

УДК 547.323

©Романова, Аврамов

ВЫБОР КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОННОЙ АФФИННОСТИ АМИНОКИСЛОТ

Т.А. Романова^{1,2} П.В. Аврамов³

¹Институт вычислительного моделирования СО РАН,
660036, г. Красноярск, Академгородок,

²Международный научный центр исследований экстремальных состояний организма при
Президиуме КНЦ СО РАН, 660036, г. Красноярск, Академгородок;

³Институт физики ми. Л.В. Киренского СО РАН, 660036, г. Красноярск, Академгородок
факс: (3912)438923, эл. почта: paul@iph.krasn.ru

В работе представлены результаты тестирования квантово-химических методов для моделирования электронной аффинности (ЭА) аминокислот и активных центров гемсодержащих белков. Для органических молекул наиболее оптимален полуэмпирический метод PM3, а для моделирования ЭА железа - неэмпирический PBE (базис 6-31**). Максимальным значением электронной аффинности характеризуется аминокислота триптофан. Сделан вывод, что в настоящее время невозможно в рамках одного квантово-химического метода моделировать электронную аффинность белков, которые содержат в своем составе, наряду с аминокислотными остатками, металлопорфириновые активные центры.

Ключевые слова: электронная аффинность, квантово-химические методы, аминокислоты.

ВВЕДЕНИЕ. Процесс транспорта электронов в окислительно-восстановительных ансамблях (электронтранспортная цепь, фотосинтетический реакционный центр и пр.) протекает путем тунелирования от одного активного центра к другому на расстоянии не более 1-3 нм. Ведущую роль в этом процессе, помимо активных центров (в основном металлопорфириновых комплексов) играет непосредственно белковая структура, которая способна изменяться, обеспечивая оптимальную траекторию протекания реакций [1]. Свойства и поведение белков и отдельных белковых цепей определяются характеристиками и соотношениями составляющих их аминокислот.

Изучая процессы электронного транспорта невозможно обойти вниманием вопрос об электронной аффинности атомов и молекул рассматриваемой системы и в первую очередь аффинности аминокислот - минимальных структурных единиц любого белка.

Под термином "электронная аффинность" (ЭА, ЭВ) понимают разницу между полной энергией основного состояния атома или молекулы и его отрицательного иона (отрицательно заряженной молекулы) [2], что вычисляется по формуле:

$$\text{ЭА (A)} = E_{\text{tot}}(\text{A}) - E_{\text{tot}}(\text{A}^-), \text{ где}$$

$E_{\text{tot}}(\text{A})$ - полная энергия нейтрального атома (молекулы), $E_{\text{tot}}(\text{A}^-)$ - полная энергия атома (молекулы) с зарядом -1.

Несмотря на особый интерес к этой теме в последние годы как теоретиков, так и экспериментаторов [2], данные по аффинности аминокислот в литературе отсутствуют. В связи с чем, для решения поставленной задачи было необходимо провести тестирование имеющихся квантово-химических методов с целью выбора наиболее оптимального для работы с органическими молекулами, каковыми являются аминокислоты (табл.1).

Таким образом, целью работы был поиск оптимального квантово-химического метода для работы с аминокислотами и исследование их электронной аффинности.

МЕТОДИКА. Квантово-химические методы основаны на приближенном решении уравнения Шредингера НУ (где Ψ - это полноэлектронная волновая функция системы, построенная из атомных орбиталей, E - полная энергия системы, а $H=T+V$ - гамильтониан

Таблица 1. Сравнение результатов расчетов и экспериментальных данных (фотоэлектронные спектры, ФЭС и порог фотоионизации, ПФИ) электронной аффинности (эВ) ряда веществ

Методы	H	NO	CH ₃ CO	C ₆ H ₅ NH	Cytosine
Эксперимент (см. [2])	0,75±2Е-0,5	0,026±0,005	0,423-0,037	1,70±0,03(ПФИ)	0,085±0,008
PM3	1,72	0,04	0,22	1,45	1,422
HF MNDO	0,94	0,88	0,14	1,21	1,435
HF STO-3G	8,38	8,121	5,172	3,83	3,833
HF 6-31	2,06	-	1,668	-	-
DFT (PBE) 6-31**	-	-	-	0,707	1,638
DFT (PBE0) 6-31**	-	-	-	0,209	1,458
DFT [2]	0,62 - 1,31	0,33 - 0,93	0,11 - 0,85	-	-

Примечание: В работе [2] были использованы различные гибридные варианты метода DFT (B3LYP, B3P86, BNLYP, BLYP, BP86, LSDA) Здесь и далее: HF - метод Хартри-Фока (Hartree-Fock), DFT - теория функционала плотности (Density Functional Theory).

системы, состоящий из суммы операторов кинетической T и потенциальной V энергий) для молекул и их фрагментов. Это позволяет получать информацию об их молекулярных орбиталях и природе химической связи, равновесной атомной геометрии, спектроскопических и некоторых термодинамических характеристиках таких, как теплота образования.

Краткая характеристика использованных методов.

В настоящее время в квантовой химии наибольшее распространение получили различные варианты метода Хартри-Фока (см., например, [3-5]) который называют методом МО ЛКАО (молекулярные орбитали - линейная комбинация атомных орбиталей). Подавляющее большинство версий метода МО ЛКАО являются вариационными, где решение считается найденным тогда, когда получена минимальная энергия системы. Эта особенность, в частности, позволяет искать равновесную атомную структуру молекулярных объектов: для нее энергия системы должна быть минимальна. Неэмпирический (*ab initio*) метод Хартри-Фока не требует для проведения расчетов знания каких-либо эмпирических параметров, например, силы и длины отдельных связей, значений интегралов перекрывания и пр. Любой набор одноэлектронных волновых функций может служить базисным набором (или просто - базисом) для ЛКАО приближения, но хорошо определенный базис будет предсказывать электронные свойства системы с использованием гораздо большего числа членов, нежели, чем плохо определенный. В настоящее время в расчетах, как правило, используются валентно-расщепленные базисы типа 3-21G, 6-31G, 6-31G*, 6-31G**, в которых, в частности, могут использоваться одна или две поляризационные d -орбитали (соответствующие базисные наборы со звездочкой). Следовательно, выбор наиболее подходящего базисного набора в *ab initio* расчете является критичным для точности и обоснованности результатов.

В неэмпирическом варианте метода Хартри-Фока возникает необходимость вычисления большого количества различных интегралов. Для того, чтобы облегчить решение подобных задач были предложены полуэмпирические версии метода Хартри-Фока, в которых часть подобных величин или априори считается равными нулю, или же параметризована с использованием или экспериментальных данных (к примеру, потенциалов ионизации), или результатов тестовых неэмпирических расчетов. Полуэмпирические методы решают уравнение Шредингера для атомов и молекул с использованием определенных приближений и упрощений. Все методы этой группы характеризуются тем, что: расчет ведется только для валентных электронов (валентное приближение), а экспериментальные параметры устраняют необходимость расчетов ряда величин и корректируют ошибочные результаты приближений. Методы MNDO, AM1, PM3 параметризованы только для s - и p -элементов.

Для изучения систем с открытой электронной оболочкой применяется спинограниченный вариант метод Хартри-Фока (в английской аббревиатуре - RHF), а для открытой оболочки - спиннеограниченный вариант (UHF). Эти методы отличаются тем, что в методе RHF каждая молекулярная орбиталь занята двумя электронами с противоположными спинами и суммарный спин равен нулю. В случае, когда у системы открытая электронная оболочка, требуется решение для обеих спиновых подсистем по отдельности. В таком случае может быть применен либо вариант UHF, либо вариант ROHF (ограниченный метод Хартри-Фока для открытых оболочек), где спаренные электроны занимают одну и ту же молекулярную орбиталь.

Теория функционала плотности (Density Functional Theory, DFT) [6, 7], примененная для исследования электронной аффинности в работе [2], заключается в том, что энергия электронной системы однозначно определяется электронной плотностью. При этом не происходит поиска волновой функции, а определяется электронная плотность системы, которая зависит от трех пространственных координат и находится функционал, который связывает электронную плотность с энергией системы. Применяются два варианта DFT: приближение локальной плотности (Local Density Approximation, LDA), где предполагается, что локально электронная плотность системы может быть описана как электронная плотность однородного электронного газа, и приближение локальной спиновой плотности (Local Spin Density Approximation, LSDA), где электронная плотность разделяется на плотность электронов со спинами α и β . В наиболее эффективной версии DFT, в обобщенном градиентном приближении (Generalized Gradient Approximation, GGA) [8], функционал Пердью-Бурке-Эйзерхофа (Perdew-Burke-Ernzerhof, PBE), обменно-корреляционная энергия может быть записана без использования каких либо эмпирических параметров, как правило, встречающихся в других методах теории DFT. Часто различные DFT потенциалы улучшаются за счет примешивания к обменно-корреляционному члену точного хартри-фоковского обмена (PBE 0) [9, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Выбор метода расчета.

При выборе метода нами были проведены расчеты аффинности полуэмпирическими PM3 [3], MNDO, а для атомов *d*-элементов ZINDO/S, ZINDO/1 методами. Среди неэмпирических методов тестировали HF в двух базисах (STO-3G, 6-31) и DFT PBE (6-31**) и PBE 0 (6-31**) [4, 5, 6].

Выбор атомов и молекул для тестирования методов обусловлен не только наличием экспериментальных данных их ЭА [2]. Ряд этих соединений подобны по химической структуре аминокислотам, либо принимают участие в формировании атомной структуры активных центров гемопротеинов.

В результате проведенного сравнительного анализа адекватности результатов расчетов экспериментальным данным был сделан вывод, что для органических молекул наиболее оптимален полуэмпирический метод PM3 (табл. 1).

Немаловажной особенностью электронтранспортных белковых структур является строение их активных центров, которые включают в частности (у цитохромов), железопорфирин. В связи с чем, необходимо было провести сравнительный анализ методов и для атомов, а именно железа (табл. 2). При этом было установлено, что для Fe наиболее подходит метод DFT PBE (6-31**).

Таблица 2. Сравнение результатов расчетов и экспериментальных данных (фотоэлектронные спектры, ФЭС и порог фотоионизации, ПФИ) электронной аффинности (ЭВ) ряда атомов

Методы	S	N	O	Fe	Co
Эксперимент (см. [2])	2,0771 (ПФИ)	-0,07±0,02 (ФЭС)	1,4611(ПФИ)	0,151±0,003 (ФЭС)	0,663±0,0006 (ПФИ)
PM3	1,98	3,64	0,98	2,89	0,75
ZINDO/S	1,65	1,00	2,60	3,58	-
ZINDO/1	0,55	6,26	5,48	2,42	-
HF STO-3G	6,97	-	-	2,69	-
DFT(PBE) 6-31**	-	-	-	1,47	0,55
DFT [2]	1,97-2,89	-0,32-0,75	1,11-2,54	-	-

Расчет электронной аффинности аминокислот.

Учитывая тот факт, что для расчета систем с открытой оболочкой, а в нашем случае это аминокислоты с зарядом -1, более приспособлен метод UHF, то максимальным значением электронной аффинности характеризуется триптофан (табл. 3). Справедливость полученного результата основана и на необходимости применять для подобных систем именно метод PM3, что показано не только проведенным сравнением методов в данной работе, но и исходя из общих знаний об используемых нами методах. Так, метод PM3 оптимизирован для органических молекул по экспериментальным данным, тогда как в методе pbe волновая функция имеет слишком простой вид (а необходимо использовать многоконфигурационные методы представления волновой функции), несмотря на то, что метод является неэмпирическим. Тем не менее, при расчетах отрицательно заряженных комплексов переходных металлов, к которым и относятся гемопротеины, мы вообще не можем использовать полуэмпирические методы расчета электронной структуры.

Таблица 3. Электронная аффинность аминокислот (эВ), рассчитанная методами РМЗ и DFT PBE в базисе 6-31**

	Электронная аффинность аминокислот (эВ)			
	Полуэмпирический метод РМЗ		Неэмпирический метод DFT	
	(ROHF)	(UHF)	6-31** (PBE)	6-31** (PBE0)
Ala	0,002	0,123	2,72	2,64
Gly	0,007	0,105	5,14	2,77
Pro	0,051	0,099	2,55	2,56
Leu	0,052	-	2,38	2,42
Ile	0,032	0,153	2,48	2,53
Tyr	0,070	0,689	1,50	1,68
Lys	0,087	-	2,35	2,64
Thr	0,105	0,250	2,46	2,48
Val	0,131	0,242	2,49	2,50
Glu	0,221	0,415	1,64	1,82
Cys	0,229	0,689	2,05	2,20
Met	0,235	0,668	1,78	2,01
Asn	0,301	0,840	1,89	2,01
Gln	0,317	0,050	1,83	1,93
His	0,348	0,564	1,71	1,85
Phen	0,366	0,501	1,42	1,63
Ser	0,509	0,617	2,32	2,26
Trp	0,652	0,960	1,28	1,47
Arg	15,69	0,030	4,56	2,07
Asp	17,907	0,170	1,83	1,96

Несмотря на большое разнообразие квантово-химических методов, ни один из них в настоящее время не позволяет количественно описывать электронную аффинность аминокислот [2], поскольку электронная структура отрицательно заряженных органических ионов как правило характеризуется проявлением корреляционных эффектов за счет вырождения частично-занятых орбиталей, на которые садится добавочный электрон. Тем не менее, даже фрагментарный качественный анализ электронной аффинности аминокислот, входящих в белковые последовательности возможных электрон-транспортных цепей, представляют несомненный теоретический интерес, так как в принципе позволяет выделить возможных "кандидатов" на акцепторы электронов на поверхности белковой цепи молекулы-окислителя.

К сожалению, в настоящее время невозможно в рамках одного квантово-химического метода моделировать электронную аффинность белков, которые содержат в своем составе, наряду с только органическими частями (аминокислотными цепями), металлопорфириновые активные центры. Как показали наши расчеты, полуэмпирический метод РМЗ, за счет параметризации метода, наиболее адекватен при описании органической части, тогда как для описания электронной аффинности самого гема требуется использование более сложных, но и более качественных DFT-подходов, позволяющих описывать электронную аффинность для *d*-элементов.

Работа выполнена в Центре коллективного пользования "Квантово-химические расчеты нанокластеров" Красноярского научно-образовательного центра высоких технологий, созданного на средства ФЦП "Государственная поддержка интеграции высшего образования и фундаментальной науки", (грант №69), и поддержана 6-м конкурсом-экспертизой научных проектов молодых ученых РАН 1999 года (грант №218) и Лаврентьевским конкурсом молодежных проектов СО РАН 2002 года (грант № 4).

ЛИТЕРАТУРА

1. Котельников А. И. (2002) Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). XLVI. (№ 5), 42-49.
2. Reinstra-Kiracofe J. C., Tschumper G. S., Schaefer G. F. III, Nandi S., Ellison G.B. (2002) Chem. Rev. **102**, 231-282.

3. Дьюар М (1972) Теория молекулярных орбиталей в органической химии. М.: Мир. 324 с.
4. Грибов Л. А., Муштакова С.П. (1999) Квантовая химия. М.: Гардарики. 336 с.
5. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. (1997) Теория строения молекул. Ростов-на-Дону: Феникс. 548 с.
6. Kohn W., Sham L.J. (1965) Phys. Rev. **140A**, 1133-1141.
7. Parr R.G., Yang W. (1989) Density Functional Theory of Atoms and Molecules. Oxford, New York. 333 p.
8. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. (1996) Phys. Rev. Lett. **77**, 3865-3871.
9. Perdew J.P., Ernzerhof M., Burke K. (1996) J. Chem. Phys. **105**, 9982-9989.
10. Schider H.K., Becke A.D. (1998) J. Chem. Phys. **108**, 9624-9630.

A CHOICE OF QUANTUM-CHEMICAL METHODS FOR CALCULATIONS OF ELECTRON AFFINITY OF AMINO ACIDS

T.A Romanova^{1,2} P.V. Avramov³

¹Institute of Computational Modeling of SB RAS, Krasnoyarsk, 660036, Russia

²International Scientific Centre of Organisms Extremal State Research of SB RAS, Krasnoyarsk, 660036, Russia

³Kirensky Institute of Physics of SB RAS, Krasnoyarsk, 660036, Russia;
fax: (3912)438923; e-mail: paul@iph.krasn.ru

The results of testing of a set of quantum-chemical methods for calculations of electron affinity of amino acids and active sites of hemoproteins are presented. Semiempirical PM3 method is the best for amino acids and ab initio DFT PBE 6-31G* one is the best for iron-containing structures. The amino acid tryptophan has the maximal value of electron affinity. There is no common method for description of electron affinity of complex biological macromolecules (like hemoproteins, which contain both amino acid residues and hem structures).

Key words: electron affinity, quantum-chemical methods, amino acids.