

ОБСУЖДЕНИЕ МОДЕЛИ ИНГИБИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ – АКТИВНЫХ НАНОКЛАСТЕРОВ

Васильева Л. Ю., Романова Е. Ю.

(Россия, Москва)

Обсуждается квантовохимическая модель электронной структуры активных центров биологически — активных наноккомплексов. Такая модель позволяет выделять разрешенные или запрещенные схемы функционирования активных центров на электронном уровне по энергетическим и симметричным соотношениям и представить механизмы действия ингибиторов и активаторов на функционирование ферментативных систем. Модель позволяет также в зависимости от природы ингибитора представить то или иной электронный механизм и объяснить роль белкового матрикса. В качестве примера рассмотрена модель железосодержащего активного центра.

В настоящее время сложились четкие представления о структуре окислительно-восстановительных металлоферментов, функциональные свойства которых изучены экспериментально на молекулярном уровне, но четкого представления о механизме функционирования активных центров подобных систем до сих пор нет.

Анализ структуры простейших металлоферментов и более сложных железоперферинов показал много общего: **1)** наличие активных центров, содержащих ионы металлов переходного ряда (Fe^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+}); **2)** стереохимия активных центров определяется электронной конфигурацией центрального иона, определяющей его координационное число и природой лиганда. Как правило, взаимодействие центрального иона с лигандами осуществляется по донорно-акцепторному механизму: ион переходного металла предоставляет для связи вакантные орбитали, белковый лиганд — неподеленную пару электронов либо от атома азота пептидной группы, либо от кислорода. Несмотря на различные функциональные свойства, механизм дей-

ствия активных центров металлоферментов один и тот же: акцептирование и донирование электронов. Для моделирования механизма функционирования необходим комплексный подход. С помощью теории кристаллического поля (ТКП) можно представить расщепление электрического d-уровня центрального иона в поле лигандов. В ТКП рассматриваются электростатическое взаимодействие между центральным ионом и лигандами. Структура лигандов не учитывается.

В теории электронного строения и свойств координационных соединений большое значение имеют представления о симметрии, наиболее полное описание которой достигается применением математической теории групп. В квантовохимических исследованиях применение теории групп оказывается возможным в связи со свойствами симметрии атомных и молекулярных систем. Для квантовой химии важно то, что каждому энергетическому уровню молекулы сопоставляется определенное неприводимое представление (НП) ее группы симметрии.

Строгие (*ab initio*) и полуэмпирические методы молекулярных орбиталей (МО) для комплексных соединений сложны. Значительные упрощения в волновых уравнениях можно достигнуть, используя теорию симметрии. С ее помощью можно не учитывать линейные комбинации атомных орбиталей (ЛКАО), не относящиеся ни к какому НП точечной группы симметрии.

Для обозначения типов симметрии молекулярных орбиталей используются следующие символы: А или В — одномерные представления, Е (e) — двумерные, Т (t) — трехмерные. Индексы **g** и **u** у символа НП указывают на поведение функции при операции инверсии (четность, нечетность), а индексы 1 и 2 указывают на изменение знака волновой функции при поворотах и отражениях. У центрального иона d-металлов участвуют в образовании как π , так и σ -связей с лигандами (T_{1u}), три t_{2g} -орбитали (АО) образуют только π – МО, орбитали лиганда симметрии T_{2g} и T_{2u} не участвуют в образовании связи с центральным ионом, гибридные орбитали (ГО) разделяются на связывающие и несвязывающие.

В таблице 1 приводятся характерные электронные конфигурации для октаэдрических систем симметрии O_h для ионов d-металлов чаще всего встречающихся в биологически активных комплексах [1].

Таблица 1. Электронные конфигурации для октаэдрических систем симметрии O_h для ионов d-металлов

Электронная конфигурация	Ионы	Высокоспиновые (слабые поля лигандов)	Низкоспиновые (сильные поля лигандов)		
		Электронные конфигурации	Основное состояние	Электронные конфигурации	Основное состояние
d^4	Mn^{3+}	$(t_{2g}^* \uparrow)^3 (e_g^* \downarrow)^1$	E_g	$(t_{2g}^* \uparrow)^3 (t_{2g}^* \downarrow)^1$	${}^3T_{2g}$
d^5	Mn^{2+}	$(t_{2g}^* \uparrow)^3 (e_g^* \uparrow)^2$	${}^6A_{1g}$	$(t_{2g}^* \uparrow)^3 (t_{2g}^* \downarrow)^2$	${}^2T_{2g}$
d^6	Fe^{2+}	$(t_{2g}^* \uparrow)^3 (e_g^* \uparrow)^2 (t_{2g}^* \downarrow)^1$	T_{2g}	$(t_{2g}^* \uparrow)^3 (t_{2g}^* \downarrow)^3$	${}^1A_{1g}$
d^7	Co^{2+}	$(t_{2g}^* \uparrow)^3 (e_g^* \uparrow)^2 (t_{2g}^* \downarrow)^2$	${}^4T_{1g}$	$(t_{2g}^* \uparrow)^3 (t_{2g}^* \downarrow)^3 (e_g^* \uparrow)^1$	2E_g
d^9	Cu^{2+}	$(t_{2g}^* \uparrow)^3 (e_g^* \uparrow)^2 (t_{2g}^* \downarrow)^3 (e_g^* \downarrow)$	2E_g	$(t_{2g}^* \uparrow)^3 (t_{2g}^* \downarrow)^3 (e_g^* \uparrow)^2 (e_g^* \downarrow)^1$	2E_g
d^{10}	Zn^{2+}	$(t_{2g}^* \uparrow)^3 (e_g^* \uparrow)^2 (t_{2g}^* \downarrow)^3 (e_g^* \downarrow)$	${}^1A_{1g}$	$(t_{2g}^* \uparrow)^3 (t_{2g}^* \downarrow)^3 (e_g^* \uparrow)^2 (e_g^* \downarrow)^2$	${}^1A_{1g}$

Применение метода МО, к многоатомным комплексным соединениям и обобщенных представлений ТКП, теории симметрии в квантовой химии определяется как теория поля лигандов (ТПЛ).

Для построения математических качественных моделей электронной структуры активных центров биологически активных комплексных соединений был разработан алгоритм, основные положения которого можно представить следующим образом:

- 1) определяется точечная группа симметрии активного центра;
- 2) МО комплекса выражается в виде линейной комбинации АО центрального иона и ГО лигандов;
- 3) при сортировке групповых орбиталей необходимо АО центрального иона отнести к тем или иным типам симметрии и определить тип симметрии ГО лигандов;

- 4) комбинировать полученные АО и ГО, принадлежащие одному и тому же типу симметрии.

В целом ряде работ обсуждались полученные таким образом математические модели электронной структуры активных центров ряда биологически активных комплексов [2–5].

С помощью качественных математических моделей — корреляционных диаграмм — можно выделить разрешенные или запрещенные схемы функционирования активных центров на электронном уровне по энергетическим и симметричным соотношениям [5], представить механизмы действия ингибиторов и активаторов на функционирование ферментативных систем. В качестве иллюстрации на рис. 1 представлена качественная математическая модель: корреляционная диаграмма для пероксидазы, взаимодействующей с ингибитором.

Экспериментально ингибирование и активация ферментативных систем на молекулярном уровне изучено довольно широко, но механизм таких процессов не совсем ясен.

Модель позволяет в зависимости от природы ингибитора предположить тот или иной электронный механизм (рис. 1). Интересно отметить, что согласно таким моделям роль белкового матрикса заключается в сохранении в целом симметрии активного центра в процессе его функционирования при изменении зарядового состояния центрального иона. Если под внешним воздействием структура активного центра искажается или перестраивается, то белковый матрикс способствует быстрому восстановлению структуры до исходного состояния. В данном случае речь идет о слабых воздействиях, не разрушающих активный центр, и не только ингибиторов или активаторов, но и о внешних электромагнитных полях.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 02-02-96002).

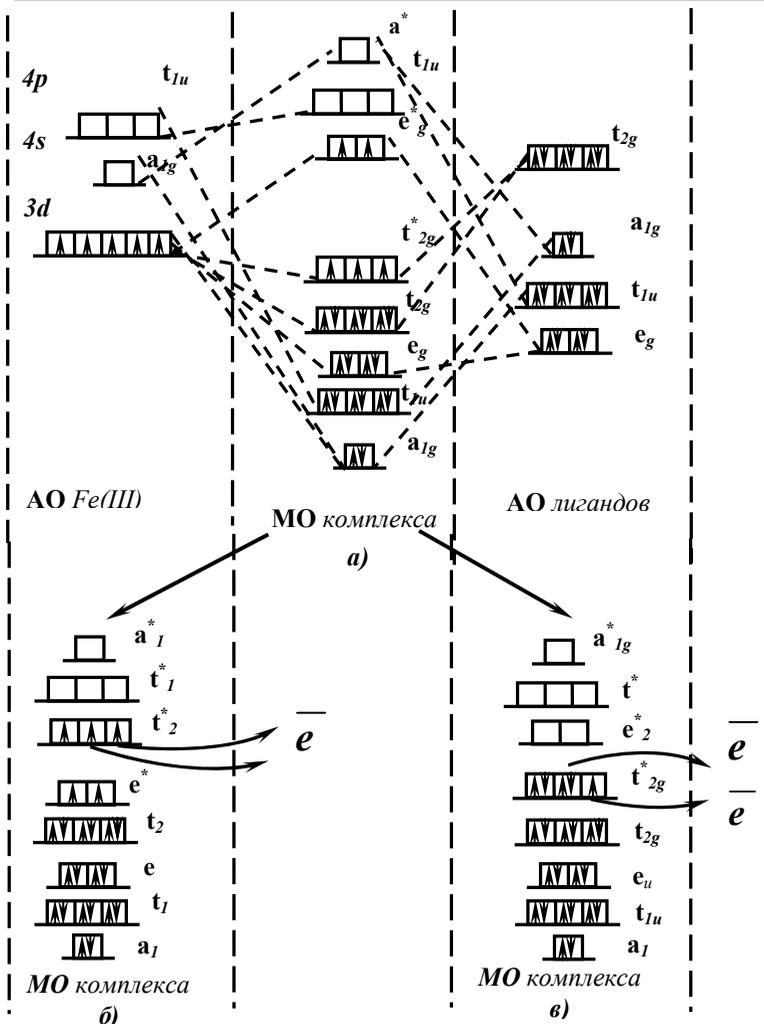


Рис. 1. Модели МО активного центра комплекса: *а*) исходное состояние (*ц. и.* *Fe(III)*); *б*) взаимодействие с ингибитором, вызывающее переход структуры активного центра октаэдр – тетраэдр, сопровождающийся переходом *Fe(III) → Fe(IV) → Fe(V)*; *в*) внедрение ингибитора в координационную сферу *ц. и.*, вызывающее перераспределение электронов на МО комплекса с последующим переходом *Fe(III) → Fe(IV) → Fe(V)*

Список литературы:

1. Берсукер И.Б. Электронное строение и свойства координационных соединений. – Ленинград: Химия, 1976.
2. Васильева Л.Ю. Биологически активные железо- и марганец-содержащие комплексы: структура и функции // Расчетные методы в физической химии. – Калинин: КГУ, 1987.
3. Васильева Л.Ю. О взаимосвязи структуры и функциональных свойств биологически активных комплексов ионов переходных металлов.// Журнал Физ. Химии. 1995. Т.69. №8. С.1433–1437.
4. Васильева Л.Ю. Обсуждение гипотетической модели структуры активного центра белково-марганцевого комплекса // Биофизика. 1997. Т.43. Вып.3. С.624–627.
5. Vasil'eva L. Yu. Quantum – chemical models of the structure and the Functions of the Active Centres of the Polynuclear Complexes. Mathematical Modeling. Kluwer Academic/ Plenum Publishers, 2001. P.175–179.

**THE DISCUSSION OF BIOACTIVE NANOCOMPLEXES
INHIBITION MODEL**

Vasil'eva L. Yu., Romanova E. Yu.

(Russia, Moscow)

It is discussed the mathematical model of the functional mechanisms of some metalloenzyme active centres. The models have been constructed on the basis of the crystalline field theory, molecular orbitals theory, the group theory, the symmetry theory, the ligand field theory. It is considered the molecular fragment — the active centre as the coordination connection. The algorithm of the model construction is based on the supposition that the functional mechanisms of the active centres are universal. The considered models are qualitative.