

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 544.14:544.18

ВЗАИМНАЯ ПОЛЯРИЗАЦИЯ АМИНОКИСЛОТ В МАЛОМ ТЕТРА-ГЕМ ЦИТОХРОМЕ *c* 1M1PА. В. Митин^{1,2,3}¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Россия²Объединенный институт высоких температур РАН, Москва, Россия³Московский физико-технический институт, Московская обл., Долгопрудный, Россия

Статья поступила 12 апреля 2016 г.

Анализ заселенности молекулярных орбиталей волновой функции малого тетра-гем цитохрома *c* 1M1P, полученной в неэмпирическом расчете, показывает, что аминокислоты взаимно поляризованы, как предсказывает эффект взаимной поляризации аминокислот в биомолекулах, описанный ранее автором.

DOI: 10.15372/JSC20170214

Ключевые слова: неэмпирический расчет, приближение ЛКАО, метод Хартри—Фока, молекулярные орбитали, анализ заселенности.

Описание различных типов взаимодействий в молекулах наиболее явно дается в методах силовых полей, обзор которых представлен в [1]. Эти методы основаны на предположениях, что атомы являются строительными блоками молекул, а кулоновское взаимодействие между атомами может изменять их эффективный заряд, вызывая при этом взаимную поляризацию электронных плотностей атомов. Все известные силовые поля явно учитывают эти эффекты. В качестве примера приведем функционал энергии силового поля Амбер:

$$E = \sum_{\text{связи}} R_r (r - r_{\text{eq}})^2 + \sum_{\text{углы}} R_{\Theta} (\Theta - \Theta_{\text{eq}})^2 + \sum_{\text{двугран}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)] + \sum_{i < j} \left(\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right),$$

где q_i — эффективный заряд i -го атома [2]. В этом выражении наиболее существенным для настоящего рассмотрения является то, что в последней сумме второй и третий члены описывают ван-дер-ваальсово и кулоновское взаимодействие между атомами.

Важное отличие биомолекул от других молекул состоит в том, что в них основным строительным элементом являются не атомы, а аминокислоты. Основанием для этого является тот факт, что, подобно атомам, аминокислоты сохраняют свои структурные и другие физико-химические свойства в биомолекулах [3]. Другое отличие биомолекул от остальных органических молекул связано с тем, что сохранение структурных и других свойств аминокислотами в биомолекулах приводит к тому, что кулоновское взаимодействие в них вызывает не только взаимную поляризацию атомов и возможное изменение их эффективных зарядов, но и вызывает аналогичные эффекты в аминокислотах, рассматриваемых как индивидуальные объекты [4].

В частности, рассмотрение возможного проявления кулоновского взаимодействия между аминокислотами показывает, что эффективные заряды аминокислот, которые определяются как суммы эффективных зарядов составляющих их атомов [4], должны зависеть от их взаимной пространственной координации. Взаимная поляризация аминокислот в биомолекулах существенно отличается от взаимной поляризации атомов в молекулах, что связано с намного большей

возможностью перераспределения электронной плотности в аминокислотах по сравнению с атомами. По этой причине взаимная поляризация аминокислот приводит не к усилению ван-дер-ваальсова взаимодействия между атомами, как в случае атомов, а к дополнительному изменению эффективных зарядов атомов аминокислот.

Впервые исследование взаимодействия аминокислот в биомолекулах было проведено в малых биомолекулах 1VM2 и 1CKW, образованных 13 и 25 аминокислотами соответственно [4, 5]. В связи с этим представляет интерес исследование взаимодействия аминокислот в биомолекулах, образованных большим числом аминокислот. Так, недавно в больших неэмпирических расчетах были получены волновые функции малого тетра-гема цитохрома *c* 1M1P (МТЦ), образованного 91 аминокислотой и четырьмя гем-группами [6]. Анализ заселенности молекулярных орбиталей волновых функций, представленный в этой работе, позволил определить атомную структуру верхних заполненных молекулярных орбиталей. В настоящей работе полученные волновые функции были проанализированы, используя анализ заселенности молекулярных орбиталей по Малликену [7, 8], с целью изучения кулоновского взаимодействия аминокислот в малом тетра-геме цитохроме *c* 1M1P. Полученные результаты представлены ниже.

Кулоновское взаимодействие аминокислот в малом тетра-геме цитохроме *c* 1M1P. Взаимная поляризация аминокислот в биомолекулах проявляется в виде зависимости эффективных зарядов аминокислот и эффективных зарядов составляющих их атомов в зависимости от взаимной пространственной координации аминокислот. Эффективные заряды аминокислот, определяющиеся через эффективные заряды составляющих их атомов, являются естественным обобщением эффективных зарядов атомов. Они существенным образом упрощают качественный анализ молекулярных волновых функций биомолекул.

Зависимость эффективных зарядов аминокислот от их взаимной пространственной координации можно видеть, анализируя эффективные заряды заряженных аминокислот в МТЦ. В качестве примера в табл. 1 приведены малликеновские эффективные заряды всех аминокислот гистидина в восстановленной и окисленной формах МТЦ, полученные из анализа заселенности молекулярных орбиталей волновых функций, рассчитанных ранее [6]. Представленные результаты показывают, что эффективный заряд аминокислоты гистидина не является константой. Он изменяется в зависимости от положения аминокислоты гистидина в МТЦ, т.е. от ее пространственной координации с другими аминокислотами. Например, в анионе, тройном и пятикратном анионе восстановленной формы МТЦ наибольшие отрицательные эффективные заряды, равные $-0,4503$, $-0,4435$ и $-0,4378$ соответственно, наблюдаются для 19 аминокислоты гистидина, когда она расположена между аминокислотами цистеина и лизина, тогда как наименьшие отрицательные заряды, равные $-0,7751$, $-0,7745$ и $-0,8208$ соответственно, наблюдаются для 39 аминокислоты гистидина, когда она расположена между аминокислотами цистеина и глицина. Отсюда следует, что наибольшее изменение эффективного заряда аминокислоты гистидина, примерно в 1,9 раза, наблюдается для пятикратного аниона восстановленной формы МТЦ.

Т а б л и ц а 1

*Малликеновские заряды аминокислоты гистидина
в восстановленной и окисленной формах МТЦ*

№	Восстановленный МТЦ			Окисленный МТЦ		
	МТЦ ⁻	МТЦ ³⁻	МТЦ ⁵⁻	МТЦ	МТЦ ²⁻	МТЦ ⁴⁻
9	-0,7088	-0,7052	-0,7490	-0,5579	-0,5560	-0,5530
19	-0,4503	-0,4435	-0,4378	-0,4905	-0,4792	-0,4669
39	-0,7751	-0,7745	-0,8208	-0,6519	-0,6551	-0,6562
49	-0,4637	-0,4626	-0,4681	-0,6722	-0,6718	-0,6729
52	-0,6595	-0,6515	-0,6754	-0,7042	-0,6913	-0,7025
62	-0,6303	-0,6272	-0,6172	-0,7724	-0,7698	-0,7697
65	-0,5525	-0,5536	-0,5606	-0,5484	-0,5490	-0,5557
79	-0,7317	-0,7416	-0,7653	-0,7574	-0,7666	-0,7820

Т а б л и ц а 2

Малликеновские заряды атомов аминокислот гистидина в пятикратном анионе восстановленной формы МТЦ, полные эффективные заряды всех отрицательных (Q^-) и всех положительно (Q^+) заряженных атомов

Атом	Гистидин							
	9	19	39	49	52	62	65	79
N	-0,5599	-0,5503	-0,5714	-0,5554	-0,5540	-0,5562	-0,5475	-0,5533
C	-0,2017	-0,2175	-0,1933	-0,2044	-0,2048	-0,2076	-0,2132	-0,2067
C	0,4020	0,4183	0,4012	0,3982	0,4254	0,4275	0,4070	0,3799
O	-0,4758	-0,4611	-0,5017	-0,4635	-0,5000	-0,4743	-0,4635	-0,4557
C	-0,5498	-0,5482	-0,5417	-0,5483	-0,5458	-0,5344	-0,5145	-0,5253
C	-0,0531	-0,0197	-0,0573	-0,0452	-0,0462	-0,0365	-0,0427	-0,0476
C	-0,2608	-0,2458	-0,2621	-0,2324	-0,2697	-0,2394	-0,2423	-0,2725
N	-0,4060	-0,3568	-0,4207	-0,3560	-0,3936	-0,3995	-0,3910	-0,3926
C	-0,1397	-0,0911	-0,1235	-0,0864	-0,1169	-0,1152	-0,0822	-0,1311
N	-0,5205	-0,5251	-0,5280	-0,5191	-0,5200	-0,5196	-0,5342	-0,5299
H	0,3072	0,3806	0,3009	0,3517	0,3234	0,3108	0,3601	0,3244
H	0,4087	0,4250	0,4031	0,4198	0,4319	0,4214	0,3843	0,4090
H	0,3583	0,3817	0,3717	0,3816	0,3526	0,3524	0,4175	0,3768
H	0,3169	0,3376	0,3082	0,3322	0,3257	0,3104	0,3311	0,2861
H	0,3075	0,3250	0,2950	0,3439	0,2993	0,3284	0,3010	0,2807
H	0,3178	0,3097	0,2989	0,3154	0,3173	0,3144	0,2696	0,2923
Q^-	-3,1674	-3,0156	-3,1997	-3,0108	-3,1509	-3,0826	-3,0311	-3,1144
Q^+	2,4184	2,5778	2,3789	2,5427	2,4755	2,4654	2,4705	2,3492

В этой связи рассмотрим эффективные заряды атомов аминокислот гистидина в пятикратном анионе восстановленной формы МТЦ, представленные в табл. 2. Дополнительно в этой таблице в последних двух строках приведены суммы эффективных зарядов всех отрицательно и всех положительно заряженных атомов. Анализ представленных величин показывает, что эффективные заряды атомов в различных аминокислотах гистидина отличаются значительно меньше, чем соответствующие суммы эффективных зарядов всех отрицательных и всех положительно заряженных атомов. Это означает, что эффективные заряды индивидуальных атомов аминокислот определяются не только локальным взаимодействием с соседними атомами, но и зависят также от некоторого коллективного эффекта, в который вовлечены все атомы аминокислоты. Сравнение эффективных зарядов аминокислот гистидина, расположенных в различных местах МТЦ, показывает, что увеличение по абсолютной величине отрицательного заряда аминокислоты происходит в результате увеличения по абсолютной величине полного отрицательного заряда всех отрицательно заряженных атомов с одновременным уменьшением полного положительного заряда всех положительно заряженных атомов.

Наличие взаимной поляризации аминокислот в биомолекуле наиболее явно видно при анализе эффективных зарядов нейтральных аминокислот, поскольку их полный эффективный заряд меняется незначительно. В качестве примера рассмотрим малликеновские эффективные заряды атомов аминокислот серина в двукратном анионе окисленной формы МТЦ вместе с полными эффективными зарядами всех отрицательно и всех положительно заряженных атомов, полными эффективными зарядами аминокислот серина и суммой абсолютных величин эффективных зарядов атомов, которые даны в табл. 3. Представленные результаты показывают, что эффективные заряды индивидуальных атомов в различных аминокислотах серина изменяются значительно меньше, чем полные эффективные заряды всех отрицательно и всех положительно заряженных атомов в тех же аминокислотах. При этом, однако, такие изменения приводят лишь к незначительному изменению полных эффективных зарядов аминокислот серина. Это показы-

Т а б л и ц а 3

Маллиkenовские заряды атомов аминокислот серина в двукратном анионе окисленной формы МТЦ, полные эффективные заряды всех отрицательных (Q^-), всех положительно (Q^+) заряженных атомов, полный эффективный заряд аминокислоты (Q^t) и сумма абсолютных величин эффективных зарядов атомов (Q^{abs})

Атом	Серин									Свободный
	6	12	17	25	37	43	77	85	87	
N	-0,5703	-0,5658	-0,5774	-0,5736	-0,5524	-0,5630	-0,5656	-0,5478	-0,5655	-0,5733
C	-0,2539	-0,2334	-0,2253	-0,2170	-0,2265	-0,2353	-0,2265	-0,2341	-0,2324	-0,2804
C	0,4121	0,3879	0,4082	0,4398	0,4084	0,3978	0,4185	0,4054	0,4033	0,5773
O	-0,4621	-0,4429	-0,4670	-0,4483	-0,4648	-0,5005	-0,4632	-0,4626	-0,4714	-0,4463
C	-0,4026	-0,3311	-0,3665	-0,3311	-0,3357	-0,3520	-0,3378	-0,3712	-0,3607	-0,0885
O	-0,5500	-0,5537	-0,5503	-0,5262	-0,5488	-0,5458	-0,5528	-0,5581	-0,5445	-0,7263
H	0,3904	0,3505	0,3657	0,3554	0,3754	0,3580	0,3519	0,3603	0,3583	0,3400
H	0,4224	0,4316	0,2886	0,4106	0,2917	0,4231	0,3794	0,4092	0,3818	0,2792
H	0,3464	0,3226	0,4166	0,3283	0,4232	0,3598	0,3572	0,3265	0,3644	0,2258
H	0,3747	0,2762	0,3657	0,3112	0,3473	0,3679	0,2898	0,4115	0,2905	0,2056
H	0,3410	0,3282	0,3433	0,2447	0,2776	0,2778	0,3300	0,3194	0,3447	0,4871
Q^-	-2,2388	-2,1269	-2,1865	-2,0963	-2,1282	-2,1965	-2,1459	-2,1737	-2,1744	2,1148
Q^+	2,2869	2,0971	2,1880	2,0899	2,1237	2,1844	2,1268	2,2323	2,1428	2,1150
Q^t	0,0481	-0,0298	0,0015	-0,0064	-0,0045	-0,0121	-0,0191	0,0585	-0,0315	0,0002
Q^{abs}	4,5256	4,2239	4,3745	4,1862	4,2519	4,3809	4,2727	4,4060	4,3172	4,2298

вает, что нейтральные аминокислоты в целом сохраняют свою зарядовую нейтральность в биомолекулах. Отсюда следует, что сохранение зарядовой нейтральности является следствием коллективного эффекта, в который вовлечены все атомы аминокислот. Кроме этого, можно заключить, что изменение полных эффективных зарядов всех отрицательно и всех положительно заряженных атомов в различных аминокислотах серина возникает в результате различной пространственной координации с другими аминокислотами или, другими словами, вследствие изменения электростатического поля. Теперь, учитывая, что аминокислоты серина сохраняют зарядовую нейтральность, можно заключить, что внешнее электростатическое поле может увеличить или уменьшить разделение атомных зарядов в аминокислотах. Суммы абсолютных величин эффективных зарядов всех атомов, приведенные в последней строке табл. 3, явно показывают этот факт. Например, разность между суммами абсолютных величин эффективных зарядов атомов 6 и 25 аминокислоты серина равна 0,3394, в то время как полные эффективные заряды этих аминокислот равны 0,0481 и -0,0064 соответственно.

Настоящее исследование неэмпирических волновых функций МТЦ показывает, что кулоновское взаимодействие между аминокислотами в тетра-гем цитохроме *c* 1M1P приводит к их взаимной поляризации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ponder J.W., Case D. A. // Adv. Prot. Chem. – 2003. – **66**. – P. 27.
2. Wang J., Cieplak P., Kollman P.A. // J. Comp. Chem. – 2000. – **21**, N 12. – P. 1049.
3. Mathews C.K., van Holde K.E. Biochemistry, 2-nd ed. The Benjamin / Cummings Publishing Company, Menlo Park, California, 1996.
4. Митин А.В. // Письма в ЖЭТФ. – 2010. – **92**, № 5. – С. 398.
5. Mitin A.V. // J. Comp. Chem. – 2011. – **111**, N 11. – P. 2555.
6. Митин А.В. // Журн. структур. химии. – 2016. – **57**, № 4. – С. 675.
7. Mulliken R.S. // J. Chem. Phys. – 1955. – **23**, N 10. – P. 1833.
8. Mulliken R.S. // J. Chem. Phys. – 1955. – **23**, N 10. – P. 1841.