

# К ТЕОРИИ ФРАГМЕНТАЦИИ БИОМОЛЕКУЛ: ФРАГМЕНТАЦИЯ ДИПЕПТИДА АЛАНИНА ВДОЛЬ ПОЛИПЕПТИДНОЙ ЦЕПИ

*И. А. Соловьев<sup>a,b\*</sup>, А. В. Якубович<sup>a,b</sup>, А. В. Соловьев<sup>a,b</sup>, В. Грайнер<sup>b</sup>*

<sup>a</sup> Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе Российской академии наук  
194021, Санкт-Петербург, Россия

<sup>b</sup> Frankfurt Institute for Advanced Studies, Johann Wolfgang Goethe University  
60438, Frankfurt am Main, Germany

Поступила в редакцию 16 января 2006 г.

Впервые проведено исследование потенциала взаимодействия между аминокислотами в дипептиде аланина с учетом точной геометрии молекулы. Расчет выполнен из первых принципов в рамках теории функционала плотности с учетом всех электронов в системе. Кроме взаимодействия аланинов рассмотрен процесс фрагментации дипептида вдоль полипептидной цепи. Исследована зависимость энергии системы от расстояния между фрагментами для всех возможных каналов фрагментации дипептида. Анализ энергетических барьеров позволил оценить характерные времена фрагментации, а также установить степень применимости классической электродинамики для описания энергии системы.

PACS: 31.15.Ar, 82.20.Kh, 87.15.He, 82.37.Np

## 1. ВВЕДЕНИЕ

В настоящей работе предложен общий подход к исследованию стабильности сложных молекулярных соединений, таких как полипептидные цепочки, белки, полимеры, ДНК, РНК. Упомянутые молекулы имеют выраженную структуру цепи, поэтому исследование их механической стабильности относительно ее разрыва является весьма важной задачей, расположенной на стыке физики, химии и молекулярной биологии.

Исследованием свойств биологических макромолекул занимается большое количество физических лабораторий. В последние годы были созданы пучки и накопители упомянутых объектов, что позволяет исследовать их свойства в газовой фазе сугубо физическими методами. 32 крупных европейских лаборатории проводят совместные исследования свойств биологических молекул в рамках программы «Radiation Damage in Biomolecular Systems» [1]. В том числе активно изучаются процессы фрагментации биомолекул [1–6] при их нагреве и ионизации.

Теоретическому исследованию подобных процессов посвящена настоящая работа. В качестве иллюстрации предлагаемого теоретического подхода рассмотрен пример: фрагментация дипептида аланина вдоль полипептидной цепи. Подобные исследования проводились экспериментально для различных биомолекул, включающих в себя не только полипептидные цепочки, но и пары оснований (урацил, гуанидин, аденин, тимин) [3–6]. Теоретический метод, использованный в настоящей работе, является весьма универсальным и может быть использован для большого числа молекул, однако его эффективность ограничивается возможностями компьютеров, на которых проводятся вычисления.

С теоретической точки зрения исследования свойств небольших полипептидов представляют заметный интерес, поскольку эти системы можно рассчитывать из первых принципов с высокой точностью. Полученная информация может быть использована для построения теоретических моделей более сложных белковых соединений.

Экспериментальное исследование свойств полипептидов в газообразном состоянии стало возможным с помощью масс-спектроскопии MALDI (matrix-assisted laser desorption ionization) [7–11] и с по-

\*E-mail: solovyov@fias.uni-frankfurt.de,  
ilia@th.physik.uni-frankfurt.de

мощью масс-спектроскопии ESI (electrospray ionization) [2, 12], которая позволяет получить широкий спектр биологических молекул, а также их фрагментов.

Одним из самых простых полипептидов является дипептид аланина, который представляет собой две аминокислоты аланина, соединенные вместе. Теоретическому исследованию дипептида аланина за последнее десятилетие было уделено значительное внимание [13–29]. В этих работах были рассчитаны поверхности потенциальной энергии дипептида в зависимости от углов кручения молекулы, исследованы различные конформационные свойства, определены устойчивые состояния молекулы, рассчитаны их энергии. Расчеты проводились в рамках теории Хартри–Фока, теории возмущений и теории функционала плотности. В работе [26] обсуждалась динамика дипептида аланина, рассчитанная в рамках теории функционала плотности. В этой работе был исследован переход дипептида из одной устойчивой конформации в другую и вычислено характерное время этого перехода. В работе [22] с использованием методов Монте-Карло было рассчитано характерное время перехода дипептида аланина из одной конформации в другую в водном окружении.

В ряде работ обсуждались парные потенциалы взаимодействия между аминокислотами. В работе [28] был рассмотрен эффективный парный потенциал взаимодействия между аминокислотами в белке на примере взаимодействия аланинов. В этой работе был определен эмпирический потенциал парного взаимодействия двух аланинов на основе экспериментальных данных, взятых из базы данных для белков [30]. При этом аланины в белке рассматривались как материальные точки. В работе [31] аналогичным образом были рассчитаны потенциалы взаимодействия между парами аминокислот валин–валин, валин–лейцин, тирозин–валин, фенилаланин–валин, глутамин–глутамин и глутамин–пролин. В работах [32, 33] для моделирования структуры белков применялись ступенчатые парные потенциалы с единственным параметром — глубиной потенциала. В работе [34] были рассмотрены парные потенциалы взаимодействия между аминокислотами в белке. В этой работе был использован эмпирический подход, основанный на экспериментальных данных и имеющий статистический характер.

Эмпирические потенциалы, используемые в упомянутых выше работах слишком примитивны для детального описания структуры белков, поскольку они не учитывают важных особенностей взаимодей-

ствующих аминокислот (например, таких как влияние боковых радикалов на энергию взаимодействия аминокислот, образование водородных связей, мультипольные взаимодействия между соседними аминокислотами). В настоящей работе точный вид потенциала взаимодействия аминокислот получен с помощью методов расчета из первых принципов. На основе теории функционала плотности, рассчитан потенциал взаимодействия между двумя аланинами в дипептиде с учетом точной геометрии молекулы и всех электронов в системе.

Кроме взаимодействия аланинов, рассмотрен процесс фрагментации дипептида вдоль полипептидной цепи. Исследована зависимость энергии системы от расстояния между фрагментами для всех возможных каналов фрагментации. Анализ энергетических барьеров позволил оценить характерные времена фрагментации, а также установить степень применимости классической электродинамики для описания энергии системы. Некоторые предварительные результаты данной работы были опубликованы на сервере препринтов [35, 36].

Работа построена следующим образом. В разд. 2 приведено краткое описание используемых теоретических методов, разд. 3 содержит результаты выполненных расчетов и их детальное обсуждение, в разд. 4 сформулировано заключение. В работе использована атомная система единиц,  $\hbar=m=|e|=1$ , если не указаны другие единицы.

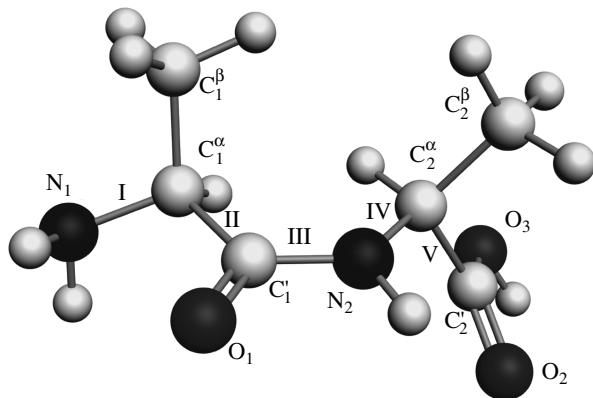
## 2. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

В данной работе исследован процесс фрагментации дипептида аланина на основе теории функционала плотности (ТФП). Для исследования процесса фрагментации было использовано приближение Борна–Оппенгеймера, в рамках которого можно разделить движение электронной и ионной подсистем.

Теория функционала плотности является распространенным средством для расчета квантовых многоэлектронных систем, в которых многоэлектронные корреляции играют существенную роль. Формализм ТФП хорошо известен и изложен во множестве учебников [37, 38]. Поэтому в настоящей работе приведены лишь основные уравнения и изложены основные идеи этого метода.

Основное уравнение ТФП, уравнение Кона–Шама, имеет следующий вид [37, 38]:

$$\left( \frac{\hat{p}^2}{2} + U_{ions} + V_H + V_{xc} \right) \psi_i = \varepsilon_i \psi_i, \quad (1)$$



**Рис. 1.** Дипептид аланина. Римскими цифрами помечены связи вдоль полипептидной цепи. Атомы пронумерованы в соответствии с общепринятыми обозначениями [44]

где первое слагаемое описывает кинетическую энергию  $i$ -го электрона с волновой функцией  $\psi_i$  и энергией  $\varepsilon_i$ .  $U_{ions}$  описывает притяжение электрона к ионным центрам,  $V_H$  описывает хартриевскую часть межэлектронного взаимодействия [39],  $V_{xc}$  называется локальным обменно-корреляционным потенциалом.

Обменно-корреляционный потенциал определяется как функциональная производная обменно-корреляционного функционала энергии:

$$V_{xc} = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})}. \quad (2)$$

Соотношение (2) является точным. Оно получено в рамках теории Хонберга [40]. Однако установить точный вид функционала  $E_{xc}$ , который был бы применим к различным системам и условиям, оказывается невозможно. Как следствие этого, существует множество различных функционалов (см., например, [37]), применимых к различным случаям.

Приближенные обменно-корреляционные функционалы, которые используются в рамках ТФП, делятся на две части: обменную и корреляционную:

$$E_{xc}[\rho] = E_x(\rho) + E_c(\rho). \quad (3)$$

Обе части являются функционалами электронной плотности и могут быть двух типов: локальные, зависящие только от плотности  $\rho$ , и с градиентными поправками, зависящими от плотности  $\rho$  и ее градиента  $\nabla \rho$ . Существует множество различных обменно-корреляционных функционалов. В настоящей работе использован трехпараметрический обменный

функционал Беке в сочетании с корреляционным функционалом Ли, Янга и Пара, который учитывает градиентные поправки [41–43] (B3LYP).

Для определения энергии фрагментации дипептида был использован следующий алгоритм. В структуре соответствующей устойчивой молекулы все атомы были распределены на две группы, соответствующие разводимым дочерним фрагментам. Далее, расстояние между дочерними фрагментами пошагово увеличивалось, при этом для каждого расстояния проводилась минимизация потенциальной энергии системы по всем оставшимся степеням свободы. По достижении минимума энергии расстояние между фрагментами увеличивалось и процедура повторялась. Расчет прекращался, когда фрагменты оказывались разведенными на расстояние, заметно превышающее их собственные характерные размеры.

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ДИСКУССИЯ

В этом разделе приведены результаты вычислений энергии фрагментации дипептида аланина. Для этой цели была исследована зависимость потенциальной энергии молекулы от расстояния между соседними атомами в полипептидной цепи.

#### 3.1. Геометрия дипептида аланина

Геометрия дипептида аланина показана на рис. 1. Атомы пронумерованы в соответствии с общепринятыми обозначениями [44], начиная с  $\text{NH}_2$  — конца молекулы. Связи вдоль полипептидной цепи пронумерованы римскими цифрами. В дипептиде таких связей пять, каждой из которых соответствует определенный канал фрагментации молекулы. Так, канал фрагментации I соответствует разрыву связи между атомами  $\text{N}_1$  и  $\text{C}_1^\alpha$ , канал фрагментации II соответствует разрыву связи между атомами  $\text{C}_1^\alpha$  и  $\text{C}'_1$ , канал фрагментации III соответствует разрыву связи между атомами  $\text{C}'_1$  и  $\text{N}_2$ , канал фрагментации IV соответствует разрыву связи между атомами  $\text{N}_2$  и  $\text{C}_2^\alpha$ , канал фрагментации V соответствует разрыву связи между атомами  $\text{C}_2^\alpha$  и  $\text{C}'_2$ .

Структура дипептида аланина была рассчитана из первых принципов в рамках ТФП с применением функционала B3LYP, учитывавшего все электроны в системе. Для разложения волновой функции по примитивным гауссианам был использован стандартный базисный набор 6-31G(d) [45].

### 3.2. Фрагментация дипептида аланина вдоль полипептидной цепи

Связь III соответствует связи, соединяющей два аланина в дипептиде, поэтому зависимость потенциальной энергии системы от расстояния между дочерними фрагментами в этом случае соответствует радиальному потенциальному взаимодействия двух аланинов. На рис. 2 представлена зависимость полной энергии дипептида от расстояния между атомами N<sub>2</sub> и C'<sub>1</sub>, что соответствует каналу III фрагментации (см. кривую 1). Эта зависимость была получена из первых принципов в рамках ТФП с помощью алгоритма, изложенного в разд. 2.

При увеличении расстояния между атомами N<sub>2</sub> и C'<sub>1</sub> до 3.61 Å потенциальная энергия системы увеличивается на 4.63 эВ (см. состояние 2 на рис. 3). При дальнейшем увеличении расстояния между дочерними фрагментами в системе происходит перестройка: из-за наличия неспаренного электрона у атома N<sub>2</sub> атом водорода переходит от атома C'<sub>1</sub><sup>α</sup> к атому N<sub>2</sub>. Образовавшийся неспаренный электрон атома C'<sub>1</sub><sup>α</sup> связывается с неспаренным электроном атома C'<sub>1</sub>, образуя при этом двойную связь (см. состояние 3 на рис. 3). В результате перестройки энергия системы понижается на 2.99 эВ.

При расстоянии между фрагментами, равном 5.93 Å, происходит взаимная переориентация фрагментов и образование водородных связей N<sub>1</sub>–H . . . O<sub>2</sub>

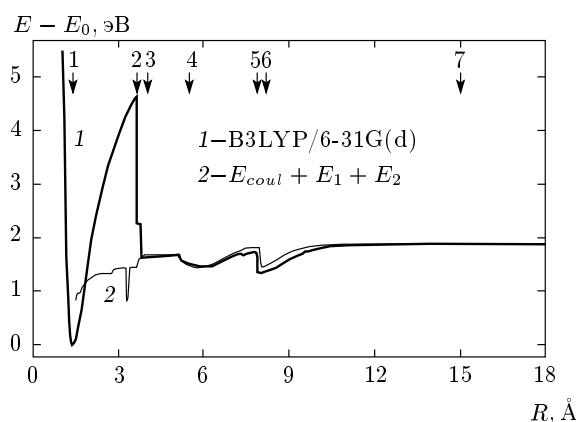


Рис. 2. Зависимости полной энергии дипептида аланина (1), энергии электростатического взаимодействия фрагментов (2) от расстояния между дочерними фрагментами, соответствующие III каналу фрагментации дипептида. Энергии отсчитываются от устойчивого состояния дипептида с энергией  $E_0 = -571.0626$  ат. ед.). Состояния молекулы, соответствующие цифрам, представлены на рис. 3

и O<sub>1</sub> . . . H–O<sub>3</sub>. В результате энергия системы понижается на 0.21 эВ (см. состояние 4 на рис. 3). Состояние 4 соответствует локальному минимуму на поверхности потенциальной энергии дипептида с энергией, на 1.46 эВ большей энергии исходного состояния молекулы. При дальнейшем разделении фрагментов водородные связи N<sub>1</sub>–H . . . O<sub>2</sub> и O<sub>1</sub> . . . H–O<sub>3</sub> рвутся, что приводит к повышению энергии системы на 0.28 эВ (см. состояние 5 на рис. 3).

Следующий локальный минимум на энергетической кривой возникает при расстоянии между фрагментами, равном 7.85 Å (см. состояние 6 на рис. 3). Это состояние стабилизируется водородной связью N<sub>1</sub> . . . H–O<sub>3</sub>. Его энергия на 1.341 эВ превышает энергию исходного состояния молекулы.

Дочерние фрагменты дипептида представляют собой две системы зарядов, индуцируемых ковалентными связями между атомами. Классическое взаимодействие таких систем описывается попарным кулоновским взаимодействием зарядов:

$$U_{coul} = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{|\mathbf{R}_0 + \mathbf{r}_j^B - \mathbf{r}_i^A|}, \quad (4)$$

где  $N_A$  и  $N_B$  — количество атомов соответственно в первом и втором фрагментах (обозначенных как A и B),  $q_i$  и  $q_j$  — заряды атомов в первом и втором фрагментах,  $\mathbf{R}_0$  — вектор, соединяющий центр фрагмента A с центром фрагмента B,  $\mathbf{r}_i^A$  и  $\mathbf{r}_j^B$  — векторы, описывающие положение зарядов соответственно  $i$  и  $j$  относительно центров фрагментов A и B.

Кривая 2 на рис. 2 соответствует зависимости энергии попарного электростатического взаимодействия атомов из различных фрагментов от расстояния. При малых расстояниях между дочерними фрагментами ( $R \approx 3$ –4 Å) определяющую роль в энергии системы играет квантовая природа разываемой связи, и поэтому формула (4) неприменима. Как видно из рис. 2, после разрыва связи формула (4) правильно описывает все локальные минимумы на энергетической кривой, возникающие за счет водородных связей в системе (см. состояния 4 и 6 на рис. 3). Из проведенного сравнения видно, что с точностью около 5 % водородные связи можно моделировать классически, поскольку водородная связь на  $\gtrsim 90\%$  имеет электростатическую природу, а на  $\lesssim 10\%$  — квантовую [46]. Это наблюдение имеет важное значение, поскольку оно показывает, что можно использовать уравнения классической механики и электродинамики для описания водородных связей в более сложных системах, таких как белки.

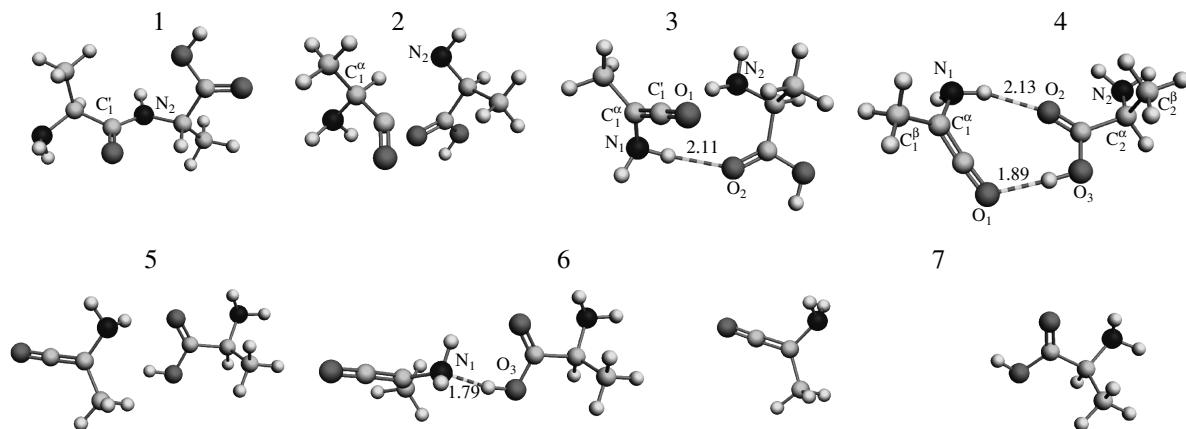


Рис. 3. Состояния дипептида аланина, отмеченные на рис. 2. Длины водородных связей приведены в ангстремах

При описании электростатического взаимодействия двух систем зарядов на основе попарного кулоновского взаимодействия количество вычислительных операций растет пропорционально квадрату числа заряженных частиц в системах. Для многоатомных систем более быстрым оказывается метод, основанный на мультипольном разложении электростатического потенциала (4), так как количество операций в данном случае пропорционально числу зарядов. Точное выражение мультипольного разложения известно для случая больших расстояний между системами зарядов [47–49]. Случай произвольных расстояний обсуждался в работе [49], однако приведенные в этой работе разложения имеют достаточно громоздкий вид и могут быть заметно упрощены при использовании сферических гармоник.

Для построения мультипольного разложения важной величиной является вектор  $\mathbf{R}_0$  (см. (4)), который задает центры мультипольного разложения. При рассмотрении взаимодействия дочерних фрагментов дипептида аланина в качестве центров были выбраны точки, расположенные на расстоянии 2 Å от атомов  $C_1^\alpha$  и  $C_2^\alpha$  на перпендикулярах к плоскостям, задаваемым атомами ( $N_1-C_1^\alpha-C_1^\beta$ ) и ( $N_2-C_2^\alpha-C_2^\beta$ ), проходящих через атомы  $C_1^\alpha$  и  $C_2^\alpha$  (см. состояние 4 на рис. 3). При таком выборе вектора  $\mathbf{R}_0$  для всех векторов  $\mathbf{r}_i^A$  и  $\mathbf{r}_j^B$  выполнено условие  $R_0 > r_i^A + r_j^B$ , где  $r^A$  и  $r^B$  — длины векторов, описывающие положение зарядов соответственно во фрагментах  $A$  и  $B$  относительно центров разложения. Это условие отвечает так называемому случаю больших расстояний между системами.

При выполнении условия  $R_0 > r_i^A + r_j^B$  потенциальную энергию взаимодействия двух фрагментов,

$U_{mult}$ , можно записать в виде следующего разложения:

$$\begin{aligned} U_{mult} = & \sum_{i,j} \sum_{\substack{l_1, l_2 \\ l_1+l_2=L}} \sum_{m_1, m_2} (-1)^{M+l_1} \sqrt{\frac{(4\pi)^3(2L)!}{(2l_1+1)!(2l_2+1)!}} \times \\ & \times \begin{pmatrix} l_1 & l_2 & L \\ m_1 & m_2 & -M \end{pmatrix} q_i q_j \frac{(r_i^A)^{l_1} (r_j^B)^{l_2}}{R_0^{L+1}} \times \\ & \times Y_{l_1 m_1}(\mathbf{r}_i^A) Y_{l_2 m_2}(\mathbf{r}_j^B) Y_{LM}^*(\mathbf{R}_0). \quad (5) \end{aligned}$$

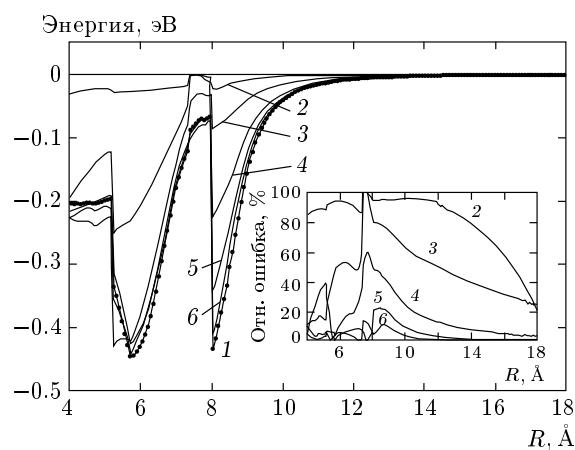
Определяя мультипольные моменты для систем как

$$Q_{LM}^{A,B} = \sum_{\substack{i=1 \\ i \in A, B}}^{N_{A,B}} \sqrt{\frac{4\pi}{2L+1}} q_i (r_i^{A,B})^L Y_{LM}(\mathbf{r}_i^{A,B}), \quad (6)$$

уравнение (5) можно упростить:

$$\begin{aligned} U_{mult} = & \sum_{\substack{l_1, l_2 \\ l_1+l_2=L}} \sum_{m_1, m_2} \frac{(-1)^{M+l_1}}{R_0^{L+1}} \sqrt{\frac{4\pi(2L)!}{(2l_1)!(2l_2)!}} \times \\ & \times \begin{pmatrix} l_1 & l_2 & L \\ m_1 & m_2 & -M \end{pmatrix} Q_{l_1 m_1}^A Q_{l_2 m_2}^B Y_{LM}^*(\mathbf{R}_0). \quad (7) \end{aligned}$$

Суммирование в уравнениях (5) и (7) проводится по  $l_1, l_2 \in [0 \dots L_{max}]$  и  $m_1, m_2 \in [-l_1; l_2 \dots l_1; l_2]$  при выполнении правила треугольника  $M = m_1 + m_2$ .  $L_{max}$  является главным мультипольным числом, которое определяет количество моментов в разложении.



**Рис. 4.** Зависимость энергии электростатического взаимодействия дочерних фрагментов дипептида аланина (кривая 1) от расстояния между ними, соответствующая III каналу фрагментации. Зависимости энергий взаимодействия дочерних фрагментов дипептида аланина, полученные на основе мультипольного разложения с  $L_{max} = 2$  (2), 4 (3), 6 (4), 8 (5), 10 (6). На вставке приведены зависимости относительных ошибок соответствующих мультипольным разложениям с различными значениями  $L_{max}$

Зависимость энергии  $U_{mult}$  от расстояния между дочерними фрагментами, соответствующая членам разложения с  $L_{max} = 2, 4, 6, 8, 10$ , показана на рис. 4. На вставке к рис. 4 показана зависимость относительной ошибки мультипольного разложения, которая определена как

$$\eta = \frac{|U_{mult} - U_{coul}|}{|U_{coul}|} \cdot 100\%, \quad (8)$$

от расстояния между фрагментами при различных значениях главного мультипольного числа.

При небольших расстояниях разложение с  $L_{max} = 2$  совершенно не описывает особенностей потенциала и становится применимым с точностью порядка 20 % только при  $R \gtrsim 18 \text{ \AA}$ . При  $R \sim 8 \text{ \AA}$  относительная ошибка этого разложения становится больше 100 %, что объясняется тем, что энергия системы, полученная на основе мультипольного разложения, оказывается положительной, в то время как на самом деле она отрицательна. Отметим, что при  $R \approx 8 \text{ \AA}$  наблюдается резкое уменьшение точности разложения при всех рассмотренных значениях  $L_{max}$ , что вызвано относительным поворотом фрагментов и их относительным сближением (см. состояние 6 на рис. 3). При  $L_{max} = 6$  относительная ошибка разложения не превышает 20 %,

кроме областей расстояний, соответствующих минимумам потенциальной энергии, в то время как при  $L_{max} = 10$  ошибка разложения не превосходит 10 %, кроме области  $R \approx 7.5\text{--}9 \text{ \AA}$ , где для достижения большей точности необходимо учитывать старшие члены в разложении.

На основе анализа потенциальных барьеров можно сделать оценку характерного времени жизни системы в возбужденном состоянии, в которое она может попасть, преодолев барьер разрыва связи. Для этого необходимо воспользоваться формулой Арренсиуса, которая имеет вид

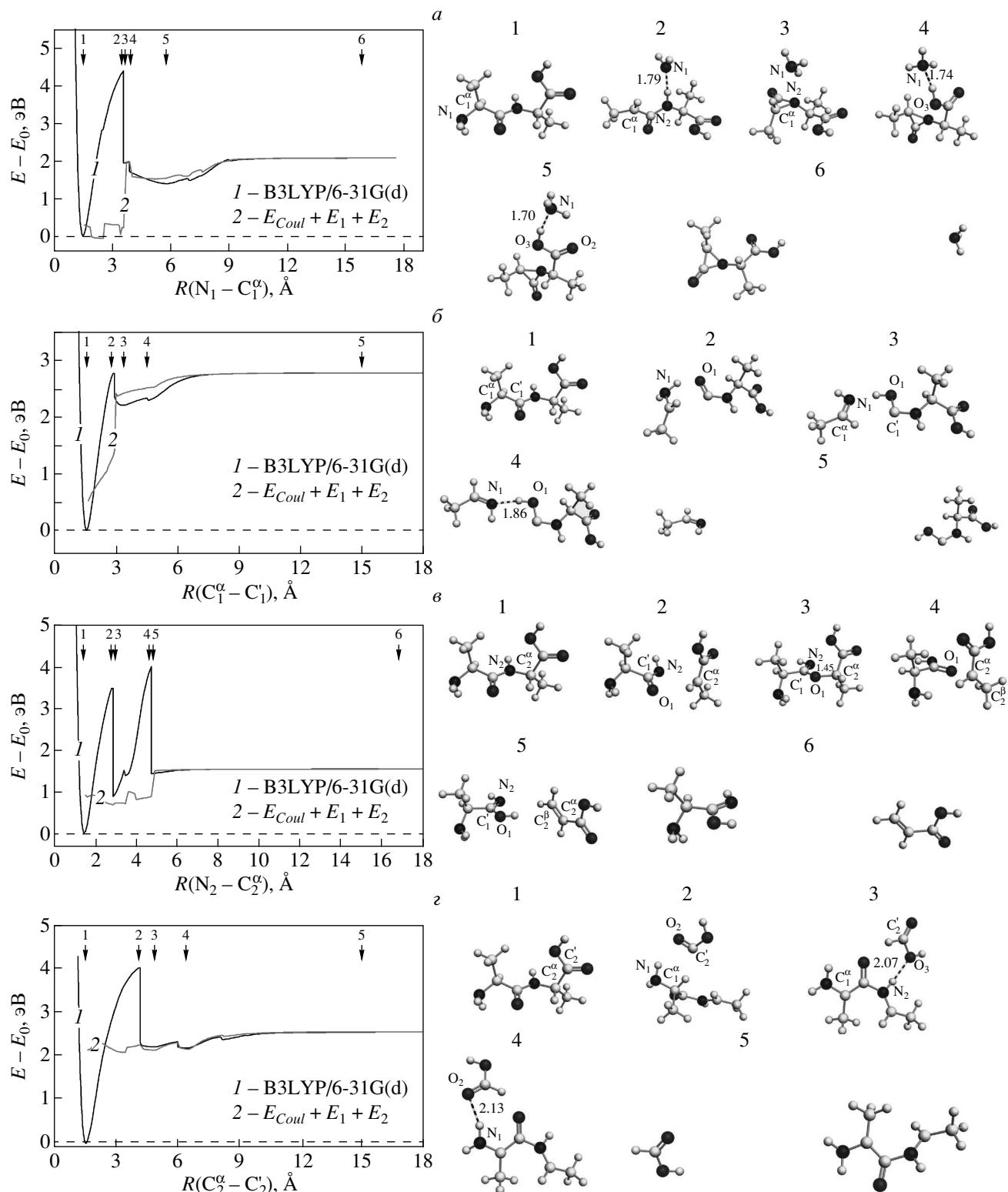
$$\frac{1}{\tau} = \Omega \exp \left( -\frac{\Delta E}{kT} \right), \quad (9)$$

где  $\tau$  — характерное время жизни системы в возбужденном состоянии,  $\Omega$  — предэкспоненциальный коэффициент, определяющий частоту подхода системы к потенциальному барьеру,  $\Delta E$  — высота барьера,  $T$  — температура системы,  $k$  — постоянная Больцмана.

С использованием гармонического приближения вблизи минимума 4 была рассчитана характерная частота колебаний дипептида аланина. Эта частота составила  $52 \text{ см}^{-1}$ . Из рис. 2 следует, что для перехода из состояния 4 в состояние 5 высота барьера составляет  $\Delta E_{4 \rightarrow 5} = 0.277 \text{ эВ}$ . В результате  $\tau_4 \approx 28 \text{ нс}$ .

На рис. 5 представлены зависимости полной энергии дипептида аланина для оставшихся возможных каналов фрагментации системы вдоль полипептидной цепи (кривые 1). Во всех каналах фрагментации можно выделить две основные стадии деления дипептида. На первой стадии происходит разрыв полипептидной цепи, что сопровождается повышением потенциальной энергии системы на 2–5 эВ, после чего происходит перестройка, сопровождающаяся понижением энергии. При этом возможны перестройки двух типов. Перестройки первого типа сопровождаются переходом подвижного атома водорода от одного фрагмента дипептида к другому (см. переходы из состояния 2 в состояние 3 на рис. 3, 5) при неизменном значении изменяемого расстояния между фрагментами. В результате перестройки происходит спаривание непарных электронов и в системе возможно образование новых двойных связей, колец, изменение гибридизации атомов (см. состояния 3 на рис. 3, 5). При таких радикальных перестройках энергия системы понижается на 1–3 эВ.

Перестройки второго типа вызваны взаимной переориентацией дочерних фрагментов с образованием водородных связей. Для перестроек второго рода характерно плавное понижение энергии системы



**Рис. 5.** Зависимости полной энергии дипептида аланина (кривые 1) и энергии электростатического взаимодействия фрагментов (кривые 2) от расстояния между дочерними фрагментами, соответствующие I (a), II (b), IV (c) и V (d) каналам фрагментации дипептида. Энергии отсчитываются от устойчивого состояния дипептида с энергией  $E_0 = -571.0626$  ат. ед.. Состояния дипептида аланина, соответствующие цифрам, представлены рядом с соответствующими энергетическими кривыми. Длины связей приведены в ангстремах

на 0.2–0.6 эВ при увеличении расстояния между дочерними фрагментами и образование устойчивых состояний, стабилизованных водородными связями (см., например, состояния 4 и 6 на рис. 3 и состояния 5, 4 и 3 на рис. 5), соответствующие I, II и V каналам фрагментации.

Кривые 2 на рис. 5 соответствуют зависимостям энергии попарного электростатического взаимодействия атомов из различных фрагментов от расстояния (4). Видно, что во всех случаях формула (4) описывает локальные минимумы, возникающие после разрыва полипептидной цепи, с точностью на уровне 10 %.

Интересно отметить, что в процессе фрагментации по I и V каналам меньший фрагмент дипептида, соответствующий одному из концов молекулы ( $\text{NH}_3$  в случае I канала и  $\text{COOH}_2$  в случае V канала), начинает двигаться вдоль полипептидной цепи, улетая из системы с противоположного конца молекулы. Это явление обусловлено двумя факторами: большой подвижностью краевых фрагментов и кулоновским взаимодействием дочерних фрагментов. Фрагменты  $\text{NH}_3$  и  $\text{COOH}_2$  обладают наибольшей подвижностью по сравнению с другими возможными фрагментами, так как масса этих фрагментов заметно меньше массы системы ( $m_{\text{NH}_3} = 29405$  ат. ед.,  $m_{\text{COOH}_2} = 82705$  ат. ед.,  $m_{\text{Ala-Ala}} = 509100$  ат. ед.). В результате фрагменты  $\text{NH}_3$  и  $\text{COOH}_2$  разворачиваются кулоновским полем оставшейся части дипептида, двигаясь вдоль полипептидной цепи.

Из рис. 2, 5 следует, что наиболее вероятным каналом фрагментации дипептида является II канал, поскольку в этом случае величина энергии разрыва полипептидной цепи наименьшая и составляет 2.75 эВ. Однако этот канал не является самым энергетически выгодным, поскольку энергия разлетевшихся фрагментов не минимальна по сравнению с другими каналами. Минимальная энергия конечного состояния системы (1.53 эВ) достигается в IV канале.

Несмотря на то что II канал наиболее вероятный, при температуре  $T = 300$  К время спонтанной фрагментации будет очень велико:  $\tau \sim 10^{34}$  с, что на 16 порядков превышает время существования Вселенной ( $\tau_{\text{Universe}} \sim 10^{18}$  с). При увеличении температуры системы время спонтанной фрагментации экспоненциально уменьшается. Так, используя формулу (9), получаем, что, для того чтобы время спонтанной фрагментации было равно 1 с, температура системы должна равняться 1060 К.

Кроме спонтанной фрагментации дипептида, возможно реализовать режим вынужденной фрагмен-

тации, передав в систему энергию, например, при помощи лазера или посредством столкновения с электронами или ионами. При этом возможно контролировать канал деления, манипулируя параметрами лазерного импульса [50]. Форма лазерного импульса определяет вероятность перехода системы в возбужденное состояние, ее дальнейшую динамику и фрагментацию [50]. Теоретическое описание подобного процесса представляет собой интересную задачу, которая заслуживает отдельного рассмотрения.

#### 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе рассмотрен процесс фрагментации дипептида аланина вдоль полипептидной цепи. Исследование было проведено на основе теории функционала плотности с учетом точной геометрии молекулы и всех электронов в системе.

В работе показано, что для фрагментации системе необходимо преодолеть потенциальный барьер, величина которого зависит от типа связи в полипептидной цепи. При комнатной температуре система стабильна по всем каналам, однако при повышении температуры возможен режим спонтанной фрагментации. После разрыва полипептидной цепи в дипептиде возможно образование слабо связанных устойчивых состояний, стабилизованных водородными связями.

Было показано, что в процессе фрагментации дипептида аланина определяющую роль играют перестройки, которые могут быть двух типов: радикальные, вызванные переходом атома водорода от одного дочернего фрагмента к другому, и плавные, вызванные взаимной переориентацией фрагментов.

В результате проведенного исследования было показано, что при фрагментации биологических молекул квантовое межэлектронное взаимодействие играет существенную роль лишь при сравнительно небольших расстояниях между продуктами фрагментации. Начиная с расстояния, превышающего характерные длины связей между атомами, роль квантовомеханических взаимодействий между делящимися фрагментами становится минимальной и может быть исключена из детального расчета. На основе сравнения точного квантовомеханического расчета и приближенного расчета, учитывающего лишь кулоновское взаимодействие, было показано, что после разрыва полипептидной цепи энергия системы может быть описана на основе попарного электростатического взаимодействия атомов из различных фрагментов с точностью более 90 %. В работе так-

же было проведено исследование зависимости потенциальной энергии системы от расстояния между фрагментами на основе мультипольного разложения электростатического взаимодействия фрагментов. Была исследована сходимость мультипольного разложения для рассмотренной системы.

Вторым важным и общим результатом исследования является простая методика оценки характерных времен фрагментации сложных молекул, основанная на исследовании поверхности потенциальной энергии этих объектов по отношению к степеням свободы, ответственным за фрагментацию. Отметим, что проблема фрагментации биомолекул является качественно близкой и физически схожей с проблемой деления атомных ядер и металлических кластеров [38].

Результаты данной работы могут служить основой для изучения более сложных систем. Например электростатическую модель можно применить в определенных пределах для моделирования вторичной структуры полипептидных цепей и белков, что требует значительно меньших затрат компьютерного времени и мощности, чем расчет из первых принципов.

Авторы выражают благодарность INTAS (грант № 03-51-6170) и Европейской коллаборации NoE EXCELL за поддержку данной работы, а также Frankfurt Center for Scientific Computing за предоставленную возможность проведения сложных компьютерных вычислений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Radiation Damage in Biomolecular Systems, COST Action P9, URL: <http://www.isa.au.dk/networks/cost/home.html>.
2. S. Brøndsted Nielsen, J. U. Andersen, P. Hvelplund, B. Liu, and S. Tomita, *J. Phys. B: Atom. Mol. Opt. Phys.* **37**, R25 (2004).
3. T. Schlathölter, R. Hoekstra, and R. Morgenstern, *Int. J. Mass Spectr.* **233**, 173 (2004).
4. T. Schlathölter, F. Alvarado, and R. Hoekstra, *Nucl. Instr. Meth. B* **233**, 62 (2005).
5. J. de Vries, R. Hoekstra, R. Morgenstern, and T. Schlathölter, *Europ. Phys. J. D* **24**, 161 (2003).
6. E. Samoylova, H. Lippert, S. Ullrich, I. V. Hertel, W. Radloff, and T. Schultz, *J. Amer. Chem. Soc.* **127**, 1782 (2005).
7. M. Karas and F. Hillenkamp, *Anal. Chem.* **60**, 2299 (1988).
8. F. Hillenkamp and M. Karas, *Int. J. Mass Spectr.* **200**, 71 (2000).
9. M. Karas, U. Bahr, I. Fournier, M. Gluckmann, and A. Pfenninger, *Int. J. Mass Spectr.* **226**, 239 (2003).
10. M. Wind and W. Lehmann, *J. Anal. Atom. Spectrom.* **19**, 20 (2004).
11. K. Tanaka, Y. Ido, S. Akita, Y. Yoshida, and T. Yoshida, in *Proc. 2<sup>nd</sup> Japan-China Joint Symp. Mass Spectrometry*, ed. by H. Matsuda and L. Xiao-tian, Osaka, Japan (1987), p. 185.
12. J. B. Fenn, M. Mann, C. K. Meng, S. F. Wong, and C. M. Whitehouse, *Science* **246**, 64 (1989).
13. A. Percel, Ö. Farkas, I. Jákli, I. Topol, and I. Csizmadia, *J. Comp. Chem.* **24**, 1026 (2003).
14. I. Húdaky, P. Húdaky, and A. Percel, *J. Comp. Chem.* **25**, 1522 (2004).
15. R. Improta and V. Barone, *J. Comp. Chem.* **25**, 1333 (2004).
16. Z. Wang and Y. Duan, *J. Comp. Chem.* **25**, 1699 (2004).
17. J. Apostolakis, P. Ferrara, and A. Caflisch, *J. Chem. Phys.* **110**, 2099 (1999).
18. P. G. Bolhuis, C. Dellago, and D. Chandler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 5877 (2000).
19. P. E. Smith, *J. Chem. Phys.* **111**, 5568 (1999).
20. M. Pellegrini, N. Grønbech-Jensen, and S. Doniach, *J. Chem. Phys.* **104**, 8639 (1996).
21. R. Vargas, J. Garza, B. P. Hay, and D. Dixon, *J. Phys. Chem. A* **106**, 3213 (2002).
22. X. Wu and S. Sung, *Proteins: Struct. Funct. Genetics* **34**, 295 (1999).
23. R. Kashner and D. Hohl, *J. Phys. Chem. A* **102**, 5111 (1998).
24. T. Head-Gordon, M. Head-Gordon, M. J. Frisch, C. L. Brooks III, and J. A. Pople, *J. Amer. Chem. Soc.* **113**, 5989 (1991).
25. I. R. Gould, W. D. Cornell, and I. H. Hillier, *J. Amer. Chem. Soc.* **116**, 9250 (1994).
26. D. Wei, H. Guo, and D. R. Salahub, *Phys. Rev. E* **64**, 011907 (2001).

- 27.** O. Bludský, J. Chocholoušová, J. Vacek, F. Huisken, and P. Hobza, *J. Chem. Phys.* **113**, 4629 (2000).
- 28.** P. Pliego-Pastrana and M. D. Carbajal-Tinoco, *Phys. Rev. E* **68**, 011903 (2003).
- 29.** H. Torii and M. Tasumi, *J. Raman Spectr.* **29**, 81 (1998).
- 30.** H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng et al., The Protein Data Bank, *Nucleic Acids Res.* **28**, 235 (2000); URL: <http://www.rcsb.org/pdb/>
- 31.** D. Tobi and R. Elber, *Proteins: Struct. Funct. Genetics* **41**, 40 (2000).
- 32.** R. A. Broglia and G. Tiana, in *Proc. Int. School Phys. «Enrico Fermi» Course CXLV*, ed. by R. A. Broglia, E. I. Shakhnovich, and G. Tiana, IOP Press, Amsterdam (2001).
- 33.** R. I. Dima, G. Settanni, C. Micheletti, J. R. Banavar, and A. Martin, *J. Chem. Phys.* **112**, 9151 (2000).
- 34.** J. Skolnick, L. Jaroszewski, A. Kolinski, and A. Godzik, *Protein Sci.* **6**, 676 (1997).
- 35.** A. V. Yakubovitch, I. A. Solov'yov, A. V. Solov'yov, and W. Greiner, E-print archives, physics/0406093.
- 36.** A. V. Yakubovitch, I. A. Solov'yov, A. V. Solov'yov, and W. Greiner, E-print archives, physics/0406094.
- 37.** *Atomic Clusters and Nanoparticles*, NATO Advanced Study Inst., les Houches Session LXXIII, 2000, ed. by C. Guet, P. Hobza, F. Spiegelman, and F. David, EDP Sciences and Springer Verlag, Berlin (2001).
- 38.** *Latest Advances in Atomic Cluster Collisions Fission, Fusion, Electron, Ion and Photon Impact*, ed. by A. V. Solov'yov and J.-P. Connerade, World Scientific Press (2004).
- 39.** L. Lindgren and J. Morrison, *Atomic Many-Body Theory*, Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin (1986).
- 40.** P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev.* **136**, B864 (1964).
- 41.** A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **38**, 3098 (1988).
- 42.** C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **37**, 785 (1988).
- 43.** R. G. Parr and W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford Univ. Press, Oxford, New York (1989).
- 44.** А. В. Финкельштейн, О. Б. Птицын, *Физика белка*, Изд-во МГУ, Москва (2002).
- 45.** J. B. Foresman and A. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, Gaussian Inc, Pittsburgh, PA (1996).
- 46.** E. D. Isaacs, A. Shukla, P. M. Platzman, D. R. Hammann, B. Barbiellini, and C. A. Tulk, *J. Phys. Chem. Sol.* **61**, 403 (2000).
- 47.** G. P. Gupta and K. C. Mathur, *Phys. Rev. A* **23**, 2347 (1981).
- 48.** C. G. Joslin and C. G. Gray, *J. Phys. A: Math. Gen.* **17**, 1313 (1984).
- 49.** R. J. Buehler and J. O. Hirschfelder, *Phys. Rev.* **83**, 628 (1951); **85**, 149 (1952).
- 50.** M. Boyle, T. Laarmann, I. Shchatsin, C. P. Schulz, and I. V. Hertel, *J. Chem. Phys.* **122**, 181103 (2005).