

УДК 544.18

В.Н. Коротенко, А.Н. Егорова\*, В.Г. Цирельсон

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

125047, Москва, Миусская пл., д.9.

\*e-mail: anegor@muctr.ru

## НЕКОВАЛЕНТНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В КОНФОРМЕРАХ НЕЙТРАЛЬНОЙ МОЛЕКУЛЫ СЕРИНА ПО ДАННЫМ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОГО РАСЧЕТА

Совместное применение взаимодополняющих квантово-химических методов квантово-топологического анализа электронной плотности, анализа приведенного градиента электронной плотности, метода взаимодействующих атомов и внутреннего электронного давления позволило установить характеристики нековалентных внутримолекулярных взаимодействий в конформерах нейтральной молекулы серина.

**Ключевые слова:** серин; внутримолекулярные нековалентные взаимодействия; метод функционала плотности; квантово-топологический анализ; приведенный градиент электронной плотности; метод взаимодействующих атомов.

Изучение внутримолекулярных нековалентных взаимодействий в конформерах неионизированных аминокислот, являющихся строительными элементами пептидных цепей, имеет важное значение для понимания процессов образования пространственной структуры белка. Экспериментальное определение конформеров аминокислот затруднено в силу их большой конформационной лабильности. Наличие трех доноров протона и четырех акцепторных групп в молекуле серина предполагает широкий диапазон внутримолекулярных взаимодействий и, следовательно, большое количество стабильных конформаций этой молекулы, небольшие размеры которой позволяют проводить квантово-химические расчеты высокого уровня без больших затрат вычислительных ресурсов.

В молекуле серина имеется пять внутренних осей, вращение вокруг которых приводит к формированию различных конформаций. Анализ построенной нами поверхности потенциальной энергии неионизированной молекулы серина, рассчитанной в зависимости от конформационного состояния основной цепи выявил шесть локальных минимумов. Для каждого из них получены конформеры, отличающиеся конформационным состоянием и ориентацией боковой цепи. Всего получен 51 конформер, структуры которых полностью оптимизированы методом Кона-Шэма в приближении V3LYP/6-311++G\*\* (программа Gamess (US) PC/2003), и определена их относительная устойчивость. Анализ колебательных частот всех структур показал отсутствие мнимых частот колебаний, что свидетельствует о достижении минимума энергии. Используя рассчитанные волновые функции для девяти наиболее устойчивых конформеров (N1-N9, с относительной энергией не более 10 кДж/моль), провели поиск, классификацию и количественное описание нековалентных внутримолекулярных взаимодействий. Для этого совместно использовали методы квантово-топологического анализа электронной плотности (теория QTAIMС) [1], анализа приведенного градиента электронной

плотности (RDG) [2], взаимодействующих атомов (IQA) [3] и внутреннего электронного давления [4]. Расчеты характеристик взаимодействий осуществляли при помощи программ AIM2000, Multiwfn и AIMAll.

QTAIMС-анализ девяти наиболее устойчивых конформеров нейтральной молекулы серина позволил установить картину связевых путей (и критических точек связей, КТС), ассоциируемых с ковалентными связями между атомами и *завершенными* нековалентными взаимодействиями типа O-H...N и O-H...O (рис. 1).

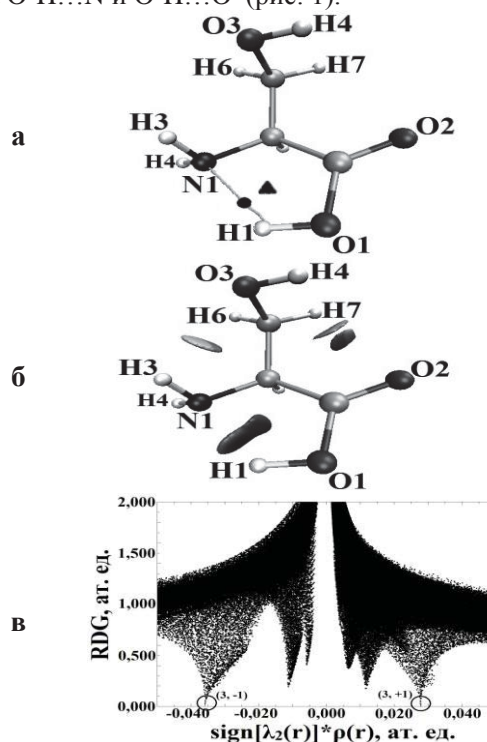


Рис. 1. Наиболее устойчивый конформер N1 нейтральной молекулы серина, а) – показаны атомы и критические точки связей, черная точка соответствует КТ (3, -1), черный треугольник – КТ (3, +1); б) – визуализация областей нековалентных внутримолекулярных взаимодействий с помощью изоповерхности приведенного градиента ЭП  $RDG = 0,6$  ат. ед.; в) – зависимость приведенного градиента ЭП от величины  $sign[\lambda_2(r)] \cdot \rho(r)$ .

Анализ межатомных расстояний в конформерах выявил 8 возможных типов нековалентных взаимодействий, которые можно разбить на следующие группы с учетом типа взаимодействующих фрагментов молекулы: аминогруппа основной цепи – карбокси-группа основной цепи (O1-H1...N1, N1-H2...O1, N1-H2...O2), аминогруппа основной цепи – гидроксигруппа боковой цепи (O3-H4...N1, N1-H2...O3), карбокси-группа основной цепи – боковая цепь (O3-H4...O2, C3-H7...O1, C3-H7...O2).

В рамках квантово-топологической теории в конформерах выявлены три типа водородных связей: O1-H1•N1 (N1, N3, N5 и N7), O3-H4•N1 (N2, N4, N8) и O3-H4•O2 (N3, N6, N9) (• наличие КТС). Например, в конформере N1 это связь O1-H1•N1 (рис.1, а). Анализ RDG в этих системах показал, что между парами атомов, величина расстояния между которыми предполагает существование взаимодействий, идентифицируются области с низкими значениями ЭП и малыми величинами RDG. При этом реализуется два типа результатов, соответствующих наличию или отсутствию связевого пути между атомами. При наличии связевого пути пик RDG острый и касается оси абсцисс, в противном случае пики RDG менее

глубокие (для конформера N1 - смотри рис.1). Последние взаимодействия можно идентифицировать как *латентные (незавершенные)* внутримолекулярные нековалентные взаимодействия. К таковым можно отнести, согласно межатомным расстояниям, взаимодействия N1-H2...O2 (N2, N4), N1-H3...O1 (N6, N9), N1-H2...O3 (N6), N1-H3...O3 (N1, N5, N7) и C3-H7...O1 (N4). Имеются также пары атомов, расстояние между которыми превышает сумму ван-дер-ваальсовых радиусов (для атомов Н...О 2,60 Å): C3-H6...O1 (N2), C3-H6...O2 (N5), C3-H7...O2 (N1), N1-H3...O1 (N6, N9), O3-H4...O2 (N1).

Для всех выявленных взаимодействий методом IQA проведен расчет атомных энергий ( $E_{IQA}$ ) и энергий парных межатомных взаимодействий ( $E_{int}$ ). Отрицательные значения энергий  $E_{int}$  указывают на то, что эти взаимодействия являются аттрактивными (притягивающими) и в анализируемых конформерах играют стабилизирующую роль. Кроме того, наши исследования показали, что для *завершенных* нековалентных взаимодействий значения  $E_{int}$  (им отвечают КТС) более отрицательны, чем для *незавершенных* (таблица 1).

Таблица 1. Значения энергий межатомного взаимодействия  $E_{int}$ , обменно-корреляционный ( $V_{xc}$ ) и классический ( $V_{cl}$ ) вклады (все в кДж/моль), расстояние между атомами  $R(H...Y)$  (Å) и  $\theta$  - угол (X-H...Y) (град.) в конформерах серина.

KTC							KTC							
$V_{cl}$	$V_{xc}$	$E_{int}$	R	$\theta$	$V_{cl}$	$V_{xc}$	$E_{int}$	R	$\theta$	$V_{cl}$	$V_{xc}$	$E_{int}$	R	$\theta$
<b>O1-H1...N1</b>							<b>N1-H3...O3</b>							
N1	Есть	-441,9	-54,6	-496,6	1,916	124,9	N1	Нет	-214,8	-12,0	-226,8	2,487	106,4	
N3	Есть	-436,2	-51,9	-488,1	1,936	124,1	N5	Нет	-229,4	-15,8	-245,2	2,322	108,0	
N5	Есть	-440,2	-55,4	-495,7	1,913	125,4	N7	Нет	-224,3	-14,6	-238,9	2,391	108,6	
N7	Есть	-438,3	-53,4	-491,8	1,929	125,0	<b>N1-H2...O3</b>							
<b>N1-H2...O2</b>							N6	Нет	-212,3	-11,6	-223,9	2,502	102,5	
N2	Нет	-233,0	-11,8	-244,8	2,467	100,5	<b>O3-H4...O2</b>							
N4	Нет	-267,2	-21,4	-288,6	2,233	108,2	N1	Нет	-317,4	-3,5	-321,0	2,831	110,2	
<b>N1-H2...O1</b>							N3	Есть	-429,5	-31,9	-461,4	2,049	134,5	
N8	Нет	-213,4	-10,4	-223,8	2,410	100,2	N6	Есть	-397,9	-21,1	-419,0	2,194	126,5	
<b>N1-H3...O1</b>							N9	Есть	-392,5	-19,1	-411,7	2,220	124,6	
N6	Нет	-188,9	-5,0	-193,9	2,691	97,1	<b>C3-H6...O1</b>							
N9	Нет	-194,6	-4,7	-199,2	2,670	93,5	N2	Нет	-17,5	-7,1	-24,6	2,751	92,9	
<b>O3-H4...N1</b>							<b>C3-H6...O2</b>							
N2	Есть	-352,3	-25,2	-377,5	2,245	114,0	N5	Нет	-23,5	-7,5	-31,0	2,789	92,6	
N4	Есть	-350,3	-23,2	-373,5	2,280	112,9	<b>C3-H7...O2</b>							
N8	Есть	-350,5	-24,5	-375,0	2,252	114,0	N1	Нет	-26,1	-11,6	-37,7	2,619	91,5	

Энергии *завершенных* взаимодействий O1-H1...N1, O3-H4...N1 и O3-H4...O2, оцененные из соотношения  $E_{\Sigma} = 0.5 v_b$  ( $v_b$  – плотность потенциальной энергии в КТС), составляют для O1-H1...N1 36,6 – 38,7 кДж/моль и понижаются для O3-H4...N1 и O3-H4...O2 (15,2 – 21,7 кДж/моль). Та же тенденция наблюдается и для значений  $E_{int}$  в этих взаимодействиях (таблица 1). Вклад обменной энергии  $V_{xc}$  в энергии парных межатомных взаимодействий  $E_{int}$  здесь составляет от 4,6 до 11,2 %. Для *незавершенных* взаимодействий N1-H2...O2,

N1-H2...O1, N1-H3...O1, N1-H3...O3, N1-H2...O3 значения  $E_{int}$  составляют от -193,9 до -288,6 кДж/моль. Вклад  $V_{xc}$  в  $E_{int}$  здесь несколько снижается и составляет от 2,3 до 7,4 %.

Во взаимодействиях типа O-H...N, O-H...O и N-H...O видна следующая тенденция: чем меньше расстояние между парой взаимодействующих атомов, тем более отрицательно значение  $E_{int}$ . Другая тенденция наблюдается в *незавершенных* взаимодействиях типа C-H...O1 и C-H...O2, которым отвечает наибольший вклад обменной

энергии: от 24,1 до 34,7 %. Сила этих взаимодействий, по-видимому, более зависит от электронного состояния атома акцептора. Из анализа величины  $E_{\text{int}}$  между атомами Н и О в этих взаимодействиях видно, что взаимодействие с  $sp^2$ -гибридизованным атомом О2 может быть более привлекательным, чем с  $sp^3$ -гибридизованным атомом О1 (таблица 1).

Все *завершенные* нековалентные взаимодействия в конформерах нейтральной молекулы серина являются водородными связями разной силы. Метод IQA показывает, что межатомные электростатические взаимодействия вносят заметный вклад в энергию *незавершенных* нековалентных взаимодействий, причем при переходе от фрагмента N-H...O к фрагменту C-H...O этот вклад несколько снижается (таблица 1). Детали *незавершенных* нековалентных взаимодействий позволяет определить анализ  $E_{\text{IQA}}$  атома, для случаев, когда атом участвует и не участвует во взаимодействии. Например, в конформере N1,

*незавершенное* взаимодействие N1-H3...O3 имеет признаки формирующейся водородной связи. Для него  $E_{\text{int}} < 0$ , атом H3 дестабилизируется ( $\Delta E_{\text{IQA}} = 1,6$  кДж/моль), атом O3 стабилизируется ( $\Delta E_{\text{IQA}} = -17,7$  кДж/моль) по сравнению с конформером N3, в котором взаимодействие между атомами H3 и O3 исчезает вследствие поворота боковой цепи. Возможное взаимодействие C3-H7...O2 в этом конформере нельзя рассматривать как потенциальную H-связь: величина  $E_{\text{int}}$  гораздо менее отрицательна, а стабилизации атомов H7 и O2 при образовании этого взаимодействия (по сравнению с конформером N3) не происходит:  $\Delta E_{\text{IQA}}(\text{H7}) = 9,0$  кДж/моль и  $\Delta E_{\text{IQA}}(\text{O2}) = 14,4$  кДж/моль.

Мы также рассмотрели картину внутреннего электронного давления в конформерах серина, которая полностью поддержала сделанные выше выводы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных исследований (грант 16-03-00057а).

**Коротенко Василий Николаевич**, студент 4 курса факультета естественных наук РХТУ им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва.

**Егорова Анна Николаевна**, к.х.н., доцент кафедры квантовой химии РХТУ им. Д. И. Менделеева, Россия, Москва

**Цирельсон Владимир Григорьевич**, д.ф.-м.н., зав. кафедрой квантовой химии РХТУ им. Д. И. Менделеева, Россия, Москва

### Литература

1. Бейдер Р. Атомы в молекулах. Квантовая теория. — М.: Мир, 2001. — 532 с.
2. Johnson E.R., Keinan S., Mori-Sanchez P. et al. Revealing Noncovalent Interactions // J. Amer. Chem. Soc. — 2010. — V. 132. — № 18. — P. 6498–6506.
3. Martin Pendas A., Blanco M.A., Francisco E. Two-electron integrations in the quantum theory of atoms in molecules // J. Chem. Phys. — 2004. — V. 120. — № 10. — P. 4581-4592.
4. Tsirelson V.G., Stash A.I., Tokatly I.V. Bonding in molecular crystals from the local electronic pressure viewpoint / V. G. Tsirelson, // Molecular Physics. — 2016. — V. 114. — № 7-8. — P. 1260-1269.

*Vasily Nikolaevich Korotenko, Anna Nikolaevna Egorova\*, Vladimir Grigorievich Tsirelson*

D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia.

\* e-mail: [anegor@muctr.ru](mailto:anegor@muctr.ru)

## NONCOVALENT INTERACTIONS IN NEUTRAL SERINE CONFORMERS BY QUANTUM CHEMICAL METHODS

### Abstract

The intramolecular non-covalent interactions in the serine conformers are studied and clarified by using a combination of the Quantum Theory of Atoms in Molecules, the Non-covalent Interaction Analysis and the Interacting Quantum Atoms methods. The specific bonding features of these interactions are established for this molecule.

**Key words:** quantum chemical calculations; density functional theory; quantum theory of atoms in molecules; reduced gradient density; interacting quantum atoms.