

УДК 577.32:539.2

КОНФОРМАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЫ ГЛИЦЕРИНА**Ю.В. Лисняк¹, М.В. Косевич², А.В. Губская¹**¹ *Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова АМН Украины,
Харьков, 61057, ул. Пушkinsкая, 14*² *Физико-технический институт низких температур им. Б.И. Веркина НАН Украины,
Харьков, 61103, пр. Ленина, 47; mvkosevich@ilt.kharkov.ua*

Поступила в редакцию 10 ноября 2003 г.

Методом молекулярной механики проведено систематическое исследование конформационного пространства молекулы глицерина и выявлен полный набор ее стабильных невырожденных конформаций. Набор представлен 90 конформерами. Исследовано распределение ротамеров глицерина в пределах основных типов конформаций остова молекулы: $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$, $\beta\beta$, $\beta\gamma$ и $\gamma\gamma$. Проведено сравнение возможностей разных силовых полей молекулярной механики ММ2 при описании систем с Н-связями. Показано, что для корректного описания систем с Н-связыванием необходимо как увеличение относительного вклада водородного связывания, так и учет направленности этих взаимодействий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глицерин, этиленгликоль, набор конформеров, молекулярная механика, силовое поле ММ2

Глицерин (1, 2, 3-пропантриол), представитель семейства полигидроксисоединений или многоатомных спиртов, является структурной основой глицерофосфолипидов, входящих в состав плазматической мембраны, а также мембран субклеточных органелл, в любой живой клетке [1]. Глицерин является известным органическим растворителем, имеющим уникальные функциональные свойства. Он широко используется как криопротектор [2], стабилизатор структуры белков [3], которые формируют более компактную структуру в растворах полигидроксисоединений. Глицерин находит ряд уникальных применений в научных исследованиях, например, в качестве универсальной матрицы для биомолекул во вторично-эмиссионной масс-спектрометрии [4, 5].

В жидкой фазе глицерин, подобно воде, имеет сложную внутреннюю структуру, определяемую особенностями межмолекулярных взаимодействий, в первую очередь - обширным межмолекулярным водородным связыванием с образованием трехмерной сетки водородных связей. При этом, в отличие от молекулы воды, глицерин способен образовывать наряду с межмолекулярными и внутримолекулярные Н-связи. Другой отличительной особенностью молекулы глицерина является ее высокая конформационная лабильность, вследствие которой, как в газе, так и в растворе молекулы глицерина представлены набором конформеров. Соответственно, разнообразные экспериментальные характеристики, определяемые в том или ином фазовом состоянии глицерина, следует трактовать как результат усреднения по всем этим возможным стабильным конформациям. Таким образом, сведения о конформационном распределении глицерина являются необходимым предварительным условием анализа особенностей межмолекулярных взаимодействий как в самом глицерине, так и его взаимодействий с другими молекулами, и объяснения его уникальных функциональных свойств, в частности, как криопротектора, стабилизатора структуры белков, стеклообразователя.

Экспериментальные данные о конформационных состояниях глицерина противоречивы и, как правило, ограничиваются описанием лишь типа конформации остова молекулы. Для газовой фазы глицерина результаты исследования дифракции электронов трактуются на основе конформационного распределения, состоящего в основном из $\alpha\alpha$ и $\alpha\gamma$ конформеров остова [6], а результаты исследования вращательных микроволновых спектров предполагают наличие смеси $\gamma\gamma$ и, в меньшей степени, $\alpha\gamma$ форм [7]. В исследованиях нейтронного рассеяния при анализе экспериментальных данных для жидкой фазы глицерина используются $\alpha\alpha$ и $\alpha\gamma$ конформации остова [8, 9], а в исследованиях вращательных спектров для стеклообразной фазы предлагается преимущественно $\beta\gamma$ конформация [10]. В кристалле методом рентгеноструктурного анализа обнаружена только одна $\alpha\alpha$ конформация остова молекулы глицерина [11]. Положения водородных атомов в этой кристаллической структуре было недавно определено путем *ab initio* расчетов [12]. Следует отметить, что извлечение сведений о конформационных состояниях глицерина из экспериментальных данных осложнено целым рядом обстоятельств, среди которых: конформационное многооб-

разие в образце, наличие в каждом конформере множественных участков для изотопного замещения, а также - недостаточная селективность функций, используемых при анализе дифракционных и спектроскопических данных. Поэтому важным источником информации об особенностях конформационных состояний молекулы глицерина являются в настоящее время расчетные методы.

Разным аспектам конформационного поведения глицерина в литературе уделено большое внимание [6, 8-11, 13]. Однако, несмотря на целый ряд серьезных исследований, рассматривающих различные конформационные состояния молекулы глицерина с использованием методов как молекулярной механики, так и *ab initio* [12, 14-21], детальные сведения об общей картине конформационного многообразия глицерина, а также убедительные доводы относительно полноты рассматриваемых наборов низкоэнергетичных конформеров глицерина в литературе отсутствуют. В данной работе эти аспекты исследуются с помощью молекулярной механики. Цель данной работы - исследовать конформационные возможности изолированной молекулы глицерина путем выявления полного набора ее возможных стабильных конформаций.

МЕТОДЫ

Предметом исследования в данной работе было конформационное пространство молекулы глицерина, которое является довольно сложным. Молекула глицерина имеет 5 степеней свободы внутреннего вращения: два торсионных угла φ_1 и φ_2 , описывающих вращение вокруг связей С-С и определяющих конформацию остова молекулы (структуру молекулы без учета водородных атомов), и три торсионных угла φ_3 , φ_4 и φ_5 , описывающих вращение ОН-связей вокруг связей С-О. Торсионные углы $\varphi_1 - \varphi_5$ заданы как φ_1 : $O_5-C_1-C_2-C_3$; φ_2 : $C_1-C_2-C_3-O_4$; φ_3 : $C_3-C_2-O_6-H_9$; φ_4 : $H_8-O_5-C_1-C_2$ и φ_5 : $H_7-O_4-C_3-C_2$ (рис. 1). Остов молекулы имеет шесть типов конформаций, соответствующих различным комбинациям величин торсионных углов С-С-С-О и обозначаемых в литературе [6] как $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$, $\beta\beta$, $\beta\gamma$ и $\gamma\gamma$ (рис. 2).

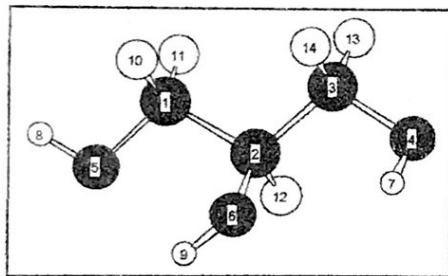


Рис. 1. Структура молекулы глицерина с указанием нумерации атомов, использовавшейся в работе.

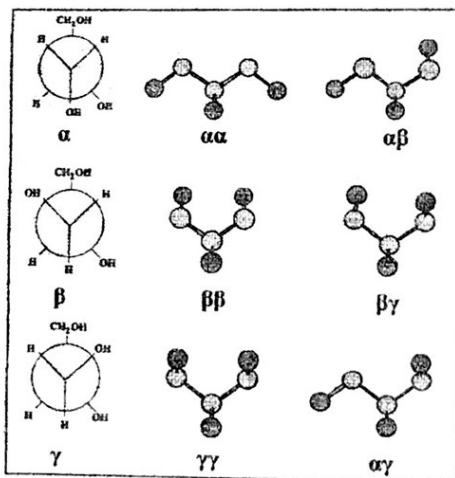


Рис. 2. Классификация типов конформаций остова молекулы глицерина. Обозначения α , β , γ соответствуют принятым в работе [6].

Конформации остова $\alpha\beta$ и $\beta\alpha$, $\alpha\gamma$ и $\gamma\alpha$, $\beta\gamma$ и $\gamma\beta$, соответственно, эквивалентны (как зеркальные ротамеры). В каждой из конформаций остова, в свою очередь, реализуются различные ориентации трех гидроксильных связей. В предположении скрещенных конформаций (то есть *транс*, *гош*⁺ и *гош*⁻) для углов вращения как вокруг С-С, так и вокруг С-О связей, общее число теоретически возможных конформеров молекулы глицерина равно 243 ($3^5=243$). Поскольку три конформации остова $\alpha\alpha$, $\beta\beta$ и $\gamma\gamma$ являются симметричными относительно плоскости атомов O_6 , C_2 и H_{12} , и для каждой из них возможны три симметричные структуры с центральной О-Н-связью, лежащей в плоскости симметрии ($\varphi_3=60^\circ$), и симметричным расположением концевых О-Н-связей ($\varphi_{4,5}=180^\circ, \pm 60^\circ$ и $\mp 60^\circ$), то 9 структур, в отличие от остальных возможных конформаций, не имеют эквивалентную прохиральную пару (зеркальный ротамер), то есть являются невырожденными. Таким образом, общее число теоретически возможных невырожденных конформеров молекулы глицерина равно 126 ($(3^5-9)/2+9$).

Исследование конформационного пространства молекулы глицерина проводили методом систематического поиска минимумов поверхности потенциальной энергии (ППЭ) в пространстве всех ее пяти вращательных степеней свободы [22]. Генерирование структур для последующей оптимизации осуществля-

Конформационные возможности молекулы глицерина

лось путем систематического варьирования торсионных углов с инкрементом 120° (то есть *trans*, *gauche* и *gauche*) и отбора всех возможных комбинаций этих величин торсионных углов $\varphi_1 - \varphi_5$, порождающих невырожденные конформации молекулы. Оптимизация структур осуществлялась в пространстве всех внутренних степеней свободы молекулы глицерина, включая валентную геометрию.

Расчеты проводились методом молекулярной механики с использованием силового поля ММХ, описанного в [23], основой которого является силовое поле ММ2(77) [24]. Силовое поле ММХ, наряду со стандартными ММ2(77) вкладками в потенциальную энергию молекулы (вандерваальсовыми, электростатическими, торсионными, вкладками растяжения валентных связей, деформации валентных углов и их перекрестных взаимодействий), содержит также и вклад энергии водородного связывания. Энергия Н-связывания складывается из энергии электростатических взаимодействий между соответствующими атомами гидроксильных групп (включая неподеленные пары электронов) и энергии вандерваальсовых взаимодействий между водородными атомами гидроксильных групп и неподеленными парами электронов. Последние взаимодействия имеют характер притяжения с зависимостью от расстояния вида $1/r_{\text{H-LP}}^2$ и с угловой зависимостью, пропорциональной величине $|\gamma_{\text{O(H)-O(LP)}} - \gamma_{\text{H-LP}}|^3$, где $r_{\text{H-LP}}$ - расстояние между атомом водорода гидроксильной группы и соответствующей неподеленной парой электронов, а $\gamma_{\text{O(H)-O(LP)}}$ - расстояние между кислородом-донором атома водорода и кислородом-донором неподеленной пары. То есть в силовом поле ММХ путем введения дополнительных электростатических и вандерваальсовых взаимодействий Н-связывание не только учитывается, но и максимизируется. Вандерваальсовы радиусы атомов Н и неподеленных пар, участвующих в Н-связывании, уменьшены по сравнению со стандартными величинами и равны 1,1 Å и 0,20 Å, соответственно. Электростатические взаимодействия рассчитывались в монополю-монополюном приближении ($\epsilon=1,5$) с использованием зарядов на атомах (и неподеленных парах электронов), полученных из дипольных моментов связей: 0,127 (атомы С), -0,137 (атомы О), 0,290 (атомы гидроксильных Н), -0,140 (неподеленные пары электронов) и 0,000 (атомы метильных Н) (заряды - в единицах электрона) [23].

Для сравнения эффективности разных версий силовых полей ММ2 в расчетах систем с Н-связыванием ряд полученных нами конформеров глицерина был повторно оптимизирован в стандартном силовом поле ММ2(77) и в силовом поле ММ2(91). При расчетах в силовом поле ММ2(77) на атомах кислорода размещались неподеленные пары электронов, а ММ2(91) расчеты проводились без учета неподеленных пар электронов. В обоих случаях использовались заряды на атомах, рассчитанные методом AM1: -0,036 (для С₁, С₃), 0,004 (С₂), -0,326 (О₄, О₅), -0,314 (О₆), 0,204 (Н₇, Н₈ и Н₉), 0,078 (Н₁₀, Н₁₁, Н₁₃ и Н₁₄) и 0,110 (Н₁₂). Для уменьшения влияния конформации на зарядовое распределение заряды были рассчитаны для 10 различных низкоэнергетических конформаций глицерина и затем усреднены и округлены. Расчеты в силовом поле ММ2 (91) проводились с помощью программы HyperChem 6.01 [25]. Выбор первого силового поля был обусловлен тем фактом, что оно показало хорошие результаты для простых спиртов и эфиров [26, 27], а второго - его более современной параметризации. Энергия конформеров отсчитывалась от соответствующего глобального минимума.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полный набор стабильных конформаций молекулы глицерина

Полученный в результате расчетов набор стабильных конформаций молекулы глицерина представлен 90 конформациями, каждая из которых соответствует минимуму поверхности потенциальной энергии молекулы.

В таблице 1 суммированы энергетические и структурные параметры 90 конформеров, расположенных в порядке возрастания их относительной энергии. Остальные из испытанных 126 точек ППЭ соответствовали неустойчивым конформациям и являются, по-видимому, седловыми точками. Попытки спуска из них в соответствующие предполагаемые минимумы были неудачны и приводили в другие минимумы, отвечающие тому или иному известному конформеру из вышеприведенного набора. Анализ этих конформаций показал, что их неустойчивость обусловлена укороченными межатомными контактами и/или неблагоприятной взаимной ориентацией неподеленных пар электронов. Набор стабильных конформаций глицерина содержит 8 $\gamma\gamma$, 22 $\alpha\gamma$, 11 $\alpha\alpha$, 24 $\beta\gamma$, 19 $\alpha\beta$ и 6 $\beta\beta$ конформеров. На рис. 3 показаны структуры 19 конформаций глицерина, относительная энергия которых ниже 2,5 ккал/моль.

Таблица 1. Набор стабильных конформаций изолированной молекулы глицерина

Номер конформации	Относительная энергия (ккал/моль)	Φ_1 (°)	Φ_2 (°)	Φ_3 (°)	Φ_4 (°)	Φ_5 (°)	Конформация остова
1	2	3	4	5	6	7	8
1	0,00	-60,7	67,8	19,5	-71,9	-60,9	$\gamma\gamma$
2	0,88	-62,4	-179,5	-52,6	-55,3	-177,1	$\alpha\gamma$
3	1,04	-66,6	56,9	74,2	63,2	178,6	$\gamma\gamma$
4	1,04	179,9	178,7	-57,5	54,2	-177,7	$\alpha\alpha$
5	1,35	-177,2	-61,9	176,8	178,5	-176,3	$\alpha\beta$
6	1,64	68,2	-60,6	-167,7	-54,9	175,2	$\beta\beta$
7	1,66	-62,6	-178,3	78,4	-172,7	-50,6	$\alpha\gamma$
8	1,77	-60,0	60,7	-156,9	-56,1	-54,9	$\gamma\gamma$
9	1,80	66,5	-59,5	-170,2	-58,3	-74,4	$\beta\beta$
10	1,87	179,3	179,4	-50,3	56,4	80,6	$\alpha\alpha$
11	1,89	-62,3	-179,3	-45,8	-54,5	82,1	$\alpha\gamma$
12	1,97	-178,7	-63,1	169,9	-80,7	-177,6	$\alpha\beta$
13	2,07	-62,4	-178,7	-155,7	-49,9	-60,1	$\alpha\gamma$
14	2,07	175,3	179,2	-155,1	84,2	-57,1	$\alpha\alpha$
15	2,11	66,9	-61,9	-76,6	-53,2	173,6	$\beta\beta$
16	2,27	-177,7	-65,0	175,2	177,0	-75,6	$\alpha\beta$
17	2,34	177,4	51,5	175,4	175,0	170,6	$\alpha\gamma$
18	2,43	65,1	-59,4	-71,8	-60,0	-69,7	$\beta\beta$
19	2,48	-63,9	-62,7	77,4	-177,2	-178,2	$\beta\gamma$
20	2,58	-176,8	63,5	-160,9	92,0	58,6	$\alpha\gamma$
21	2,68	-64,0	-178,6	85,4	87,5	-50,2	$\alpha\gamma$
22	2,72	-172,6	-61,7	-162,9	91,0	-177,1	$\alpha\beta$
23	2,75	-69,6	56,3	163,1	47,6	-176,4	$\gamma\gamma$
24	2,75	-179,2	-172,3	179,9	176,2	-174,8	$\alpha\alpha$
25	2,82	-58,8	-54,7	82,4	84,4	-172,0	$\beta\gamma$
26	2,89	-64,1	-65,0	-158,1	-47,2	178,3	$\beta\gamma$
27	2,95	-177,3	-62,1	178,4	177,1	85,0	$\alpha\beta$
28	2,96	64,8	-58,5	66,4	-56,9	-72,9	$\beta\beta$
29	3,03	-61,8	-170,6	-149,5	-49,5	-175,8	$\alpha\gamma$
30	3,14	57,0	57,3	-169,4	-79,9	58,6	$\beta\gamma$
31	3,17	-57,0	-55,8	-156,3	-52,3	81,1	$\beta\gamma$
32	3,22	-178,3	-66,4	168,7	-83,5	-83,0	$\alpha\beta$
33	3,24	-56,0	-54,6	72,6	-172,0	82,1	$\beta\gamma$
34	3,27	67,0	64,2	-166,9	-175,3	55,9	$\beta\gamma$
35	3,38	64,9	178,1	-163,1	-80,2	-54,9	$\alpha\beta$
36	3,40	-57,0	-177,1	-174,3	-179,7	-58,2	$\alpha\gamma$
37	3,41	-177,3	-61,1	169,8	-78,9	91,1	$\alpha\beta$
38	3,41	178,3	-178,3	61,3	46,4	-46,4	$\alpha\alpha$
39	3,43	-179,4	-171,5	171,9	-78,7	-173,6	$\alpha\alpha$
40	3,44	-59,7	66,7	68,9	-52,2	176,9	$\beta\beta$
41	3,44	-178,2	-61,3	171,3	-80,6	91,7	$\alpha\beta$
42	3,47	172,1	59,9	55,7	178,0	172,8	$\alpha\gamma$
43	3,48	177,4	51,6	167,5	-79,8	171,2	$\alpha\gamma$
44	3,49	-179,7	-177,7	175,3	175,4	53,4	$\alpha\alpha$
45	3,50	-60,9	63,6	-178,3	167,3	-36,50	$\gamma\gamma$
46	3,55	-64,7	-65,8	76,1	-177,9	-77,2	$\beta\gamma$
47	3,56	-66,0	66,6	62,6	-172,6	173,1	$\gamma\gamma$
48	3,66	-72,7	68,1	92,2	-176,0	63,3	$\gamma\gamma$
49	3,67	64,4	178,2	-163,5	70,1	-57,5	$\alpha\beta$

Конформационные возможности молекулы глицерина

1	2	3	4	5	6	7	8
50	3,72	-52,8	-52,2	178,1	73,6	-173,4	$\beta\gamma$
51	3,72	-59,7	-58,9	80,8	83,4	-75,0	$\beta\gamma$
52	3,78	48,7	41,0	-171,7	-75,3	170,3	$\beta\gamma$
53	3,90	-179,1	-61,3	53,7	44,3	-174,7	$\alpha\beta$
54	3,93	178,2	60,9	60,2	-52,2	173,3	$\alpha\gamma$
55	3,98	-63,1	-177,1	176,1	71,0	-55,9	$\alpha\gamma$
56	3,99	-60,8	-63,4	175,9	176,4	179,6	$\beta\gamma$
57	4,01	-74,2	56,9	162,9	168,3	33,7	$\gamma\gamma$
58	4,04	-173,5	-62,1	-158,3	86,0	81,9	$\alpha\beta$
59	4,12	177,0	56,6	179,2	175,4	-75,4	$\alpha\gamma$
60	4,18	-43,6	-48,2	-168,7	-174,3	77,6	$\beta\gamma$
61	4,22	64,8	55,8	-168,0	-175,3	175,4	$\beta\gamma$
62	4,41	180,0	-63,2	52,3	47,8	-70,3	$\alpha\beta$
63	4,48	-64,1	-66,9	-162,4	-44,5	-80,3	$\beta\gamma$
64	4,53	-179,2	-177,0	-168,2	-81,3	57,2	$\alpha\alpha$
65	4,53	-61,4	-172,5	-158,7	-46,9	68,8	$\alpha\gamma$
66	4,56	-175,5	-175,8	-163,5	91,7	60,8	$\alpha\alpha$
67	4,59	51,0	46,5	-164,4	175,7	-74,3	$\beta\gamma$
68	4,82	-53,6	-167,8	-167,9	-177,1	-171,8	$\alpha\gamma$
69	4,82	54,1	167,8	168,1	177,3	171,7	$\alpha\beta$
70	4,85	172,1	62,4	46,4	178,7	-88,2	$\alpha\gamma$
71	4,89	66,3	-175,9	-164,6	180,0	64,7	$\alpha\beta$
72	4,90	67,1	65,0	-169,9	74,3	54,6	$\beta\gamma$
73	4,91	66,2	-173,0	-156,1	71,5	-176,0	$\alpha\beta$
74	5,00	178,8	63,5	50,0	-49,7	-86,9	$\alpha\gamma$
75	5,02	177,9	57,3	170,1	-76,7	-74,3	$\alpha\gamma$
76	5,03	65,1	178,3	-172,9	-74,2	-176,4	$\alpha\beta$
77	5,08	-60,8	-61,0	167,4	72,5	-79,3	$\beta\gamma$
78	5,10	-179,5	-63,8	48,7	45,2	77,9	$\alpha\beta$
79	5,29	-64,7	-63,0	82,7	90,3	85,0	$\beta\gamma$
80	5,34	-57,1	-172,1	176,3	-179,5	61,1	$\alpha\gamma$
81	5,45	-62,9	-66,6	171,2	174,8	-82,6	$\beta\gamma$
82	5,62	-63,5	-168,5	179,0	63,4	-173,3	$\alpha\gamma$
83	5,88	65,1	56,4	-171,3	75,4	176,1	$\beta\gamma$
84	6,00	55,2	49,6	-168,1	74,0	-73,6	$\beta\gamma$
85	6,05	-68,8	-62,2	172,9	58,7	87,7	$\beta\gamma$
86	6,19	-178,3	178,0	60,4	-50,0	50,1	$\alpha\alpha$
87	6,31	67,3	-175,5	-167,8	80,4	66,9	$\alpha\beta$
88	6,35	175,6	-176,5	59,0	-179,6	178,6	$\alpha\alpha$
89	6,56	-68,5	-175,0	165,5	61,1	56,2	$\alpha\gamma$
90	6,77	63,5	60,0	-165,1	-81,4	-71,4	$\beta\gamma$

На рис. 4 величины относительных энергий конформеров представлены в зависимости от типа конформации остова молекулы. Конформеры, описанные в таблице 1, обозначены белыми кружками; черными квадратами отмечены те из них, которые соответствуют стабильным структурам глицерина из литературы [14, 16-20]. Среди выявленных нами возможных стабильных конформаций глицерина содержатся все сообщенные в предыдущих работах конформеры, кроме кристаллической конформации глицерина $\alpha\alpha$, описанной в работе [12]. Эта конформация оказалась неустойчивой для изолированной молекулы и, по-видимому, стабилизируется межмолекулярными взаимодействиями в кристалле.

Как видно из рис. 4, наши расчеты адекватно воспроизводят наличие низкоэнергетичных конформаций среди $\gamma\gamma$, $\alpha\gamma$ и $\alpha\alpha$ конформеров остова [14, 16-20]. В соответствии с выводами [11, 17-20], и в нашем наборе конформеры остова $\beta\gamma$, $\alpha\beta$ и $\beta\beta$ характеризуются более высокой относительной энергией по сравнению с $\gamma\gamma$, $\alpha\gamma$ и $\alpha\alpha$ конформерами, хотя отдельные $\alpha\beta$ и $\beta\beta$ структуры имеют относительно низкую энер-

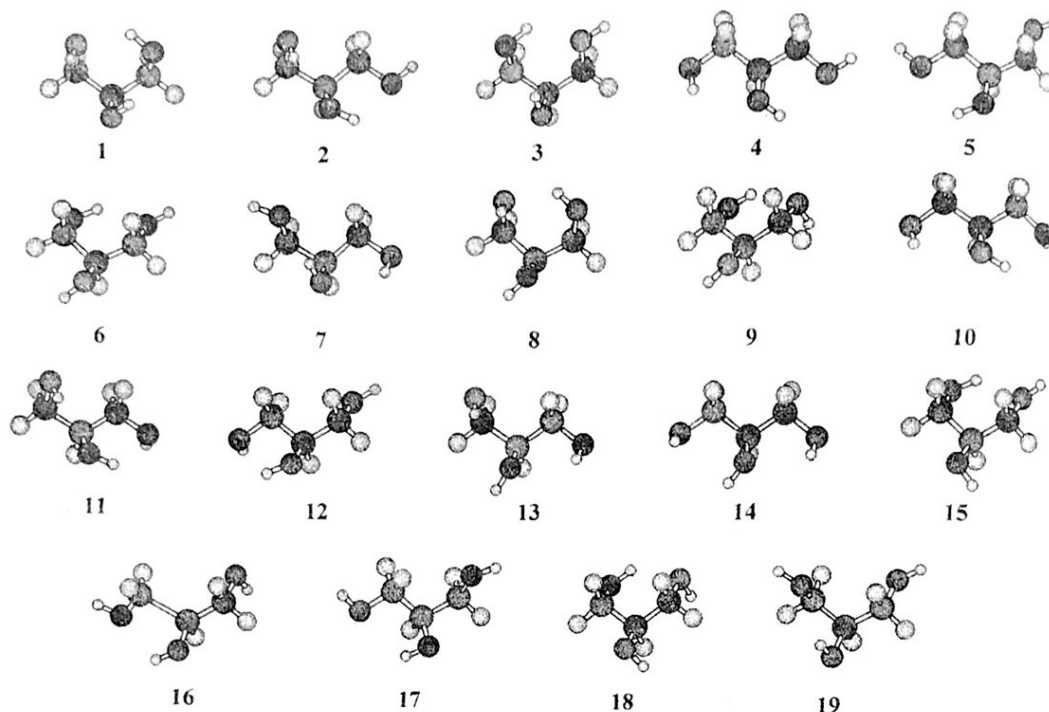


Рис. 3. Стабильные конформации глицерина 1–19 (см. табл. 1), полученные в расчетах методом молекулярной механики в силовом поле ММХ.

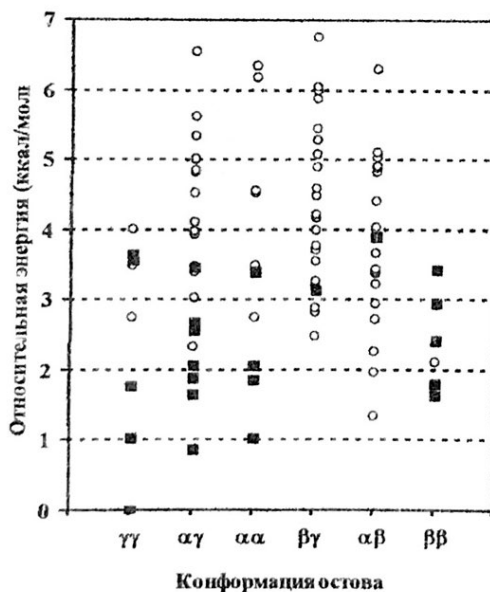


Рис. 4. Относительная энергия конформеров глицерина в зависимости от типа конформации остова. Белые кружки - конформеры, рассчитанные в данной работе; черные квадраты - конформеры нашего набора, соответствующие литературным данным [14, 16-20].

тию (например, $\alpha\beta$ конформер 5 и $\beta\beta$ конформер 6, энергия которых составляет 1,35 и 1,64 ккал/моль, соответственно, см. табл. 1). Отметим, что данные для высокоэнергетичных конформеров остова $\beta\gamma$, $\alpha\beta$ (за исключением двух) в литературе не приводились.

Относительная стабильность конформеров глицерина и особенности силового поля ММХ
Представляет интерес провести сравнение рассчитанных ММХ величин относительных энергий конформеров глицерина с соответствующими величинами (где это возможно) из предыдущих расчетов методами как *ab initio* [14, 17-20], так и молекулярной механики [14, 17]. Следует отметить что в предыдущих расчетах было детально рассмотрено всего 23 конформера глицерина. Сравнение полученных и литературных данных проведено в таблицах 2 и 3. Порядок расположения (нумерация в колонке I) конформаций 1'-11' в табл. 2 и 3 соответствует иерархии структур согласно расчету *ab initio* MP2/6-311G** [14]. Данные для конформеров 12'-23' взяты из разрозненных литературных источников. В колонке III табл. 2 и 3 для конформеров 1'-23' сохранена нумерация, принятая в табл. 1.

Сравнительный анализ величин относительных энергий конформеров глицерина по данным как молекулярной механики, так и *ab initio* (табл. 3 и 2).

Конформационные возможности молекулы глицерина

Таблица 2. Относительные энергии (в ккал/моль) конформеров глицерина по данным *ab initio* [14, 17-20] и MMX расчетов (данная работа).

Конформация				Метод расчета						
				MMX ^c	HF / 4-21G [19, 20]	HF / 6-311G** [14]	MP2/6-311G** [14]	B3-LYP/ 6-31G(d) [17]	B3-LYP/ 6-31G(d) +LJ [17]	B3-LYP/ 6-311G (3df,2p) [18]
I ^a	II ^b	III ^c	IV ^d							
1'	γγ	1	g'G'g, g'Gg'	0,00	0,00	0,54	0,00	0,00	0,00	0,00
2'	αγ	2	tGg', tGg'	0,88	1,18	0,00	1,04	2,23	1,52	0,11
3'	αγ	11	gGg', tGg'	1,89	2,19	0,79	1,15	1,98	1,26	0,45
4'	γγ	3	tG'g, g'Gg	1,04	1,02	1,08	1,53	2,13	2,98	0,62
5'	αγ	7	g'Gg, g'Gt	1,69	2,97	1,33	2,28	3,26	2,51	0,98
6'	αγ	13	g'Gt, gGg'	2,07	3,83	1,64	2,53	3,57	2,78	1,38
7'	αα	10	gGg', tG'g	1,87	4,16	1,52	2,61	3,25	2,42	0,75
8'	αα	4	tGg', tG'g	1,04	3,36	0,87	2,62	3,52	2,68	0,50
9'	αγ	21	g'Gg, g'Gg	2,68	4,44	2,36	2,76	3,07	2,21	1,36
10'	αα	38	g'Gg, g'G'g	3,41	6,61	3,09	3,51	4,10	3,26	1,80
11'	γγ	47	tG'g, g'Gt	3,56	11,07	6,11	7,77	-	-	-
12'	γγ	8	g'G't, gGg'	1,77	5,62	-	-	-	-	-
13'	αβ	53	tTg, g'G'g	3,90	-	-	-	6,29	5,52	3,16
14'	βγ	30	gG't, gTg'	3,14	-	-	-	4,88	4,24	2,68
15'	ββ	6	tTt, gTg'	1,64	3,69	-	-	5,50	5,94	2,81
16'	ββ	9	g'Tt, gTg'	1,80	4,22	-	-	-	-	-
17'	ββ	18	g'Tg', tTg'	2,43	5,32	-	-	-	-	-
18'	ββ	40	tTg, g'Tg'	3,44	5,40	-	-	-	-	-
19'	ββ	28	g'Tg, g'Tg'	2,96	5,47	-	-	-	-	-
-	αβ	5	tTt, gG't	1,35	-	-	-	-	-	-
-	αβ	12	tTt, gG'g'	1,97	-	-	-	-	-	-
-	ββ	15	tTg', tTg'	2,11	-	-	-	-	-	-

^a - Порядковый номер конформера.

^b - Обозначение конформации остова молекулы глицерина согласно [6].

^c - Номера конформеров глицерина согласно Таблице 1.

^d - Обозначение конформаций глицерина согласно [14, 28]: t, g и g' (T, G и G') - *транс*-, *гош*⁺- и *гош*⁻-конформации углов C-C-O-H (C-C-C-O).

^e - Данная работа.

Таблица 3. Относительные энергии (ккал/моль) конформеров глицерина по данным молекулярной механики.

Конформация				Вид силового поля				
				CHARMm [14]	AMBER [16]	MM2 (77) ^e	MM2 (91) ^e	MMX ^e
I ^a	II ^b	III ^c	IV ^d					
1'	γγ	1	g'G'g, g'Gg'	1,42	0,48	1,94	2,67	0,00
2'	αγ	2	tGg', tGg'	0,53	0,00	0,26	0,26	0,88
3'	αγ	11	gGg', tGg'	2,33	1,00	1,22	1,42	1,89
4'	γγ	3	tG'g, g'Gg	2,80	1,38	2,31	2,61	1,04
5'	αγ	7	g'Gg, g'Gt	1,33	0,65	0,85	0,90	1,69
6'	αγ	13	g'Gt, gGg'	2,60	1,15	1,33	1,44	2,07
7'	αα	10	gGg', tG'g	1,08	0,55	0,74	0,89	1,87
8'	αα	4	tGg', tG'g	0,00	0,12	0,00	0,00	1,04
9'	αγ	21	g'Gg, g'Gg	3,74	2,01	1,53	1,79	2,68
10'	αα	38	g'Gg, g'G'g	2,14	1,70	1,34	1,58	3,41
11'	γγ	47	tG'g, g'Gt	9,72	6,91	3,87	3,76	3,56
20'	αα	14	g'Gt, gG'g	-	1,77	0,65	0,69	2,07
21'	αγ	20	gG't, gG'g	-	1,74	1,04	1,14	2,58
22'	αγ	42	tG'g, g'G't	-	1,98	1,85	1,70	3,47
23'	γγ	48	gG'g, g'Gt	-	3,85	2,98	3,31	3,66

a-e - смотри подпись к табл. 2

показывает, что ни один из расчетов не воспроизводит полностью иерархию структур 1'-11' в соответствии с MP2 расчетом. Среди *ab initio* расчетов лишь B3-LYP/6-311+G(3df, 2p) расчет воспроизводит относительную стабильность первых трех конформеров 1'-3' (табл. 2). Однако, конформеры 2' и 1' различаются по энергии всего лишь на 0,11 ккал/моль, тогда как в MP2 структурах конформеры 2' и 1' различаются по энергии всего лишь на 0,88 ккал/моль, то есть это различие почти на порядок выше. В MMX конформерах эта разница равна 0,88 ккал/моль, то есть близка к MP2 величинам.

По данным *ab initio* расчетов (за исключением HF/6-311G**) самым стабильным, то есть отвечающим глобальному минимуму, является конформер 1'. Он принадлежит к $\gamma\gamma$ типу и является единственным конформером глицерина с тремя внутримолекулярными водородными связями. В этой структуре водородные связи замыкают в пределах молекулы три кольца [14]: одно шестичленное кольцо в конформации кресло ($O_5-C_1-C_2-C_3-O_4-H_7$), и два пятичленных кольца ($O_6-C_2-C_1-O_5-H_8$ и $O_4-C_3-C_2-O_6-H_9$), каждое из которых имеет общую C-C связь с шестичленным кольцом. Общим для всех трех колец является центральный атом C_2 (см. рис. 1 и 3). Таким образом, в конформере 1' имеют место три H...O взаимодействия, стабилизирующих структуру, - одно 1,6 и два 1,5 H...O взаимодействия.

Среди силовых полей молекулярной механики (табл. 3) силовое поле MMX единственное воспроизводит глобальный минимум ($\gamma\gamma$ конформер 1'). По данным расчетов в AMBER и CHARMM конформер 1' является, соответственно, третьим и пятым по стабильности среди конформеров 1'-11', а в силовых полях MM2(91) и MM2(77) - лишь девятым и десятым, соответственно. MMX расчет лучше воспроизводит и относительную стабильность конформера 8', который является пятым в иерархии MMX структур, тогда как в AMBER он второй, а в остальных силовых полях - первый, то есть соответствует глобальному минимуму. Единственным различием в иерархии конформеров 1'-11', оптимизированных в силовых полях MM2(77) и MM2(91), является относительная стабильность конформеров 1' и 4'. В MM(77) более стабилен конформер 1', тогда как в MM2(91) - конформер 4'.

Анализ различных вкладов в общую энергию структур глицерина 1'-11', представленных на рис. 5, показывает, что энергия этих конформеров в силовом поле MMX коррелирует с величиной электростатического вклада в общую энергию молекулы. Конформер 1' имеет самую низкую электростатическую энергию среди всех MMX конформеров. Решающая роль электростатических взаимодействий в воспроизведении относительной стабильности конформеров простых спиртов отмечалась и в [26].

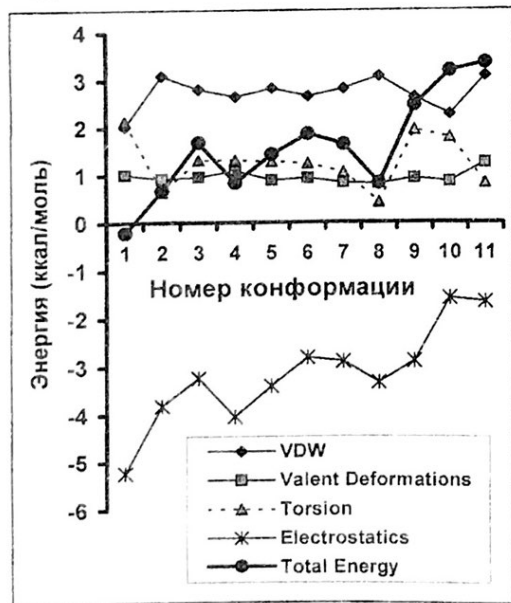


Рис. 5. Общая энергия и ее компоненты (ккал/моль) для структур глицерина 1'-11'. Обозначения вкладов - ван-дерваальсова, деформации валентной геометрии, торсионного, электростатического - указаны на рисунке.

Изменение величин суммарного вклада энергии деформации валентной геометрии невелико и обусловлено в этих структурах в основном вкладом деформации валентных углов.

Вклад валентной деформации максимален для наиболее напряженных $\gamma\gamma$ структур (11', 4' и 1'). Изменение величин торсионного вклада отражает особенности его параметризации в MM2 силовых полях, а именно: предпочтительность *транс*-конформаций углов C-C-C-O и C-C-O-H по сравнению с *гош*-конформациями (энергетический штраф для которых составляет 0,15 и 0,60 ккал/моль, соответственно). Например, самые низкие величины торсионного вклада наблюдаются в структурах 8', 2' и 11', содержащих по 2 *транс*-конформации угла C-C-O-H (и, соответственно, 2, 1 и 0 *транс*-конформаций угла C-C-C-O), тогда как самые высокие значения торсионного вклада имеют место в структурах 1', 9' и 10', в которых все четыре угла C-C-O-H находятся в *гош*-конформациях (а углы C-C-C-O - в *гош/гош*, *гош/транс* и *транс/транс* конформациях, соответственно). В конформере 1' торсионный вклад дополнительно увеличен за счет того, что для образования H-связи конформация угла $H_7-O_5-C_1-C_2$ приближается скорее к заслоненной, чем к *гош*-конформации (табл. 1). Величины

Конформационные возможности молекулы глицерина

вандерваальсовых вкладов зависят от взаимной ориентации неподеленной пары атома кислорода-акцептора Н-связи и атома водорода-донора Н-связи (см. раздел Методы).

Конформеры **13'-19'** (табл. 2) представляют β конформации остова молекулы глицерина. По данным ВЗ-LYP расчетов [17, 18] все β конформации остова ($\alpha\beta$, $\beta\gamma$ и $\beta\beta$) значительно более высокоэнергетичны, чем конформации $\alpha\alpha$, $\alpha\gamma$ и $\gamma\gamma$. Согласно HF/4-21G расчету [20] $\beta\beta$ структуры **15'-19'** также имеют высокие относительные энергии. Как видно из табл. 2, MMX расчет в целом воспроизводит относительную стабильность $\beta\beta$ конформеров, однако дает более низкие величины относительных энергий, чем HF/4-21G расчет.

Конформеры **12'**, **20'-23'** представляют те же ($\alpha\alpha$, $\alpha\gamma$ и $\gamma\gamma$) типы конформаций остова молекулы глицерина, что и конформеры **1'-11'**. Результаты MMX оптимизации конформеров **20'-23'** в целом подтверждают выводы [16] об их высокоэнергетичности, тогда как недостаточно высокая величина относительной энергии конформера **12'** в силовом поле MMX (табл. 2) не согласуется с результатами HF/4-21G расчета [20] (см. обсуждение ниже).

Набор стабильных конформаций молекулы этиленгликоля

Представляет определенный интерес сопоставить данные о возможных конформерах трехатомного спирта глицерина и более простого по структуре двухатомного спирта этиленгликоля. Набор конформеров этиленгликоля был ранее исследован в работе [14]. Если молекулу глицерина представить как две молекулы этиленгликоля (имеющие общий фрагмент $H_2O_6-C_2-H_{12}$), то оказывается, что конформеры глицерина **2'-11'** составлены только из двух наиболее стабильных структур этиленгликоля, **1''** и **2''** (рис. 6), отвечающих, соответственно, глобальному и следующему за ним минимуму поверхности потенциальной энергии этиленгликоля и имеющих сильные внутримолекулярные Н-связи. Структура же глицерина **1'** составлена конформерами **2''** и **3''** этиленгликоля. Представление молекулы глицерина в виде композиции из двух этиленгликолевых фрагментов позволяет условно разделить его внутримолекулярные взаимодействия на взаимодействия внутри этих фрагментов (внутрифрагментные взаимодействия) и взаимодействия между фрагментами (межфрагментные взаимодействия). Такое разделение внутримолекулярных взаимодействий дает возможность оценить относительную стабильность конформеров глицерина, имеющих сходные межфрагментные взаимодействия (то есть ротамеров по ϕ_3), по относительной стабильности составляющих его конформеров этиленгликоля.

В связи с этим интересно проанализировать, как силовое поле MMX воспроизводит относительную стабильность структур этиленгликоля. Мы провели оптимизацию 10 его возможных стабильных конформаций в силовом поле MMX (рис. 6).

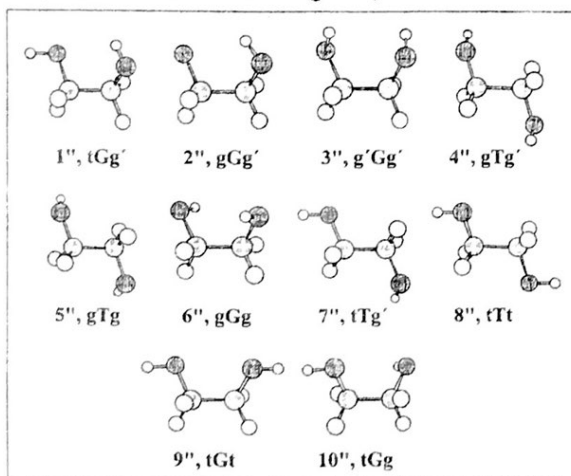


Рис. 6. Стабильные конформации этиленгликоля **1''-10''**.

Как показывает сравнение полученных результатов с данными *ab initio* расчетов [14] (табл. 4), силовое поле MMX хорошо воспроизводит MP2 иерархию лишь конформеров этиленгликоля **1''-6''**, но, по сравнению с MP2, дает существенно заниженные относительные энергии конформеров **7''-10''** этиленгликоля. Интересно, что аналогичные отклонения относительной стабильности конформеров этиленгликоля **7''** и **8''** наблюдались в расчетах HF/4-21G, а также в расчетах MP2 с HF/6-31G валентной геометрией [14]. Анализ величин отдельных вкладов в потенциальную энергию конформеров этиленгликоля **1''-10''** (рис. 7) показывает, что относительная стабильность структур в этом случае определяется торсионным и электростатическим вкладами, а вандерваальсов вклад и суммарный вклад валентной деформации меняются мало.

Ввиду предпочтительности в силовом поле MMX *gouh*-конформаций углов O-C-C-O и транс-конформаций углов C-C-O-H конформеры этиленгликоля **7''-10''**, содержащие от одной до трех (структура **9''**) таких конформаций, имеют заниженный торсионный вклад. Заниженные электростатические вклады имеют лишь конформеры этиленгликоля **7''** и **8''** (рис. 7).

Таблица 4. Относительные энергии (в ккал/моль) 10 конформеров этиленгликоля по данным *ab initio* [14] и ММХ расчетов (данная работа).

Конформация		ММХ	HF/4-21G	MP2/6-311G**
1"	tGg'	0,00	0,00	0,00
2"	gGg'	0,87	0,88	0,06
3"	g'Gg'	1,12	2,28	1,71
4"	gTg'	2,04	3,35	2,89
5"	gTg	2,59	3,99	3,16
6"	gGg	2,44	4,30	3,17
7"	tTg'	1,42	3,19	3,28
8"	tTt	0,31	2,55	3,35
9"	tGt	1,40	5,39	4,15
10"	tGg	2,50	6,44	4,40

в конформациях 7"-10" (то есть в конформациях tTg', tTt, tGt и tGg или в эквивалентных им, как зеркальные ротамеры, конформациях tTg, tTt, tGt и tGg'), занижена уже на уровне внутривфрагментных взаимодействий. Это относится к конформерам глицерина 13', 16'-18' (они содержат конформер этиленгликоля 7"), 15' (содержит конформер этиленгликоля 8") и 12 (содержит конформер этиленгликоля 10") (табл. 2). Аналогичные выводы можно сделать и в отношении, например, $\alpha\beta$ конформеров глицерина 5 и 12, которые содержат tTt конформацию (структуру 8") этиленгликоля, а также в отношении не рассматривавшегося ранее $\beta\beta$ конформера 15, содержащего две tTg' конформации (структуры 7") этиленгликоля (табл. 2). Следует ожидать, что в более точном расчете относительная энергия всех этих структур глицерина будет выше.

Полученные данные о конформационном многообразии глицерина важны не только для оценки физических свойств изолированной молекулы, но и для глицерина, входящего в состав таких биологически важных молекул как фосфолипиды. Для глицеринового фрагмента молекул дипальмитоилфосфатидилхолина как в составе фосфолипидного бислоя [29], так и в кристалле [30], характерны лишь развернутые $\alpha\beta$ и $\alpha\alpha$ конформации. Причем, в первом случае, около 90% молекул содержат глицериновый фрагмент в $\alpha\beta$ конформации [29].

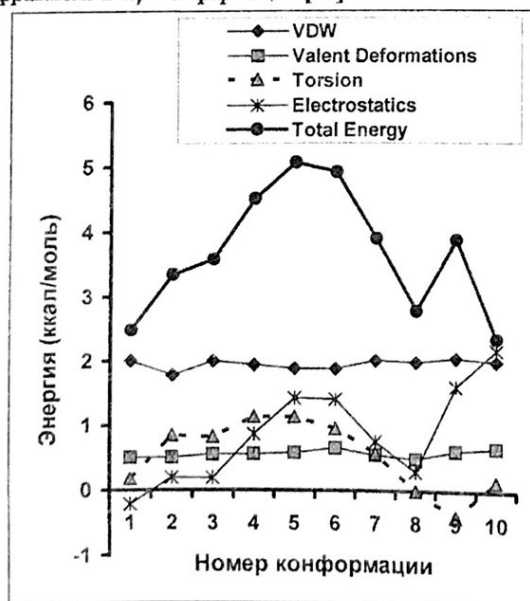


Рис. 7. Общая энергия и ее компоненты (ккал/моль) для структур этиленгликоля 1"-10"

Низкий электростатический вклад в этих двух наиболее развернутых структурах этиленгликоля обусловлен не сильными стабилизирующими взаимодействиями зарядов на гидроксильных водородах с зарядами на неподеленных парах электронов и атомах кислорода (что характерно, например, для конформеров 1"-3"), а минимальными среди всех конформеров этиленгликоля дестабилизирующими взаимодействиями одноименных зарядов на атомах гидроксильных H, на соответствующих неподеленных парах и на неподеленных парах и атомах O.

Таким образом, ММХ энергия конформеров глицерина, содержащих в своем составе этиленгликолевые фрагменты

ВЫВОДЫ

1. Выявлен и описан полный набор возможных стабильных конформаций изолированной молекулы глицерина в силовом поле молекулярной механики ММХ. Полученный набор представлен 90 конформерами и содержит все сообщенные в литературе стабильные конформации глицерина, за исключением кристаллической.

2. Сравнение полученных результатов с литературными данными показывает, что силовое поле ММХ не только адекватно локализует минимумы поверхности потенциальной энергии молекулы глицерина, но и позволяет достичь хорошего согласия с результатами *ab initio* расчетов по относительной стабильности конформеров. В этом отношении оно превосходит другие рассмотренные выше силовые поля молекулярной механики.

3. Сравнение эффективности разных силовых полей молекулярной механики в расчетах систем с H-связыванием показывает необходимость усиления относительного вклада водородного связывания и учета его направленности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функций клетки. – М.: Мир. – 1976. – 597 с.
2. Пушкарь Н.С., Шраго М.И., Белоус А.М., Калугин Ю.В. Криопротекторы. – К.: Наук. думка. – 1978. – 204 с.
3. Franks F., Griguera R. // *Water Sci. Res.* - 1990. - V.5. - P.187.
4. Siuzdak G. *Mass Spectrometry for Biotechnology.* - San Diego: Academic Press, 1996. - 162 p.
5. Cook K.D., Todd P.J., Friar D.H. // *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* - 1989. - V.18. - P.492.
6. Bastiansen O. // *Acta Chem. Scand.* - 1949. - V.3. - P.415.
7. Maccaferri G., Caminati W., Favero P.G. // *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* - 1997. - V.93. - P.4115.
8. Champeney D.C., Joarder R.N., Dore J.C. // *Mol. Phys.* - 1986. – V.58. - P. 337.
9. Garawi M., Dore J.C., Champeney D.C. // *Mol. Phys.* - 1987. - V. 62. - P.475.
10. Dawidowsky J., Bermejo F.J., Fayos R., Fernandez-Perea R. Bennington S.M., Criado A. // *Phys. Rev. E.* - 1996. - V.53. - P. 5079.
11. van Koningsveld H. // *Rec. Trav. Chim.* - 1968. V.87. - P.243.
12. Mooij W.T., van Eijck B.P., Kroon J. // *J. Am. Chem. Soc.* - 2000. - V.122. - P.3500.
13. Padro J.A., Saiz L., Guàrdia E. // *J. Mol. Struct.* 1997. - V. 416. - P. 243.
14. Teppen B.J., Cao M., Frey R.F., van Alsenoy C., Miller D.M., Schäfer L. // *J. Mol. Struct. (Theochem).* – 1994. - V. 314. - P. 169.
15. Chelli R., Procacci P., Cardini G., Valle R.G., Califano S. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 1999. - V.1. - P. 871.
16. Chelli R., Procacci P., Cardini G., Califano S. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 1999. - V.1. - P.879.
17. Chelli R., Gervasio F.L., Gellini C., Procacci P., Cardini G., Schettino V. // *J. Phys. Chem. A.* – 2000. - V.104. - P.5351.
18. Chelli R., Gervasio F.L., Gellini C., Procacci P., Cardini G., Schettino V. // *J. Phys. Chem. A.* – 2000. - V.104. - P.11220.
19. Van den Enden L., van Alsenoy C., Scarsdale J.N., Schäfer L. // *J. Mol. Struct. (Theochem).* - 1983. - V.104. - P.471.
20. Van Alsenoy C., Klimkowski V.J., Ewbank J.D., Schäfer L. // *J. Mol. Struct. (Theochem).* – 1985. - V.121. - P.153.
21. Jónsdóttir S.Ó., Klein R.A. // *Fluid Phase Equilibria.* - 1997. - V.132. - P.117.
22. Leach A.R. *Molecular Modelling / Principles and Applications.* – Addison Wesley Longman Ltd. - 1996. – 598 p.
23. PCMODEL, Serena Software, Box 3076, Bloomington, IN 47402-3076, USA, Allinger N.L. MM2 (MMX version 86.100): QCPE395 + QCPE318 + many MODEL's parameters (Still) + more atoms and constants by K.E.Gilbert and J.J.Gajewsky, Indiana University.
24. Буркерт У., Эллинджер Н. Молекулярная механика. – М.: Мир. - 1986. - 364 с.
25. HyperChem Release 6.01 for Windows. Molecular Modelling System. - HyperCube, Inc. – 2000.
26. Burkert U. // *Tetrahedron.* - 1979. - V.35. - P.209.
27. Burkert U. // *Tetrahedron.* – 1977. - V.33. - P.2237.
28. Radom L., Lathan W.A., Henre W.J., Pople J.A. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1973. - V.95. - P.693.
29. Tu K., Tobias D.J., Blasie J.K. Klein M.L. // *Biophys. J.* - 1996. - V.70. - P. 595.
30. Pearson R.H., Pascher I. // *Nature.* - 1979. - V.281. - P.499.