Письма в ЖЭТФ, том 92, вып. 5, с. 398 – 402

Поляризация аминокислот и их взаимодействие в биомолекулах

А. В. Митин[1)]

Химический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991 Москва, Россия

Поступила в редакцию 26 июля 2010 г.

Показано, что аминокислоты в биомолекулах, аналогично атомам, взаимно поляризуются и их поляризация зависит от их взаимной координации. Важность этого эффекта для корректного описания Кулоновского взаимодействия в биомолекулах показана на примере вычисления относительных энергий конформеров биомолекул методом силовых полей с известными функционалами. Не учет этого эффекта приводит к качественно неправильным относительным энергиям конформеров биомолекул.

Современные представления о взаимодействиях атомов в молекулах в наиболее явном виде формализованы в методах силовых полей, обзор которых представлен в [1]. Они основаны на том, что атомы являются основными строительными блоками молекул и что благодаря кулоновскому взаимодействию частичный заряд на атомах может изменяться, а электронные плотности атомов поляризуются. Известные силовые поля явно учитывают эти эффекты. Например, функционал энергии силового поля Amber имеет вид

$$E = \sum_{\text{bonds}} R_r(r-r_{eq})^2 + \sum_{\text{angles}} K_\theta(\theta-\theta_{eq})^2 + \\ + \sum_{\text{dihedral}} \frac{V_n}{2}[1+\cos(n\phi-\gamma)] + \sum_{i<j}\left(\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^{6}} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}}\right), \tag{1}$$

где q_i – частичный заряд i-го атома [2]. Последние три члена этого выражения описывают ван дер вальсовское и кулоновское взаимодействия между атомами.

Биомолекулы, в отличие от других молекул, имеют еще один тип структурных элементов – аминокислоты, которые сохраняют в них свои структурные и другие свойства. По этой причине аминокислоты рассматриваются в биохимии как основные строительные блоки биомолекул [3]. В связи с этим можно предположить, что кулоновское взаимодействие в биомолекулах должно приводить не только к поляризации атомов и возможному изменению их частичных зарядов, но и к появлению аналогичных эффектов для аминокислот.

Рассматривая возможное проявление этих эффектов в биомолекулах, можно заметить, что аналогично атомам, частичные заряды аминокислот, которые можно определить как суммы частичных зарядов атомов аминокислот, должны зависеть от их пространственной координации. Поляризация аминокислот в биомолекулах существенно отличается от поляризации атомов в молекулах. Это связано с тем, что возможность перераспределения электронной плотности в аминокислотах существенно больше по сравнению с атомами. Поэтому поляризация аминокислот приводит не к усилению ван дер вальсовского взаимодействия между атомами, а к дополнительному увеличению частичных зарядов атомов аминокислот.

Существование этих эффектов в биомолекулах можно увидеть, сравнивая частичные заряды аминокислот и атомов, получаемых в неэмпирических расчетах, в которых все типы взаимодействий учитываются естественным путем, с расчетами методами силовых полей, в которых функционалы энергии явным образом не учитывают отмеченные выше эффекты. С этой целью были проведены расчеты различных конформеров биомолекул 1VM2 [4] и 1CKW [5], состоящих из 13 и 25 аминокислот, соответственно, методами Хартри-Фока (ХФ), теории функционала плотности (ТФП) с гибридным функционалом B3LYP и базисами 6-31G, 6-31G**, 6-311G, и 6-311G** [6 – 9], а также методом силовых полей с силовыми полями Amber 99 [2] и Charmm 27 [10]. Различные конформеры биомолекул 1VM2 и 1CKW были получены с применением различных методов оптимизации с силовыми полями Amber 99 и Charmm 27 к их исходным экспериментальным геометриям с использованием программы Tinker [11]. Волновые функции методов ХФ и ТФП были проанализированы с использованием малликеновских [12] и натуральных [13] зарядов атомов. Результаты, полученные в расчетах методами ХФ и ТФП, аналогичны для обоих молекул. Поэтому в табл.1 представлены только натуральные заряды различных конформеров молекулы 1VM2, полученные для ТФП/B3LYP волновых функций, рассчитанных с базисом 6-31G**, потому что именно этот базис используется для оптимизации параметров силовых

[1)]e-mail: mitin@phys.chem.msu.ru

Таблица 1

1VM2 антибиотик. Натуральные частичные заряды аминокислот в различных конформерах, рассчитанные с ТФП/B3LYP/6-31G волновой функцией, и заряды, принятые в методах силовых полей**

	СП	1	2	3	4	5	6
Gly	1.0	0.8607	0.8749	0.9092	0.8324	0.8201	0.8632
Leu	0.0	0.0190	0.0172	0.0353	0.0396	0.0187	0.0386
Phe	0.0	0.0120	0.0145	−0.0084	−0.0024	0.0269	0.0035
Asp	−1.0	−0.8460	−0.8835	−0.8796	−0.7353	−0.7680	−0.7847
Lys	1.0	0.9184	0.9175	0.8909	0.7850	0.7824	0.8364
Leu	0.0	0.0191	0.0075	0.0111	0.0106	−0.0032	−0.0071
Lys	1.0	0.8636	0.8876	0.8953	0.8881	0.8687	0.8507
Ser	0.0	−0.0555	−0.0036	−0.0733	−0.0183	−0.0166	−0.0171
Leu	0.0	0.0168	−0.0045	0.0476	0.0586	−0.0460	0.0072
Val	0.0	0.0006	0.0401	−0.0031	−0.0170	0.0290	0.0323
Ser	0.0	0.0080	−0.0303	0.0134	−0.0071	0.0183	−0.0066
Asp	−1.0	−0.8052	−0.7998	−0.8128	−0.8034	−0.6933	−0.7848
Phe	0.0	−0.0117	−0.0375	−0.0256	−0.0307	−0.0369	−0.0315

Таблица 2

1VM2 антибиотик. Натуральные частичные заряды атомов в восьмой нейтральной аминокислоте серин в различных конформерах, рассчитанные с ТФП/B3LYP/6-31G волновой функцией, и в этой же отдельно взятой аминокислоте**

Атом	1	2	3	4	5	6	Своб.
N	−0.6554	−0.6425	−0.6578	−0.6501	−0.6697	−0.6654	−0.5733
C	−0.1746	−0.1699	−0.1660	−0.1698	−0.1568	−0.1543	−0.2804
C	0.7447	0.7063	0.7272	0.7386	0.6913	0.7138	0.5773
O	−0.6848	−0.6481	−0.7302	−0.7087	−0.6226	−0.6665	−0.4463
C	−0.0857	−0.0919	−0.1081	−0.1134	−0.1115	−0.1094	−0.0885
O	−0.8000	−0.7906	−0.8066	−0.7592	−0.7816	−0.7552	−0.7263
H	0.4372	0.4478	0.4400	0.4345	0.4152	0.4392	0.3400
H	0.2399	0.2633	0.2745	0.2661	0.2941	0.2700	0.2792
H	0.2141	0.1992	0.2127	0.2340	0.2263	0.2215	0.2258
H	0.2190	0.2168	0.2337	0.2259	0.1943	0.2084	0.2056
H	0.4900	0.5062	0.5073	0.4837	0.5044	0.4808	0.4871

полей [2, 10]. Для сравнения, заряды аминокислот, используемые в расчетах методами силовых полей, также приведены в этой таблице.

Анализ представленных результатов показывает, что частичные заряды заряженных аминокислот существенно ниже по сравнению с зарядами, принятыми в методах силовых полей. Например, заряд двенадцатой аспарагиновой кислоты в пятом конформере равен $-0.6933\ e^-$, тогда как ее заряд в методах силовых полей равен $-1.0\ e^-$. Величина частичных зарядов аминокислот сильно зависит от конформера, так же как, и от их взаимной координации. Например, заряд четвертой аспарагиновой кислоты равен $-0.8796\ e^-$ в третьем конформере, а в четвертом конформере он равен $-0.7353\ e^-$. Частичные заряды пятой и седьмой аминокислот лизина четвертого конформера равны $0.7850\ e^-$ и $0.8881\ e^-$, соответственно. Вариации частичных зарядов нейтральных аминокислот значительно меньше по сравнению с вариациями зарядов на заряженных аминокислотах и близки к нулю. Это подтверждает, что аминокислоты стремятся сохранить свои свойства в биомолекулах.

Характерные черты кулоновского взаимодействия аминокислот в биомолекулах, отмеченные выше, хорошо видны при рассмотрении частичных зарядов атомов аминокислот в различных конформерах. Такое рассмотрение лучше проводить для нейтральных аминокислот, потому что их частичные заряды близки к нулю во всех конформерах.

Сравним частичные заряды атомов восьмой аминокислоты серина в различных конформерах биомолекулы 1VM2 с частичными зарядами атомов в этой же, но отдельно взятой, свободной аминокислоте, с геометрией из третьего конформера, представленные в табл.2. Видно, что частичные заряды ато-

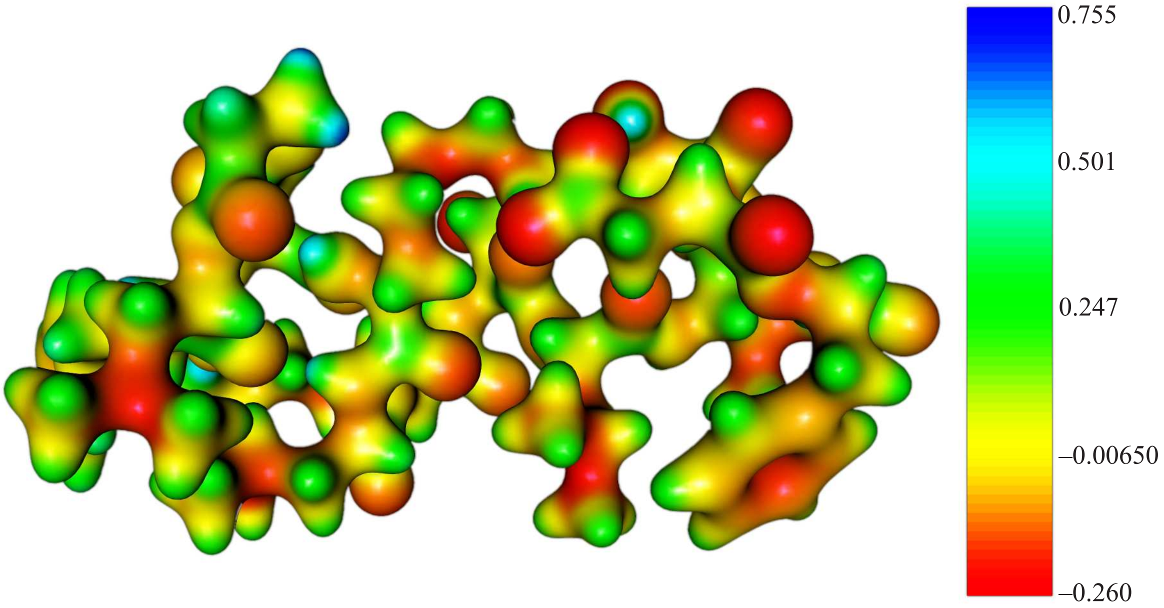

Рис.1. Электростатический потенциал биомолекулы 1VM2, рассчитанный с ТФП/B3LYP/6-31G** волновой функцией и натуральными частичными атомными зарядами для четвертого конформера, спроектированный на поверхность полной электронной плотности, рассчитанной с этой же волновой функцией

мов этой аминокислоты в различных конформерах существенно превосходят соответствующие заряды атомов в свободной аминокислоте. В частности, разность между частичными зарядами первого атома кислорода в третьем конформере и свободной аминокислоты больше, чем 0.28 e^-. Разность между частичными зарядами второго атома углерода в первом конформере и свободной аминокислоты равна 0.17 e^-, а частичный заряд атома первого водорода, связанного с атомом азота, изменяется примерно на 0.10 e^-. Это прямо указывает на то, что аминокислота серина поляризована в 1VM2 биомолекуле, учитывая, что ее частичный заряд в биомолекуле близок к нулю. Зависимость частичных зарядов атомов от взаимной координации аминокислот также видна из сравнения частичных зарядов атомов, представленных в этой таблице. Так, например, частичный заряд первого атома кислорода в третьем конформере равен -0.7302 e^-, тогда как в пятом он равен -0.6226 e^-.

В наглядном виде расхождения между квантовым описанием биомолекул и их описанием в методах силовых полей, представленными выше, можно видеть, сравнивая электростатические потенциалы 1VM2 биомолекулы, рассчитанными с ТФП/B3LYP/6-31G** волновыми функциями и малликеновскими и натуральными зарядами атомов с электростатическими потенциалами вычисленными с частичными зарядами атомов принятых в силовых полях Amber 99 и Charmm 27. Качественно расхождения на всех парах рисунков выглядят одинаково. Поэтому на рис.1 представлен электростатический потенциал полученный с ТФП/B3LYP/6-31G** волновой функцией и натуральными зарядами атомов, а на рис.2 представлен потенциал рассчитанных с частичными атомными зарядами, принятыми в силовом поле Amber 99 для четвертого конформера. Электростатические потенциалы были спроектированы на изоповерхность полной электронной плотности, соответствующей плотности 0.08 $e^-/\text{Å}^3$ и рассчитанной с ТФП/B3LYP/6-31G** волновой функцией. Сравнение этих рисунков показывает наличие поляризации аминокислот в квантовом описании биомолекул, тогда как в методе силовых полей этот эффект отсутствует. При этом следует учесть большую контрастность рис.1 в связи с переопределением шкалы цветов.

Очевидно, что эффект взаимной поляризации аминокислот в биомолекулах должен влиять существенным образом на вычисление энергетических характеристик биомолекул методом силовых полей. С связи с этим были проведены расчеты относительных энергий конформеров биомолекул 1VM2 и 1CKW неэмпирическими методами и методами силовых полей, которые представлены в табл.3. Анализ этих данных показывает, что результаты, полученные методами ХФ и ТФП, находятся в качественном согласии между собой, одинаково предсказывая наиболее стабильные конформеры 1VM2 и 1CKW биомолекул.

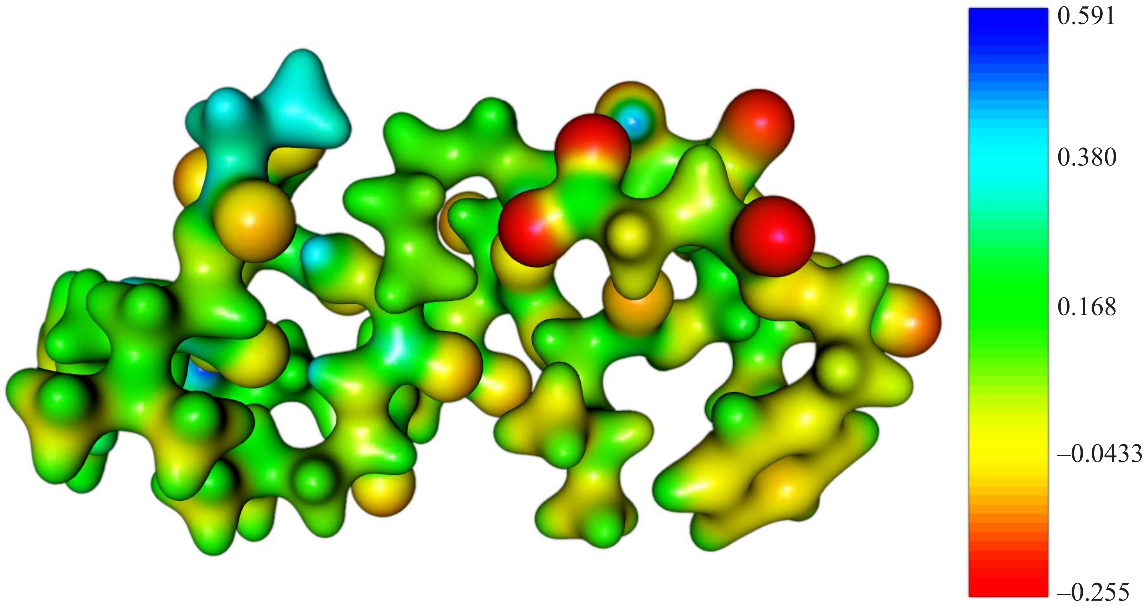

Рис.2. Электростатический потенциал биомолекулы 1VM2, рассчитанный с частичными зарядами атомов принятыми в силовом поле Amber 99, для четвертого конформера, спроектированный на поверхность полной электронной плотности, рассчитанной с ТФП/B3LYP/6-31G** волновой функцией

Таблица 3

Относительные энергии (в ккал/моль) конформеров 1VM2 и 1CKW биомолекул

Method	1VM2						1CKW			
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4
Amber 99	40.7	0.0	11.4	91.7	70.0	44.0	79.7	0.0	292.7	202.7
Charmm 27	92.1	58.7	69.7	75.0	5.5	0.0	42.5	3.0	45.6	0.0
ХФ/6-31G**	8.2	12.1	10.6	0.0	10.6	18.4	81.9	0.0	90.2	42.0
B3LYP/6-31G**	18.6	23.2	28.0	0.0	0.6	16.7	82.9	0.0	63.5	13.4
B3LYP/6-311G**	16.6	20.4	23.1	0.0	3.7	15.5	81.6	0.0	66.4	16.6

Расхождения между значениями ХФ и ТФП относительных энергий естественным образом объясняется тем, что ТФП методы учитывают корреляционную энергию, в отличие от ХФ метода.

Между результатами, полученными неэмпирическими методами и методами силовых полей, не наблюдается даже качественного согласия. Так, расчеты конформеров 1VM2 биомолекулы с силовым полем Amber 99 показывают, что второй конформер является наиболее стабильным, тогда как четвертый конформер, чья относительная энергия выше на 91.7 ккал/моль, является наиболее нестабильным конформером. В то же время, расчеты с силовым полем Charmm 27 показывают, что наиболее стабильным является шестой конформер, а наиболее нестабильным является первый конформер, чья относительная энергия выше на 92.1 ккал/моль. Для конформеров 1CKW биомолекулы наблюдаются аналогичные качественные расхождения между неэмпирическими результатами и результатами, полученными методами силовых полей. Можно также заметить, что максимальное отклонение между результатами, полученными методами силовых полей и в расчетах с ТФП/B3LYP/6-311G** волновыми функциями увеличивается с 91.7 до 226.3 ккал/моль для биомолекул 1VM2 и 1CKW, соответственно. Такое увеличение находится в качественном согласии с тем, что биомолекула 1CKW примерно в два раза больше биомолекулы 1VM2 и тем, что эффект взаимной поляризации биомолекул, не учитываемый в методе силовых полей, имеет также линейную размерную зависимость.

Таким образом, в настоящей работе показано, что аминокислоты в биомолекулах взаимно поляризуются, и эта поляризация зависит от их взаимной координации. Методы силовых полей с фиксированными частичными зарядами атомов неадекватно описывают кулоновское взаимодействие в биомолекулах. Несмотря на это, применимость методов силовых полей к биомолекулам можно сохранить путем введения параметризации частичных зарядов аминокислот и их атомов в зависимости от взаимной координации аминокислот.

1. J. W. Ponder and D. A. Case, Adv. Prot. Chem. **66**, 27 (2003).
2. J. Wang, P. Cieplak, and P. A. Kollman, J. Comp. Chem. **21**, 1049 (2000).
3. C. K. Mathews and K. E. van Holde, *Biochemistry*, Second Edition, The Benjamin/Cummings Publishing Company, Menlo Park, California (1996).
4. G. Wang, Y. Li, and X. Li, J. Biol. Chem. **280**, 5803 (2005).
5. M. A. Massiah, Y. H. Ko, P. L. Pedersen, and A. S. Mildvan, Biochemistry **38**, 7453 (1999).
6. W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, J. Chem. Phys. **56**, 2257 (1972).
7. P. C. Hariharan and J. A. Pople, Theoret. Chim. Acta **28**, 213 (1973).
8. R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, and J. A. Pople, J. Chem. Phys. **72**, 650 (1980).
9. A. D. McLean and G. S. Chandler, J. Chem. Phys. **72**, 5639 (1980).
10. N. Foloppe and A. D. Mackerell, Jr., J. Comp. Chem. **21**, 86 (2000).
11. P. Ren and J. W. Ponder, J. Phys. Chem. B **107**, 5933 (2003).
12. R. S. Mulliken, J. Chem. Phys. **23**, 1833 (1955).
13. J. E. Carpenter and F. Weinhold, J. Mol. Struct. (Theochem) **169**, 41 (1988).