

УДК 544.15

## РАСЧЕТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В БИМОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМАХ: СРАВНЕНИЕ КВАНТОВЫХ И КЛАССИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

З. Г. Бажанова<sup>1</sup>, М. Г. Хренова<sup>2</sup>, А. В. Немухин<sup>2</sup>

Рассматриваются методические вопросы применения методов молекулярной механики, квантовой химии и комбинированного метода квантовой механики/молекулярной механики (КМ/ММ) к расчетам межмолекулярных взаимодействий ряда аминокислот (аргинина, гистидина и серина) с молекулами воды. Расчеты выполнены на суперкомпьютере СКИФ МГУ "Чебышёв" с использованием приближений теории функционала электронной плотности в квантовых подсистемах. По результатам расчетов сформулированы практические рекомендации для оценок энергетической стабильности межмолекулярных комплексов. Работа выполнена при поддержке РФФИ (код проекта 10-01-00297-а).

**Ключевые слова:** квантово-химические расчеты, метод КМ/ММ, межмолекулярные взаимодействия.

**1. Введение.** Результаты компьютерного моделирования строения и свойств биомолекул — белков, нуклеиновых кислот и их комплексов — становятся все более востребованными в биохимических, биофизических, медицинских приложениях, оказывая заметную поддержку экспериментальным исследованиям.

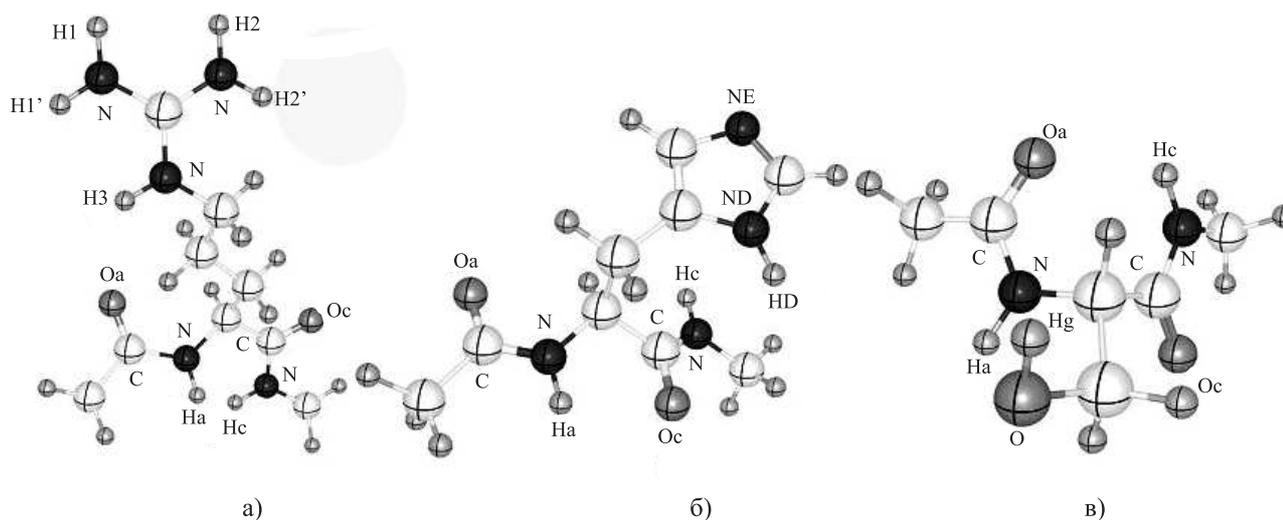


Рис. 1. Аминокислоты: а) аргинин; б) гистидин; в) серин

Развитие компьютерных технологий раздвигает рамки используемых методик моделирования: если ранее биомолекулярные системы в основном рассматривались в приближениях классической теории, т.е. на основе моделей, предусматривающих строение молекул как совокупностей атомов, взаимодействующих посредством классических силовых полей, то в настоящее время становятся доступными численные методы моделирования, базирующиеся на уравнениях квантовой теории. При этом используются как методы квантовой химии, так и комбинированные подходы квантовой механики/молекулярной механики (КМ/ММ) [1, 2]. Актуальной задачей является изучение методических вопросов, связанных с применением методов молекулярной механики, квантовой химии и КМ/ММ к расчетам межмолекулярных взаимодействий аминокислот с молекулами воды, поскольку эти системы образуют основные компоненты белковых комплексов [3].

<sup>1</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Научно-исследовательский вычислительный центр, Ленинские горы, 119991, Москва; ст. науч. сотр., e-mail: bazhanov@srcc.msu.ru

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, химический факультет, Ленинские горы, 119991, Москва; А. В. Немухин, профессор, зав. лаб., e-mail: anemukhin@yahoo.com; М. Г. Хренова, мл. науч. сотр., e-mail: wasabiko13@gmail.com

Основа идеологии КМ/ММ заключается в выделении интересующего фрагмента макромолекулы для его описания в рамках методов квантовой химии, а остальной части — матрицы, в которой находится активный сайт, — в рамках классических силовых полей. В настоящей работе применялся метод КМ/ММ в варианте электронного внедрения, в котором частичные заряды ММ-подсистемы дают вклад в одноэлектронную часть гамильтониана, т.е. учитывается электростатическое поле, создаваемое окружением; кроме того, проводится учет несвязанных взаимодействий, накладывающих стерические ограничения на изменение геометрических параметров КМ-подсистемы. В последнее время для квантово-химических расчетов на поверхности потенциальной энергии основного электронного состояния широкое применение получил метод теории функционала электронной плотности (DFT — Density-Functional Theory). Нами использовался гибридный функционал B3LYP [4] с двухэкспонентным корреляционно-корректированным базисом *cc-pVDZ* для КМ-части и силовое поле AMBER [5] для ММ-части.

Настоящая статья посвящена сравнительной оценке воспроизведения межмолекулярного взаимодействия молекул аминокислот аргинина (Arg), гистидина (His) и серина (Ser) (рис. 1) с молекулами воды (H<sub>2</sub>O). Сравнение проводилось для результатов расчета с использованием пакета NWChem [6] методом КМ/ММ, в котором в качестве КМ-части или ММ-части рассматривались как белковая аминокислота, так и вода, а также для результатов расчетов методами КМ и ММ, которые применялись ко всему комплексу в целом. Введем обозначения: (a) КМ(X, H<sub>2</sub>O), (b) КМ(H<sub>2</sub>O)/ММ(X), (c) КМ(X)/ММ(H<sub>2</sub>O), (d) ММ(X, H<sub>2</sub>O), где X=Arg, His или Ser. В стартовых точках расчета молекулы воды располагались относительно молекул белковых аминокислот так, чтобы обеспечить максимальное число потенциально возможных водородных связей.

Таблица 1  
Разности энергий ( $\Delta E_1$ ,  $\Delta E_2$ , ккал/моль), тип и длины связей ( $R$ , Å)  
в комплексах Arg-H<sub>2</sub>O

N	(a)				(b)			
	Тип связи	R	$\Delta E_1$	$\Delta E_2$	Тип связи	R	$\Delta E_1$	$\Delta E_2$
1	O-H1	1.98	6.4	21.8	O-H1	1.94	3.4	17.7
	O-H2	1.97			O-H2	1.95		
2	O-H1'	1.95	2.3	30.1	O-H1'	2.16	4.1	22.7
	O-H3	2.01			O-H3	1.93		
	H-Oa	1.82			H-Oa	1.79		
3	O-Ha	1.87	15.9	12.4	O-Ha	1.95	9.7	11.5
	O...Hc	3.04			O-Hc	2.02		
4	O-H2'	1.68	0.0	25.7	O-H2'	1.83	0.0	19.3
	H-Oc	1.76			H-Oc	1.64		
N	(c)				(d)			
	Тип связи	R	$\Delta E_1$	$\Delta E_2$	Тип связи	R	$\Delta E_1$	$\Delta E_2$
1	O-H1	1.98	5.9	18.1	O...H1	2.58	3.3	5.8
	O-H2	1.96			O...H2	2.59		
2	O-H1'	2.09	3.6	19.8	O...H1'	3.63	0.6	9.3
	O-H3	1.96			O-H3	2.33		
	H-Oa	1.86			H-Oa	1.84		
3	O-Ha	1.84	12.4	11.0	O-Ha	1.93	0.0	9.4
	O...Hc	3.39			O...Hc	3.10		
4	O-H2'	1.78	0.0	21.1	O-H2'	2.08	3.1	9.5
	H-Oc	1.72			H-Oc	1.75		

**2. Обсуждение результатов расчетов.** В табл. 1–3 приведены результаты расчетов рассмотренных комплексов Arg-H<sub>2</sub>O, His-H<sub>2</sub>O и Ser-H<sub>2</sub>O. Зависимости значений разности полных энергий между наиболее и наименее стабильными парами комплексов ( $\Delta E_1$ ) от номера комплекса ( $N = 1 \div 6$ ), который соответствует определенному типу межмолекулярных взаимодействий, приведены на рис. 2.

Согласно расчетам методами (a) и (c), когда молекула аминокислоты рассматривается как КМ-часть, для Arg-H<sub>2</sub>O и Ser-H<sub>2</sub>O энергетически наиболее предпочтителен комплекс (4), а для His-H<sub>2</sub>O — ком-

Таблица 2  
Разности энергий ( $\Delta E_1$ ,  $\Delta E_2$ , ккал/моль), тип и длины связей ( $R$ , Å)  
в комплексах His-H<sub>2</sub>O

N	(a)				(b)			
	Тип связи	R	$\Delta E_1$	$\Delta E_2$	Тип связи	R	$\Delta E_1$	$\Delta E_2$
1	—	—	7.4	6.7	H-NE	1.81	2.5	7.3
	Oa-Hc	1.93			Oa-Hc	1.91		
	Oc-HD	1.99			Oc-HD	2.01		
2	O-Hc	1.94	5.2	15.4	—	—	2.9	7.3
	H-NE	2.11			H-NE	1.81		
	—	—			Oa-Hc	1.91		
	—	—			Oc-HD	2.01		
3	O-Ha	2.03	0.0	15.6	O...Ha	2.61	2.5	8.7
	H-Oc	1.94			H-Oc	1.81		
	Oa-Hc	2.09			Oa-Hc	2.09		
	Oc-HD	2.10			Oc-HD	2.14		
4	O-HD	1.86	2.5	18.0	O-HD	1.89	0.0	13.7
	H-Oc	1.85			H-Oc	1.72		
5	H-Oa	1.82	6.3	13.8	H-Oa	1.66	3.0	10.5
6	H-NE	1.96	3.9	10.3	H-NE	1.80	4.1	7.1
	Oa-Hc	1.96			Oa-Hc	1.93		
	Oc-Hr	1.99			Oc-HD	2.06		
N	(c)				(d)			
	Тип связи	R	$\Delta E_1$	$\Delta E_2$	Тип связи	R	$\Delta E_1$	$\Delta E_2$
1	—	—	5.2	5.6	—	—	7.7	3.2
	Oa-Hc	1.95			Oa-Hc	1.97		
	Oc-HD	1.97			Oc-HD	2.20		
2	O-Hc	1.86	4.2	12.7	O-Hc	1.93	2.5	7.9
	H-NE	2.12			H-NE	2.44		
	—	—			—	—		
	—	—			—	—		
3	O-Ha	2.02	0.0	12.1	O-Ha	2.39	1.0	10.7
	H-Oc	1.88			H-Oc	1.85		
	Oa-Hc	2.10			Oa-Hc	2.24		
	Oc-HD	2.09			Oc-HD	2.31		
4	O-HD	1.84	1.8	14.7	O-HD	2.03	0.0	10.2
	H-Oc	1.80			H-Oc	1.81		
5	H-Oa	1.71	5.5	10.9	H-Oa	1.74	0.9	9.1
6	H-NE	1.80	1.9	9.1	H-NE	2.23	9.0	1.8
	Oa-Hc	1.95			Oa-Hc	1.99		
	Oc-HD	1.97			Oc-HD	2.19		

плекс (3). Зависимости значений  $\Delta E_1$  от  $N$  при расчете методами (a) и (c) имеют достаточно близкий характер. Надо отметить, что для комплексов His-H<sub>2</sub>O (4) и (6) и для комплекса Ser-H<sub>2</sub>O (1) значения  $\Delta E_1$ , полученные методом (c), составляют менее 2 ккал/моль. Однако при расчете методом (a) эти же значения превышают эту величину (равны примерно 3–4 ккал/моль), и образование комплексов His-H<sub>2</sub>O (3) и Ser-H<sub>2</sub>O (4) энергетически более выгодно, чем комплексов (4), (6) и (1) соответственно. Этот результат диктует необходимость введения ограничения для оценки энергетической стабильности при проведении расчетов методом (c), равным примерно 1 ккал/моль, чтобы результаты, полученные методами (a) и (c), были согласованы.

По результатам расчета методом (b), когда молекула аминокислоты рассматривается как MM-часть, для Arg-H<sub>2</sub>O, His-H<sub>2</sub>O и Ser-H<sub>2</sub>O наиболее предпочтителен комплекс (4), что для Arg-H<sub>2</sub>O и Ser-H<sub>2</sub>O

Таблица 3  
Разности энергий ( $\Delta E_1, \Delta E_2$ , ккал/моль), тип и длины связей ( $R, \text{Å}$ )  
в комплексах Ser-H<sub>2</sub>O

N	(a)				(b)			
	Тип связи	R	$\Delta E_1$	$\Delta E_2$	Тип связи	R	$\Delta E_1$	$\Delta E_2$
1	О-Нс	1.89	3.2	18.9	О-Нс	1.96	5.1	13.3
	Н-Оа	1.76			Н-Оа	1.67		
2	О-На	2.03	3.6	16.1	О...На	3.08	4.8	8.1
	Н-Ос	1.90			Н-Ос	1.77		
	Оа-Нс	2.18			Оа-Нс	1.99		
3	Н-Ос	1.89	6.0	11.2	Н-Ос	1.68	3.1	8.1
	Оа-Нс	1.82			Оа-Нс	1.87		
4	О-Нг	1.79	0.0	20.5	О-Нг	1.75	0.0	15.5
	Н-Оа	1.72			Н-Оа	1.64		

N	(c)				(d)			
	Тип связи	R	$\Delta E_1$	$\Delta E_2$	Тип связи	R	$\Delta E_1$	$\Delta E_2$
1	О-Нс	1.85	1.9	15.8	О-Нс	1.97	0.4	12.6
	Н-Оа	1.71			Н-Оа	1.76		
2	О-На	2.01	3.4	12.4	О...На	2.70	0.0	9.2
	Н-Ос	1.84			Н-Ос	1.89		
	Оа-Нс	2.21			Оа-Нс	2.05		
3	Н-Ос	1.74	5.0	8.2	Н-Ос	1.76	0.3	7.3
	Оа-Нс	1.85			Оа-Нс	1.88		
4	О-Нг	1.81	0.0	16.0	О-Нг	2.16	1.2	10.3
	Н-Оа	1.68			Н-Оа	1.76		

согласуется, а для His-H<sub>2</sub>O не согласуется с результатами, полученными методами (a) и (c).

При расчете методом (d), когда весь комплекс рассматривается как молекулярно-механическая система, близость значений  $\Delta E_1$  (все значения около 1 ккал/моль) для Arg-H<sub>2</sub>O позволяет отдать предпочтение комплексам (2) и (3), для His-H<sub>2</sub>O — (3)–(5), для Ser-H<sub>2</sub>O комплексы (1)–(4) равновероятны. Как видно из рис. 2, для Arg-H<sub>2</sub>O, His-H<sub>2</sub>O и Ser-H<sub>2</sub>O один из наименее устойчивых комплексов, полученный методами (a) и (c), становится наиболее предпочтительным (или одним из наиболее предпочтительных) комплексом при расчете методом (d). Если для Arg-H<sub>2</sub>O характер зависимостей значений  $\Delta E_1$  от N, полученный методами (a), (b) и (c), достаточно близок, то поведение этих зависимостей, полученное методом (b) для комплексов His-H<sub>2</sub>O и Ser-H<sub>2</sub>O, и особенно полученное методом (d) для всех комплексов, резко отличается от зависимостей, полученных методами (a) и (c) (рис. 2).

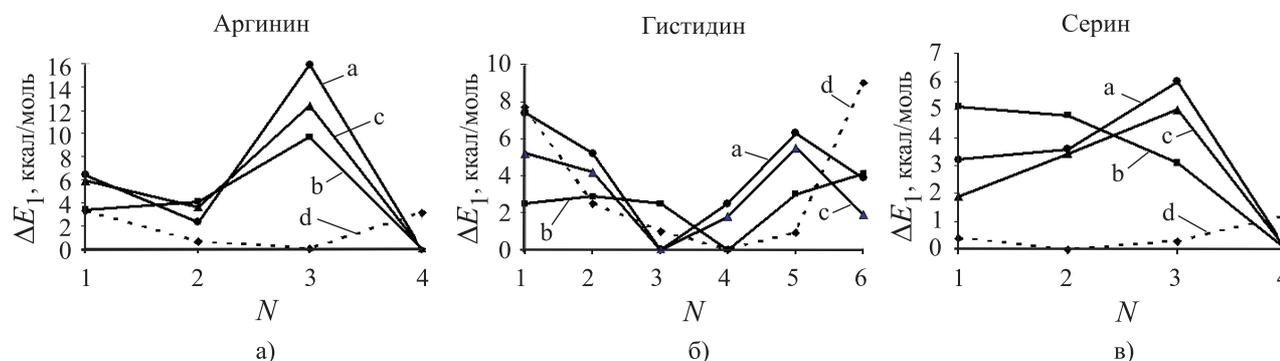


Рис. 2. Зависимости разности энергий  $\Delta E_1$ , рассчитанных методами (a), (b), (c) и (d), от номера N, соответствующего определенному типу межмолекулярных взаимодействий в комплексах:  
а) Arg-H<sub>2</sub>O, б) His-H<sub>2</sub>O и в) Ser-H<sub>2</sub>O

Как видно из табл. 1–3, расчеты методами (b) и (d) приводят как к значительному уменьшению (увеличению) длин образующихся связей, так и к появлению дополнительных (или исчезновению) межмолекулярных связей по сравнению с результатами, полученными методами (a) и (c). Таким образом, описание аминокислот в рамках ММ-приближений может приводить к слабой чувствительности или отсутствию чувствительности подобных методов к изменению рассмотренного типа межмолекулярных взаимодействий.

Во всех комплексах межмолекулярные и внутримолекулярные водородные связи характеризуются меньшей длиной:  $2.2 \div 2.5 \text{ \AA}$  [7]. Согласно расчетам методами (a)–(c) для наиболее предпочтительных комплексов значения энергий  $\Delta E_2$ , полученные при удалении молекулы воды от молекулы аминокислоты примерно на  $200 \text{ \AA}$ , составляют для Arg-H<sub>2</sub>O в среднем 22, для His-H<sub>2</sub>O — 14, для Ser-H<sub>2</sub>O — 18 ккал/моль, тогда как расчеты методом (d) показывают заметное отличие от этих результатов, а именно, значения  $\Delta E_2$  близки для всех комплексов и равны примерно 9–10 ккал/моль. Данный результат подтверждает необходимость рассмотрения хотя бы части сложного комплекса как квантовой подсистемы.

**3. Заключение.** Таким образом, анализ методики КМ/ММ в варианте электронного внедрения в приближении DFT/B3LYP/cc-pVDZ//AMBER для модельных систем (аминокислота + вода) показывает, что наиболее хороших результатов можно достичь при описании аминокислоты в КМ-приближении, а молекулы воды — в ММ-приближении. Согласно полученным результатам при поиске наиболее стабильного комплекса Arg-H<sub>2</sub>O, His-H<sub>2</sub>O или Ser-H<sub>2</sub>O замена метода (a) на метод (c) приводит к экономии общего времени счета при оптимизации одного комплекса на восьми процессорах примерно в среднем с 270 до 150 минут для Arg-H<sub>2</sub>O (39 атомов), с 200 до 110 минут для His-H<sub>2</sub>O (32 атома), с 75 до 65 минут для Ser-H<sub>2</sub>O (26 атомов). Рассмотрение белковой аминокислоты как ММ-части, т.е. методами (b) и (d), может привести к несоответствию с результатами полного квантово-механического подхода методом (a).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Jensen F.* Introduction to computational chemistry. New York: Wiley, 2007.
2. *Grigorenko B.L., Nemukhin A.V., Topol I.A., Burt S.K.* Modeling of biomolecular systems with the quantum mechanical and molecular mechanical method based on the effective fragment potential technique: proposal of flexible fragments // *J. Phys. Chem. A.* 2002. **106**. 10663–10672.
3. *Nemukhin A.V., Grigorenko B.L., Topol I.A., Burt S.K.* Flexible effective fragment QM/MM method: validation through the challenging tests // *J. Comput. Chem.* 2003. **24**. 1410–1420.
4. *Stephens P.J., Devlin F.J., Chabalowski C.F., Frisch M.J.* Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields // *J. Phys. Chem.* 1994. **98**. 11623–11627.
5. *Cornell W., Cieplak P., Bayly C., Gould I., Merz K., Ferguson D., Spellmeyer D., Fox T., Caldwell J., Kollman P.* A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. **117**. 5179–5197.
6. *Bylaska E.J., de Jong W.A., Kowalski K., Straatsma T.P., Wang M.V.D., Apra E., Hirata T.L.W.S., Hackler M.T., Zhao Y., Fan P.-D., Harrison R.J., Dupuis M., Smith D.M.A., Nieplocha J., Tipparaju V., Krishnan M., Auer A.A., Nooijen M., Brown E., Cisnerosand G., Fann G.I., Fruchtl H., Garza J., Hirao K., Kendall R., Nichols J.A., Tsemekhman K., Wolinski K., Anshell J., Bernholdt D., Borowski P., Clark T., Clerc D., Dachsel H., Deegan M., Dylla K., Elwood B., Glendening E., Gutowski M., Hess A., Jaffe J., Johnson B., Ju J., Kobayashi R., Kutteh R., Lin Z., Littlefield R., Meng X.L.B., Nakajima T., Ni S., Pollack L., Rosing M., Sandrone G., Stave M., Thomas H.T.G., van Lenthe J., Wong A., Zhang Z.* NWChem, a computational chemistry package for parallel computers. Version 5.0. Pacific Northwest National Laboratory, Richland, Washington 99352-0999, USA. 2006.
7. *Jeffrey G.A.* An introduction to hydrogen bonding. Oxford: Oxford Univ. Press, 2006.

Поступила в редакцию  
25.05.2011