

从头计算法研究乙酰胆碱构象和分子静电势

王一波 史鸿运

(贵州大学化学系, 贵阳 550025)

摘要 在 Hartree-Fock 和二级 Moller-Plesset 微扰理论 MP2 水平, 用 6-31G* 基对乙酰胆碱进行了从头计算研究, 发现了旁式和反式两种稳定构象. 经零点振动能校正后, 在 Hartree-Fock 级别旁式较反式稳定 $0.24\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; 而在 MP2 级别, 反式较旁式稳定 $2.07\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. 谐振频率在 HF/6-31G* 水平计算. 还给出了两种构象的 MP2 分子静电势图.

关键词: 乙酰胆碱, 从头计算, MP2, 构象, 分子静电势

乙酰胆碱是胆碱能神经末梢释放出来的一种神经递质, 与其受体的作用是脑内信息传输的重要基础. 乙酰胆碱的结构、构象和静电势等性质在乙酰胆碱受体的结构、相关药物、神经毒素和杀虫农药的研究中具有重要价值, 是神经药理学核心问题之一. 迄今, 已有大量的实验和理论研究工作发表, Richard 已在专著中做过较详细的总结和评述^[1].

七十年代, Pullman 等曾经用 Hartree-Fock/STO-3G 单点从头计算法研究过乙酰胆碱的结构和构象问题^[2,3]. 八十年代, Klimkouski^[4] 和 Margheritis^[5] 等分别在极小基和双 ζ 基的 Hartree-Fock 水平对其结构和旋转势进行过研究. 对乙酰胆碱这样一个在生命科学如此重要的分子, 过去的工作, 无论从研究方法还是从计算结果的可靠性上, 都有待于深入与探讨. 首先, 乙酰胆碱是正离子, 带电离子核外电子的收缩较严重, 不加入极化函数的从头计算结果难以对这种收缩给予恰当的描述; 其二, 电子相关效应对乙酰胆碱各种性质的影响如何值得探讨; 其三, 前人的研究受当时从头计算能量梯度技术限制, 除 Klimkouski 等的工作外, 其余的结构和构象研究是在单点优化水平完成, 未能对分子的全自由度同时极小化, 难以正确反映分子中某一原子位置的改变对其它原子的影响, 构象计算也多是采用刚性旋转, 过高地估计了旋转势垒.

因此, 本文在 Hartree-Fock 和二级 Moller-Plesset 微扰理论 MP2 水平上, 选择带 d 极化函数的 6-31G* 基函数, 对乙酰胆碱的稳定构象的结构、谐振频率, 特别是分子静电势进行了仔细的研究.

1 研究方法

本文首先在 Hartree-Fock/6-31G* 水平, 参考乙酰胆碱盐的单品 X 射线衍射的非氢原子的结构和 AM1 及 MNDO-PM3 的优化结构, 采用 Gaussian 90 程序^[6] 实现的 Berny 分析能量梯度优化技术, 对乙酰胆碱可能存在稳定构象的位置进行了全自由度优化, 发现了两种能量相近且能量最低的稳定构象. 其对主旋转角 τ_1 , 分别对应于旁式 *Gauche* 和反式 *Trans* (简记为 *G* 和 *T*). 然后, 以此结构为基础, 在 MP2/6-31G* 水平计算了 *G* 和 *T* 构象的能量、偶极矩, 并

1995-11-20 收到初稿, 1996-01-10 收到修改稿. 联系人: 王一波. * 国家自然科学基金和贵州省科委、教委自然科学基金资助项目

根据 Z 矢量方法^[7], 利用 MP2 的电子密度矩阵, 获得了考虑电子相关校正的 G 和 T 构象的 MP2 分子静电势图.

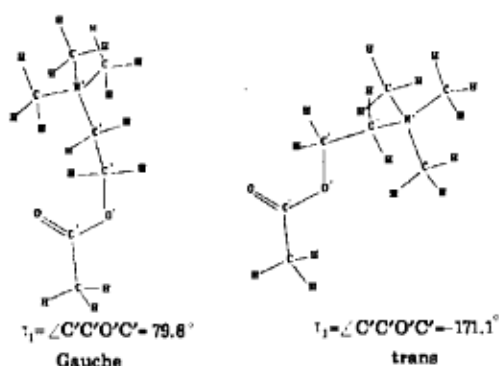


图 1 HF/6-31G* 优化的乙酰胆碱几何构型

Fig.1 Optimized HF/6-31G* geometries of acetylcholine

此外, 为了进一步验证所得 G 和 T 构象为稳定的能量极小结构 (无虚频存在), 我们在 HF/6-31G* 水平上, 采用二阶分析能量梯度方法计算了它们的谐振频率, 同时获得了零点振动能 ZPVE, 并用于校正 Hartree-Fock 和 MP2 总能量.

表 1 旁式和反式乙酰胆碱的能量、偶极矩和两面角

Table 1 Energies, dipole moments and dihedral angles of gauche and trans of acetylcholine

	Method	Gauche	Trans
Total energy (a.u.)	HF/6-31G*//HF/6-31G*	-478.3615594	-478.3612435
	MP2/6-31G*//HF/6-31G*	-479.7825918	-479.7831552
Relative energy (kJ·mol ⁻¹)	HF/6-31G*//HF/6-31G*	0	0.83
	MP2/6-31G*//HF/6-31G*	0	-1.48
Zero point vibrational energy (a.u.)	HF/6-31G*//HF/6-31G*	0.2537954	0.2535707
Total energy (a.u.) (including ZPVE)	HF/6-31G*//HF/6-31G*	-478.1077640	-478.1076728
	MP2/6-31G*//HF/6-31G*	-479.5287964	-479.5295845
Relative energy (kJ·mol ⁻¹) (including ZPVE)	HF/6-31G*//HF/6-31G*	0	0.24
	MP2/6-31G*//HF/6-31G*	0	-2.07
Dipole moment (10 ⁻³⁰ C·m)	HF/6-31G*//HF/6-31G*	56.75	79.18
	MP2/6-31G*//HF/6-31G*	56.78	78.31
Dihedral angle tau_1/(°)	HF/6-31G* (full optimization)	79.8	-171.1
	HF/MB(7/3) ^[5]	125	-115
	HF/DZ(9/5) ^[5]	~75	~-160
Dihedral angle tau_1/(°) angle C'-C'-O'-C'	HF/4-21G ^[4]		180 / 171.9
	AchCl (crystal structure) ^[13]		166.9
	AchBr (crystal structure) ^[11]	78.9	
	AchI (crystal structure) ^[12]	83.0	
	AchCO4(crystal structure) ^[14]		179.8

全部计算采用 Gaussian 90 程序及其改进版本, 在贵州大学计算量子化学实验室 Sun SPARC 工作站上完成, 其中 SCF 迭代使用 Direct SCF 直接法^[8], MP2 能量计算使用 Semi-Direct

MP2 半直接法进行^[9], 静电积分计算采用快速 PRISM 算法^[10]. 基组参数和各种收敛精度判据均采用 Gaussian 90 程序的缺省值.

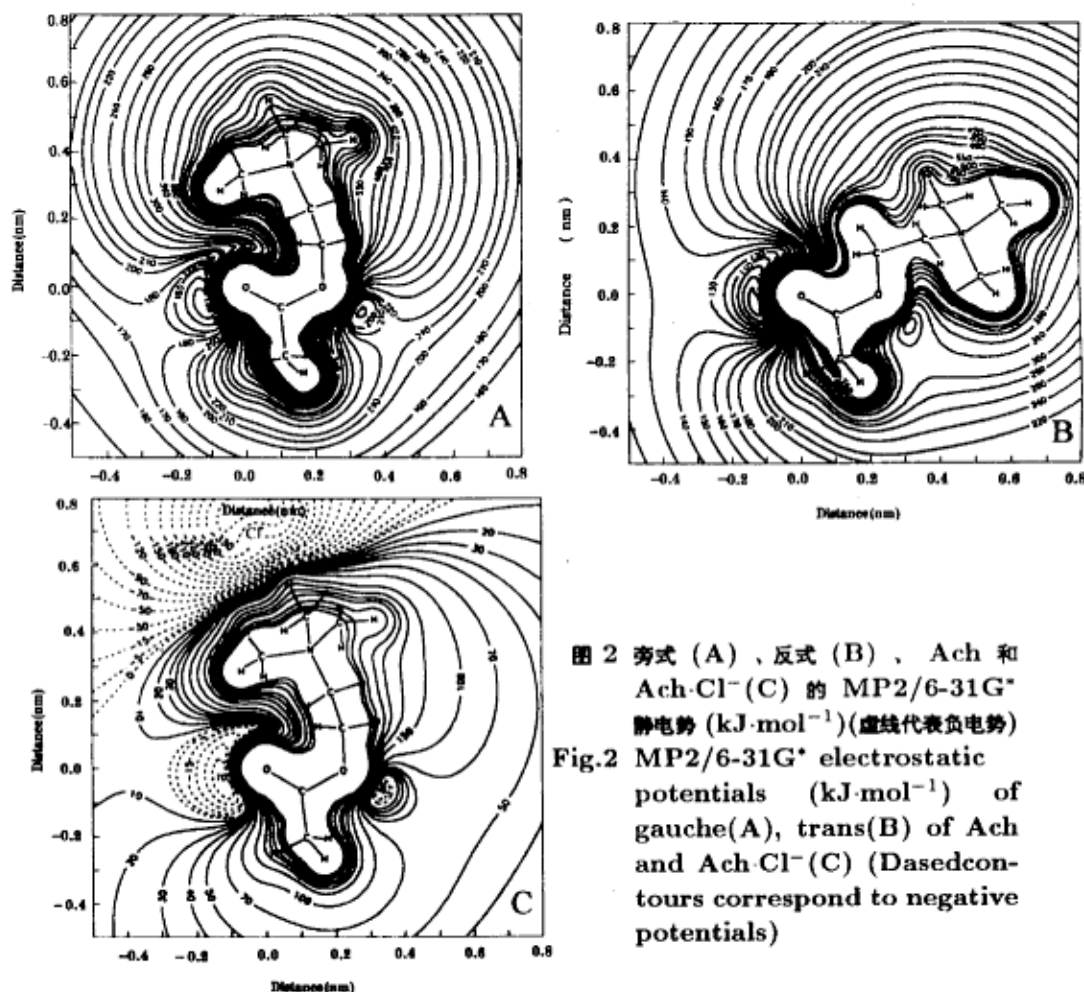


图2 旁式 (A)、反式 (B)、Ach 和 Ach-Cl⁻ (C) 的 MP2/6-31G* 静电势 (kJ·mol⁻¹) (虚线代表负电势)
Fig.2 MP2/6-31G* electrostatic potentials (kJ·mol⁻¹) of gauche(A), trans(B) of Ach and Ach-Cl⁻(C) (Dashed contours correspond to negative potentials)

2 结果与讨论

2.1 两种稳定构象 G 和 T 的结构和相对稳定性

HF/6-31G* 全自由度分析能量梯度优化发现了乙酰胆碱的两种稳定构象 G 和 T (列于图 1). 经过 HF/6-31G* 谐振频率计算的验证均无虚频存在, 说明它们是位能面上的极小点. 其二面角 τ_1 的数值分别为 79.8° 和 -171.1°. 前者恰好与 AchBr 和 AchI 的晶体 X 衍射数据 78.9° 和 83.0° 相对应^[11,12], 后者恰好与 AchCl 和 AchClO₄ 的 X 衍射数据 -166.9° 和 179.8° (即 -180.2°) 相对应^[13,14] (见表 1), 说明乙酰胆碱正离子状态的两种稳定构象在它的盐的晶体环境中亦是存在的. 本文所得二面角 τ_1 的数值较其它理论计算^[2-5] 更符合实验值. 当然, 应该注意晶体环境和单一正离子的差别.

在 Hartree-Fock 水平, 构象 G 较 T 稳定 0.83kJ·mol⁻¹, 而在 MP2 水平构象 T 较 G 稳定 1.48 kJ·mol⁻¹. 进一步考虑零点能校正后, 在 Hartree-Fock 级别, 构象 G 较 T 稳定 0.24kJ·mol⁻¹, 在 MP2 级别, T 较 G 稳定 2.07kJ·mol⁻¹. 此数值表明构象 G 和 T 的能量

差很小, 在与其受体作用的过程中, 两种构象易于相互转化. 这可能是大量实验观测到乙酰胆碱是一个柔性很好的分子的内在原因之一. 考虑到 Hartree-Fock 模型的限制性和零点能校正的重要性, 乙酰胆碱的反式构象较旁式稳定 $2.07\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的结论是较可靠的.

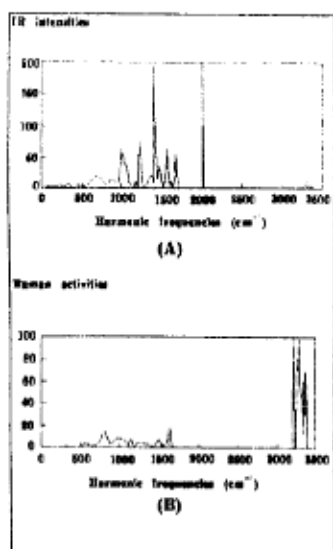


图 3 旁式乙酰胆碱的理论 IR(A) 和 Raman(B) 光谱

Fig.3 Calculated HF/6-31G* IR(A) and Raman(B) spectrum of gauche acetylcholine

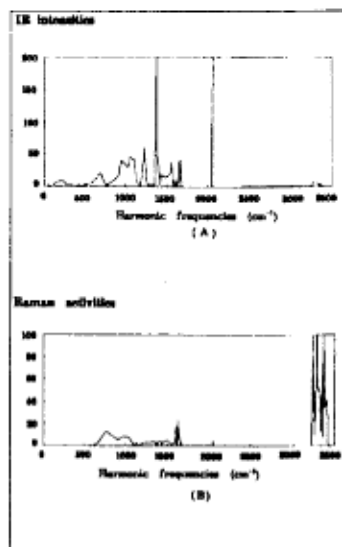


图 4 反式乙酰胆碱的理论 IR(A) 和 Raman(B) 光谱

Fig.4 Calculated HF/6-31G* IR(A) and Raman(B) spectrum trans of acetylcholine

2.2 构象 *G* 和 *T* 的分子静电势

本文在 Hartree-Fock 和 MP2/6-31G* 水平, 分别计算了 *G* 和 *T* 两种构象 N 原子和两个 O 原子所在平面的分子静电势图, Hartree-Fock 和 MP2 的静电势图的轮廓基本相似, 但电势的数值存在一定的差距. 这种差异正好与电子相关效应的物理实质相符合, 限于篇幅, 作者将另文讨论, 在此不再赘述, 仅列出 MP2 的结果.

作为正一价离子的乙酰胆碱, *G* 和 *T* 两种构象的静电势图都只有正电势存在, 不存在负电势区, 在两个氧原子的位置, 正电势的数值最小 (见图 2A 和 B). 一般认为, 乙酰胆碱与其受体作用时是分两步进行的, 首先乙酰胆碱的强正电端即 N^+ 位置与受体的负电部位结合, 激活乙酰胆碱的负电势区, 然后其被激活的负电势部位再与受体的正电区域结合. 为了考察被激活的乙酰胆碱的负电势区域的电势分布情况, 我们在 N^+ 附近引入了一个 Cl^- 模拟受体的负电部位, 进一步计算并绘制了两种构象的分子静电势图, 限于篇幅, 仅列出 *G*- Cl^- 的静电势图于图 2C. 由图我们可以清楚地看到被激活后的乙酰胆碱中两个氧原子的位置附近呈现出负电势区域.

2.3 谐振频率

我们用 HF/6-31G*//HF/6-31G* 二阶分析能量梯度方法计算了 *G* 和 *T* 两种构象的谐振频率、IR 强度和 Raman 活性, 并绘制了理论 IR 和 Raman 谱图 (图 2 和图 4). 比较此两种构象的理论 IR 和 Raman 谱图, 键伸缩和角弯曲等振动模式的谐振频率没有明显的差别.

参 考 文 献

- 1 Richard W G. Quantum Pharmacology, Second Edition, London: Butterworth & Co. Ltd., 1983. 1
- 2 Port G N J, Pullman A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, **95**:4059
- 3 Pullman A, Port G N J. *Theor. Chim. Acta*, **1975**, **32**:77
- 4 Klimkowski V J, Schafer L, Scarsdale J N, et al. *THEOCHEM*, **1984**, **109**:311
- 5 Margheritis C, Corongiu G. *J. Comp. Chem.*, **1988**, **10**:1
- 6 Frisch M J, Head-Gordon M, Trucks G W, et al. Gaussian 90, Revision J, Pittsburgh:Gaussian, Inc., 1991
- 7 Handy N C, Scheafer III H F. *J. Chem. Phys.*, **1984**, **81**:5031
- 8 Almlöf J, Korsell K, Faegri Jr K. *J. Comp. Chem.*, **1982**, **3**:385
- 9 Frisch M J, Head-Gordon M, Pople J A. *Chem. Phys. Lett.*, **1990**, **166**:281
- 10 Johnson B G, Gill P M W, Pople J A. *Chem. Phys. Lett.*, **1993**, **206**:239
- 11 Svinning T, Sorum H. *Acta Cryst.*, **1975**, **B31**:1581
- 12 Jagner S, Jensen B. *Acta Cryst.*, **1977**, **B33**:2757
- 13 Herdtklotz J, Sass R. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **1970**, **40**:583
- 14 Mahajan V, Sass R. *J. Cryst. Mol. Struct.*, **1974**, **4**:15

Ab Initio Study on the Conformation and Molecular Electrostatic Potentials of the Acetylcholine

Wang Yibo Shi Hongyun

(Department of Chemistry, Guizhou University, Guiyang 550025, China)

Abstract All-electron *ab initio* calculations of acetylcholine (Ach) ion have been carried out at the Hartree-Fock and the second order Moller-Plesset perturbation theory MP2 levels using 6-31G* basis set. Two stable conformations of gauche and trans forms of Ach have been found. It was found that after zero-point vibrational energy ZPVE corrections, at the Hartree-Fock level the gauche form is 0.24kJ·mol⁻¹ more stable than the trans, but at MP2 level the trans is 2.07kJ·mol⁻¹ more stable than the gauche. The Harmonic vibrational frequencies have been computed at HF/6-31G* level. The Molecular Electrostatic Potentials, MEP contour maps of two conformations of the Ach based on MP2 wavefunctions are shown in this article.

Keywords: Acetylcholine, *Ab initio*, MP2, Conformation, Molecular electrostatic potential