resultados MP2/6-31+G(d,p) para la energía molecular (E), momento dipolar (μ), energías de orbitales frontera (HOMO-LUMO) y la diferencia de energía entre estos últimos.

Cuadro 1. Energía molecular (E), momento dipolar (μ), energía para los orbitales HOMO y LUMO y diferencia de energía HOMO-LUMO E(H-L) para los aminoácidos estudiados. Nivel de cálculo: MP2/6-31+G(d,p).

Molécula	E(ua)	μ (ua)	E(HOMO, eV)	E(LUMO, eV)	E(H-L) (ua)
Ile	-440,406	2,5	-10,746	1,933	12,678
Leu	-440,405	3,1	-10,849	1,866	12,716
Val	-401,223	2,5	-10,712	1,904	12,617
Phe	-553,189	2,2	-8,957	1,711	10,668
Trp	-684,408	2,6	-7,725	1,518	9,243
His	-547,251	4,5	-8,668	1,520	10,189
Lys	-495,596	3,5	-10,613	1,900	12,513
Thr	-437,081	0,1	-11,030	1,726	12,756
Met	-798,849	3,5	-9,485	1,686	11,171

Para los aminoácidos alifáticos, Ile y Leu presentan la misma energía molecular, dado su carácter isoelectrónico, lo cual no se ve afectado por el cambio de posición del grupo metil. Para la Val, la disminución de la cadena alifática implica un aumento en su energía molecular. La introducción del carácter aromático en Phe y Trp, aumenta la estabilidad molecular hasta -684 ua. De hecho, un análisis de orbitales naturales (NBO), a nivel MP2/6-31+G(d,p) muestra que la cadena alifática de la Val (con la menor estabilidad energética molecular) contribuye con una estabilización de hasta 5 kcal/mol por deslocalización electrónica; mientras, en el Trp, el grupo indol genera una estabilización de hasta 61 kcal/mol. En cuanto a los momentos dipolares, estos están en buen acuerdo con otros resultados teóricos y experimentales (Antoine y otros, 2002). El mayor valor para μ

lo exhibe la Hys (4,5 D), proyectado desde la fracción peptídica hacia el anillo imidazol (tomando como referencia el centro de masa molecular). Los valores de las energías HOMO, asociado a las energía de ionización, también están en buen acuerdo con otros reportes (Close, 2011).

La figura 2 muestra el espectro electrónico UV-visible en fase gas para seis de los aminoácidos estudiados, calculado a nivel TDDFT, CAM-B3LYP/6-31+G(d,p). En el caso de la His, las energías para los tres primeros estados excitados son 5,62 eV, 5,71 eV y 6,14 eV; las cuales, están asociadas a transiciones que involucran los orbitales HOMO \rightarrow LUMO, HOMO-4 \rightarrow LUMO+3 y HOMO-1 \rightarrow LUMO+2, respectivamente. Estos resultados contrastan bien con reportes obtenidos a nivel TDDFT/B3LYP/6-311+G (2df,p) (Huang y otros, 2007). Las bandas de máxima absorción se encuentran entre 122 nm y 153 nm, destacándose, por su mayor intensidad, la λ_{max} para le leucina con 129 nm. La contribución principal a esta λ_{max} está asociada con la transición HOMO-2 \rightarrow LUMO+4.

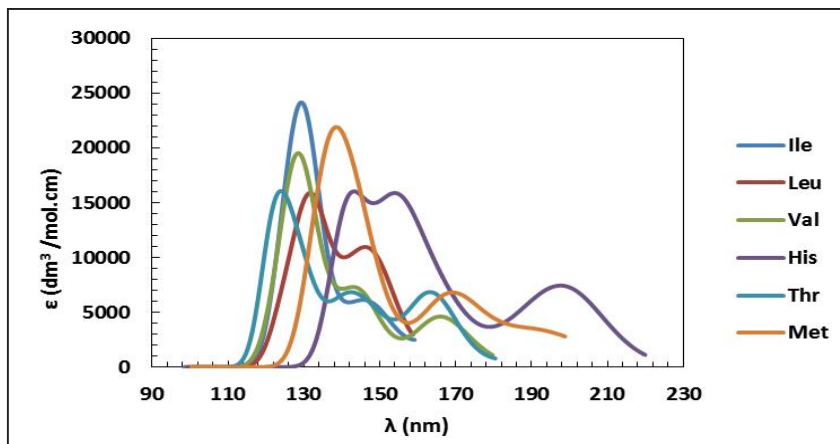


Figura 2. Espectro electrónico UV-visible en fase gas para seis de los aminoácidos estudiados, calculado a nivel TDDFT/CAM-B3LYP/6-31+G(d,p).

Propiedades ópticas no lineales

El conocimiento de las respuestas ONL moleculares de fracciones aminoacídicas tienen gran importancia en el campo de la biomedicina, ya que establecen las bases teóricas en técnicas de imagenología como la microscopía multifotónica (Müller y Squier, 2003) y tomografía óptica de coherencia (Huang y otros, 1991), entre otras. De hecho, la alta respuesta ONL del colágeno en la dispersión hiper-Rayleigh, ha sido adjudicada a las fracciones de prolina y glicina pertenecientes al esqueleto peptídico (Wergifosse y otros, 2014).

Por su parte, la polarizabilidad molecular, $\langle \alpha \rangle$, puede ser usada como un descriptor de la deslocalización electrónica, separación de carga, y otros efectos electrónicos como el de resonancia, inductivo y distorsión molecular debido al factor estérico (Dwyer, 2005). En base a estas ideas, en el cuadro 2 se reportan los resultados para $\langle \alpha \rangle$ y β_{total} a nivel MP2/6-31+G(d,p).

Cuadro 2. $\langle \alpha \rangle$ /ua y β_{total} /ua para los aminoácidos estudiados. Nivel de cálculo: MP2/6-31+G(d,p).

Molécula	$\langle \alpha \rangle$	β_{total}
Ile	84,0	36,9
Leu	84,1	81,5
Val	72,6	67,3
Phe	61,4	24,3
Trp	122,7	302,0
His	93,8	53,5
Lys	79,0	73,1
Thr	66,3	58,9
Met	92,4	79,0

Comenzando por los aminoácidos aromáticos (Trp y Phe), la tabla 2 destaca al Trp como la estructura con los mayores valores de $\langle \alpha \rangle$ (122,7 ua) y β_{total} (302,0 ua), los cuales son comparables a valores teóricos y

experimentales de otros autores (Swart y otros, 2004). El aumento de $\langle \alpha \rangle$ de Phe \rightarrow Trp se debe a la sustitución del anillo bencénico por la fracción indol, esta última introduce una mayor deslocalización electrónica y separación de carga en la estructura. Igualmente, el aumento en el valor de β_{total} puede ser justificado por la presencia de la fracción indol, ya que la naturaleza centrosimétrica del benceno minimiza su contribución a la primera hiperpolarizabilidad en la Phe (Guthmuller y Simon, 2006).

En relación a los aminoácidos alifáticos (Ile y Leu), el cambio en la posición del grupo $-CH_3$ no altera el valor de $\langle \alpha \rangle$, reflejando que, dado el carácter isoelectrónico de ambas estructuras, no se producen distorsiones moleculares significativas. Para la Val, la disminución en la cadena alifática justifica la disminución de $\langle \alpha \rangle$ a 72 ua. Para β_{total} se observa un aumento mayor al 50% para el cambio Ile \rightarrow Leu. Bajo el modelo de perturbación para dos niveles, los valores de β_{total} dependen proporcionalmente de los momentos dipolares de transición entre el estado electrónico fundamental y el primer estado excitado importante (según la fortaleza de oscilador f) involucrados en el proceso de interacción con la radiación de campo eléctrico incidente. La revisión de estos parámetros a nivel TDDFT (CAM-B3LYP)/6-31+G(d,p) demuestra que los estados excitados importantes para Ile y Leu tienen $f = 0,0937$ y $f = 0,0735$, respectivamente. Los valores absolutos para los momentos dipolares de transición obtenidos tienen el orden Leu > Val > Ile en la mayoría de las componentes cartesianas, lo cual justifica el aumento de β_{total} para la Leu (ver cuadro 3). Los argumentos anteriores pueden ser extrapolados para explicar el comportamiento de las propiedades ONL en los aminoácidos básicos (His, Lys).

Cuadro 3. Momentos dipolares de transición (μ_i /ua) y fortaleza de oscilador (f) para los aminoácidos estudiados. Nivel de cálculo: TDDFT(CAM-B3LYP)/6-31+G(d,p).

Molécula	μ_x	μ_y	μ_z	f
Ile	0,1959	0,0436	0,6036	0,0937
Leu	0,2063	0,1528	0,5114	0,0735
Val	0,6887	0,1277	0,0045	0,1163

CONCLUSIONES

El estudio teórico señala que el del promedio de la polarizabilidad ($\langle \alpha \rangle$) y primera hiperpolarizabilidad total (β_{total}) de nueve aminoácidos esenciales a nivel MP2/6-31+G(d,p); así como su espectro electrónico a nivel TDDFT(CAM-B3LYP)/ 6-31+G(d,p). Tanto la energía molecular como las propiedades ONL, son dependientes de los cambios de posición en los sustituyentes y de la presencia de fracciones aromáticas. Así por ejemplo, para los aminoácidos alifáticos, Ile y Leu presentan la misma energía molecular, dado su carácter isoelectrónico, y no se observan cambios debidos a la posición del grupo metil; mientras que, para la Val, la disminución de la cadena alifática implica un aumento en su energía molecular. La introducción del carácter aromático en Phe y Trp, aumenta la estabilidad molecular hasta -684 ua. En relación a las propiedades ONL, las diferencias numéricas pueden ser justificadas analizando el comportamiento de los momentos dipolares de transición. Así, por ejemplo, los valores absolutos para los momentos dipolares de transición obtenidos en los aminoácidos alifáticos tienen el orden Leu > Val > Ile lo cual justifica el aumento de β_{total} para la Leu. Argumentos similares pueden ser usados para explicar el comportamiento de las propiedades ONL en los aminoácidos restantes.

REFERENCIAS

- Antoine, R., Compagnon, I., Rayane, D., Broyer, M., Dugourd, P., Breaux, G., Jarrold, M. (2002). Electric dipole moments and conformations of isolated peptides. *The European Physical Journal D*, 20, 583-587
- Brédas, J., Adant, C., Tackx, P., y Persoons, A. (1994). Third-Order Nonlinear Optical Response in Organic Materials: Theoretical and Experimental Aspects. *Chemical Review*, 94, 243-248
- Close, D. M. (2011). Calculated Vertical Ionization Energies of the Common α -Amino Acids in the Gas Phase and in Solution. *Journal of Physical Chemistry A*, 115, 2900-2912
- Duboisset, J., Matar, G., Russier-Antoine, I., Benichou, E., Bachelier, G., Jonin, C., Brevet, P. F. (2010). First Hyperpolarizability of the Natural

- Aromatic Amino Acids Tryptophan, Tyrosine, and Phenylalanine and the Tripeptide Lysine - Tryptophan - Lysine Determined by Hyper-Rayleigh Scattering. *Journal of Physical Chemistry B*, **114**, 13861-13865
- Dwyer, D. S. (2005). Electronic properties of amino acid side chains: quantum mechanics calculation of substituent effects. *BMC Chemical Biology*, **5**, 1-11
- Guthmuller, J., y Simon, D. (2006). Linear and Nonlinear Optical Response of Aromatic Amino Acids: A Time-Dependent Density Functional Investigation. *Journal of Physical Chemistry A*, **110**, 9967-9973
- Hahn, S., Kim, D., y Cho, M. (1999). Nonlinear Optical Properties of the Linear Quadrupolar Molecule: Structure-Function Relationship Based on a Three-State Model. *The Journal of Physical Chemistry B*, **103**, 8221-8229
- Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., Fujimoto, J. G. (1991). Optical coherence tomography. *Science*, **254**, 1178-1181
- Huang, Z., Lin, Z., y Song, C. (2007). Protonation Processes and Electronic Spectra of Histidine and Related Ions. *Journal of Physical Chemistry A*, **111**, 4340-4352
- Kanis, D., Ratner, M., y Marks, T. (1994). Design and construction of molecular assemblies with large second-order optical nonlinearities. Quantum chemical aspects. *Chemical Review*, **94**, 195
- Kurtz, H., Stewart, J., y Dieter, K. (1990). Calculation of the nonlinear optical properties of molecules. *Journal of Computational Chemistry*, **11**, 82
- Müller, M., y Squier, J. (2003). Nonlinear Microscopy with Ultrashort Pulse Lasers en Ultrafast Lasers. Technology and Applications. New York: Marcel Dekker Inc
- Shelton, D., y Rice, J. (1994). Measurements and calculations of the hyperpolarizabilities of atoms and small molecules in the gas phase. *Chemical Review*, **94**, 3
- Strachan, C. J., Windbergs, M., y Offerhaus, H. L. (2011). Pharmaceutical applications of non-linear imaging. *International Journal of Pharmaceutics*, **417**, 163-172

- Swart, M., Snijders, J. G., y van Duijnen, P. T. (2004). Polarizabilities of amino acid residues. *Journal of Computational Methods in Sciences and Engineering*, 4, 419-425
- Vivian, J. T., y Callis, P. R. (2001). Mechanisms of Tryptophan Fluorescence Shifts in Proteins. *Biophysical Journal*, 80, 2093-2109
- Wergifosse, M., Ruyck, J., y Champagne, B. (2014). How the Second-Order Nonlinear Optical Response of the Collagen Triple Helix Appears: A Theoretical Investigation. *The Journal of Physical Chemistry B*, 118, 8595-8602
- Williams, R. M., Zipfel, W. R., y Webb, W. W. (2001). Multiphoton microscopy in biological research. *Current Opinion in Chemical Biology*, 5, 603-608
- Yanai, T., Tew, D., y Handy, N. (2004). A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chemical Physics Letters*, 393, 51