

ABSTRACT

Conformational analysis of serotonin-water complex and comparison with conformation in continuum condition: a quantum mechanical calculation for understanding electronic and spectroscopic properties of neurotransmitter

Protonated serotonin (5-HT)-water clusters have been studied using theoretical chemistry calculations. The a first stable hydration shell of seven water molecules around three 5-HT conformers were constructed and optimized using the B3LYP/6-311+G(2d,2p) and PBE1W/6-311+G(2df,2p) levels of theory leading to stable Gp7W, Gm7W and At7W conformers which the ethylamine side chain of 5-HT are in *+gauche*, *-gauche*, and anti-conformations, respectively. The energetic stabilities of 5-HT(H₂O)₇ conformers decrease in the order of At7W > Gp7W > Gm7W for both levels of calculations. The structural parameters of 5-HT, for instance the lengthening of amino-NH bonds were observed when they are located in the ring-like structure of water clusters indicating the effect of hydrogen bond forming. The calculated total binding energies and stepwise binding energies of water molecules exhibit the contribution of water molecule for cooperative effects on stability of 5-HT(H₂O)₇ conformers. The key-stone molecule of water within tetramer-like (for Gp7W and Gm7W) and pentamer-like (for At7W) forming cluster can be identified. The shifting of vibrational spectra for OH, NH, and CH stretch fundamentals reflect the presence of hydrogen bond formation linking between water and 5-HT (indole-NH, and 5-OH). The Bader's Atoms in Molecule (AIM) analyses show the value of electron density (ρ) and Laplacian density $\nabla^2\rho$ at Bond Critical Point (BCP) of three conformers are in the range of ideal hydrogen bond by Popelier's definition. Moreover, the Ring Critical Point (RCP) and Cage Critical Point (CCP) can be identified confirming the topological evidence of intramolecular hydrogen bond interactions. The second-order energy of electron transfer between donor-acceptor H-bond interactions *i.e.* Lone-pair O $\rightarrow\sigma^*$ H-O or σ^* H-N within 5-HT(H₂O)₇ conformers were computed by the Natural Bond Orbital (NBO) analyses showing high magnitude of stabilizing energy for hydrogen bond. The bulky solvent effects on the conformers of 5-HT(H₂O)₇ were also investigated. The results show that the relative energetic stabilities obtained for the 5-HT(H₂O)₇ under Polarizable Continuum Model (PCM) are consistent with those of corresponding isolated cluster conformers in gas phase calculations.

Keywords: serotonin, water, hydrogen bond, AIM, NBO, PCM

บทคัดย่อ

โครงการการวิเคราะห์ทางคอนฟอร์เมชันของสารเชิงซ้อนเซโรโตนิน-น้ำและการเปรียบเทียบกับคอนฟอร์เมชันในสภาวะคอนดิชัน: การคำนวณทางกลศาสตร์ควอนตัมเพื่อความเข้าใจในคุณสมบัติทางอิเล็กทรอนิกส์และสเปกโตรสโคปีของสารสื่อประสาท

การศึกษาโมเลกุลคลัสเตอร์ของโปรโตเนทเซโรโตนิน – น้ำ โดยวิธีคำนวณทางเคมีทฤษฎีในการเกิดขึ้นแรกของไฮเดรชันรอบเซโรโตนิน 3 โครงรูป โดยการเติมน้ำ 7 โมเลกุลและการหาค่าที่เหมาะสมที่สุดทางโครงสร้างด้วยการคำนวณทางคอมพิวเตอร์ที่ระดับทฤษฎี B3LYP/6-311+G(2d,2p) และ PBE1W/6-311+G(2df,2p) พบว่ามีโครงรูปที่เสถียร 3 โครงรูป ได้แก่ Gp7W Gm7W และ At7W ซึ่งโซ่ข้างเอทิลเอมีนอยู่ในตำแหน่ง *+gauche* *-gauche* และ *anti* ตามลำดับ ความเสถียรทางพลังงานของโครงรูป 5-HT(H₂O)₇ ลดลงตามลำดับ กล่าวคือ At7W > Gp7W > Gm7W ในทั้งสองระดับทฤษฎี พารามิเตอร์ทางโครงสร้างของเซโรโตนิน เช่น การยืดออกของพันธะอะมิโน NH พบได้เมื่ออยู่ในตำแหน่งที่มีลักษณะแบบ ring-like ของคลัสเตอร์น้ำแสดงถึงผลของการเกิดพันธะไฮโดรเจน ค่าพลังงานยึดเกาะทั้งหมดและค่าพลังงานยึดเกาะของแต่ละโมเลกุลน้ำ แสดงถึงผลร่วมกันต่อเสถียรภาพทางโครงสร้างของโครงรูป 5-HT-(H₂O)₇ ในที่นี้สามารถระบุโมเลกุลน้ำที่เป็นกุญแจหลักซึ่งอยู่ในโครงสร้างที่มีลักษณะแบบ tetramer-like (สำหรับ Gp7W และ Gm7W) และ pentamer-like (สำหรับ At7W) การเกิด shift ของ สเปกตรากการสั่นของพันธะ OH NH และ CH สะท้อนถึงพันธะไฮโดรเจนซึ่งเชื่อมระหว่างโมเลกุลน้ำและเซโรโตนิน (indole-NH และ 5-OH) การวิเคราะห์โดยวิธี Atoms in Molecule (AIM) ของ Bader แสดงถึงค่าความหนาแน่นอิเล็กตรอน (ρ) และค่าความหนาแน่น Laplacian ($\nabla^2\rho$) ที่ตำแหน่ง Bond Critical Point (BCP) ของทั้ง 3 โครงรูปเป็นไปตามข้อกำหนดของ Popelier สำหรับการเกิดพันธะไฮโดรเจนในอุดมคติ นอกจากนี้ยังสามารถระบุตำแหน่งของ Ring Critical Point (RCP) และ Cage Critical Point (CTP) ซึ่งยืนยันถึงข้อพิสูจน์ทอพอโลยีในการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุล ค่าพลังงานอันดับสองของการส่งผ่านอิเล็กตรอนระหว่างตัวให้และตัวรับในพันธะไฮโดรเจน กล่าวคือ Lone-pair O $\rightarrow$ C^{*}H-O หรือ C^{*}H-N ภายในโครงรูป 5-HT-(H₂O)₇ คำนวณได้โดยวิธีวิเคราะห์ Natural Bond Orbital (NBO) ซึ่งแสดงถึงความสำคัญของค่าพลังงานดังกล่าวต่อเสถียรภาพของพันธะไฮโดรเจน การศึกษาผลของตัวทำละลายปริมาณมากต่อโครงรูปของ 5-HT-(H₂O)₇ พบว่าความเสถียรทางพลังงานสัมพัทธ์ของ 5-HT(H₂O)₇ ภายใต้สภาวะ Polarizable Continuum Model (PCM) สอดคล้องกับค่าที่ได้จากการคำนวณในสภาวะก๊าซของโมเลกุลคลัสเตอร์ โปรโตเนทเซโรโตนิน-น้ำแต่ละโครงรูป

คำสำคัญ: เซโรโตนิน น้ำ พันธะไฮโดรเจน AIM NBO PCM