

文章编号:1007-2985(2013)05-0074-05

应用 *ab initio* 方法和 ABEEM $\sigma\pi$ 模型研究含铝金属酶*

杨忠志, 宁方达

(辽宁师范大学化学化工学院, 辽宁 大连 116029)

摘要:应用原子-键电负性均衡方法中的 $\sigma\pi$ 模型(ABEEM $\sigma\pi$ 模型),通过大量量子化学计算,拟合确定了含铝金属酶体系的 ABEEM $\sigma\pi$ 参数,将这些参数应用到含铝金属酶大分子体系的电荷分布及 Fukui 函数的计算,结果显示,ABEEM $\sigma\pi$ 模型计算得到的电荷分布及 Fukui 函数与从头算和实验结论均有很好的 consistency. 还进一步计算分析了 1L3R 酶与丝氨酸结合前后的分子各区域的电荷分布,结果表明,Al³⁺ 是 1L3R 酶的活性中心,根据结合后分子的 Fukui 函数可以得出丝氨酸会使 1L3R 酶的活性降低. 另外,通过比较两者结合前后 Al³⁺ 的广义 Fukui 函数,证明了广义 Fukui 函数可用于该体系分子间反应活性的比较,同时也说明利用 ABEEM $\sigma\pi$ 模型来预测含铝金属酶的抑制剂是可行的.

关键词:从头算方法; ABEEM $\sigma\pi$ 模型; 电荷分布; Fukui 函数

中图分类号: O641

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1007-2985.2013.05.018

分子的电荷分布对于解释和预测其结构和性质非常重要^[1]. 含铝金属酶是受人们关注的重要生命物质,因体系大,对它的研究较困难. 笔者应用 ABEEM $\sigma\pi$ 模型计算了多个含铝金属酶的原子、化学键和孤对电子区域的电荷分布,这些分子的 ABEEM $\sigma\pi$ 电荷分布与 HF/STO-3G 电荷分布的线性相关系数均在 0.96 以上,表明 ABEEM $\sigma\pi$ 模型可以用于准确地计算大分子的电荷分布.

Parr 和 Yang 提出的 Fukui 函数,使得前线分子轨道(FMO)理论和软硬酸碱(HSAB)理论联系起来. Geerlings 等^[2]提出应用 Fukui 函数研究分子内的反应活性. 笔者的计算结果表明,Al³⁺ 均是所研究的含铝金属酶的活性中心,这与实验结论相一致,说明 ABEEM $\sigma\pi$ 模型可以用于准确地确定含铝金属酶的活性中心,此方法可以向其他金属酶推广.

生物体内的一些小分子可以降低酶的反应活性. 笔者计算了当 1L3R 酶与丝氨酸结合后的 Fukui 函数和电荷变化,也计算了 Al³⁺ 的广义 Fukui 函数. 发现两者结合后,1L3R 酶的活性变小,说明 ABEEM $\sigma\pi$ 模型可应用于预测含铝金属酶的抑制剂.

1 计算方法

1.1 从头算法

利用从头计算方法,基组的选择非常重要^[3-4]. 大的基组在计算能量和优化结构时准确度高,但计算电荷分布时用小的基组更好,因为当较大的基组应用于某原子时,一定程度上也会将与其相邻的原子包含在内,这样就会对分布在该原子上的 Mulliken 电荷估计过高. Wilson M S 等^[5]认为,采用大的基组计算分子的电荷分布时,对分子内原子间的电荷转移的计算值会过高. Derouane E G 等^[6]研究发现,6-21G 基组比 STO-3G 基组计算的电荷值高. Jakalian A 等^[7]指出,6-31G* 基组的计算值比 STO-3G 基组的计算值高 10%~15%. 笔者利用 STO-3G 基组计算分子的电荷分布.

* 收稿日期:2013-04-19

基金项目:国家自然科学基金资助项目(21133005)

作者简介:杨忠志(1940-),男,吉林舒兰人,辽宁师范大学化学化工学院教授,博士,博士生导师,主要从事理论与计算化学及其应用等研究.

1.2 ABEEM $\sigma\pi$ 模型

由电负性均衡原理和密度泛函理论, Yang 等提出并发展了原子与键电负性均衡方法 (ABEEM) 的 $\sigma\pi$ 模型 (ABEEM $\sigma\pi$ 模型). 在该模型中, 双键被划分为 1 个 σ 键区域和 4 个 π 键区域, σ 键区域的电荷中心选择在成键原子的共价半径之比处, π 键区域的电荷中心选择在垂直于双键所在的平面并位于双键原子上下两侧.

根据电负性均衡原理, 分子中各区域的有效电负性与分子的电负性相等. 这对于任意包含有 i 个单键原子、 j 个双键原子、 k 个单键、 l 个双键中的 σ 键区域、 $4l$ 个 π 键区域和 m 个孤对电子区域的分子, 就会同时有 $(i+j+k+l+4l+m)$ 个方程. 再联立分子的总电荷守恒方程, 则能够得到分子的电负性和分子中每一个原子、键和孤对电子的电荷分布.

Fukui 函数的定义式为 $f(\mathbf{r}) = \left[\frac{\delta\mu}{\delta\nu(\mathbf{r})} \right]_N = \left[\frac{\delta\rho(\mathbf{r})}{\delta N} \right]_v$. 对体系的 Fukui 函数积分, 可知 Fukui 函数是归一化的, Fukui 函数为局域性质, 体系不同位点的 Fukui 函数值不同. Fukui 值大的位点, 反应活性也大.

2 结果与讨论

2.1 含铝金属酶电荷分布的计算

计算大分子的电荷分布, 首先要选择模型分子, 选用 HF/STO-3G 方法计算电荷, 然后利用最小二乘法, 运用相关程序, 拟合 Al^{3+} 等的参数, 即价态电负性和价态硬度. 该程序中, 基点的选择非常关键. 基点是指程序中所需要用到的初始电荷. 笔者在 Yang 等的研究基础上拟合并确定了含铝金属酶体系的参数, 部分基点和 ABEEM $\sigma\pi$ 参数如表 1 所示.

表 1 含铝金属酶体系的部分基点和 ABEEM $\sigma\pi$ 参数

Type	q^*	χ^*	$2\eta^*$	Type	q^*	χ^*	$2\eta^*$
Al_{130}^{3+}	1	4.090	4.750	O-Al ₍₈₁₁₃₎	0	3.500	77.920
F_{91}^-	0	3.094	90.570	F-Al ₍₉₁₁₃₎	0	3.500	31.920
P_{157}^{5+}	1	5.100	1.800	lpF ₁₉₁	0	5.991	23.100

注 q^* 为基点; χ^* 的单位是 pauling unit, $2\eta^*$ 的单位是 pauling/electron; 下脚标为 ABEEM $\sigma\pi$ 程序中所定义的原子、键和孤对电子的标号

研究发现, ABEEM $\sigma\pi$ 模型计算的模型分子的电荷分布可以很好地模拟从头算的结果, 因此文中所拟合的 ABEEM $\sigma\pi$ 参数是合理的. ABEEM $\sigma\pi$ 模型中的原子、化学键和孤对电子类型是根据其周围的化学环境恰当定义的, 因此它们的参数是可转移的. 运用所拟合的参数, 自编程序, 计算 PDB 代号为 1BS1, 1L3R, 3UKD 的含铝金属酶的电荷分布^[8-10]. 1BS1 的分子式为 $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{AlF}_3\text{N}_9\text{O}_{16}\text{P}_2$, 共含有 105 个原子. 1L3R 的分子式为 $\text{C}_{26}\text{H}_{57}\text{AlF}_3\text{N}_8\text{O}_{31}\text{P}_5$, 共含有 131 个原子. 3UKD 的分子式为 $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{AlF}_3\text{N}_{12}\text{O}_{20}\text{P}_3$, 共含有 107 个原子. 对于这 3 种含铝金属酶, ABEEM $\sigma\pi$ 模型计算的电荷分布与 HF/STO-3G 方法计算的电荷分布的线性相关如图 1 所示.

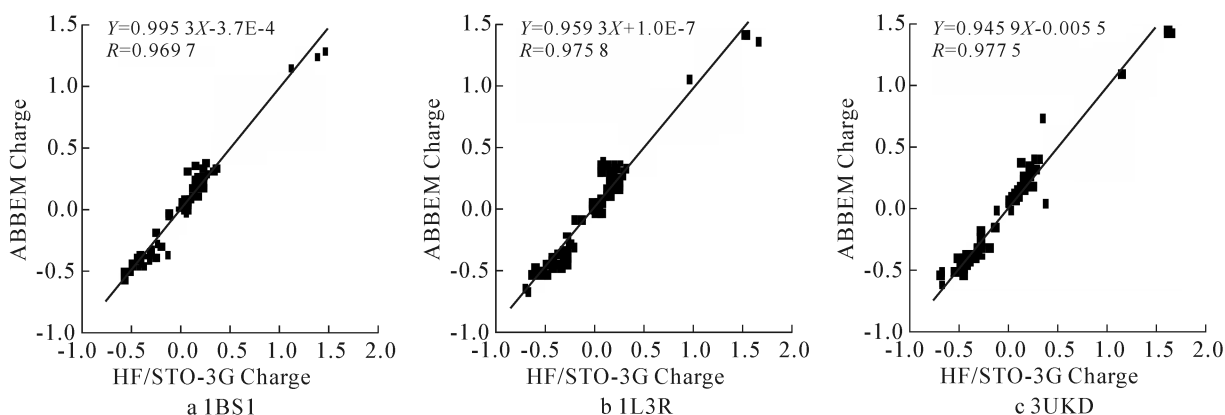


图 1 ABEEM $\sigma\pi$ 模型与 HF/STO-3G 方法计算的含铝金属酶的电荷分布的线性相关

图 1 表明, 利用 ABEEM $\sigma\pi$ 模型计算的 3 个大分子回归到原子上的电荷分布, 与 HF/STO-3G 方法

计算的电荷分布的线性相关方程的斜率和线性相关系数均接近于 1, 截距均接近于 0. 这说明 ABEEM $\sigma\pi$ 模型可以用于准确计算大分子的电荷分布.

2.2 含铝金属酶活性中心的研究

利用本研究所编程序, 可计算得到含铝金属酶各区域的 Fukui 函数. 所研究分子的骨架结构及标号如图 2 所示. 经程序计算所得的其活性区域的 Fukui 函数值列于表 2—4. 从以表 2—4 可以看出, 所研究的 3 个酶中, Al^{3+} 的 Fukui 函数值均最大, 因此这些酶的活性中心均为 Al^{3+} , 这与实验上的结论相一致^[8-10]. 由此可见, ABEEM $\sigma\pi$ 模型可以准确地确定含铝金属酶的活性中心.

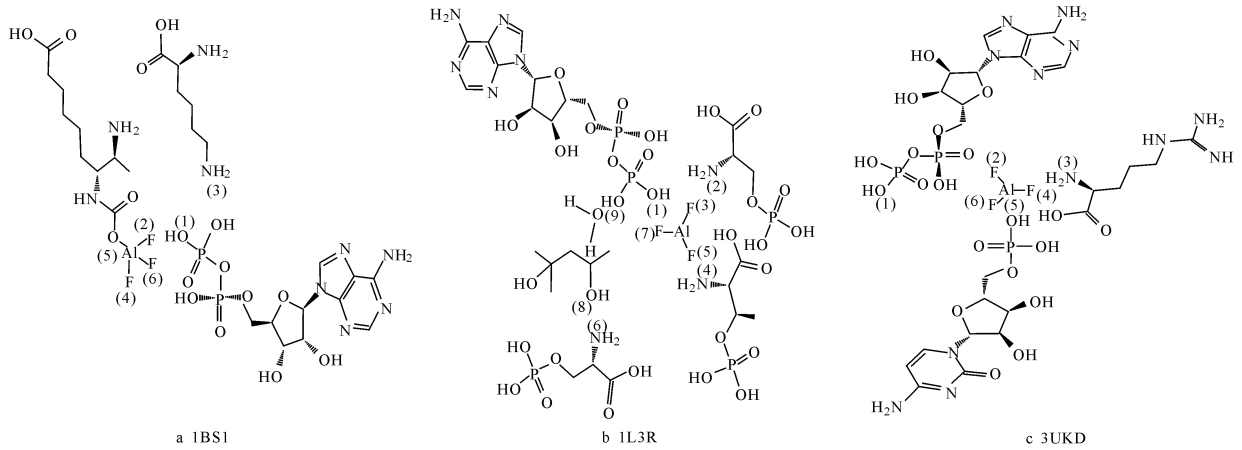


图 2 含铝金属酶的骨架结构及标号

表 2 1BS1 的 Fukui 函数

Type	Al^{3+}	O(1)	F(2)	N(3)	F(4)	O(5)	F(6)	Al-F(2)	Al-F(4)
Fukui values	0.008 1	0.001 5	0.000 3	0.003 7	0.000 3	0.003 2	0.000 2	0.000 6	0.000 5
Type	Al-O(5)	Al-F(6)	lpO(1)1	lpO(2)2	lpF(2)1	lpF(2)2	lpF(2)3	lpN(3)	lpF(4)1
Fukui values	0.000 1	0.000 6	0.007 4	0.007 7	0.001 6	0.002 0	0.001 8	0.001 9	0.001 9
Type	lpF(4)2	lpF(4)3	lpO(5)1	lpO(5)2	lpF(6)1	lpF(6)2	lpF(6)3		
Fukui values	0.001 4	0.001 6	0.007 4	0.007 7	0.001 6	0.001 4	0.002 3		

表 3 1L3R 的 Fukui 函数

Type	Al^{3+}	O(1)	N(2)	F(3)	N(4)	F(5)	N(6)	F(7)	O(8)
Fukui values	0.010 1	0.001 2	0.003 5	0.000 3	0.003 3	0.000 4	0.004 0	0.000 3	0.000 6
Type	O(9)	Al-F(3)	Al-F(5)	Al-F(7)	lpO(1)1	lpO(1)2	lpN(2)	lpF(3)1	lpF(3)2
Fukui values	0.001 8	0.000 8	0.000 9	0.000 7	0.004 1	0.005 5	0.000 1	0.001 7	0.001 8
Type	lpF(3)3	lpN(4)	lpF(5)1	lpF(5)2	lpF(5)3	lpN(6)	lpF(7)1	lpF(7)2	lpF(7)3
Fukui values	0.002 3	0.003 3	0.002 1	0.002 7	0.002 3	0.002 6	0.001 2	0.002 1	0.001 6
Type	lpO(8)1	lpO(8)2	lpO(9)1	lpO(9)2					
Fukui values	0.008 8	0.009 1	0.002 8	0.001 3					

表 4 3UKD 的 Fukui 函数

Type	Al^{3+}	O(1)	F(2)	N(3)	F(4)	O(5)	F(6)	Al-F(2)	Al-F(4)
Fukui values	0.006 1	0.001 8	0.000 3	0.001 3	0.000 3	0.000 9	0.000 3	0.000 7	0.000 6
Type	Al-F(6)	lpO(1)	lpF(2)1	lpF(2)2	lpF(2)3	lpN(3)	lpF(4)1	lpF(4)2	lpF(4)3
Fukui values	0.000 5	0.001 6	0.001 6	0.002 0	0.002 4	0.004 4	0.002 0	0.002 1	0.001 7
Type	lpO(5)1	lpF(6)1	lpF(6)2	lpF(6)3					
Fukui values	0.000 4	0.001 9	0.001 7	0.001 7					

2.3 含铝金属酶的抑制剂的研究

笔者考察了丝氨酸 1L3R 酶活性的抑制作用. 丝氨酸与 PDB 代号为 1L3R 的酶结合后的骨架结构如图 3 所示, 表 5 给出了两者结合前后的电荷分布. 由表 5 可知, 与丝氨酸结合后, 相比较于两者结合之前,

Al^{3+} 的电荷减小了 0.122e,变化值大于其他位点的电荷变化,所以,丝氨酸与 1L3R 酶结合时 Al^{3+} 的电荷所受的影响最大,可见, Al^{3+} 确实是 1L3R 酶的活性中心。

表 6 给出 1L3R 酶分子与丝氨酸结合后的 Fukui 函数。由表 6 可以看出,与丝氨酸结合后, Al^{3+} 的 Fukui 函数值不再是最大的,也就是说,1L3R 酶的活性中心 Al^{3+} 的活性降低。因此,ABEEM $\sigma\pi$ 模型可以用于预测含铝金属酶的抑制剂。

近来,杨忠志等^[11]提出应用广义活性指标作为研究分子间的反应活性指标,并指出,广义 Fukui 函数越大,则反应活性也就越大。笔者改进程序,经计算可得,1L3R 酶与丝氨酸结合前后, Al^{3+} 的广义 Fukui 函数分别为 1.325 0 和 0.677 5,可见,结合丝氨酸以后,1L3R 酶的活性明显变小,也验证了广义活性指标可作为研究分子间的反应活性指标。

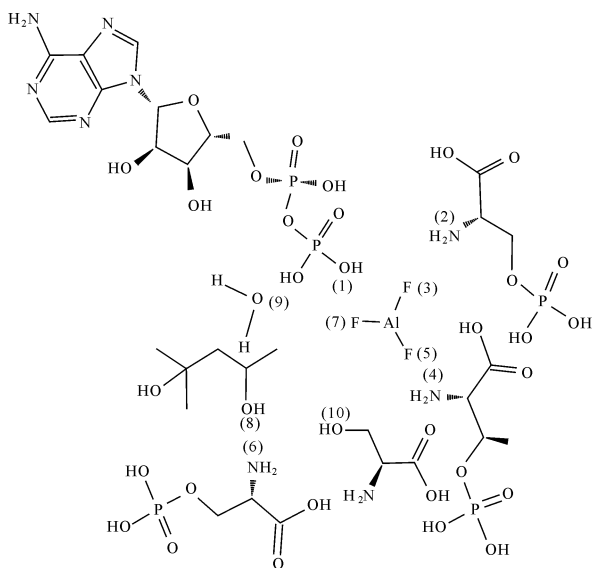


图 3 1L3R 和丝氨酸结合后的骨架结构

表 5 1L3R 和丝氨酸结合前后的电荷分布

Type	Al^{3+}	O(1)	N(2)	F(3)	N(4)	F(5)	N(6)	F(7)	O(8)
Active sites	1.123	-0.062	-0.175	-0.006	-0.185	-0.006	-0.173	-0.005	-0.013
Inactive sites	1.001	-0.061	-0.173	-0.005	-0.184	-0.006	-0.172	-0.006	-0.011
Type	O(9)	O(10)	Al-F(3)	Al-F(5)	Al-F(7)	lpO(1)1	lpO(1)2	lpN(2)	lpF(3)1
Active sites	-0.072	-	-0.050	-0.049	-0.050	-0.193	-0.186	-0.084	-0.137
Inactive sites	-0.073	-0.126	-0.046	-0.047	-0.046	-0.255	-0.240	-0.049	-0.137
Type	lpF(3)2	lpF(3)3	lpN(4)	lpF(5)1	lpF(5)2	lpF(5)3	lpN(6)	lpF(7)1	lpF(7)2
Active sites	-0.140	-0.136	-0.062	-0.139	-0.137	-0.138	-0.173	-0.135	-0.135
Inactive sites	-0.141	-0.134	-0.064	-0.140	-0.141	-0.139	-0.099	-0.135	-0.137
Type	lpF(7)3	lpO(8)1	lpO(8)2	lpO(9)1	lpO(9)2	lpO(10)1	lpO(10)2		
Active sites	-0.142	-0.210	-0.183	-0.159	-0.143				
Inactive sites	-0.144	-0.189	-0.194	-0.160	-0.143	-0.060	-0.061		

表 6 1L3R 和丝氨酸结合后的 Fukui 函数

Type	Al^{3+}	O(1)	N(2)	F(3)	N(4)	F(5)	N(6)	F(7)	O(8)
Fukui values	0.004 7	0.001 1	0.003 9	0.000 2	0.002 9	0.000 2	0.003 8	0.000 2	0.000 6
Type	O(9)	O(10)	Al-F(3)	Al-F(5)	Al-F(7)	lpO(1)1	lpO(1)2	lpN(2)	lpF(3)1
Fukui values	0.001 5	0.001 5	0.000 7	0.000 7	0.000 6	0.003 8	0.005 4	0.000 1	0.001 2
Type	lpF(3)2	lpF(3)3	lpN(4)	lpF(5)1	lpF(5)2	lpF(5)3	lpN(6)	lpF(7)1	lpF(7)2
Fukui values	0.001 2	0.002 2	0.002 1	0.001 8	0.002 1	0.001 3	0.002 3	0.000 9	0.001 9
Type	lpF(7)3	lpO(8)1	lpO(8)2	lpO(9)1	lpO(9)2	lpO(10)1	lpO(10)2		
Fukui values	0.001 5	0.008 6	0.008 2	0.002 6	0.001 1	0.002 1	0.002 2		

3 结语

应用 ABEEM $\sigma\pi$ 模型计算了多个含铝金属酶的电荷分布,与 HF/STO-3G 的电荷分布结果均有很好的 consistency,而且该方法更省时。应用 ABEEM $\sigma\pi$ 模型计算的 Fukui 函数表明, Al^{3+} 均是所研究的含铝金属酶的活性中心,这与实验结论相一致,说明 ABEEM $\sigma\pi$ 模型可用于准确地确定含铝金属酶的活性中心。此外,计算了当 PDB 代号为 1L3R 的含铝金属酶与丝氨酸结合后的 Fukui 函数和电荷变化,结果表明,两者

结合后 1L3R 酶的活性变小,同时,验证了广义 Fukui 函数可用于比较分子间的反应活性,这表明 ABEEM $\sigma\pi$ 模型也适用于预测含铝金属酶的抑制剂.该研究为进一步作含铝金属酶分子的动力学模拟研究奠定基础,也为 ABEEM $\sigma\pi$ 模型应用于其他金属酶开了先例.

参考文献:

- [1] YANG Z Z, WANG C S. Atom-Bond Electronegativity Equalization Method. 1. Calculation of the Charge Distribution in Large Molecules [J]. J. Phys. Chem. A, 1997, 101: 6 315 - 6 321.
- [2] GEERLINGS P, PROFT F D, LANGENAEKER W. Conceptual Density Functional Theory [J]. Chem. Rev., 2003, 103: 1 793 - 1 873.
- [3] KANG Y K, SCHERAGA H A. An Efficient Method for Calculating Atomic Charges of Peptides and Proteins from Electronic Populations [J]. J. Phys. Chem. B, 2008, 112: 5 470 - 5 478.
- [4] REED A E, WEINSTOCK R B, WEINHOLD F. Natural Population Analysis [J]. J. Chem. Phys., 1985, 83: 735 - 746.
- [5] WILSON M S, ICHIKAWA S. Comparison Between the Geometric and Harmonic Mean Electronegativity Equilibration Techniques [J]. J. Phys. Chem., 1989, 93: 3 087 - 3 089.
- [6] DEROUANE E G, FRIPIAT J G, BALLMOOS R V. Quantum Mechanical Calculations on Molecular Sieves. 2. Model Cluster Investigation of Silicoaluminophosphates [J]. J. Phys. Chem., 1990, 94: 1 687 - 1 692.
- [7] JAKALIAN A, BUSH B L, JACK D B, et al. Fast, Efficient Generation of High-Quality Atomic Charges. AM1-BCC Model: I. Method [J]. J. Comput. Chem., 2000, 21(2): 132 - 146.
- [8] KÄCK H, SANDMARK J, GIBSON K J, et al. Crystal Structure of Two Quaternary Complexes of Dethiobiotin Synthetase, Enzyme-MgADP-AlF₃-Diaminopelargonic Acid and Enzyme-MgADP-Dethiobiotin-Phosphate; Implications for Catalysis [J]. Protein Science, 1998, 7: 2 560 - 2 566.
- [9] MADHUSUDAN, AKAMINE P, XUONG N H, et al. Crystal Structure of a Transition State Mimic of the Catalytic Subunit of cAMP-Dependent Protein Kinase [J]. Nature Structural Biology, 2002, 9(4): 273 - 277.
- [10] SCHLICHTING I, REINSTEIN J. Structures of Active Conformations of UMP Kinase from Dictyostelium Discoideum Suggest Phosphoryl Transfer is Associative [J]. Biochemistry, 1997, 36: 9 290 - 9 296.
- [11] 杨忠志, 徐珍珍. 应用 Fukui 函数探讨双苯基-取代的自由基闭环反应的区位选择性 [J]. 辽宁师范大学学报: 自然科学版, 2012, 35(2): 193 - 196.

Study on Aluminum Metalloenzymes by *ab initio* Method and ABEEM $\sigma\pi$ Model

YANG Zhong-zhi, NING Fang-da

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University, Dalian 116029, Liaoning China)

Abstract: By applying the atom-bond electronegativity equalization $\sigma\pi$ model (ABEEM $\sigma\pi$ model), a large number of quantum chemistry calculations were performed to determine the ABEEM $\sigma\pi$ parameters of aluminum metalloenzymes. Then these parameters were employed to study the charge distributions and Fukui function of aluminum metalloenzymes. Calculated results obtained by ABEEM $\sigma\pi$ model are in good agreement with those by the *ab initio* method and experimental conclusions. Further analysis of the charge distributions between 1L3R and 1L3R-serine indicates that Al³⁺ is the active center of 1L3R, and serine would reduce the activity of 1L3R according to Fukui function. In addition, comparing the generalized Fukui function of Al³⁺ in 1L3R with that in 1L3R-serine, generalized Fukui function is proved to be appropriate in this system, and ABEEM $\sigma\pi$ model is feasible to predict the inhibitors of aluminum metalloenzymes.

Key words: *ab initio* method; ABEEM $\sigma\pi$ model; charge distributions; Fukui function (责任编辑 向阳洁)