

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ЭЛЕКТРОННОЙ СТРУКТУРЫ 20 L-АМИНОКИСЛОТ В НЕЙТРАЛЬНОЙ И ЦВИТТЕР-ИОННОЙ ФОРМАХ: КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ

© 2016 г. К.А. Щербаков, М.С. Кондратьев*, А.А. Самченко*,
А.В. Кабанов*, В.М. Комаров*

Марийский государственный университет, 424000, Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1

**Институт биофизики клетки РАН, 142290, Пущино Московской области, ул. Институтская, 3;*

E-mail: kirill.soff@gmail.com

Поступила в редакцию 02.03.16 г.

В работе на базе полуэмпирических квантово-химических расчетов PM3 и PM7 проанализировано конформационное многообразие всех 20 кодируемых протеиногенных аминокислот и их цвиттер-ионов, в газофазном состоянии и с первой гидратной оболочкой.

Ключевые слова: аминокислоты, электронная структура, конформеры, квантово-химический расчет, энтальпия образования, энтропия.

Аминокислоты часто называют «строительными блоками» белков. Результатом реакции поликонденсации данных молекул является полипептидная цепь, пространственная структура которой в конечном счете определяется последовательностью аминокислотных остатков. Известны две концепции сворачивания (фолдинга) белков, процесса, при котором полипептидная цепь приобретает уникальную трехмерную структуру, например функционально-активную глобулу. Согласно котрансляционной концепции, белки сворачиваются во время синтеза полипептидной цепи на рибосоме, тогда как посттрансляционная концепция провозглашает формирование нативной конформации протеина лишь после полного выхода полипептидной цепи из рибосомы [1,2].

Выяснение механизма самосборки белка, как в ко- так и в посттрансляционном варианте, требует установления корреляций между свойствами вторичной структуры молекулы и конформационными возможностями ее аминокислотных остатков [3]. Данному вопросу посвящено множество работ как экспериментального, так и теоретического характера (например, [4–11] и др.). Однако нам представляется важным *in silico* изучить не только конформационные возможности, но и другие особенности свойств электронного строения всех 20 природных протеиногенных L-аминокислот в рамках единой квантово-химической схемы расчета. В наших ранних работах [12–15] мы уже касались этой темы, здесь же будем использовать более

строгие методы компьютерного моделирования.

Целью данной работы является теоретическое исследование структурных свойств протеиногенных L-аминокислот в незаряженной и цвиттер-ионной формах, а также в газофазном состоянии и в водном окружении.

МЕТОД

Для расчетов структурных, спектроскопических и термодинамических особенностей указанных биомолекул использовали полуэмпирическую квантово-химическую MNDO-методику в вариантах параметризаций PM3 и PM7. Выбор такого инструмента исследований обусловлен наилучшим соотношением (для данного типа задач) точности расчета и необходимых вычислительных ресурсов. Ключи PRECISE и NOMM были использованы при оптимизации геометрии всех соединений. Указанные ключи предназначены соответственно для стократного усиления критериев сходимости и оптимизации по сравнению со стандартными критериями, используемыми по умолчанию в этих программах, и для отказа в расчетах от искусственной фиксации плоской структуры пептидных групп. Отключение последней поправки позволяет нам более полно учитывать лабильность самих пептидных групп, которая во многом обусловлена известными большими внеплоскостными движениями связей N–H-аминогрупп [16] в структуре простейших аминокислотных производных. Таким об-

разом, была учтена возможность обнаружения у исследуемых соединений дополнительных устойчивых конформеров. Ключ VECTORS использовали для получения исходных данных для (HOMO-LUMO)-анализа молекул аминокислот. Важно заметить, что при оптимизации геометрии цвиттер-ионных форм ряда негидратированных аминокислот (Ala, Ile, Leu, Lys, Met, Pro, Val) при использовании параметризации PM7 возникли ошибки: протон с заряженной группировки $\alpha\text{-NH}_3^+$ «перескакивал» на группу $\alpha\text{-COO}^-$, что приводило к нейтрализации зарядов на амино- и карбоксильной группах. Для устранения указанной проблемы было принято решение об искусственной фиксации одного из протонов α -аминогруппы. Оптимизация геометрии гидратированных форм цвиттер-ионов указанных аминокислот не могла быть проведена до конца ввиду большой величины градиента сходимости. В связи с этим стоит указать, что к данным по цвиттер-ионным формам Ala, Ile, Leu, Lys, Met, Pro, Val, полученным при использовании PM7, следует относиться с особой осторожностью. С подобной проблемой сталкивались и другие исследователи при использовании *ab initio* методик для расчета цвиттер-ионной формы аланина. В своей работе авторы использовали программный пакет Gaussian03. При применении базисов B3LYP/6-31CG* и 6-311CG** ими было отмечено, что цвиттер-ион Ala переходит в нейтральную форму [17]. Это удалось наблюдать и нам при использовании параметризации PM7 в MORAC 2012.

В ходе расчетов были использованы усиленные критерии достижения глобального минимума поверхности потенциальной энергии исследуемых молекул. Мы добивались не только максимальных величин теплот образования оптимизируемых структур, но и отсутствия отрицательных значений частот в рассчитанных спектрах нормальных колебаний найденных конформеров. Этим достигалось исключение из рассмотрения большого числа промежуточных метастабильных структур. Исключение составили цвиттер-ионы Ala, Ile, Leu, Lys, Met, Pro, Val – для них не удалось получить конформеров, не содержащих отрицательных частот в спектрах нормальных колебаний, сами же термодинамические вычисления удалось провести лишь при использовании ключа LET, позволяющего игнорировать незавершенную оптимизацию геометрии. Отмеченные факты ставят под сомнение возможность использования параметризации PM7 при термодинамических и геометрических вычислениях цвиттер-ионных форм указанных аминокислот.

Для изолированных нейтральных и цвиттер-ионных, а также гидратированных форм аминокислот были проанализированы их основные структурные характеристики. Кроме того, нами были рассмотрены другие важные параметры: теплота образования, инерциальный дефект, абсолютная энтропия, дипольный момент, а также относительное изменение гиббсовой энергии конформера по отношению к свободной энергии изомера с наиболее глубоким минимумом свободной энергии Гиббса. Мы анализировали связь энергетики верхних занятых молекулярных орбиталей (Highest Occupied Molecular Orbitals, HOMO) и нижних вакантных орбиталей (Lowest Unoccupied Molecular Orbitals, LUMO) с электронной структурой рассматриваемых молекул. Была показана принадлежность этих орбиталей к конкретным атомам в функциональных группах аминокислот.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нейтральные формы. 1. Оптимизационный конформационный анализ был выполнен для всех одиночных молекул аминокислот. К сожалению, экспериментальное изучение геометрических параметров молекул аминокислот в газовой фазе затруднено, что связано с техническими трудностями возгонки образцов. Следствием этого является крайне ограниченное число соответствующих экспериментальных данных. Поэтому в табл. 1 приведены известные *ab initio* [18] и рассчитанные нами основные геометрические параметры для молекул глицина и аланина.

Сравнение представленных величин на примере глицина позволяет отметить хорошую корреляцию наших результатов с литературными данными, что иллюстрирует адекватность выбранного нами теоретического подхода для решения этого типа задач.

2. Рассчитанные значения теплот образования изолированных нейтральных молекул аминокислот ΔH_f^0 (298,15 K) приведены в табл. 2. Там же приведены известные экспериментальные данные [19–24]. Здесь также видна хорошая корреляция опытных и расчетных данных, в особенности при использовании параметризации PM7.

Анализ зависимости теплот образования этих соединений от химического состава боковых радикалов позволяет сгруппировать и расположить их по степени термодинамической стабильности в следующий условный ряд:

Таблица 1. Основные геометрические параметры молекул глицина и аланина (длины связей даны в ангстремах, величины углов – в градусах)

Длина связи	Sellers et al. [18], Gly	Наш расчет, Gly (PM3)	Наш расчет, Gly (PM7)	Наш расчет, Ala (PM3)	Наш расчет, Ala (PM7)
N–H	1,001	0,998	0,998	0,998	0,998
N–C	1,457	1,469	1,469	1,48	1,480
C–H	1,081	1,109	1,109	1,119	1,119
C–C	1,514	1,513	1,513	1,526	1,526
C=O	1,203	1,218	1,218	1,218	1,218
C–O	1,364	1,351	1,351	1,351	1,351
O–H	0,966	0,952	0,952	0,952	0,952
O–H	–	–	–	1,524	1,524
C–C _β	–	–	–	0,998	0,998
Валентный угол	Sellers et al. [18], Gly	Наш расчет, Gly (PM3)	Наш расчет, Gly (PM7)	Наш расчет, Ala (PM3)	Наш расчет, Ala (PM7)
N–C–C	113,28	114,88	114,88	112,95	112,95
C–C=O	126,41	128,84	128,84	128,62	128,62
C–C–O	110,62	115,14	115,14	115,51	112,51
C–O–H	112,28	110,03	110,03	110,04	110,04
C–N–H	113,27	110,29	110,29	110,38	110,38
C–C–H	107,87	109,28	109,28	108,63	108,63
H–N–H	110,29	109,24	109,24	109,57	109,57
H–C–H	107,04	106,43	106,43	–	–
N–C–H	110,27	108,31	108,31	106,20	106,2
N–C–C _β	–	–	–	110,43	110,4
H–C–C _β	–	–	–	109,46	109,46
C–C–C _β	–	–	–	109,06	109,06
Двугранный угол	Sellers et al. [18], Gly	Наш расчет, Gly (PM3)	Наш расчет, Gly (PM7)	Наш расчет, Ala (PM3)	Наш расчет, Ala (PM7)
N–C–C=O	0,00	0,14	0,14	22,20	22,20
N–C–C–O	180,00	179,86	179,86	157,36	157,36
C–C–O–H	180,00	179,98	180,00	179,15	179,15
C–C–N–H	63,29	60,21	60,21	66,45	66,45
O–C–C–H	57,65	58,20	58,2	39,80	39,80
H–N–C–C _β	–	–	–	59,97	55,97
O=C–C–C _β	–	–	–	100,99	100,99
O–C–C–C _β	–	–	–	79,44	79,43

1) кислые аминокислоты – Glu, Asp (–180/–190 ккал/моль);

2) амиды и OH-содержащие аминокислоты – Gln, Asn, Ser, Thr, Tug (–115/–150 ккал/моль);

3) алифатические аминокислоты – Gly, Ala, Leu, Ile (–93/–115 ккал/моль);

4) циклические и гетероциклические аминокислоты – Phe, Trp, His (–53/–67 ккал/моль).

Полученная низкая термодинамическая стабильность у ароматических и гетероароматических аминокислот не противоречит извест-

ным представлениям об относительно слабой термодинамической устойчивости молекулярных систем с сопряженными связями.

3. В связи с тем, что уменьшение конформационной подвижности молекулы коррелирует с мерой ее компактности, в работе были сделаны оценки интегрального параметра формы молекулы – величины инерциального дефекта: $\Delta' = I_c - (I_a + I_b)$. (Здесь $I_{c(a,b)}$ – главные моменты инерции молекулы [25]). Это весьма чувствительный индикатор асимметрии формы моле-

Таблица 2. Теоретические и экспериментальные величины теплот образования (ΔH_f^0) 20 L-аминокислот

Аминокислота	PM3	PM7	Эксперимент	Аминокислота	PM3	PM7	Эксперимент
Gly	-96,0	-93,3	-93,3	Glu	-193,6	-192,2	
Ala	-101,1	-99,1	-99,1	Asp	-188,1	-185,0	
Val	-110,1	-108,8	-108,8	Gln	-142,6	-150,7	
Leu	-116,8	-114,3	-116,3	Asn	-136,9	-143,0	
Ile	-115,0	-113,5		Arg	-85,5	-83,4	
Phe	-71,9	-72,0	-74,8	His	-66,3	-64,2	
Tyr	-117,9	-116,7		Met	-102,2	-98,92	-98,8
Trp	-54,4	-53,6		Pro	-100,6	-93,8	-87,5
Ser	-141,2	-138,3		Thr	-147,0	-148,2	
Cys	-91,1	-92,4		Lys	-110,5	-114,3	

кулы. Следовало ожидать, что наибольшими значениями указанной величины, т.е. наименее компактными формами, будут обладать молекулы с «громоздкими» ароматическими фрагментами, а именно молекулы триптофана, тирозина и фенилаланина (рис. 1).

Как показал расчет, характерным признаком для этих аминокислот действительно оказалась наибольшая величина дефекта, лежащая в области значений порядка $\Delta' = -200,0$ ($\text{u}\cdot\text{\AA}^2$). В то же время для малых, «компактных» аминокислот, таких как глицин, аланин и серин, величина указанного параметра оказалось не превышающей $\Delta' = -30,0$ ($\text{u}\cdot\text{\AA}^2$).

Однако инерциальные дефекты для Glu, Asp, Gln, рассчитанные в PM7, значительно отличаются от таковых, вычисленных в PM3. Данные расхождения могут быть объяснены тем, что для указанных аминокислот примене-

ние различных параметризаций привело и к отличиям в конформациях боковых цепей, соответствующих энергетическим минимумам.

Еще одним параметром, который также в определенной мере отражает структурные отличия молекул аминокислот, их компактность, является величина электрического дипольного момента, μ . Являясь, по сути, векторной величиной, момент μ оказывается весьма чувствительным к изменениям структуры молекулы в зависимости от природы и размеров ее боковой группы.

Расчет показал, что в общем случае диапазон изменения величин дипольных моментов здесь оказывается весьма широким (табл. 3). Для относительно компактных аминокислот, типа глицина, аланина, серина и других молекул, момент μ невелик, имеет порядок $\mu \cong 1,0$ D (дебай). В случае более протяженных молекул, а также молекул с заряженными группами на

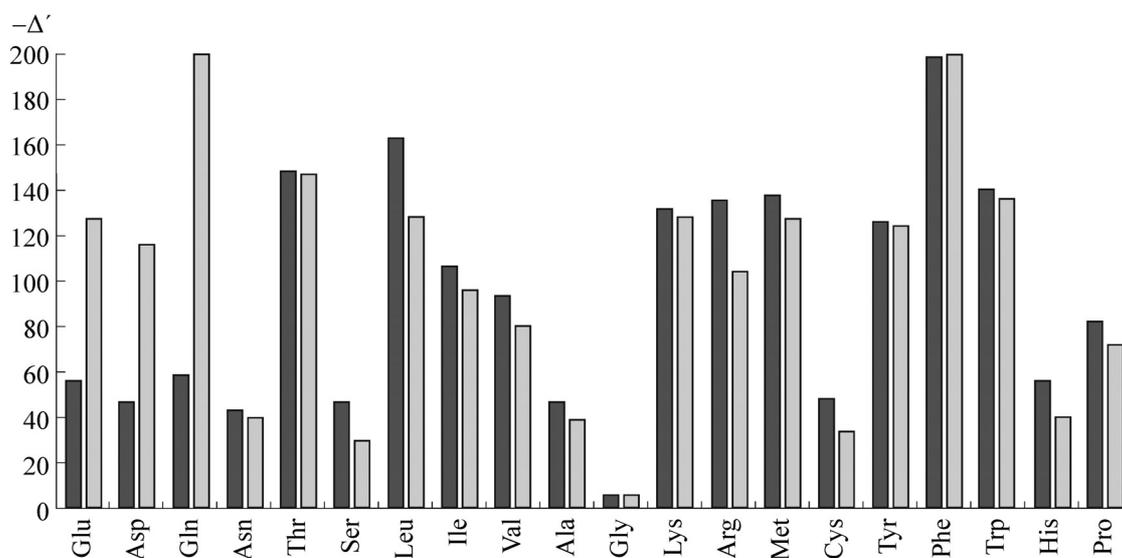
**Рис. 1.** Величины инерциальных дефектов ($-\Delta'$) 20 L-аминокислот, вычисленные в PM3 и PM7.

Таблица 3. Величины дипольных моментов μ (дебай) нейтральных и цвиттер-ионных форм 20 L-аминокислот

Аминокислота	Нейтральные (PM3)	Нейтральные (PM7)	Цвиттер-ионы (PM7)	Цвиттер-ионы (PM7)	Аминокислота	Нейтральные (PM3)	Нейтральные (PM7)	Цвиттер-ионы (PM3)	Цвиттер-ионы (PM7)
Gly	1,0	1,1	10,5	10,6	Glu	5,1	2,2	9,6	9,0
Ala	1,1	1,2	10,3	10,4	Asp	4,0	2,00	8,5	8,2
Val	2,2	1,2	10,1	10,3	Gln	6,1	4,4	10,6	10,1
Leu	2,4	1,3	10,2	10,3	Asn	3,4	3,5	8,2	8,1
Ile	2,3	1,2	10,1	10,2	Arg	2,0	2,8	9,7	11,2
Phe	1,1	1,1	10,4	9,9	His	2,9	4,3	8,5	7,4
Tyr	2,8	3,1	10,2	9,7	Met	1,1	1,1	10,1	10,4
Trp	3,6	3,9	11,7	11,5	Pro	1,6	2,4	10,7	10,8
Ser	0,8	1,6	9,2	8,9	Thr	2,0	2,2	9,3	8,8
Cys	1,3	1,8	8,6	8,3	Lys	1,3	2,3	10,9	8,6

концах боковых радикалов, т.е. с радикалами, в составе которых есть карбоксильные или аминогруппы (типа глутамата, аспарагина и др.), значения их дипольных моментов уже как минимум в два раза превышают величину этого параметра в компактных молекулах с простыми алифатическими радикалами (аланин, валин и т.п.).

4. Резонно считать, что потенциальная способность молекулярной структуры к конформационной лабильности определяется спектром частот колебательно-вращательных степеней свободы молекулы и, следовательно, в определенной степени определяется ее энтропийным фактором. В своей работе мы при анализе устойчивости изомерных форм аминокислот всегда выполняли как расчеты спектров нормальных колебаний, так и расчеты основных вращательных спектроскопических констант этих молекул. Поэтому естественным образом, через использование формализма статистических сумм, нами были сделаны соответствующие оценки и значений абсолютных энтропий S^0 для всех изомерных форм этих молекул.

В табл. 4 и 5 в качестве примера приведены значения частот трех самых нижних колебательных мод, а также величины абсолютных энтропий наиболее устойчивых форм 20 L-аминокислот. Важно отметить, во-первых, что в низкочастотном спектре колебаний всех оптимизированных структур отсутствуют мнимые значения частот (и это говорит об устойчивости найденных конформаций), а во-вторых, наблюдается довольно заметное различие значений абсолютных энтропий у разных молекул аминокислот. При этом наибольшими величинами S^0 характеризуются аминокислоты с разветв-

ленной и наиболее подвижной системой алифатических связей своих боковых групп, т.е. такие аминокислоты, как аргинин и лизин (табл. 4 и 5).

Таким образом, представления о значительном вкладе в общую энтропию системы энтропии боковой группы аминокислоты, имеющей высокую колебательно-вращательную подвижность, здесь оказываются вполне справедливыми и позволяют достаточно четко различать все эти структуры по данной термодинамической характеристике.

Помимо этого, нами было проведено сравнение значений некоторых колебательных мод аланина, вычисленных в PM3, с уже имеющимися *ab initio* данными и данными, полученными в ходе экспериментов по ИК-спектроскопии аланина (табл. 6) [29]. Сравнение экспериментальных данных по частотам колебательных спектров и их PM3-расчетов показало, что среднее расхождение в значениях мод составило 6,4%, исключение составил лишь спектр изгиба по C–C- и C–O-связям – здесь расхождение значений оказалось около 36%. На основании этих данных можно заключить, что параметризация PM3 позволяет получить значения частот молекулярных колебаний, близкие к экспериментальным, вплоть до частот в 300–500 см^{-1} .

Сравнение же наших данных с расчетами *ab initio* продемонстрировало, что среднее расхождение по всему спектру колебательных частот составило около 6%. При этом максимальное отклонение (22%) наблюдалось для самого низкочастотного колебания (вращение метильной группы при C_α -атоме) [29].

5. Мы также оценили изменение энергии Гиббса для различных конформационных со-

Таблица 4. Значения трех самых нижних колебательных мод (ν , см^{-1}) и абсолютные энтропии (S^0) нейтральных и цвиттер-ионных (Z-I) молекул аминокислот, рассчитанных в PM3

Аминокислота	ν_1	ν_2	ν_3	S^0	ν_1 (Z-I)	ν_2 (Z-I)	ν_3 (Z-I)	S^0 (Z-I)
Gly	47,3	234,0	257,2	76,1	86,22	259,3	410,1	75,5
Ala	40,3	168,3	225,8	83,0	60,4	178,1	242,3	82,7
Val	52,9	70,9	172,8	94,9	43,1	85,1	181,5	93,6
Leu	38,1	52,0	100,0	102,7	49,8	63,7	97,4	100,5
Ile	51,7	61,6	129,5	100,3	60,6	83,3	116,2	98,8
Phe	28,8	36,0	46,9	108,8	38,3	67,6	86,6	106,5
Tyr	29,2	36,8	48,1	114,8	34,9	47,4	58,5	112,5
Trp	33,7	39,4	67,8	117,1	36,5	49,9	67,7	115,7
Ser	37,3	88,1	203,0	88,6	60,9	93,1	198,4	86,2
Cys	35,9	68,7	180,0	92,5	43,2	77,1	125,0	91,2
Glu	40,0	71,8	84,2	100,7	43,5	52,6	62,8	99,2
Asp	41,4	81,0	134,2	94,7	44,0	70,4	82,7	93,0
Gln	48,8	85,7	122,6	99,9	24,8	48,6	86,2	98,4
Asn	36,9	50,7	68,6	95,9	45,0	71,6	85,2	94,6
Arg	22,9	27,7	41,7	125,6	28,3	30,4	50,5	121,3
His	32,2	41,0	54,8	105,2	29,6	47,5	58,7	104,4
Met	30,4	38,3	56,8	110,2	28,4	49,0	61,9	108,5
Pro	28,8	47,7	98,9	90,7	60,1	97,1	142,8	85,6
Thr	45,6	85,7	162,6	94,0	60,9	74,1	165,1	92,1
Lys	34,8	42,9	49,3	113,0	40,4	51,0	55,91	111,1

стояний аминокислот. Важно отметить, что в данном контексте $\Delta\Delta G^0$ следует понимать не в традиционном смысле, а как некоторую характеристику, включающую энтропийный фактор и описывающую энергетику переходов между разными конформерами. При использовании параметризации PM3 для большинства аминокислот (Gly, Ala, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Glu, Asp, Gln, Asn, Arg, His, Met, Pro, Lys) наименьшим значением свободной энергии обладал первый конформер (табл. 7, рис. 2), при этом пятый оказывался отстоящим от него всего на 0,9–1,0 ккал/моль. Для ряда же других аминокислот (Val, Leu, Ile, Tyr, Trp, Thr) наибольшей свободно энергетической стабильностью обладали второй и шестой конформеры, при этом $\Delta\Delta G^0$ перехода между этими конформерами для Trp и Thr оказалось равным нулю. Использование параметризации PM7 (табл. 8) демонстрирует схожую картину: наименьшими значениями свободной энергии для большей части аминокислот обладает первый конформер, при этом вторым по стабильности, как правило, является пятый, который отстоит от первого на 0,5–1,0 ккал/моль. Для Val, Tyr, Trp и Asn минимумами свободной энергии обладают второй и пятый конформеры.

6. Проведенный нами (НОМО-LUMO)-анализ нейтральных молекул L-аминокислот в изолированном состоянии позволил констатировать, что ширина щели между верхними заполненными и нижними вакантными молекулярными орбиталями составляет от 8,7 эВ (Trp) до 10,8 эВ (Val, Leu, Ile) при использовании PM3 и от 8,6 эВ (Met) до 10,3 эВ (Asp, Asn, Gln, Ser) при вычислениях в PM7. Вообще говоря, минимальными значениями указанного параметра характеризуются аминокислоты с боковой группой ароматической природы (для PM3: 8,7 эВ – Trp, 9,3 эВ – Tyr, 9,8 эВ – Phe; для PM7: 8,8 эВ – Trp, 9,3 эВ – Tyr, 9,7 эВ – Phe), а также серосодержащие аминокислоты (для PM3: 9,3 эВ – Met; 9,4 эВ – Cys; для PM7: 8,6 эВ – Met, 8,9 эВ – Cys), что справедливо как для PM3, так и для PM7-параметризаций, однако в случае последней минимальная величина щели соответствует серосодержащим аминокислотам, а не ароматическим, как в PM3. Наличие же в молекуле в основном насыщенных алифатических связей отражается в увеличении НОМО-LUMO-щели (при использовании PM3: до 10,6 эВ – Gly, Ala, Arg, Ser, Thr; 10,8 эВ – Val, Leu, Ile; при использовании PM7: до 10,0–10,3 эВ – Ala, Gly, Ser, Thr; до 9,9 эВ – Val,

Таблица 5. Значения трех самых нижних колебательных мод (ν , см^{-1}) и абсолютные энтропии (S^0) нейтральных и цвиттер-ионных (Z-I) молекул аминокислот, рассчитанных в PM7

Аминокислота	ν_1	ν_2	ν_3	S^0	ν_1 (Z-I)	ν_2 (Z-I)	ν_3 (Z-I)	S^0 (Z-I)
Gly*	50,1	232,0	238,6	75,9	–	–	–	74,1
Ala*	36,4	161,8	208,8	83,7	–	–	–	80,3
Val*	40,7	46,0	144,4	97,9	–	–	–	93,9
Leu*	29,8	42,9	68,0	106,3	–	–	–	103,2
Ile*	43,8	45,2	76,2	104,9	–	–	–	101,9
Phe	31,3	32,8	45,9	109,2	37,1	50,0	62,61	106,1
Tyr	29,8	35,9	50,7	114,9	36,0	47,0	57,62	111,8
Trp	28,7	38,9	52,7	118,1	27,3	45,1	63,55	115,8
Ser	36,3	92,8	176,2	88,5	60,7	96,7	170,42	87,0
Cys	34,2	87,9	161,1	92,0	61,6	83,8	127,35	91,2
Glu	25,8	28,3	53,0	107,3	50,1	63,0	81,60	102,9
Asp	17,7	44,0	56,6	100,7	39,7	85,6	113,32	95,9
Gln	35,7	59,2	73,5	103,4	52,7	60,8	86,25	103,2
Asn	35,6	48,3	84,2	98,7	48,7	81,1	89,07	96,9
Arg	28,2	30,2	39,9	124,5	16,4	39,4	51,87	115,7
His	36,9	62,1	65,0	102,6	37,4	43,3	62,74	103,1
Met*	28,9	36,0	51,3	111,7	–	–	–	108,4
Pro*	38,4	64,9	138,5	88,8	–	–	–	87,0
Thr	26,4	100,7	154,4	93,9	52,4	65,92	147,0	93,9
Lys*	29,7	42,9	67,8	106,3	–	–	–	112,2

Примечание. * – Для указанных аминокислот не удалось получить стабильных конформеров их цвиттер-ионов, не содержащих в своих спектрах отрицательных частот колебаний.

Pe, Leu). Остальные классы аминокислот при вычислениях в PM3 имели величину данного параметра около $10 \pm (0,03-0,20)$ эВ; при вычислениях в PM7 разброс значений НОМО-LUMO-щели для тех же аминокислот оказался более значительным и составил от 9,5 до 9,8 эВ. Таким образом, можно заключить, что величины значений НОМО-LUMO-щели (GAP), вычисленные в PM3 и PM7, имеют значимые отличия.

Говоря об обусловленности НОМО-LUMO-щели конкретным атомом, важно отметить, что для большинства аминокислот верхняя заполненная орбиталь является *l*-орбиталью (lone pair orbital) азота, а нижняя вакантная – π^* -орбиталью пары C=O в α -карбоксильной группе. Подобные принадлежности вакантных и заполненных орбиталей конкретным атомам или группам атомов в молекулах аминокислот можно наблюдать и в молекулах наиболее простых соединений, содержащих $-\text{NH}_2$ - или $-\text{COOH}$ -группы. В качестве таких молекул мы рассчитали и проанализировали аммиак (NH_3) и муравьиную кислоту (HCOOH). В молекуле аммиака НОМО является *l*-орбиталью атома азо-

та, а у формиата LUMO соответствует π^* -орбитали пары C=O. Наличие обеих групп в молекулах алифатических аминокислот приводит к тому, что НОМО-LUMO-щель обусловлена *l*-орбиталью азота и π^* -орбиталью пары C=O в α -карбоксильной группе.

Следует подчеркнуть, что в молекулах Asp, Glu, Asn, Gln LUMO является π^* -орбиталь пары C=O, принадлежащей боковой группе; присутствие атома серы в молекулах Cys и Met обуславливает наличие в качестве НОМО – *n*-орбитали серы в их молекулах, в то время как «в роли» LUMO выступает σ^* -орбиталь пары C–S.

Наличие аминогруппы на конце длинного алифатического радикала молекул Arg и Lys «заменяет» НОМО на *l*-орбиталь атома азота боковой цепи. LUMO в данном случае является π^* -орбиталью пары C=O. Ароматическое кольцо в молекулах Trp, Tyr и Phe является классическим примером π -сопряжения, что и определяет присутствие именно в этой части молекулы как верхних заполненных, так и нижних вакантных орбиталей. В молекуле His НОМО,

Таблица 6. Значения некоторых колебательных мод аланина

Тип колебания	Частота колебания, см ⁻¹		
	<i>Ab initio</i> (M. T. S. Rosado, et al., 1997) [29]	Эксперимент (M. T. S. Rosado, et al., 1997) [29]	PM3 (наши данные)
ν_{OH}	3605	3560, 3555, 3546	3850
$\nu_{as}NH_2$	3392	н.д.	3525
ν_sNH_2	3321	н.д.	3395
$\nu_{as}CH_3$	2949	2999, 2981	3181
$\nu_{as}CH_3$	2925	2940	3086
ν_{CH}	2886	2886	2856
ν_sCH_3	2859	н.д.	3081
$\nu_{C=O}$	1805	1791, 1787, 1774	1969
δ_{NH_2}	1646	1642, 1622	1663
$\delta_{as}CH_3$	1463	1460	1406
$\delta_{as}CH_3$	1459	1454	1404
δ_{CH}	1401	1408	1298
δ_sCH_3	1378	1386, 1376	1398
δ_{CH}	1349	1368, 1335	1255
tw_{NH_2}	1275	н.д.	1118
δ_{COH}	1247	1215, 1206	1255
δ_{C-O}	1164	1153	1234
ω_{NH_2}	915	925, 920	1001
ν_{C-CH_3}	894	852, 826	1034
ν_{C-COOH}	777	805, 782	842
ω_{COO}	730	741, 736	690
δ_{COO}	615	623	562
δ_{CCO}	477	293	457
δ_{CCN}	367	н.д.	362
δ_{CCC}	238	н.д.	238
τ_{NH_2}	227	н.д.	226
τ_{CH_3}	216	н.д.	169

Примечание. Обозначения в таблице: ν – растяжение (ν_s – симметричное; ν_{as} – асимметричное), δ – сгибание (δ_s – симметричное; δ_{as} – асимметричное), tw – скручивание, ω – веерное колебание, τ – вращение; н.д. – нет данных.

в силу π -сопряжения, отвечает имидазольному кольцу, однако LUMO принадлежит π^* -орбитали пары C=O.

В целом можно заключить, что нейтральные формы газозафазных молекул аминокислот характеризуются, вообще говоря, довольно широким диапазоном значений теплот образования, величин инерциальных дефектов, энтропийных факторов и значений дипольных моментов. Наблюдаются различия и в ширине (НОМО-LUMO)-щели и характере принадлежности верхней заполненной и нижней вакантной

орбиталей. Все эти параметры достаточно дифференцированы и хорошо различимы для разных классов аминокислот.

Цвиттер-ионные формы. Поскольку в реальных условиях аминокислоты существуют как системы с разделенными зарядами, за счет влияния растворителя, нами были проведены расчеты изменения всех анализируемых структурных свойств и для цвиттер-ионных состояний этих молекул с использованием параметризаций PM3 и PM7 (табл. 9 и 10).

Рассчитанные геометрические характеристики некоторых цвиттер-ионов вместе с извест-

Таблица 7. Относительные изменения $\Delta\Delta G^0$ (ккал/моль) при переходе между различными конформерами аминокислот, вычисленные в РМ3

Аминокислота	Конформер							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Gly	0,0	0,3	2,6	3,6	0,5	2,5	2,6	5,6
Ala	0,0	0,5	2,2	2,3	0,8	1,2	3,5	2,8
Val	0,1	0,0	2,6	3,8	0,8	2,1	3,2	2,2
Leu	0,1	0,0	2,3	4,1	0,8	0,7	3,7	1,8
Ile	0,4	0,0	3,3	3,9	1,1	0,8	3,5	3,7
Phe	0,0	0,2	1,2	1,6	0,9	1,1	2,8	2,8
Tyr	0,7	0,0	3,3	3,7	1,5	0,7	5,1	1,7
Trp	1,3	0,0	3,5	1,5	2,0	0,0	3,1	1,5
Ser	0,0	1,3	2	3,2	0,8	2,1	3,6	3,7
Cys	0,0	1,0	2,1	2,7	0,8	1,8	3,7	2,7
Glu	0,0	0,6	1,4	3,5	0,7	1,2	4,0	2,1
Asp	0,0	0,2	0,3	2,9	0,8	1,4	3,2	1,8
Gln	0,0	0,7	0,9	3,2	1,0	1,3	3,8	1,5
Asn	0,0	0,4	0,7	3,6	0,0	1,0	2,7	1,6
Arg	0,0	0,3	2,6	1,8	0,7	0,3	2,4	2,2
His	0,0	0,7	2,1	2,2	0,8	1,6	3,7	3,1
Met	0,0	0,5	2,2	2,6	0,8	1,3	3,5	3,6
Pro	0,0	–	2,4	–	1,1	–	4,0	–
Thr	1,0	0,0	2,9	4,2	0,7	0,0	3,0	1,7
Lys	0,0	0,1	2,3	1,9	0,8	0,8	3,5	1,9

ными экспериментальными данными приведены в табл. 9 и 10. Здесь важно отметить достаточно хорошее соответствие рассчитанных геометрических параметров этих форм с данными кристаллографических экспериментов [27], в которых, как известно, связанная вода (т.е. полярное окружение молекул аминокислот) всегда присутствует.

Оценки теплот образования изолированных цвиттер-ионных форм аминокислот показали, что величина этого параметра оказывается на 25–35 ккал/моль меньше, чем у нейтральных

форм, при вычислениях в РМ3 (в среднем на 29 ккал/моль) и на 13–24 ккал/моль меньше при вычислениях в РМ7 (в среднем на 19 ккал/моль) (табл. 11). Схожий результат наблюдается и в других теоретических работах, с использованием более точных, *ab initio* схем расчета [28]. Уменьшение термодинамической стабильности цвиттер-ионов аминокислот свидетельствует о несколько пониженной устойчивости таких форм в безводной, газовой фазе. В растворе же стабилизация этих форм достигается за счет наличия большого количества

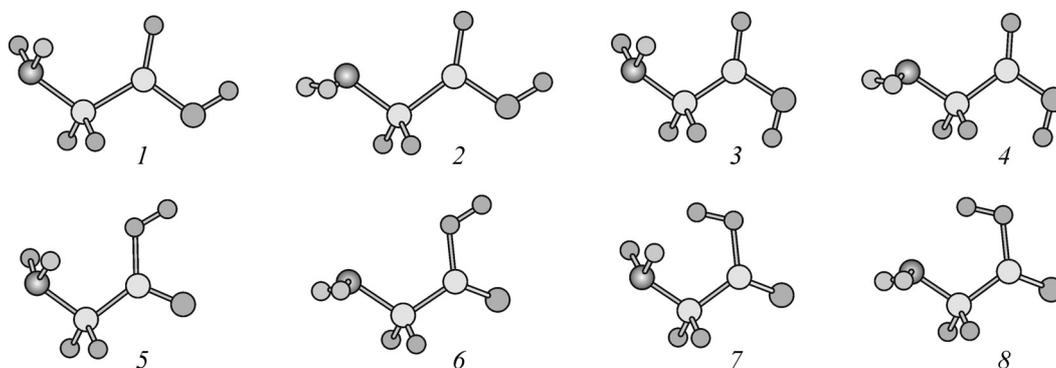
**Рис. 2.** Различные конформеры аминокислоты (на примере глицина).

Таблица 8. Относительные изменения $\Delta\Delta G^0$ (ккал/моль) при переходе между различными конформерами аминокислот, вычисленные в PM7

Аминокислота	Конформер							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Gly	0,0	0,3	7,6	7,6	1,4	3,7	9,9	5,6
Ala	0,0	0,9	7,2	4,4	0,6	1,5	8,7	4,4
Val	0,6	0,8	8,0	5,1	0,0	1,2	7,7	5,1
Leu	0,0	0,7	7,4	3,4	0,7	0,8	9,0	3,4
Ile	0,0	0,2	7,3	4,9	0,5	0,7	8,2	4,3
Phe	0,0	1,0	5,5	4,9	0,8	1,6	8,7	2,7
Tyr	0,5	0,0	5,2	2,9	0,9	0,5	9,7	2,9
Trp	1,2	0,0	4,5	2,8	1,6	0,0	4,6	2,8
Ser	0,0	2,7	7,1	5,6	0,5	3,0	7,1	5,8
Cys	0,0	2,2	7,6	4,7	0,5	2,6	9,4	4,8
Glu	0,0	1,5	3,2	3,2	1,3	2,1	9,6	4,1
Asp	0,0	1,3	2,8	5,3	0,2	1,8	5,1	2,0
Gln	0,0	3,9	3,9	3,9	1,4	4,5	10,7	4,5
Asn	0,0	0,9	3,1	5,8	0,0	1,0	3,0	3,0
Arg	0,0	0,7	7,5	3,8	0,4	0,4	17,5	3,8
His	0,0	2,3	7,0	5,2	0,5	2,6	9,2	5,5
Met	0,0	1,3	7,5	7,5	0,6	1,7	8,9	3,5
Pro	0,0	–	7,2	–	0,9	–	8,4	–
Thr	0,9	0,6	7,7	3,7	0,0	0,6	7,0	3,7
Lys	0,0	1,1	7,7	3,9	0,9	1,2	9,3	3,9

водородных связей ионной структуры с молекулами воды. Тем не менее полученные нами данные относительно изменения этого параметра в ряду исследуемых аминокислот (которые, кстати, оказались симбатными изменениям теплот аминокислот в нейтральных формах) позволяют говорить о сохранении здесь выше сделанного разделения молекул по классам стабильности в зависимости от конкретной химической структуры их боковых групп.

По этой причине можно сказать, что сделанные выше основные выводы относительно многих структурных свойств для нейтральных аминокислот остаются справедливыми и для случая их цвиттер-ионных форм.

Что касается наблюдаемых здесь повышенных значений электрических дипольных моментов, то это есть естественное следствие возникающего дополнительного разделения зарядов в данных структурах.

Проведенный (НОМО-LUMO)-анализ позволяет отметить, что разделение зарядов естественно находит отражение в изменении картины заполненных и вакантных орбиталей. Для молекул с алифатической боковой группой, а также Arg и Lys, НОМО становится *n*-орбиталь

атома кислорода, который после отрыва протона приобретает частичный отрицательный заряд. LUMO становится орбиталь σ^* -связи N–H при C_{α} . Для цвиттер-ионов Asp, Glu, Asn, Gln типичным становится НОМО *n*-орбиталь кислорода в α -карбоксильном радикале. LUMO принадлежит π^* -связи C=O в боковой группе. В молекулах цвиттер-ионов Met и Cys нижней вакантной орбиталью является σ^* -орбиталь пары C–S, в то время как верхней заполненной у Cys стала π -орбиталь пары C=O, а у Met нижней вакантной осталась *n*-орбиталь серы. Все ароматические аминокислоты в качестве нижней вакантной орбитали сохраняют π^* -сопряжение, в то время как Trp сохраняет его и в качестве НОМО; Phe имеет НОМО π -орбиталь пары (C=O), а Tyr – *n*-орбиталь атома O заряженной карбоксильной группы.

В целом, как и ожидалось, с разделением зарядов при образовании цвиттер-иона значительно меняется электронная структура молекулы, а именно, происходит перераспределение верхних заполненных и нижних вакантных орбиталей, следствием чего является уменьшение ширины (НОМО-LUMO)-щели в среднем на

Таблица 9. Основные геометрические параметры цвиттер-ионов некоторых аминокислот, рассчитанные в РМ3

Валентный угол	Глицин		Аланин		Серин	
	Эксперимент [24]	Расчет	Эксперимент [24]	Расчет	Эксперимент [24]	Расчет
O1–C1–O2	125,5	129,0	125	129,0	125	129,7
O1–C1–C2	117,4	119,7	121	119,7	117	111,0
O2–C1–C2	117,1	111,3	113	111,3	117	119,0
C1–C2–C3	111,8	104,9	111	111,07	110	110,7
C2–C3–O3	–	–	–	–	112	111,1
C1–C2–N	–	–	104,13	104,13	104,5	104,5
N–C2–C3	–	–	112,8	112,8	113,0	113,0
Длина, Å	Эксперимент [24]	Расчет	Эксперимент [24]	Расчет	Эксперимент [24]	Расчет
C1–O1	1,252	1,22	1,21	1,22	1,27	1,26
C1–O2	1,255	1,27	1,27	1,27	1,26	1,22
C1–C2	1,523	1,60	1,54	1,62	1,53	1,62
C2–C3	–	–	1,51	1,51	1,51	1,52
C3–O3	–	–	–	–	1,42	1,41
C2–N	1,474	1,49	1,50	1,50	1,49	1,50

Таблица 10. Основные геометрические параметры цвиттер-ионов некоторых аминокислот, рассчитанные в РМ7

Валентный угол	Глицин		Аланин		Серин	
	Эксперимент [24]	Расчет	Эксперимент [24]	Расчет	Эксперимент [24]	Расчет
O1–C1–O2	125,5	136,7	125	136,25	125,0	137,1
O1–C1–C2	117,4	114,4	121	114,4	117,0	108,8
O2–C1–C2	117,1	108,8	113	109,3	117,0	114,0
C1–C2–C3	111,8	104,7	111	109,6	110,0	107,9
C2–C3–O3	–	–	–	104,1	112,0	108,4
C1–C2–N	–	–	104,1	111,9	104,5	104,6
N–C2–C3	–	–	112,8	–	113,0	110,6
Длина, Å	Эксперимент [24]	Расчет	Эксперимент [24]	Расчет	Эксперимент [24]	Расчет
C1–O1	1,252	1,20	1,21	1,21	1,27	1,26
C1–O2	1,255	1,24	1,27	1,27	1,26	1,22
C1–C2	1,523	1,66	1,54	1,54	1,53	1,62
C2–C3	–	–	1,51	1,51	1,51	1,52
C3–O3	–	–	–	–	1,42	1,41
C2–N	1,474	1,50	1,50	1,50	1,49	1,50

1 эВ для всех классов аминокислот при использовании параметризации РМ3 и на 0,5 эВ при использовании параметризации РМ7. Также отмечается и сужение разброса значений щели: для параметризации РМ3 ее ширина составила от 9,0 до 9,7 эВ, а для параметризации РМ7 – от 8,6 до 9,7 эВ.

Структурные особенности конформеров аминокислот. Как известно, в формировании пеп-

тидных связей в олигопептидах принимают участие карбоксильные и аминогруппы при S_{α} -атоме связывающихся аминокислот. Поэтому представлялось важным изучить исходную конформационную лабильность разных типов аминокислот и выделить у них наиболее устойчивые локальные формы (конформеры). В данной работе мы с использованием полуэмпирической РМ3- и РМ7-техники провели конформацион-

Таблица 11. Величины теплот образования (ΔH_f^0) (ккал/моль) нейтральных и цвиттер-ионных форм 20 L-аминокислот

Аминокислота	Нейтральные (PM3)	Нейтральные (PM7)	Цвиттер-ион (PM3)	Цвиттер-ион (PM7)
Gly	-96,0	-93,3	-62,5	-69,6
Ala	-101,1	-99,1	-70,5	-77,7
Val	-110,0	-108,8	-79,5	-87,6
Leu	-116,8	-114,3	-87,2	-94,2
Ile	-115,0	-113,5	-85,7	-93,3
Phe	-71,9	-72,0	-43,4	-54,3
Tyr	-117,9	-116,7	-89,5	-98,9
Trp	-54,8	-53,6	-27,1	-36,61
Ser	-141,2	-138,3	-113,0	-120,7
Cys	-91,1	-92,4	-61,7	-72,7
Glu	-193,6	-192,2	-164,1	-176,1
Asp	-188,1	-185,0	-160,9	-171,6
Gln	-142,6	-150,7	-117,1	-133,4
Asn	-136,9	-143,0	-112,0	-129,2
Arg	-85,6	-83,4	-55,9	-71,8
His	-66,3	-64,1	-36,7	-43,4
Met	-102,2	-98,9	-70,9	-77,5
Pro	-100,7	-93,8	-67,6	-74,0
Thr	-146,9	-148,2	-118,2	-129,4
Lys	-110,5	-114,3	-80,8	-85,9

ный анализ всех 20 L-аминокислот с целью обнаружения дополнительных устойчивых конформеров с различными возможными *цис*- и *транс*-взаимными ориентациями $-\text{CO}-$ и $-\text{C}_\alpha\text{N}-$ связей (рис. 2).

Как показал PM3-расчет, из полученных восьми устойчивых изомерных форм одиночных аминокислот наибольшее внимание обращают на себя два типа конформеров. Один из них отвечает изомеру глобального минимума потенциальной энергии молекулы. Во всех аминокислотах это примерно однотипные структуры с *цис*-одинаковой ориентацией связей с тяжелыми атомами. Так, в аланиноподобных аминокислотах эта форма близка к структуре 1 (рис. 2). В аминокислотах, имеющих боковой радикал с разветвленной системой валентных связей, глобальному минимуму энергии соответствует вторая форма (рис. 2, структура 2). В кислых и основных аминокислотах – это третья форма. Все они, тем не менее, по геометрическим параметрам оказываются далеко от структуры аминокислот в α -спиралях.

Другой тип конформеров, принадлежащих к *транс*-конформерам, хотя пространственно значительно отличается от первого, однако термодинамически оказывается всего на 1–

2 ккал/моль менее стабильным. На рис. 2 это структуры 5 и 6. В то же время структура этих конформеров уже хорошо согласуется с наблюдаемой геометрией остатков аминокислот в α -спиральных участках. Вполне возможно, что при определенных внешних условиях (т.е. начиная с некоторого размера удлиняющейся пептидной цепи и при наличии некоторого количества молекул связанной воды) энергетика конформеров такого типа может стать доминирующей. Значит, олигопептидная цепь естественным образом из линейно организованной может легко перейти в структуру регулярной спирали.

При анализе конформационного пространства аминокислот с использованием параметризации PM-7 картина была схожа, но имела и некоторые отличия. Глобальному минимуму потенциальной энергии у большинства аминокислот соответствовала первая конформация, однако для Phe, Trp и Thr ею оказалась вторая, а для Glu и Asp – пятая. Вторым по стабильности типом конформеров оказался пятый, однако для ряда аминокислот это было не так: у Tyr, Trp и Glu им стал первый, у Asn – второй, а у Asp – третий. В целом и при PM-7-расчетах видна тенденция к предпочте-

нию первой конформации, а также пятой, отстоящей от нее на 0,5–1,0 ккал/моль.

Рассчитанные величины инерциальных эффектов и дипольных моментов всех рассмотренных конформеров оказались изменяющимися в довольно значительных пределах. Это вполне ожидаемый результат, вследствие различий в пространственной ориентации целых групп атомов в молекуле каждой аминокислоты. Наблюдаются также и заметные различия значений абсолютных энтропий для различных структурных изомеров, что связано с частотными изменениями колебательно-вращательных степеней свободы молекулы при таких конформационных перестройках.

При расчете величин теплот образования и свободных энергий различных конформеров аминокислот оказалось, что конформер с минимальным значением ΔH_f^0 , как правило, характеризуется и минимальным значением ΔG^0 . Однако в результирующих сечениях поверхности свободной энергии молекул аминокислот получены дополнительные локальные минимумы, отвечающие все тому же выделенному устойчивому второму типу конформеров, а именно структурам 2, 5 и 6 (рис. 2).

Таким образом, нами подтверждено существование двух особых конформаций каждой аминокислоты. Одна из них отвечает глобальному минимуму полной энергии молекулы и соответствует *цис*-ориентации C=O- и C_α N-групп. Она более энергетически выгодна в вакууме, в изолированной среде. В случае же образования пептидных связей вполне вероятно активная заселенность другой конформации, близкой уже к *транс*-ориентации C=O- и C_α N-групп в исходной аминокислоте. Отметим, что результаты, полученные нами при изучении конформеров молекулы глицина, соответствуют экспериментальным наблюдениям исследователей Физико-технического института низких температур [29].

Проведенный (НОМО-LUMO)-анализ конформеров аминокислот не выявил перераспределения порядка орбиталей, но ширина щели меняется в пределах 0,2–0,5 эВ.

Влияние молекул связанной воды на структуру цвиттер-иона. Важнейшим фактором структурной организации биологических молекул, в том числе белков, выступает, как известно, связанная вода. Именно состав гидратной оболочки, концентрация связанной воды, во многом определяют и стабильность биомолекулы и ее пространственную перестройку [30–34]. Поэтому в теоретическом анализе иницирующих факторов спирализации олигопептидов крайне необходима оценка роли водородных связей

молекул воды в организации структуры одиночных аминокислот и в первую очередь их цвиттер-ионных форм. В работе на примере цвиттер-ионных комплексов «глицин + 12H₂O» и «аланин + 12H₂O», в приближении «супермолекулы», рассмотрено влияние молекул воды первой гидратной оболочки на конформацию аминокислот. При этом в данном расчете молекулы воды учитывались явным образом, с учетом конкретного распределения их водородного связывания.

Проведенный оптимизационный конформационный расчет показал, что по отношению к изолированному цвиттер-иону его гидратированная форма характеризуется изменением основного торсионного угла H–C_α–C=O. Если в исходной форме этот угол близок к 10°, то при гидратации он увеличивается примерно до 60°. Анализ рассчитанного спектра нормальных колебаний гидратированных цвиттер-ионов аминокислот выявил принадлежность верхних частот молекулам воды. Это объясняется превалярованием их в системе, следствием чего является «вытеснение» колебательных мод.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное масштабное систематическое теоретическое исследование структурных свойств протеиногенных L-аминокислот в незаряженной и цвиттер-ионной формах, а также в газофазном состоянии и в водном окружении позволило сделать следующие выводы:

1. Появление в структуре бокового радикала аминокислоты кислых или основных боковых групп (которые потенциально могут являться донорами или акцепторами электрона) приводит к резкому повышению (более чем на 25%) теплоты образования и, таким образом, резко меняет стабильность молекулы в целом.

2. Полученные расчетные данные подтверждают представления о значительном вкладе в общую энтропию молекул аминокислот энтропии боковых радикалов, имеющих высокую конформационную (торсионную) подвижность. В частности, для аргинина и лизина, имеющих в своей структуре довольно длинные алифатические цепи, значение абсолютной энтропии S^0 сравнительно велико и составляет соответственно 125,589 кал/(моль·К) и 113,0 кал/(моль·К). Для малых молекул аминокислот, таких как глицин и аланин, эта величина S^0 оказывается пониженной и лежит уже в области 80 кал/(моль·К).

3. Нейтральные аминокислоты характеризуются высокой лабильностью в газовой фазе (это следует из большого числа найденных устойчивых конформеров, а также из относитель-

ной малости величин энергетических барьеров для переходов между ними). Цвиттер-ионы (в вакууме) характеризуются как пониженной термодинамической стабильностью, так и меньшим числом структурных изомеров.

4. Из всего многообразия возможных изомерных форм каждой молекулы аминокислоты выделяются два конформера. Структура первого из них отвечает глобальному минимуму потенциальной энергии, а геометрически она близка к параметрам элемента β -слоя. Второй конформер отличается по энергии от первого примерно на 1–2 ккал/моль и удовлетворительно согласуется с геометрией остатка данной аминокислоты в составе α -спирали.

5. Разделение зарядов при образовании цвиттер-иона значительно меняет электронную структуру молекулы. Происходит перераспределение верхних заполненных и нижних вакантных орбиталей, следствием чего является уменьшение ширины (НОМО-LUMO)-щели. Конформационные превращения молекулы аминокислоты не вызывают перераспределения верхних заполненных и нижних вакантных орбиталей.

6. Как при использовании РМ3-, так и при использовании РМ7-параметризации, рассчитанные данные являются весьма схожими. Однако теплоты образования нейтральных аминокислот, вычисленные в РМ7, оказываются лучше согласованными с известными экспериментальными данными, чем при использовании параметризации РМ3. В случае с вычислением геометрических параметров предпочтительности в пользу либо РМ7, либо РМ3 не наблюдается. Стоит также отметить, что параметризация РМ7 оказалась ограниченно применимой при оптимизации геометрии цвиттер-ионных форм аминокислот Ala, Ile, Leu, Lys, Met, Pro, Val из-за нейтрализации зарядов на их α -амино- и α -карбоксовой группах. Незаконченная оптимизация геометрии, в свою очередь, привела при термодинамических расчетах к невозможности получения конформеров цвиттер-ионов указанных аминокислот, которые бы не обладали в своих колебательных спектрах отрицательными значениями частот.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Б. Албертс, Д. Брей, Дж. Льюис и др., *Молекулярная биология клетки* (Мир, М., 1994).
2. А. В. Финкельштейн и О. Б. Птицын, *Физика белка* (Книжный дом «Университет», М., 2002).
3. Е. М. Попов, *Проблема белка. Т.3. Структурная организация белка* (Наука, М., 1997).
4. P. N. Lewis, F. A. Momany, and H. A. Scheraga, *Israel J. Chemistry* **11**, 121 (1973).
5. H. L. Sellers and L. Schafer, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 7728 (1978).
6. L. R. Wright and R. R. Borkman, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 5207 (1980).
7. P. D. Godfrey, S. Firth, L. D. Hatherley, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 9687 (1993).
8. P. D. Godfrey and R. D. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 2019 (1995).
9. W. D. Price, R. A. Jockusch, and E. R. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 11988 (1997).
10. A. Yu. Ivanov, G. G. Sheina, and Yu. P. Blagoi, *Spectrochim. Acta* **55**, 219 (1999).
11. K. J. Jalkanen, M. Elstner, and S. Suhai, *J. Molec. Structure* **675**, 61 (2004).
12. A. V. Kabanov and N. N. Khechinashvili, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **24** (6), 756 (2007).
13. М. С. Кондратьев, А. В. Кабанов и В. М. Комаров, *Биофизика* **52** (3), 401 (2007).
14. М. С. Кондратьев, А. В. Кабанов, В. М. Комаров и др., *Биофизика* **56** (6), 1045 (2011).
15. М. С. Кондратьев, А. В. Кабанов и В. М. Комаров, *Компьютерные исследования и моделирование* **2** (1), 83 (2010).
16. R. D. Brown, P. D. Godfrey, and B. K. Kleybomer, *J. Molec. Spectroscopy* **124**, 24 (1987).
17. K. Santosh, K. R. Amareshwar, S. B. Rai, et al., *J. Molec. Structure* **791**, 23 (2006).
18. H. L. Sellers and L. Schafer, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 7728 (1978).
19. J. Cox and G. Pilcher, *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds* (Academic Press, NY, 1970).
20. S. Ngauv, R. Sabbah, and M. Laffitte, *Thermochim. Acta* **20**, 371 (1977).
21. R. Sabbah and M. Laffitte, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1**, 50 (1978).
22. R. Sabbah and M. Laffitte, *J. Chem. Thermodyn.* **10**, 100 (1978).
23. R. Sabbah and C. Minadakis, *Thermochim. Acta* **43**, 269 (1981).
24. NIST: <http://webbook.nist.gov>.
25. Г. Герцберг, *Электронные спектры и строение многоатомных молекул* (Мир, М., 1969).
26. M. T. S. Rosadoa, M. L. Duarteb, and M. L. Faustoc, *J. Mol. Structure* **410**, 343 (1997).
27. Г. В. Гурская, *Структуры аминокислот* (Наука, М., 1966).
28. L. R. Wright and R. F. Borkman, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 6207 (1980).
29. Ю. П. Благой, Г. Г. Шеина, А. Ю. Иванов и др., *Физика низких температур* **25** (10), 1003 (1999).
30. А. Б. Рахманинова и А. А. Миронов, *Молекулярная биология* **35** (3) 451 (2001).
31. Ч. Кантор и П. Шиммель, *Биофизическая химия* (Мир, М., 1982).
32. G. A. Papoian., J. Ulander, and P. G. Wolynes, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 9170 (2003).

33. G. A. Papoian, J. Ulander, M. P. Eastwood, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **101**, 3352 (2004).
34. Y. Levy and J. N. Onuchic, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **101**, 3325 (2004).

A Study of Properties of Electronic Structure of 20 L-Amino Acids in Neutral and Zwitterion Forms: Quantum-Chemical Calculations

K.A. Scherbakov*, **M.S. Kondratiev****, **A.A. Samchenko****,
A.V. Kabanov**, and **V.M. Komarov****

**Mari State University, pl. Lenina 1, Yoshkar-Ola, 424000 Russia*

***Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences,
ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

Conformational diversity of the 20 encoded proteinogenic amino acids and their zwitterions in the gaseous state and in the state with the first hydration shell is analyzed with semiempirical quantum-chemistry programs PM3 and PM7.

Key words: amino acids, electronic structure, conformer, quantum-chemical calculation, enthalpy of formation, entropy