

=====МАТЕРИАЛЫ III МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ=====
=====«МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И БИОИНФОРМАТИКА»=====

УДК 577.1, 577.3, 54.03

Новые поляризуемые атомные силовые поля для расчета невалентных взаимодействий в явно и неявно заданном водном окружении

Финкельштейн А.В.*, Переяславец Л.Б.**

Институт белка Российской Академии Наук, Пущино, Московская обл., 142290, Россия

Аннотация. Разработана новая функциональная форма для силового поля невалентных взаимодействий, учитывающая, наряду с традиционными членами, наведенную молекулярными парциальными зарядами поляризацию и всех атомов взаимодействующих молекул, и окружающего их растворителя. В рамках этой единой функциональной формы силового поля оптимизированы параметры всех невалентных взаимодействий атомов и при явном (в силовом поле PFFsub1), и при неявном (в силовом поле PFFsol) учете водного окружения. С оптимизированными параметрами обоих разработанных полей, коэффициент корреляции между рассчитанной и экспериментально определенной силы когезии молекул в кристаллах составил 93 – 95% и в вакуумном, и в неявно заданном водном окружении.

Ключевые слова: невалентные атом-атомные взаимодействия, поляризация, парциальные заряды, неявный учет водного окружения, молекулярные кристаллы, сублимация, растворимость.

ВВЕДЕНИЕ

Компьютерное моделирование поведения макромолекул – например, белков – требует очень высокой точности применяемых при этом потенциалов взаимодействий. Так, достигнутый недавно прогресс в моделировании динамики белков [1] стал возможным только после очередного уточнения потенциалов ковалентных сил [2].

При этом корректное вычисление взаимодействия макромолекул в растворе требует учета окружающей их воды. Применяя для этого стандартные потенциалы [3–10], приходится в явном виде учитывать энергию и взаимодействия макромолекул с тысячами окружающих их молекул воды, и взаимодействий в воде, что в сотни раз замедляет вычисления, – например, вычисления констант связывания белков с лигандами. Более того, учет гидрофобных взаимодействий требует расчета энтропии воды – то есть просмотра тысяч конфигураций молекул воды при заданном расположении макромолекул [11–13], что также сильно замедляет расчет.

Чтобы ускорить вычисления, окружающей белок водой порой пренебрегают вовсе, но это годится только для внутренних, не соприкасающихся с водой частей белка. Более корректный путь – обогатить стандартные («вакуумные») потенциалы невалентных взаимодействий [3–10] «неявным» учетом окружающей белок воды (например, введя зависящую от нее диэлектрическую проницаемость). Возможность и полезность такого подхода проанализирована в обзорах [14–16].

* afinkel@vega.protres.ru

** pereyaslavets.l@gmail.com

«Неполярную» часть взаимодействий белка с водой обычно описывают через доступную воде поверхность атомов белка [12, 17–19]. При этом оценка взаимодействия белка с лигандом (если только она не производится довольно медленным методом «термодинамического интегрирования» [11, 13], т.е. интегрирования изменения свободной энергии при малых изменениях конфигурации молекул) требует расчета разности двух больших величин: 1) свободной энергии комплекса белок-лиганд в воде и 2) суммы свободных энергий белка в воде и лиганда в воде. Существующими методами данные величины определяются приблизительно, что, при вычислении небольшой (обычно) их разности, дает большую погрешность.

Для оценки «полярных» взаимодействий, т.е. взаимодействий зарядов в диэлектрически-неоднородной среде, часто используют либо довольно медленно получаемое решение уравнений Пуассона–Больцмана [20–23], либо много более быстрый, но существенно менее точный «обобщенный метод Борна» [12, 24–25].

Целью данной работы является (1) уточнение оценки «полярных» взаимодействий путем модификации обобщенного метода Борна, и (2) получение модифицированных, путем неявного учета окружающей воды, «водных» параметров силового поля невалентных взаимодействий, – с тем, чтобы в будущем использовать их при вычислении взаимодействий окруженных водой молекул, не обращаясь к дополнительному расчету их доступных воде поверхностей.

Параметры «водного» силового поля рассчитываются на основе установленных на опыте растворимостей в воде и энтальпий сублимации молекулярных кристаллов с известной пространственной структурой. Данные по сублимации взяты в основном из литературных источников [26, 27], в то время как структуры кристаллов берутся из базы кристаллографических данных «Cambridge Structural Database», CSD [28]; данные по растворимости молекул в воде взяты в основном из [26, 29]. Параметры, относящиеся к ковалентным взаимодействиям, взяты, во избежание дополнительных усложнений, в основном из существующего, достаточно просто и подробно описанного силового поля ENCAD [6].

В результате получены «водные» параметры силового поля PFFSol (Polarized Force Field from Solubility) для оценки взаимодействия молекул, находящихся в водном окружении, а также используемые в основном для тестирования нашей методики «вакуумные» (т.е. не рассматривающие воду в неявном виде) параметры поля PFFSubl (Polarized Force Field from Sublimation), используемые в отсутствие воды).

При этом для обоих силовых полей невалентных взаимодействий, PFFSubl и PFFSol, берется одна и та же функциональная форма, так что PFFSubl и PFFSol различаются только величинами входящих в них параметров, подгоняемых либо под испарение (в PFFSubl), либо под растворимость в воде (в PFFSol) молекулярных кристаллов. Предварительные (не включающие поляризационных эффектов) результаты изложены в нашей недавней статье [30].

СИЛОВОЕ ПОЛЕ И ЕГО ПАРАМЕТРЫ

Суммарное силовое поле, действующее на атомы, складывается из невалентных (U_{noncov}) и ковалентных (U_{cov}) взаимодействий. В данной работе нас интересовала U_{noncov} (так как именно невалентные взаимодействия подвержены, в первую очередь, влиянию окружающей среды), в то время как U_{cov} заимствовали из литературы [6].

1. Силовое поле невалентных взаимодействий

И для «водного», и для «вакуумного» случая поляризуемое силовое поле можно представить в виде

$$U_{\text{noncov}}\{\mathbf{r}\} = \sum_{(i,j)} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right] + \frac{1}{\epsilon} \sum_{(i,j)} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} - \frac{1}{2} \sum_i \sum_k \frac{q_i^2 \alpha_k}{r_{ik}^4} - \sum_{(i,j)} \sum_k \frac{q_i}{r_{ik}^2} \cdot \frac{q_j}{r_{jk}^2} \cdot (\mathbf{n}_{ik} \mathbf{n}_{jk}) \cdot \alpha_k. \quad (1)$$

Здесь (i,j) – все пары атомов, ковалентно не взаимодействующие друг с другом (т.е. разделенные тремя и более валентными связями [6]), а атом k таким же образом отделен и от атома i , и от атома j ; $r_{ij} = |\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i|$, где \mathbf{r}_i – координаты атома i ; $\mathbf{n}_{ij} = (\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i)/r_{ij}$.

Первое слагаемое имеет стандартную для ван-дер-ваальсова взаимодействия Леннард-Джонсову форму (причем A_{ij} , B_{ij} – разные величины для «водной» и «вакуумной» среды). Второе – стандартный электростатический член для среды с диэлектрической проницаемостью ϵ . Третье соответствует взаимодействию отдельных атомных зарядов q_i (считающихся не зависящими от среды) с поляризуемыми каждым зарядом атомами; при этом α_k , эффективная поляризуемость атома k , зависит не только от свойств атома k , но и от среды; так, для сферы с диэлектрической проницаемостью ϵ_k и объемом v_k в среде с диэлектрической проницаемостью ϵ , имеем

$$\alpha_k = (3/8\pi) \cdot v_k (\epsilon_k - \epsilon) / [(\epsilon_k + 2\epsilon) \cdot \epsilon], \quad (2)$$

см. [31, параграф 8], [32, Задача 6.10]. Четвертое слагаемое отвечает взаимодействию разных зарядов с поляризуемыми ими атомами.

Может показаться, что последнее слагаемое зависит от трехчастичных взаимодействий (в то время как остальные – от двухчастичных), и потому оно вычисляется крайне медленно. Однако легко видеть, что это не так:

$$-\frac{1}{2} \sum_i \sum_k \frac{q_i^2 \alpha_k}{r_{ik}^4} - \sum_{(i,j)} \sum_k \frac{q_i}{r_{ik}^2} \cdot \frac{q_j}{r_{jk}^2} \cdot (\mathbf{n}_{ik} \mathbf{n}_{jk}) \cdot \alpha_k = -\frac{1}{2} \sum_k \alpha_k \left[\sum_i^{i \neq k} \frac{q_i}{r_{ik}^2} \cdot \mathbf{n}_{ik} \right]^2 \quad (3)$$

(причем в последней сумме атомы i и k разделены не менее чем тремя ковалентными связями). Рассматриваемая форма является расширением обобщенной формулы Борна [24] на корпускулярную среду.

Заданный уравнением (1) вид U_{noncov} описывает основные, но не все невалентные взаимодействия (так, взаимодействия между поляризованными атомами [33] в нем учитываются лишь в неявном виде, через ϵ , и не учитываются многочастичные ВдВ взаимодействия [34], а также многочастичные члены, которые могут возникнуть при интегрировании по всевозможным конфигурациям растворителя). Однако целесообразно начать исследование силового поля с единой для «вакуумного» и «водного» случаев формы (1), отложив введение прочих членов на будущее, а пока использовать величины A_{ij} , B_{ij} , α_k и ϵ как феноменологические параметры, величина которых вычисляется из опытных данных для «водного» и «вакуумного» полей в отдельности. При этом надо отметить, что U_{noncov} является энергией в строгом смысле слова только для «вакуумного» случая; в «водном» же случае «энергия» U_{noncov} является «обобщенным потенциалом средней силы», включающим в себя свободную энергию рассматриваемого в неявном виде растворителя [14–16].

Величины A_{ij} , B_{ij} зависят от типов атомов i, j и от окружающей среды (особенно B_{ij} : в вакууме все $B_{ij} > 0$ [35, параграф 86], но в другой среде это не обязательно). В то же время, обеспечивающие «твердость» атомов члены $A_{ij} > 0$ и мало зависят от окружения. Величины A_{ij} , B_{ij} можно представить (ср. с работой [6]) в виде произведений членов, относящихся к отдельным атомам:

$$A_{ij} \approx A_i^* A_j^*; B_{ij} \approx B_i^* B_j^*. \quad (4)$$

Чтобы ускорить вычисления с применением молекулярного поля, взаимодействия атомов в формуле (1) обычно «обрезают» на расстоянии $R_c \approx 10 \text{ \AA}$ при помощи функций типа

$$1/r^m \Rightarrow f_m(r, R_c) = \begin{cases} 1/r^m - (m+1)/R_c^m + mr/R_c^{m+1} & (\text{при } r \leq R_c) \\ 0 & (\text{при } r > R_c) \end{cases}, \quad (5)$$

значения (и производные) которых падают до нуля при $r \rightarrow R_c$ [6]. В результате, рассматриваемое нами силовое поле можно представить в виде

$$U_{\text{noncov}} = \sum_{(i,j)} [A_i^* A_j^* f_{12}(r_{ij}, R_c) - B_i^* B_j^* f_6(r_{ij}, R_c)] + \frac{1}{\varepsilon} \sum_{(i,j)} q_i q_j f_1(r_{ij}, R_c) - \frac{1}{2} \sum_k \alpha_k \left[\sum_i^{i \neq k} q_i f_2(r_{ik}, R_c) \cdot \mathbf{n}_{ik} \right]^2. \quad (6)$$

В отличие от других работ по силовым полям, где обрезание потенциалов делают [6] уже после оптимизации параметров поля, заданного формулой (1), мы, для повышения точности поля с «обрезанными» взаимодействиями, будем оптимизировать параметры именно такого, уже «обрезанного» (при $R_c = 10 \text{ \AA}$) поля, заданного формулой (6); см. [30].

Итак, искомые силовые поля (и «водное», и «вакуумное») содержат вычисленные специальными квантово-механическими программами (см. ниже) парциальные заряды q всех атомов, и (для поля каждого типа, т.е. «водного» и «вакуумного») $1+3M$ параметров ε , A_1^*, \dots, A_M^* ; B_1^*, \dots, B_M^* ; $\alpha_1, \dots, \alpha_M$ (где M – число рассматриваемых типов атомов), оптимизируемых на основе соответствующих термодинамических и структурных данных.

2. Типы атомов

Тип атома, определяющий его свойства в различных взаимодействиях, зависит не только от химического сорта этого атома, но и от его ковалентного окружения. Принятая в ENCAD [6] и используемая нами типизация атомов для невалентных взаимодействий приведена в табл. 1 (при этом мы ограничились только атомами, встречающимися в белках), а более детальная типизация атомов для валентных взаимодействий может быть найдена в табл. A1_1 “Дополнения A1” (URL: <http://phys.protres.ru/resources/FFS/A1.doc>).

Таблица 1. Типизация атомов для невалентных взаимодействий по ENCAD [6]

Тип по ENCAD	Описание атома
H	Водород неполярный
D	Водород полярный
O	Кислород в C=O группе и в кольцах
V	Кислород в -ОН и в -О- группах, кроме колец
Q	Кислород в заряженной COO ⁻ группе ^a
W	Кислород в молекуле воды
N	Азот трехвалентный (в т.ч. -N< в ароматических кольцах) и пятивалентный
M	Азот в заряженных -NH ⁺ , -NH ₂ ⁺ , -NH ₃ ⁺ группах ^a
L	Азот N< в ароматических кольцах
C	Углерод в sp ³ гибридизации
A	Углерод в sp ² гибридизации
S	Сера в -S- и -SH группах

^aВ данной работе рассмотрены только незаряженные молекулы; поэтому данный тип атома отсутствует.

3. Парциальные заряды

В качестве парциальных зарядов атомов мы использовали принятые в рассчитанных на основе квантовой механики силовых полях RESP (Restricted Electrostatic Potential)

заряды [10, 36–37], дающие оптимальную картину пространственного распределения электростатического потенциала молекулы.

Квантово-механическая оптимизация конфигурации молекулы и ее электронной плотности проводилась (стартуя с ее кристаллической структуры) с помощью программы PC GAMESS/Firefly QC [38] (которая частично базируется на коде GAMESS (US) [39]) на основе рекомендуемого в работе [10] набора базисных функций HF/6-31G* (см. [38]).

Получив оптимальную электронную конфигурацию молекулы, заряды ее электронных облаков приписывали ядрам ее атомов утилитой *resp* (из пакета Antechamber 1.27 [40]).

4. Энергия ковалентных взаимодействий

U_{cov} для «водного» и «вакуумного» случаев использовали в форме и параметризации, принятой в ENCAD [6]. Если валентных параметров ENCAD не хватало для описания рассматриваемых в данной работе молекул, недостающие параметры добавляли по подобию с имеющимися в ENCAD, с учетом равновесных значений длин связей и углов между ними в кристаллах базы CSD [28] (добавленные параметры можно найти в “Дополнении A1”, <http://phys.protres.ru/resources/FFS/A1.doc>). U_{cov} учитывает зависящую от вовлеченных атомов энергию упругой деформации валентных связей и валентных углов, двугранных углов и (для случая, когда три атома валентно связаны с четвертым, центральным) углов отклонения «краевых» атомов от плоскости, образованной остальными двумя валентными связями.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ РАСЧЕТА ПОТЕНЦИАЛОВ НЕВАЛЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ, И ОПТИМИЗАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ ЭТИХ ПОТЕНЦИАЛОВ

Чтобы рассчитать U_{noncov} по формуле (6), нужно знать (и для «водного» поля PFFSol, и для «вакуумного» PFFSubl) $1+3M$ соответствующих данному полю параметров: ε , A_1^*, \dots, A_M^* ; B_1^*, \dots, B_M^* ; $\alpha_1, \dots, \alpha_M$. Их величины для данного поля оптимизировали так, чтобы наилучшим образом описать (см. [30]) следующие экспериментальные данные:

а) Для обоих полей: наблюдаемые геометрические параметры (вектора **a**, **b**, **c** кристаллических решеток) в разных кристаллах.

б) Для обоих полей: наблюдаемые положения молекул (задаваемые векторами $\{\mathbf{r}\}_{000}$) в ячейках кристаллических решеток разных кристаллов.

в) Для «вакуумного» поля PFFSubl – определенную на опыте энтальпию сублимации ΔH_{subl} молекул кристалла. Через нее и через число внутренних свободных вращений в молекуле (n_{rot}) вычисляется разность потенциальных энергий основных состояний молекул в кристалле и в газе,

$$\Delta U_{crist-vap} = -\Delta H_{subl} - RT(2+n_{rot}/2), \quad (7)$$

которую и нужно сравнивать с величиной, вычисляемой полем PFFSub по координатам атомов кристалла.

г) Для «водного» поля PFFSol – определенную на опыте растворимость молекулярных кристаллов в воде, которая зависит не только от ΔH_{subl} , но и от константы Генри $k_{H,cc} = \lim_{C_{vap} \rightarrow 0} (C_{aq}/C_{vap})$, где C_{aq}/C_{vap} – равновесное соотношение концентраций растворенных в воде и находящихся в паре молекул. В результате [30] определяется разность «потенциальных энергий» основных состояний молекул в кристалле и в воде

$$\Delta U_{crist-aq} \approx -\Delta H_{subl} - RT(2+n_{rot}/2) + RT \ln(k_{H,cc}), \quad (8)$$

которую и нужно сравнивать с величиной, вычисляемой полем PFFSol по координатам атомов кристалла.

При этом как все величины $\Delta U_{\text{cryst-vap}}$, так и все величины $\Delta U_{\text{cryst-aq}}$ приводились к одной и той же температуре, 25⁰С, к которой экстраполировали все экспериментальные данные.

Отбор простых молекул, годных для расчета параметров полей PFFSol и PFFSubl описан в статье [30]. Отобранные молекулы, в частности, не должны быть очень гибкими, чтобы избежать сильных внутримолекулярных невалентных взаимодействий в газе и в растворе, и не должны быть ассоциированными/диссоциированными в растворе и газе.

В результате, для работы отобрано 58 молекул (см. табл. 2 статьи [30], а также “Дополнение А2”, URL: <http://phys.protres.ru/resources/FFS/A2.pdf>).

Оптимизация параметров невалентных взаимодействий была получена в результате минимизации различий (невязок) между экспериментальными и вычисленными (с помощью этих параметров поля) величинами; методика подробно описана в статье [30]. Единственное добавление: в данной работе таким образом оптимизировались не только параметры ϵ , A_1^*, \dots, A_M^* ; B_1^*, \dots, B_M^* , но и $\alpha_1, \dots, \alpha_M$ («затравочные» значения которых брались на основе регрессии данных по поляризуемости простых органических молекул из [26, PP. 10-167 – 10-182]).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Расчет «вакуумных» потенциалов и их тестирование

Расчет и тестирование потенциалов «вакуумного» поля PFFSubl – отправная точка работы. В табл. 2 даны атомные параметры невалентных взаимодействий для поля PFFSol, оптимизированного на полном наборе из 58 используемых молекул при испарении их кристаллов.

Таблица 2. Набор атомных параметров для незаряженных атомов в «вакуумном» поле PFFSubl, соответствующий минимальной суммарной функции невязки

Тип незаряженного атома	«Вакуумная» оптимизация PFFSubl		
	$A_i^* ; \text{Å}^6 \sqrt{\frac{\text{ккал}}{\text{моль}}}$	$B_i^* ; \text{Å}^3 \sqrt{\frac{\text{ккал}}{\text{моль}}}$	$\alpha_i ; \text{Å}^3$
H	116	7.00	0.022
C	1068	23.7	0.032
A	1366	27.7	0.019
D	0.296	0.92	0.026
V	409	19.3	0.011
O	202	15.2	0
N	1306	35.7	0
L	558	18.8	0.627
S	1191	39.1	0.011
W	646	30.9	0
Диэлектрическая проницаемость	$\epsilon = 2.0$		
Средне-квадратичное отклонение	$\Delta U_{\text{cryst-vap}}$	9.1%	
	атомных координат	0.25 Å	
	векторов ячейки	0.18 Å	

Во всех случаях минимизацию энергий кристаллов мы проводили с учетом симметрий кристаллов, в соответствии с опытом, полученным в работе [30].

В табл. 2 даны также среднеквадратичные отклонения результатов расчетов всех 58 молекулярных кристаллов от эксперимента, а на рис. 1 показана корреляция теории с экспериментом. Мы видим, что предсказанные силовым полем PFFSubl величины $\Delta U_{\text{cryst-vap}}$ достаточно хорошо согласуются с экспериментом: коэффициент корреляции достигает 0.95.

Полезно сравнить полученные PFFSubl результаты с результатами работы других современных силовых полей, для которых в литературе можно найти соответствующие данные. Сравнение проводили с полем CFF II [41] (подогнанным под кристаллические структуры) и с полем QMPFF3 [42] (подогнанным под квантово-механические расчеты взаимодействий простых молекул). В табл. 3 приведена относительная точность воспроизведения энергий взаимодействий по пересекающимся (для данной работы и для работ [41, 42], соответственно) множествам кристаллов. Видно, что PFFSubl (так же, как и его описанный в нашей работе [30] «предок» FFSubl) лучше воспроизводит энергии когезии молекул в кристаллах. При этом качество работы поляризуемого поля PFFSubl практически не повышается по сравнению с качеством работы более простого, неполяризуемого поля FFSubl.

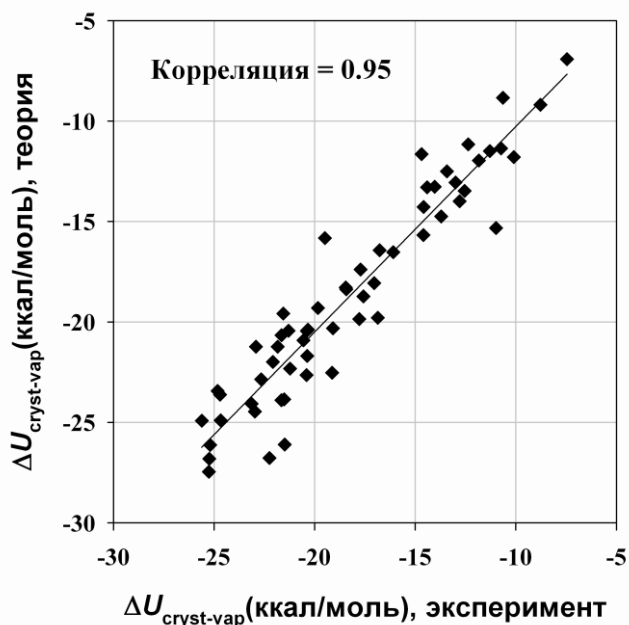


Рис. 1. Корреляция теории с экспериментом для «вакуумного» силового поля PFFSubl при расчетах всех 58 исследованных молекулярных кристаллов.

Таблица 3. Относительная точность воспроизведения энергий взаимодействий на кристаллах, общих для пар силовых полей CFF II – PFFSubl и QMPFF3 – PFFSubl

Силовые поля	количество общих кристаллов в двух силовых полях	Среднеквадратичное отклонение величин ΔU , энергий когезии (%)
CFF II [41] PFFSubl	7	6.7 3.7
QMPFF3 [42] PFFSubl	30	7.5 5.5

2. Расчет «водных» потенциалов и их тестирование

Получение потенциалов поляризуемого «водного» силового поля PFFSol было основной целью данной работы.

В табл. 4 даны атомные параметры невалентных взаимодействий для поля PFFSol, оптимизированного на полном наборе из 58 используемых молекул при растворении их кристаллов в воде. Во всех случаях минимизацию энергий кристаллов мы проводили с учетом симметрий кристаллов, – в соответствии с опытом, полученным в работе [30]. В табл. 4 даны также среднеквадратичные отклонения результатов расчетов всех 58 молекулярных кристаллов от эксперимента, а на рис. 2 показана корреляция теории с экспериментом.

Таблица 4. Набор атомных параметров для незаряженных атомов в «водном» поле PFFSol, соответствующий минимальной суммарной функции невязки

Тип незаряженного атома	«Водная» оптимизация PFFSol		
	$A_i^* ; \text{Å}^6 \sqrt{\frac{\text{ккал}}{\text{МОЛЬ}}}$	$B_i^* ; \text{Å}^3 \sqrt{\frac{\text{ккал}}{\text{МОЛЬ}}}$	$\alpha_i ; \text{Å}^3$
H	109	8.2	-0.006
C	1336	25.1	-0.011
A	1113	23.4	-0.029
D	0.20	0.34	-0.002
V	733	24.4	0
O	152	9.4	-0.015
N	1299	37.5	-0.009
L	481	28.0	-0.381
S	2042	62.2	-0.151
W	384	25.3	-0.010
Диэлектрическая проницаемость	$\epsilon = 32.1$		
Средне-квадратичное отклонение	$\Delta U_{\text{cryst-vap}}$	9.9%	
	атомных координат	0.28 Е	
	векторов ячейки	0.20 Е	

Видно, что предсказанные силовым полем PFFSol величины $\Delta U_{\text{cryst-aq}}$ также хорошо согласуются с экспериментом: коэффициент корреляции достигает 0.93. При этом качество работы поляризуемого поля PFFSol немного повышается по сравнению с качеством работы более простого, неполяризуемого поля FFSol.

Сравнение табл. 2 и 4 показывает, что параметры PFFSol заметно отличаются от параметров PFFSubl, причем основная разница связана: (1) с вполне ожидаемой большой величиной ϵ (и, значит, с ослаблением электростатических взаимодействий) в «водном» поле PFFSol; (2) с уменьшением в нем параметров B^* , отвечающим притяжению полярных водородных атомов D-типа; (3) с переменной знаков величин α (вызванной тем, что в вакуумном окружении заряды притягиваются к электрически-нейтральным молекулам, а в водном – отталкиваются от них (точнее, от образованных ими в воде «дырок») в воду).

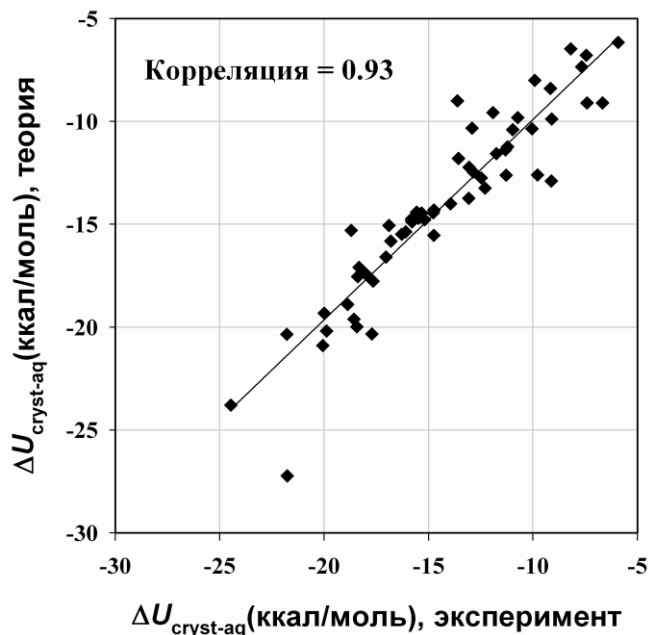


Рис. 2. Корреляция теории с экспериментом для «водного» силового поля PFFSol при расчетах всех 58 исследованных молекулярных кристаллов.

В табл. 2 и 4 обращают на себя внимание очень маленькие абсолютные величины эффективных атомных поляризуемостей α_k : в отдельно взятых молекулах они составляют $\sim 1 \text{ \AA}^3$ (см. [26, PP. 10-167 – 10-182]), а в полях PFFSubl и PFFSol – $\sim 0.02 \text{ \AA}^3$. Разгадка, видимо, кроется в выражении (2), согласно которому: (а) в «вакуумном» случае, при невысоких значениях ε – эффективной диэлектрической проницаемости среды – величина $|\alpha_k| \ll 1$, если $|\varepsilon_k - \varepsilon| \ll 1$ (т.е. если диэлектрическая проницаемость среды – в данном случае кристалла – мало различается от таковой у отдельных атомов); (б) в «водном» случае, т.е. при высоких эффективных значениях ε , величина $0 < -\alpha_k \ll 1$, если $\varepsilon_k \ll \varepsilon$.

Малые абсолютные величины эффективных атомных поляризуемостей α_k объясняют, почему результаты работы поляризуемых и неполяризуемых полей (PFFSubl и FFFSubl, PFFSol и FFFSol) весьма близки между собой.

Как показывает табл. 5, точность воспроизведения экспериментальных энергий когезии для «водного» эмпирического поля PFFSol примерно та же, что и для «вакуумного» эмпирического поля PFFSubl, и для «вакуумного» квантово-механического поля QMPFF. Правда, она чуть ниже, чем у «вакуумного» эмпирического поля CFF II – но последнее в табл. 5 проверялось по меньшему числу кристаллов, и в основном не тех, на которых проверялись PFFSol и PFFSubl (ср. с табл. 3, где, на одних и тех же кристаллах, PFFSubl проявило себя лучше, чем CFF II). Точность же воспроизведения экспериментальных объемов ячеек у PFFSol и PFFSubl одинакова, – и чуть выше, чем у QMPFF3 (для CFF II данные по этому параметру, к сожалению, не приведены в [41]).

Было бы естественно ожидать, что PFFSol, неявно описывающая водное окружение, работает хуже, чем PFFSubl, – но для «поляризуемых» полей этого практически не наблюдается в табл. 5 (в отличие от такового различия в работе «неполяризуемых» полей FFFSol и FFFSubl, заметного в табл. 6 нашей предыдущей работы [30]).

Таблица 5. Точность воспроизведения энергий взаимодействий ΔU и объемов V кристаллических ячеек (в расчете на одну молекулу) силовыми полями CFF II, QMPFF3, PFFSub1 и PFFSol для всех кристаллов, использованных в каждой работе

Силовое поле	Количество использованных кристаллов	Отклонение величин ΔU (%)	Отклонение величин V (%)
«Вакуумное поле» CFF II [41]	34	7.13	нет данных
«Вакуумное поле» QMPFF3 [42]	78	9.13	4.14
Поляризующееся «вакуумное поле» PFFSub1	58	9.14	3.31
Поляризующееся «водное поле» PFFSol	58	9.71	3.35

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой работе получены уточненные, хорошо (на уровне или лучше других современных силовых полей) работающие на молекулярных кристаллах параметры для силовых полей невалентных взаимодействий атомов, окруженных вакуумом, и, что важнее, принципиально новые и при этом достаточно хорошо работающие параметры для полей PFFSol невалентных взаимодействий атомов, окруженных неявно заданной водой. Отметим, что мы оптимизировали не параметры невалентных взаимодействий «вообще», а параметры невалентных взаимодействий при заданных (взяты из поля ENCAD) потенциалах ковалентных взаимодействий. Взяв ковалентные взаимодействия из других силовых полей, мы должны были бы заново (но тем же методом) оптимизировать потенциалы невалентных взаимодействий для них.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарны А.М. Дыхне, А.А. Веденову, Р.В. Полозову, М. Levitt и G. Vriend за очень полезные дискуссии.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 10-04-00162а), программы «Молекулярная и клеточная биология» Президиума Российской академии наук (грант 01200959111), программы поддержки ведущих научных школ (грант НШ-2791.2008.4), Федерального агентства по науке и инновациям (грант 02.740.11.0295) и Медицинского института Ховарда Хьюза (грант 55005607).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shaw D.E., Maragakis P., Lindorff-Larsen K., Piana S., Dror R.O., Eastwood M.P., Bank J.A., Jumper J.M., Salmon J.K., Shah Y., Wriggers W. Atom-level characterization of structural dynamics of proteins. *Science*. 2010. V. 330. P. 341–346.
2. Lindorff-Larsen K., Piana S., Palmo K., Maragakis P., Klepeis J.L., Dror R.O., Shaw D.E. Improved side-chain torsion potentials for the Amber ff99SB protein force field. *Proteins*. 2010. V. 78. P. 1950–1958.
3. Warshel A., Lifson S. Consistent force field calculations. II. Crystal structures, sublimation energies, molecular and lattice vibrations, molecular conformations, and enthalpies of alkanes. *J. Chem. Phys.* 1970. V. 53. P. 582–594.
4. Hagler A.T., Huler E., Lifson S. Energy functions for peptides and proteins. I. Derivation of a consistent force fields including the hydrogen bond from amide crystals. *J. Am. Chem. Soc.* 1974. V. 96. P. 5319–5327.
5. Hagler A.T., Lifson S. Energy functions for peptides and proteins. II. The amide hydrogen bond and calculation of amide crystal properties. *J. Am. Chem. Soc.* 1974. V. 96. P. 5327–5335.

6. Levitt M., Hirshberg M., Sharon R., Daggett V. Potential energy function and parameters for simulations of the molecular dynamics of proteins and nucleic acids in solution. *Comput. Phys. Commun.* 1995. V. 91. P. 215–231.
7. MacKerell A.D., Jr., Bashford D., Bellott M., Dunbrack R.L., Jr., Evanseck J.D., Field M.J., Fischer S., Gao J., Guo H., Ha S., Joseph-McCarthy D., Kuchnir L., Kuczera K., Lau F.T.K., Mattos C., Michnick S., Ngo T., Nguyen D.T., Prodhom B., Reiher W.E., III, Roux B., Schlenkrich M., Smith J.C., Stote R., Straub J., Watanabe M., Wiorkiewicz-Kuczera J., Yin D., Karplus M. All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins. *J. Phys. Chem. B.* 1998. V. 102. P. 3586–3616.
8. Jorgensen W.L., Maxwell D.S., Tirado-Rives J. Development and testing of the opls all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids. *J. Am. Chem. Soc.* 1996. V. 118. P. 11225–11236.
9. Halgren T.A. Merck Molecular Force Field. I. Basis, form, parameterization and performance of MMFF94. *J. Comput. Chem.* 1995. V. 17. P. 490–519.
10. Wang J., Wolf R.M., Caldwell J.W., Kollman P.A., Case D.A. Development and testing of a general Amber force fields. *J. Comput. Chem.* 2004. V. 25. P. 1157–1174.
11. Kollman P.A. Free energy calculations: Applications to chemical and biochemical phenomena. *Chem. Rev.* 1993. V. 93. P. 2395–2417.
12. Onufriev A., Bashford D., Case D. Exploring protein native states and large-scale conformational changes with a modified generalized born model. *Proteins.* 2004. V. 55. P. 383–394.
13. Khoruzhii O.V., Donchev A.G., Galkin N.G., Illarionov A.A., Olevanov M.A., Ozrin V.D., Queen C., Tarasov V.I. Application of a polarizable force field to calculations of relative protein-ligand binding affinities. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. P. 10378–10383.
14. Roux B., Simonson T. Implicit solvent models. *Biophys. Chem.* 1999. V. 78. P. 1–20.
15. Cramer C.J., Truhlar D.G. Implicit solvation models: Equilibria, structure, spectra, and dynamics. *Chem. Rev.* 1999. V. 99. P. 2161–2200.
16. Ponder J.W., Case D.A. Force fields for protein simulations. *Adv. Prot. Chem.* 2003. V. 66. P. 27–85.
17. Chothia C. Hydrophobic bonding and accessible surface area in proteins. *Nature.* 1974. V. 248. P. 338–339.
18. Wesson L., Eisenberg D. Atomic solvation parameters applied to molecular dynamics of proteins in solution. *Prot. Sci.* 1992. V. 1. P. 227–235.
19. Gallicchio E., Zhang L.Y., Levy R.M. The SGB/NP hydration free energy model based on the surface generalized Born solvent reaction field and novel nonpolar hydration free energy estimators. *J. Comput. Chem.* 2002. V. 23. P. 517–529.
20. Simonson T. Electrostatics and dynamics of proteins. *Rep. Prog. Phys.* 2003. V. 66. P. 737–787.
21. Baker N.A. Improving implicit solvent simulations: a Poisson-centric view. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2005. V. 15. P. 137–143.
22. Shi X., Koehl P. The geometry behind numerical solvers of the poisson-boltzmann equation. *Commun. Comput. Phys.* 2008. V. 3. P. 1032–1050.
23. Wang J., Tan C., Tan Y.-H., Lu Q., Luo R. Poisson-Boltzmann solvents in molecular dynamics simulations. *Commun. Comput. Phys.* 2008. V. 3. P. 1010–1031.
24. Still W.C., Tempczyk A., Hawley R.C., Hendrickson T. Semianalytical treatment of solvation for molecular mechanics and dynamics. *J. Am. Chem. Soc.* 1990. V. 112. P. 6127–6129.
25. Ghosh A., Rapp C.S., Friesner R.A. Generalized Born model based on a surface integral formulation. *J. Phys. Chem. B.* 1998. V. 102. P. 10983–10990.

26. Lide D.R. *CRC Handbook of chemistry and physics on CD*. Boca Raton: CRC-press, 2005.
27. Chickos J.S., Acree W.E., Jr. Enthalpies of sublimation of organic and organometallic compounds. 1910-2001. *J. Phys. Chem. Ref. Data*. 2002. V. 31. P. 537–698.
28. Allen F.H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Cryst.* 2002. V. B58. P. 380–388.
29. Sander R. 1999. Compilation of Henry's law constants for inorganic and organic species of potential importance in environmental chemistry (Version 3). URL: <http://www.mpch-mainz.mpg.de/~sander/res/henry.html>
30. Переяславец Л. Б., Финкельштейн А. В. Силовое поле FFSol для расчета взаимодействий молекул в водном окружении. *Мол. биол.* 2010. Т. 44. С. 340–354.
31. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. *Электродинамика сплошных сред*, изд.2. М.: Наука, 1982.
32. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. *Физика белка*, изд. 3. М.: Книжный дом "Университет", 2005.
33. Halgren T.A., Damm W. Polarizable force fields. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2001. V. 11. P. 236–242.
34. Finkelstein A.V. Average and extreme multi-atom Van der Waals interactions: Strong coupling of multi-atom Van der Waals interactions with covalent bonding. *Chem. Central J.* 2007. V. 1. P. 21.
35. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. *Квантовая механика, часть I*. М.-Л.: ОГИЗ, 1948.
36. Bayly C.I., Cieplak P., Cornell W., Kollman P.A. A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: the RESP model. *J. Phys. Chem.* 1993. V. 97. P. 10269–10280.
37. Cornell W.D., Cieplak P., Bayly C.I., Kollman P.A. Application of RESP charges to calculate conformational energies, hydrogen bond energies, and free energies of solvation. *J. Am. Chem. Soc.* 1993. V. 115. P. 9620–9631.
38. Granovsky A.A. PC GAMESS/Firefly 7.1.E. 2008. URL: <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html> (дата обращения: 11.05.2009–06.09.2010).
39. Schmidt M.W., Baldridge K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. General atomic and molecular electronic structure system. *J. Comput. Chem.* 1993. V. 14. P. 1347–1363.
40. Wang J., Wang W., Kollman P.A., Case D.A. Automatic atom type and bond type perception in molecular mechanical calculations. *J. Mol. Graph. Model.* 2006. V. 25. P. 247260.
41. Ewig C.S., Thacher T.S., Hagler A.T. Derivation of Class II force fields. 7. Nonbonded force field parameters for organic compounds. *J. Phys. Chem. B.* 1999. V. 103. P. 6998–7014.
42. Donchev A.G., Galkin N.G., Illarionov A.A., Khoruzhii O.V., Olevanov M.A., Ozrin V.D., Pereyaslavets L.B., Tarasov V.I. Assessment of performance of the general purpose polarizable force field QMPFF3 in condensed phase. *J. Comput. Chem.* 2008. V. 29. P. 1242–1249.

Материал поступил в редакцию 29.11.2010, опубликован 8.12.2010.