

ФИЗИКА И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ БИОПОЛИМЕРОВ

УДК 577.322

ЭЛЕКТРОННО-КОНФОРМАЦИОННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ЗНАЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНЫХ ЗАРЯДОВ НА АТОМАХ В ПЕПТИДАХ

© 1997 г. К. В. Шайтан, А. В. Немухин, Д. А. Фирсов, Т. В. Богдан, И. А. Тополь¹*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119899*¹*Биомедицинский суперкомпьютерный центр, Национальный институт рака, Фредерик, США, 21702*

Поступила в редакцию 26.08.96 г.

Неэмпирическими методами квантовой химии изучены зависимости от конформации распределений плотности заряда в основном электронном состоянии пептидов и их комплексов с водой и глицирином. Исследовано влияние конформационных движений, роль образования водородных связей, замещения концевых групп и добавления избыточного электрона на эффективные атомные заряды в ряде дипептидов. Рассмотрены различные варианты методов определения атомных зарядов. Показано, что метод воспроизведения электростатического потенциала молекулы характеризуется наибольшей конформационной зависимостью вычисляемых зарядов, причем оптимизация геометрии молекулы значительно снижает ожидаемые вариации атомных зарядов.

Ключевые слова: пептиды, электронно-конформационные взаимодействия, водородные связи, перенос электрона, атомные заряды.

ВВЕДЕНИЕ

Представления об электронно-конформационных взаимодействиях (ЭКВ) являются фундаментом современных теоретических воззрений на механизмы функционирования биомолекул [1–6]. Изменение распределения электронной плотности при функциональном акте неизбежно связано с нарушением баланса взаимодействий, стабилизовавших начальную конформацию, и в результате система релаксирует к новому положению равновесия. Этот аспект ЭКВ неоднократно обсуждался и имеет четкие экспериментальные подтверждения (см., например, [7]). С другой стороны, конформационные флуктуации могут приводить к различиям в реакционной способности биополимеров за счет изменений расстояний, взаимной ориентации, свойств окружающей среды и энергетических характеристик функциональных групп [5]. Это существенно менее изученный, но не менее важный аспект ЭКВ. Согласно оценкам [8], конформационные движения в пептидах могут вызывать весьма существенные (до $0.7e$) флуктуации эффективных атомных зарядов. И хотя в настоящей работе показано, что амплитуды зарядовых флуктуаций Вильямсом [8] сильно переоценены, эти эффекты имеют принципиальное значение как с точки зрения роли элект-

ростатических взаимодействий в структурной стабильности [9], так и в динамике белков [10–12].

Молекулярная динамика позволяет делать достаточно надежные предсказания целого ряда свойств веществ на основе информации о потенциальных функциях внутри- и межмолекулярных взаимодействий [10, 11]. В частности, для исследований конформационных превращений сложных органических молекул, белков и т.п. применяются эмпирические или полуэмпирические потенциалы, явно содержащие параметры, имеющие смысл эффективных или парциальных электронных зарядов на атомах, причем добавление соответствующих кулоновских составляющих в потенциальные функции является необходимой стадией моделирования [10–14]. Во многих случаях подобные заряды подбираются как подгоночные параметры при многопараметрической аппроксимации потенциальных функций по заданному набору свойств вещества (молекул, межмолекулярных комплексов) без детального теоретического обоснования тех или иных значений зарядов. С развитием надежных квантово-химических методов расчета электронной структуры молекул на передний план выходит задача полностью теоретической оценки параметров, входящих в кулоновские составляющие потенциальных функций, т.е. эффективных зарядов на атомах. Кроме того, строгий теоретический расчет парциальных зарядов необходим и для выяснения деталей строения и реакционной способности химических соединений [15]. Отметим, что в приложении к молекулам неорганических веществ рассчитываемые за-

Принятые сокращения: ЭКВ – электронно-конформационные взаимодействия; АО – атомные орбитали; МО – молекулярные орбитали; ЛКАО – линейная комбинация молекулярных орбиталей; ЭСП – электростатический потенциал.

ряды на атомах часто близки к степеням окисления, приписываемым элементам в различных соединениях [16]. К сожалению, не существует способа прямой экспериментальной проверки величин, называемых зарядами на атомах. Косвенные же оценки, основанные на корреляционных соотношениях между зарядами на атомах и результатами измерений [17], оказываются весьма полезными и, как правило, согласующимися с предсказаниями теории.

ЭФФЕКТИВНЫЕ АТОМНЫЕ ЗАРЯДЫ В ПЕПТИДАХ

Основные проблемы теоретического определения эффективных зарядов на атомах методами квантовой химии связаны с неоднозначностью процедуры обработки электронной плотности, точнее, электронных волновых функций, рутинным образом получаемых при использовании современных пакетов компьютерных программ. Наибольшие претензии предъявляются к методу расчета по схеме Малликена [18], давно используемой в практике квантово-химических расчетов свойств молекул и часто воспринимаемой в качестве единственной возможности преобразовать информацию, содержащуюся в волновых функциях приближения МО ЛКАО в эффективные заряды на атомах. Известно, что результаты подобной процедуры существенно зависят от качества базисного набора АО. Проблемы возникают и при выборе процедуры отнесения недиагональных элементов матрицы плотности к соответствующим атомам.

В настоящее время стали доступными более совершенные способы определения зарядов по данным квантово-химических расчетов. Прежде всего следует выделить метод Рида и соавт. [19, 20], называемый методом анализа натуральных заселенностей. Основная его идея основана на преобразовании орбиталей теории МО ЛКАО к такому набору одноэлектронных функций, которые наилучшим образом согласуются с концепцией химической связи Льюиса, что делает метод крайне привлекательным для целого ряда задач [21], включая и расчеты эффективных зарядов на атомах. Метод особенно удобен для анализа соединений преимущественно ионного характера [22, 23], причем анализ по Малликену может приводить к тем же результатам, что и анализ натуральных заселенностей при условии тщательного подбора базисных функций [24].

Совсем на других принципах основан метод атомов в молекулах [25, 26], также позволяющий оценить парциальные электронные заряды. В этом подходе рассчитываемая методами квантовой химии электронная плотность молекулы разбивается на области, относимые к атомам, поверхностями нулевого потока градиента элек-

тронной плотности, и численное интегрирование в пределах каждой области дает значение эффективного заряда на атоме. Получаемые при этом заряды имеют весьма разумные величины и согласуются с представлениями, принятыми в химической теории. К сожалению, оценки по методу Бейдера [25, 26] требуют весьма значительных затрат времени вычислений, больших, чем исходные квантово-химические расчеты волновых функций.

В приложении к молекулярным системам, интересным в биоорганической химии, популярным приемом вычислений зарядов на атомах становится метод электростатического потенциала (ЭСП) [8, 27–29]. При этом ставится задача подбора точечных зарядов, локализованных на атомах, таким образом, чтобы с полученным распределением зарядов наилучшим образом воспроизвести электростатический потенциал молекулы, который, в свою очередь, предполагается известным по данным квантово-химических расчетов электронной плотности молекулы. К явным достоинствам метода относится возможность воспроизведения по полученным зарядам дипольных моментов молекул, что крайне важно для моделирования межмолекулярных взаимодействий, в частности, взаимодействий молекул с растворителем [30, 31].

Хотя перечисленные методы и не исчерпывают все известные сейчас теоретические подходы к оценке эффективных зарядов на атомах, даже в пределах этих четырех вариантов было бы крайне желательно сформулировать определенные предпочтения, тем более что в некоторых случаях результаты расчетов зарядов претендуют на далеко идущие последствия. В упомянутой работе [8] были исследованы изменения парциальных зарядов на атомах, рассчитанных методом ЭСП, для ряда конформаций 22-атомного производного аланина (модельного трипептида N^α-ацетил-N-метилаланинамида) и сделан вывод о весьма существенных вариациях зарядов в зависимости от конформации. Другие способы вычисления зарядов в работе [8] не рассматривались. Детальное сопоставление зарядов на атомах, рассчитанных разными методами для малоатомных молекул, было выполнено ранее [32]. Выводы сформулированы достаточно осторожно в том смысле, что, по-видимому, среди известных методов нельзя однозначно выделить наилучший для всех приложений, тем не менее предпочтение отдано теории Бейдера атомов в молекулах [25, 26], а также методу анализа натуральных заселенностей Рида и соавт. [19, 20].

Ниже мы сопоставляем результаты расчетов эффективных зарядов на атомах для разных конформаций той же самой модельной дипептидной системы, что и в работе [8], но выполненных с перечисленными выше различными способами

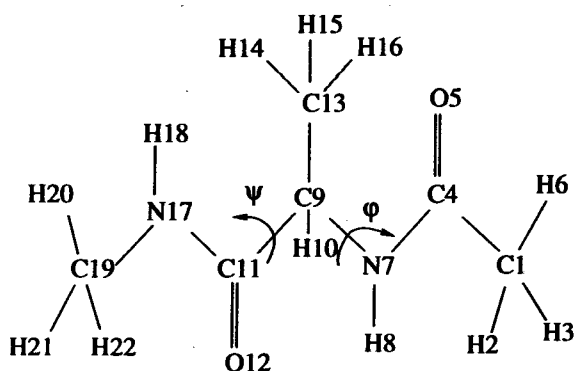


Рис. 1. Структура и нумерация атомов в модельном трипептиде.

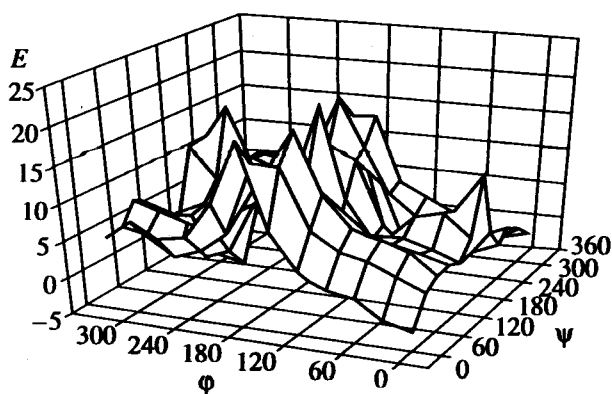


Рис. 2. Рельеф поверхности потенциальной энергии (E в ккал/моль), рассчитанной методом Хартри-Фока, для модельного трипептида. Углы отсчитаны от *транс*-конформации.

изучение влияния конформационных изменений для дипептидов глицил-триптофан и аланил-тирозин. Рассмотрен также вопрос о влиянии на атомные заряды в этих пептидах модификаций концевых групп, образования водородных связей с молекулами воды и глицерина, а также эффекта изменения полного заряда димера глицил-триптофан на распределение электронной плотности в молекуле. Квантово-химические расчеты энергий и зарядов на атомах по схеме Малликена (1) выполнены с использованием комплекса программ GAMESS [33]. Заряды по Вейнхольду (2) рассчитывались по программе натуральных связейевых орбиталей NBO [34], заряды по Бейдеру (3) – с помощью программы PROAIM [35]. Заряды, воспроизводящие электростатический потенциал (4), определяли с использованием процедуры CHELPG [36] в комплексе программ GAUSSIAN 94 [37].

МОДЕЛЬНЫЙ “ТРИПЕПТИД”

Модельный пептид, для которого проведены вычисления фрагментов поверхности потенциальной энергии и эффективных зарядов на атомах в выбранных конфигурациях, представляет собой остаток аланина, в котором концевые группы образуют две пептидные связи с метиламином и ацетиллом. Эти группы обеспечивают также частичную компенсацию граничных эффектов. Подобный прием часто применяется при моделировании пептидных систем [38]. Последовательность атомов и их нумерация показаны на рис. 1.

На рис. 1 также показаны выделенные конформационные степени свободы, относящиеся к вращению фрагментов молекулы вокруг связей C_9-C_{11} и N_7-C_9 (соответствующие торсионные углы обозначаются ϕ и ψ). Исходная геометрическая конфигурация, относимая к точке глобального минимума на потенциальной поверхности, получена последовательной оптимизацией всех геометрических параметров сначала методом молекулярной механики (ММ⁺), затем полуэмпирическим квантово-химическим методом AM1. Затем просчитывались энергии для 144 точек на потенциальной поверхности в соответствии с выбором сетки с шагом 30°С по каждому углу ϕ и ψ , причем для каждой пары фиксированных значений ϕ и ψ проводилась минимизация энергии по всем остальным торсионным углам методом молекулярной механики ММ⁺.

В полученных конфигурациях были рассчитаны значения энергии системы, что позволяет оценить общий рельеф потенциальной поверхности по координатам ϕ и ψ . Анализ потенциальной поверхности не является основной задачей данной работы, однако целесообразно отметить, что все использованные нами подходы, а именно метод

оценки зарядов. Проводится сравнение зарядов, полученных по схеме Малликена (1), по методу Вейнхольда с анализом натуральных заселенностей (2), по теории атомов в молекулах (3), по методу электростатического потенциала (4). Это вызвано необходимостью проверки очень сильного утверждения, основанного на результатах расчетов [8] по схеме ЭСП (4), что при конформационных превращениях вариации зарядов на некоторых атомах пептидов могут быть очень большими, например до $0.76e$ при средней величине заряда $0.3e$. Это заключение могло бы иметь драматические последствия для развития методов молекулярно-динамического моделирования свойств биоорганических систем [10, 11], так как используемые в настоящее время способы анализа структуры и динамики макромолекул основаны на эмпирических моделях, в которых точечные заряды на атомах являются величинами постоянными для заданной последовательности атомов и не зависят от конформаций молекул. В целях контроля результатов проведено также

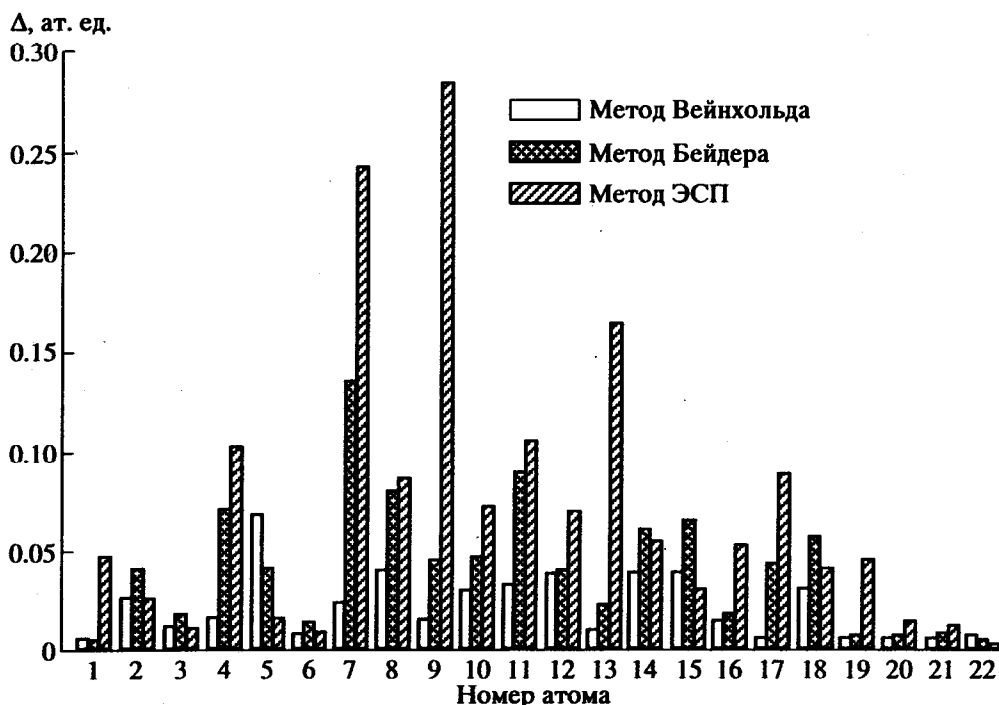


Рис. 3. Изменения зарядов на атомах при конформационных движениях, определяемые различными методами.

молекулярной механики, полуэмпирические методы квантовой химии АМ1 и РМ3, а также неэмпирический метод Хартри–Фока с базисом 3-21 ГФ (ХФ/3-21ГФ), дают достаточно похожие рельефы, хотя, несомненно, значения потенциальных барьеров и локальных минимумов существенно зависят от способа расчета. Рис. 2 дает представление о потенциальной поверхности, полученной методом Хартри–Фока.

Нами были выбраны три конформации системы, для которых проводилось сопоставление эффективных зарядов на атомах, оцениваемых различными способами. Именно, были взяты точка (а) глобального минимума с координатами $\phi = 90^\circ$ и $\psi = 270^\circ$ ($E \approx -4$ ккал/моль), точка (б), отвечающая одному из потенциальных барьеров с координатами $\phi = 150^\circ$ и $\psi = 60^\circ$ ($E \approx 19.3$ ккал/моль), и точка (в) с координатами $\phi = 0^\circ$ и $\psi = 0^\circ$ ($E \approx -2$ ккал/моль). Все углы отсчитаны от транс-конформации [1]. В этих конфигурациях неэмпирическим методом ХФ/3-21ГФ рассчитаны волновые функции системы, что дает возможность анализировать распределение электронной плотности, в частности, относить парциальные электронные заряды к атомам молекулы, а также определить электростатический потенциал.

В табл. 1 показаны результаты расчетов зарядов на атомах в точке глобального минимума потенциальной поверхности, определенных с использованием различных методов.

Достаточно наглядна диаграмма (рис. 3), показывающая изменение парциальных зарядов q по данным различных методов, где

$$\Delta = |\max\{q_a, q_b, q_v\} - \min\{q_a, q_b, q_v\}|.$$

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы. Мы установили, что величины эффективных зарядов на атомах, определяемые по воспроизведению электростатического потенциала, наиболее существенно изменяются при переходе от одной конформации к другой, хотя и в меньшей степени, чем в работе [8]. В наших расчетах максимальные различия в зарядах ЭСП составляют $0.3e$ при средней величине $0.3e$. Однако для других способов отнесения парциальных электронных зарядов к атомам столь заметные изменения не характерны. Вариации в зарядах разных конформаций, определяемых по теории Бейдера, не превышают 15%, в методе Вейнгольда – еще меньше.

Конформационная нестабильность эффективных зарядов на атомах, рассчитываемых по методу ЭСП, скорее всего, является следствием погрешностей численной процедуры подбора зарядов. Как известно, авторы данной методики предпринимают попытки улучшить алгоритм расчета [29], но окончательные рекомендации пока не сформулированы.

Другой причиной столь сильных изменений зарядов ЭСП при конформационных превращениях,

Таблица 1. Распределение атомных зарядов в модельном "трипептиде" в точке глобального минимума потенциальной энергии. Заряды вычислены по Малликену (М), Вейнгольду (В), Бейдеру (Б) и по методу электростатического потенциала (ЭСП)

Атом	М	В	Б	ЭСП
C1	-0.6728	-0.7840	-0.0730	-0.4630
H2	0.2362	0.2580	0.0640	0.1320
H3	0.2337	0.2560	0.0610	0.1240
C4	0.8388	0.7980	1.2030	0.8660
O5	-0.6455	-0.6770	-1.0340	-0.6450
H6	0.2604	0.2740	0.0930	0.1440
N7	-0.8830	-0.7580	-1.1610	-0.8090
H8	0.3651	0.4200	0.3920	0.3820
C9	-0.1307	-0.1300	0.3540	0.3140
H10	0.2659	0.2770	0.0910	0.0380
C11	0.9044	0.7780	1.2170	0.6720
O12	-0.6495	-0.6710	-1.0360	-0.5980
C13	-0.5408	-0.6800	-0.0110	-0.3700
H14	0.2268	0.2540	0.0570	0.0940
H15	0.1970	0.2320	0.0220	0.1000
H16	0.2190	0.2440	0.0500	0.1100
N17	-0.9236	-0.7770	-1.1890	-0.6570
H18	0.3870	0.4420	0.4350	0.3490
C19	-0.3205	-0.4390	0.3310	0.1050
H20	0.2442	0.2540	0.0990	0.0670
H21	0.1940	0.2120	0.0200	0.0210
H22	0.1940	0.2160	0.0230	0.0240

отмеченных в работе [8], может быть недостаточно тщательная оптимизация геометрии системы при варьировании углов ϕ и ψ . Наш опыт показывает, что в ситуациях с невыгодным расположением атомов (в работе [8] отмечалось, что для некоторых конформаций невалентные расстояния были слишком малы) наряду с артефактным значением энергии на потенциальной поверхности получаются и существенно отличные от равновесных значения зарядов на атомах. И по литературным, и по нашим данным можно заключить, что наиболее существенные изменения в зарядах относятся к максимумам на потенциальной поверхности.

АЛАНИЛ-ТИРОЗИН

Эффекты, рассмотренные выше для случая модельного пептида, не являются чем-то исклю-

чительным и наблюдаются также и примерно в той же степени, что и, скажем, в случае классических дипептидов. С этой точки зрения были изучены аланил-тирозин и глицил-триптофан. При анализе электронно-конформационных эффектов в аланил-тирозины использовали неэмпирический метод псевдопотенциала (ЕСР) с использованием библиотеки псевдопотенциалов остова комплекса программ GAMESS [35]. Эффективные атомные заряды определяли по методу натуральных заселенностей [19]. Конформация молекулы менялась путем вращения групп вокруг углов χ_1 тирозинового остатка и угла ψ . Флуктуации атомных зарядов при этом не превышали 20%. Наибольшее изменение заряда (от -0.088 до -0.050) при изменении угла χ_1 от 0 до 90° наблюдалось у С-атома тирозинового кольца, соединенного с CH_2 -группой. Несколько большие эффекты вызывает изменение угла ψ в диапазоне от 0 до 90° . При этом обращает на себя внимание значительное усиление полярности N-H-связи в группе, образующей пептидную связь (заряд N изменяется от -0.73 до -0.76 , а H — от 0.38 до 0.41). Увеличивается отрицательный заряд на атоме углерода CH_2 -группы, связанной с тирозиновым кольцом (от -0.367 до -0.388), и резко несимметрично изменяется отрицательный заряд на С-атомах по одной из сторон тирозинового кольца, находящихся между OH- и CH_2 -заместителями. Несимметричность изменения зарядов в кольце обусловлена, по-видимому, различиями в расстоянии прежде всего до атома карбонильного кислорода. У С-атома, находящегося в орто-положении к OH-группе, изменения заряда лежат в диапазоне от -0.23 до -0.21 , а у атома, находящегося в мета-положении — от -0.16 до -0.24 , т.е. при вращении по углу ψ происходит инверсия полярности С-С-связи в тирозиновом кольце. Следует отметить, что качественно эти выводы подтверждаются и в более грубом приближении при использовании полуэмпирического метода AM1. Этим методом были исследованы изменения атомных зарядов при образовании водородных связей между аланил-тирозином одной или двумя молекулами воды, а также с молекулой глицерина. Изучались ситуации, в которых молекула воды была координирована водородной связью с атомом O карбонильной группы, образующей пептидную связь с концевым атомом N тирозинового остатка, а также случай двух молекул воды, соединенных водородными связями с этими атомами. Молекула глицерина соединялась водородной связью длиной 1.85 \AA с карбонильным кислородом. Существенных изменений атомных зарядов в дипептиде или в молекулах растворителя при этом не наблюдалось. Во всех случаях обращает на себя внимание постоянство зарядов атомов С и О в карбонильной группе, образующей пептидную связь.

ГЛИЦИЛ-ТРИПТОФАН

Более детально рассматривалась молекула дипептида глицин-триптофан (рис. 4). Использовался неэмпирический метод Хартри-Фока (ХФ/3-21ГФ), заряды определяли по методу натуральных заселенностей. При этом N-конец соответствовал остатку глицина. Рассматривали два конформера со значениями угла φ 0° и 180° . Вращения по углам χ_1 и χ_2 проводились с шагом в 60° . Переход от конформера с $\varphi = 0^\circ$ к конформеру с $\varphi = 180^\circ$ с последующей релаксацией по остальным степеням свободы сопровождается уменьшением энергии на 1.02 ккал/моль и приводит к заметным изменениям зарядов на некоторых атомах индольного гетероцикла и на CH_2 -группе, связанной с этим циклом (табл. 2). Изменения зарядов на остальных атомах не превышают $0.01\text{--}0.015e$. В тех же пределах находится и изменение атомных зарядов при изменении угла χ_2 . Вращение по углу χ_1 более заметно сказывается на зарядах в случае конформера с $\varphi = 0^\circ$ (табл. 3). Изменения зарядов остальных атомов не превышают упомянутых выше пределов.

Для молекулы глицил-триптофан в конформации с $\varphi = 0^\circ$ было также изучено влияние образования водородных связей с молекулами воды на эффективные атомные заряды. Молекулы воды образовывали водородные связи с карбонильным кислородом и с водородом NH-группы, входящими в группировку, образующую пептидную связь. Длины водородных связей варьировали от 1.8 до 1.6 Å. Положение молекул растворителя оптимизировали сначала молекулярной механикой, а затем геометрические параметры системы оптимизировали с помощью полуэмпирического метода PM3. Изменения атомных зарядов дипептида и воды приведены в табл. 4. В целом изменения зарядов лежат в диапазоне $0.02\text{--}0.04e$. При образовании водородной связи с карбонильной группой отметим неожиданно большое (на 0.03) уменьшение положительного заряда на атоме водорода в CH_2 -группе и примерно такое же увеличение положительного заряда на атоме углерода. Увеличивается также отрицательный заряд на атоме кислорода в карбонильной группе. Изменения зарядов того же порядка происходят и на атомах молекулы воды, азота и водорода NH-группы при образовании водородной связи. Изменения зарядов на остальных атомах системы незначительны. Напряжение водородной связи, уменьшение ее длины до 1.6 Å в целом несколько увеличивает отклонение атомных зарядов от их значений в изолированных молекулах.

В связи с проблемой электронно-конформационных взаимодействий, связанных с изменением заряда функциональных групп [7], было изучено изменение распределения электронной плотности при образовании аниона глицил-триптофана.

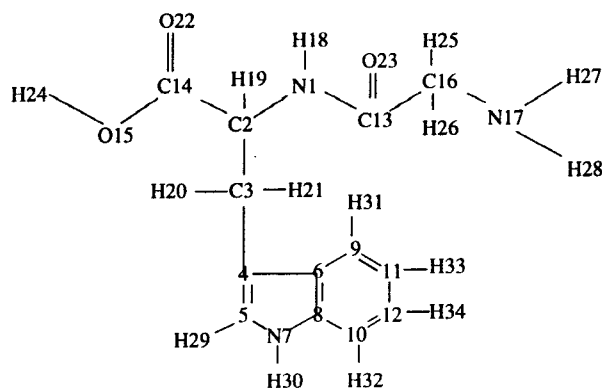


Рис. 4. Структура и нумерация атомов в молекуле глицил-триптофана.

Использовали неограниченный (для аниона) и ограниченный варианты метода Хартри-Фока. Изменения распределения зарядов представлены в табл. 5. Найдено, что избыточный электрон локализован в области трех атомов углерода индольного цикла, концевого атома азота и атома кислорода, связанного с водородом в карбоксильной группе. При этом существенно уменьшился положительный заряд на C-атомах, входящих в пептидную и карбоксильную группировки. Заряды атомов карбонильных кислородов практически не изменились.

Реакция индольного гетероцикла на изменение электронного распределения молекулы весьма неоднозначна. Так, например, часто практикуемая при моделировании динамики пептидов замена OH-группы на метиламин, а водорода в NH_2 -группе на ацетил в глицил-триптофане приводит к следующему эффекту. Изменяются заряды атомов углерода (от 0.91 до 0.78) и атома азота (от -0.90 до -0.77), непосредственно связанных с заместителями. Несколько меньше изменение заряда атома водорода, связанного с азотом (от 0.37 до 0.43), и увеличение отрицательного заряда на

Таблица 2. Наиболее существенные изменения зарядов атомов в глицил-триптофане при вращении вокруг связи N1-C2 (изменении угла φ)

Атом	0°	180°
C3	-0.49294	-0.47156
C4	-0.13418	-0.14726
C5	0.01791	0.04006
N19	0.27948	0.30804
N21	0.29354	0.24725
N31	0.26443	0.24008

Таблица 3. Наиболее существенные изменения зарядов атомов в глицил-триптофане при вращении вокруг связи C2–C3 (изменении угла χ_1)

Атом	0°	60°	120°	180°	240°	300°
N1	-0.75279	-0.73699	-0.74845	-0.74231	-0.74543	-0.74218
C3	-0.49294	-0.48228	-0.46881	-0.46357	-0.46571	-0.47548
C4	-0.13418	-0.12687	-0.12743	-0.15311	-0.16706	-0.14922
C5	0.01791	0.02318	0.01225	0.04280	0.07638	0.02366
C9	-0.21901	-0.19583	-0.19228	-0.21015	-0.22611	-0.21662
C10	-0.28762	-0.29572	-0.29147	-0.28249	-0.27822	-0.28245
C14	0.89824	0.92860	0.92680	0.91922	0.92084	0.92931
H20	0.27217	0.25068	0.24575	0.25929	0.25882	0.27565
H21	0.29354	0.27112	0.25956	0.24525	0.24712	0.25473
O22	-0.63931	-0.63666	-0.63177	-0.61380	-0.62316	-0.64288
O23	-0.66919	-0.65741	-0.64448	-0.66025	-0.65748	-0.65555
H27	0.38261	0.38427	0.36257	0.36678	0.36866	0.36749
H29	0.23709	0.23726	0.22796	0.24805	0.25202	0.25623
H31	0.26443	0.25861	0.25674	0.23479	0.23543	0.24214
C4*	-0.14726	-0.14225	-0.15338	-0.16931	-0.15269	-0.13469
C5*	0.04006	0.02541	0.01975	0.04348	0.02700	0.02168
C14*	0.90190	0.91302	0.92002	0.92654	0.91368	0.91863
O22*	-0.64144	-0.63574	-0.65561	-0.64772	-0.62799	-0.64488

* Конформер $\varphi = 180^\circ$.**Таблица 4.** Наиболее существенные изменения атомных зарядов в молекуле глицил-триптофана (конформер $\varphi = 0^\circ$) при образовании атомами O23 и NH18 водородных связей с молекулами воды

Атом	Изолированная молекула	H36–O23 1.8 Å	H36–O23 1.6 Å	H18–O35 1.8 Å	H18–O35 1.6 Å
N1	-0.75375	-0.74999	-0.75109	-0.78384	-0.79195
C4	-0.13162	-0.13671	-0.14866	-0.13900	-0.13811
C5	0.01228	0.01611	0.02567	0.01966	0.01885
C13	0.77986	0.81208	0.81747	0.77602	0.77460
H18	0.41078	0.41597	0.41761	0.44619	0.45166
H20	0.27890	0.24207	0.24659	0.28055	0.28036
O23	-0.61970	-0.65791	-0.66264	-0.63471	-0.63758
O35*	-0.87403	-0.91302	-0.92099	-0.88444	-0.88117
H36*	0.43701	0.47920	0.48649	0.45825	0.46489
H37*	0.43702	0.42312	0.41123	0.46130	0.46823

* Атомы принадлежат молекуле воды.

атоме С9 (рис. 4) индольного гетероцикла. Изменения зарядов остальных атомов не превышают 0.01–0.015. С формальной точки зрения можно было бы считать, что замещение концевых ОН-группы с суммарным зарядом –0.241 на радикал метиламина с суммарным атомным зарядом –0.098 и атома водорода с зарядом 0.372 на радикал ацетила с суммарным атомным зарядом 0.114 эквивалентно помещению молекулы в электрическое поле. Однако из приведенных результатов расчетов по методу Хартри–Фока с упоминавшимся выше базисом следует, что простые поляризационные представления здесь не работают.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, одно из проявлений электронно-конформационных взаимодействий заключается в том, что при перемещении фигуративной точки в конфигурационном пространстве флуктуации плотности зарядов имеют место на строго определенных группах атомов в зависимости от изменяемого торсионного угла. Так, например, вариации угла χ_1 в тирозиновом остатке димера аланил-тирозин наиболее сильно влияют на заряд атома углерода в фенольной группе, который непосредственно связан с CH_2 -группой. Изменение угла ψ приводит к наибольшим эффектам на упомянутой выше CH_2 -группе и на образующей пептидную связь NH-группе. Происходит также переполаризация связи С–С в тирозиновом кольце. Вращение вокруг углов ϕ и χ_1 в глицил-триптофане приводит к наиболее заметным изменениям зарядов в индольном гетероцикле и связанной с ним CH_2 -группе. Изменения зарядов того же порядка происходят и при образовании водородных связей с молекулами воды у атомов, непосредственно участвующих в образовании водородных связей. Напряжение конформации приводит к увеличению изменения зарядов. Напряжение водородной связи, т.е. уменьшение ее длины от 1.85 до 1.6 Å (затраты энергии составляют при этом 3.4 ккал/моль), приводит к небольшому изменению зарядов (примерно на $0.01e$). Полярность карбонильной группы при этом возрастает примерно на 10%. Образование водородной связи с глицерином, по-видимому, мало сказывается на изменении зарядовой плотности. Замена концевых групп на метиламин и ацетил приводит к заметным изменениям зарядов только у атомов, непосредственно связанных с этими группами. Избыточный электрон в глицил-триптофане сильно и неравномерно деформирует распределение зарядов в молекуле. Индольный гетероцикл неодинаково реагирует на любые изменения электронной структуры дипептида. Такие дифференцированные электронно-конформационные взаимодействия могут оказаться важными источниками дополнительных корреляционных эффектов в динамике полипептидов.

Таблица 5. Изменение зарядов атомов в молекуле глицил-триптофана (конформер $\phi = 0^\circ$) при присоединении электрона

Атом	Суммарный заряд	
	–1	0
N1	–0.75341	–0.75431
C2	–0.12780	–0.12593
C3	–0.46058	–0.45837
C4	–0.18135	–0.13170
C5*	–0.12469	0.91315
C6*	–0.17224	0.77479
N7	–0.67659	–0.73764
C8	0.25726	–0.32749
C9	–0.37762	–0.90221
C10*	–0.45983	0.01099
C11	0.23566	–0.11912
C12	–0.36492	–0.66007
C13	0.77313	0.20101
C14	0.90909	–0.19378
O15*	–0.74750	–0.26482
C16*	–0.32999	–0.27091
N17*	–0.91260	–0.24309
H18	0.42409	0.26391
H19	0.27650	0.26454
H20	0.25891	0.26898
H21	0.26668	0.44601
O22	–0.65845	–0.65618
H24	0.48142	0.49723
H25	0.24492	0.24128
H26	0.22711	0.23180
H27	0.37679	0.37374
H28	0.37091	0.37201
H29	0.21022	0.23410
H30	0.40243	0.44677
H31	0.19180	0.23793
H32	0.18667	0.24105
H33	0.19007	0.23687
H34	0.18453	0.24067

* Атомы с наибольшим изменением заряда.

Рассмотренные эффекты по абсолютной величине в 7–10 раз меньше, чем изменения зарядов атомов С и N в формамиде при вращении вокруг С–N-связи [39]. Хотя изученные изменения и не столь драматичны, их, по-видимому, надо будет принимать во внимание по мере того, как к результатам моделирования методами молекулярной механики и молекулярной динамики будут предъявляться все более высокие количественные требования. Дело в том, что изменение заряда атома, например, на $0.03e$ в поле соседнего атома с зарядом порядка $0.5e$ приводит к изменению энергии кулоновского взаимодействия порядка 0.015 эВ, что отвечает эффективной температуре 170 К. Суммарный эффект изменения кулоновской энергии может быть значительно большим. Кроме того, из теории межмолекулярных взаимодействий известно, что даже небольшие переносы электронных зарядов с одной молекулярной единицы на другую четко проявляются в свойствах межмолекулярных комплексов [20]. У нас имеются предварительные данные, что подобные изменения четко проявляются и в динамике, определенным образом изменяя характер временных корреляционных функций, рассчитываемых при молекулярно-динамическом моделировании. Вместе с тем, наши результаты показывают, что учет эффектов влияния конформационных движений и растворителя на потенциалы атом-атомных взаимодействий в полипептидах при моделировании их динамики может быть осуществлен в виде регулярных поправок.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (95-04-12197а) и Сибирского торгового банка. Содержание данной публикации не обязательно отражает точку зрения министерства здравоохранения США, а упоминание торговых марок, коммерческих продуктов или организаций не обязательно означает их одобрения правительством США.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волькенштейн М.В. Биофизика. М.: Наука, 1988. 591 с.
2. Блюменфельд Л.А. Проблемы биологической физики. М.: Наука, 1977. 336 с.
3. Рубин А.Б. Биофизика. Т. 1. М.: Высш. шк., 1987. 320 с.
4. Чернавский Д.С., Хургин Ю.И., Шноль С.Э. // Молекуляр. биология. 1967. Т. 1. С. 419–426.
5. Dogonadze R.R., Kuznetsov A.M., Ulstrup J. // J. Theoret. Biol. 1977. V. 69. P. 239–263.
6. Шайтан К.В. // Молекуляр. биология. 1992. Т. 26. С. 264–284; 1994. Т. 28. С. 670–678.
7. Шайтан К.В., Упоров И.В., Лукашев Е.П., Кононенко А.А., Рубин А.Б. // Молекуляр. биология. 1991. Т. 25. С. 695–705.
8. Williams D.E. // Biopolymers. 1990. V. 29. P. 1367–1386.
9. Nakamura H. // Quart. Rev. Biophys. 1996. V. 29. P. 1–90.
10. Gelin B., Karplus M. // Biochemistry. 1979. V. 18. P. 1256–1268.
11. Brooks III Ch.L., Karplus M., Pettitt B.M. Proteins: A theoretical perspective of dynamics, structure, and thermodynamics. N. Y.: John Wiley & Sons, 1987.
12. Балабаев Н.К., Лемак А.С., Шайтан К.В. // Молекуляр. биология. 1996. Т. 30. С. 1348–1356.
13. Дашевский В.Г. Конформационный анализ органических молекул. М.: Химия, 1982. 272 с.
14. Буркерт У., Эллингжер Н. Молекулярная механика. М.: Мир, 1986. 364 с.
15. Жидомиров Г.М., Багатурьянц А.А., Абронин И.А. Прикладная квантовая химия. М.: Химия, 1979. 296 с.
16. Ахметов Н.С. Общая и неорганическая химия. М.: Высш. шк., 1988. 640 с.
17. Баринский Р.Л., Нефедов В.И. Рентгеноспектральное определение эффективного заряда атома. М.: Наука, 1966. 247 с.
18. Mulliken R.S. // J. Chem. Phys. 1955. V. 23. P. 1833–1841.
19. Reed A.E., Weinstock R.B., Weinhold F.A. // J. Chem. Phys. 1985. V. 83. P. 735–746.
20. Reed A.E., Weinhold F.A., Curtiss L.A. // Chem. Rev. 1988. V. 88. P. 899–926.
21. Немухин А.В., Вейнхольд Ф. // Журн. всесоюз. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева. 1994. Т. 38. С. 5–11.
22. Nemukhin A.V., Weinhold F. // J. Chem. Phys. 1992. V. 97. P. 3420–3430.
23. Немухин А.В. // Журн. неорган. химии. 1994. Т. 39. С. 1714–1719.
24. Nemukhin A.V. // J. Molec. Struct. 1994. V. 315. P. 225–227.
25. Bader R.F.W. Atoms in Molecules. A Quantum Theory. Oxford, UK: Clarendon Press, 1990. 328 p.
26. Bader R.F.W. // Chem. Rev. 1991. V. 91. P. 891–916.
27. Cox S.R., Williams D.E. // J. Comput. Chem. 1981. V. 2. P. 304–312.
28. Chirlian L.E., Frankl M.M. // J. Comput. Chem. 1987. V. 8. P. 894–905.
29. Frankl M.M., Carey C., Chirlian L.E., Gange D.M. // J. Comput. Chem. 1996. V. 17. P. 367–383.
30. Rashin A.A., Young L., Topol I.A. // Biophys. Chem. 1994. V. 51. P. 359–374.
31. Rashin A.A., Young L., Topol I.A., Burt S.K. // Chem. Phys. Lett. 1994. V. 230. P. 182–188.
32. Wiberg K.B., Rablen P.R. // J. Comput. Chem. 1993. V. 14. P. 1504–1518.
33. Schmidt M.W., Baldridge K.K., Boatz J.A., Elbert T.S., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N.,

- Nguyen K.A., Su S.J., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A.* // *J. Comput. Chem.* 1993. V. 14. P. 1347–1358.
34. *Weinhold F.* Natural Bond Orbital Analysis Programs, NBO 4.0 Program Manual, Theoret. Chem. Inst. and Dep. of Chem., Univ. of Wisconsin, Madison, 1994.
35. *Konig F.W.B., Bader R.F.W., Tang T.* // *J. Comput. Chem.* 1982. V. 3. P. 317–325.
36. *Breneman C.M., Weiberg K.B.* // *J. Comput. Chem.* 1990. V. 11. P. 361–372.
37. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Gill P.M.W., Johnson B.G., Robb M.A., Cheeseman J.R., Keith T., Petersson G.A., Montgomery J.A., Raghavachari K., Al-*
- Laham M.A., Zakrzewski V.G., Ortiz J.V., Foresman J.B., Cioslowski J., Stefanov B.B., Nanayakkara A., Challacombe M., Peng C.Y., Ayala P.Y., Chen W., Wong M.W., Anders J.L., Replodge E.S., Gomperts R., Martin R.L., Fox D.J., Binkley J.S., Defrees D.J., Baker J., Stewart J.P., Head-Gordon M., Gonzalez C., Pople J.A.* // *Gaussian 94.* Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1995.
38. *Susnov R., Schutt C., Rabitz H., Subramanian S.* // *J. Comput. Chem.* 1994. V. 15. P. 947–962.
39. *Wiberg K.B., Hadad C.M., Breneman C.M., Laidig K.E., Murcko M.A., LePage T.J.* // *Science.* 1991. V. 252. P. 1266–1272.