

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОГО ПОДХОДА И КОНЦЕПЦИИ «БЕЛОК-МАШИНА» ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ АКТИВНЫХ ЦЕНТРОВ МЕТАЛЛОСодержаЩИХ ферментов

Уварова Л.А.<sup>1</sup>, Романова Е.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный технологический университет «СТАНКИН»,  
Вадковский пер., 3А, г. Москва, 127055, РФ; e-mail: l.uvarova@stankin.ru,

<sup>2</sup>ФГБУН Институт конструкторско-технологической информатики РАН,  
Вадковский пер., 18., стр. 1А, г. Москва, 127055, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Тверская сельскохозяйственная академия,  
ул. Маршала Василевского (Сахарово), 7, Тверь, 170904, РФ; e-mail: kati-v@yandex.ru

Поступила в редакцию: 24.06.2018

**Аннотация.** Рассматривается квантово-химический подход в моделировании электронной структуры активных центров металлосодержащих ферментативных бионаноконплексов, заключающийся в использовании основных положений следующих теорий: метод валентных связей, теория кристаллического поля, теории поля лигандов, элементы теории симметрии и теории групп. Показано, что взаимодействие центральных ионов и лигандов происходит по донорно-акцепторному механизму: ионы предоставляют на связь вакантные орбитали, а лиганды – неподеленные пары электронов; одно координационное место в комплексе – функциональное, используемое для взаимодействия с субстратами. Структура активного центра определяется электронной конфигурацией d-уровней центральных ионов и природой лигандов. В целом, активный центр рассматривается как бионаноконплекс, относящийся к определённой группе симметрии. Приводится алгоритм построения квантово-химических моделей активных центров. Предполагается, что с квантово-химической точки зрения механизм функционирования бионаноконплекса универсален и, в конечном итоге, сводится к донированию и акцептированию электрона с разрыхляющих молекулярных орбиталей (МО) комплекса, что вызывает его переход из одного состояния в другое. Распределение электронов на МО, электронно-конформационные переходы, изменения, происходящие в активном центре при его функционировании, роль его белкового окружения объясняется на основе концепции «белок – машина». В качестве примера обсуждается квантово-химическая модель активных центров железопорфиринов, содержащих в роли центральных ионов ионы Fe(II) или Fe(III).

**Ключевые слова:** структура, система, взаимодействие, квантово-химический подход, активный центр, ион, электрон, бионаноконплекс, теория, лиганд, орбиталь, связь, симметрия, концепция, конформационный переход, моделирование.

Металлосодержащие ферменты широко распространены в природе, используются в промышленности, участвуют в основных процессах жизнедеятельности, и представляют собой уникальные устройства, осуществляющие каталитические функции, функции переносчиков электронов, кислорода, действующие в определённых средах. Общие представления о молекулярной структуре металлоферментов были получены в результате их исследований с использованием физико-химических методов [1-3] и заключаются в следующем: 1) активные центры ферментов содержат ионы d-металлов (Cu(II), Fe(II), Fe(III), Zn(II), Co(II) и т.п.), которые взаимодействуют, как правило, с пептидными атомами азота и кислорода, являющимися лигандами; 2) активные центры – координационные соединения, стереохимия которых определяется размерами и координационными числами центральных ионов и природой лигандов [2, 4]; 3) в целом металлоферменты имеют глобулярную структуру, а активные центры погружены в белковый матрикс; 4) каждый металлофермент строго специфичен – взаимодействует только со своим субстратом; 5) при функционировании активных центров изменяются зарядовые состояния центральных ионов.

Наибольший интерес представляет механизм функционирования активных центров, который можно представить и моделировать, используя квантово-химический подход, рассматривая активные центры как нелинейные бионаноконплексы. С квантовой точки зрения функционирование активных центров определяется распределением электронов на молекулярных орбиталях (МО) комплекса. В работах [8-12] авторами обсуждались квантово-химические модели активных центров для различных металлоферментов и разработанный алгоритм построения модели [13]. Моделирование электронных структур активных центров металлосодержащих бионаноконплексов строилось на основе следующих теоретических методов [4-7]:

**1. Метод валентных связей (ВС):** координационная связь образуется за счёт обобщенной пары электронов между центральным ионом и лигандами. Механизм образования связи – донорно-акцепторный: центральный ион d – металла предоставляет вакантные атомные орбитали (АО), которые акцептируют электроны или неподелённую пару электронов лигандов. Вакантные орбитали центральных ионов являются гибридованными орбиталями (ГО). Тип связи определяется видом перекрывания волновых функций:  $\sigma$  - связи (перекрывание волновых функций электронов, ориентированных по оси, соединяющей центры

взаимодействующих атомов) и  $\pi$  - связи (перекрывание волновых функций в двух областях пространства),  $\delta$ -связь (более сложные перекрывания).

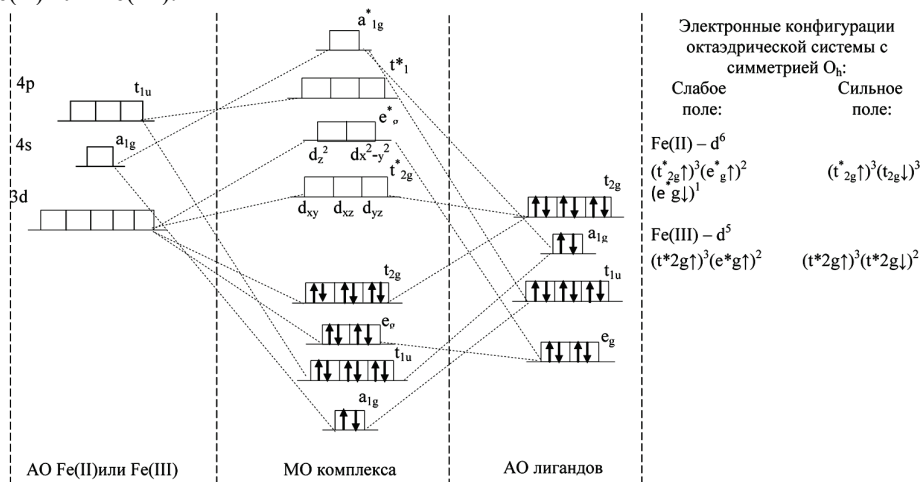
**2. Теория кристаллического поля (ТКП)** – электростатический подход, рассматривающий распределение в пространстве АО центральных ионов. Лиганды – источники внешнего электрического поля, расщепляющего внешние d-энергетические уровни центральных ионов. Структура лигандов не учитывается. Различают слабые и сильные поля лигандов. В слабых полях образуются высокоспиновые комплексы, а в сильных – низкоспиновые за счёт спаривания d-электронов.

**3. Теория поля лигандов (ТПЛ)** – соединение метода молекулярных орбиталей (МО) и ТКП. Комплекс рассматривается как единое целое, МО комплекса записываются в приближении линейной комбинации атомных орбиталей (ЛКАО), причём, АО центральных ионов и молекулярная орбиталь лигандов должны соответствовать одинаковым свойствам симметрии.

**4. Элементы теории симметрии и теории групп.** В квантово-химических исследованиях применение теории групп связано со свойствами симметрии молекулярных и атомных систем. В теории электронного строения и свойств координационных соединений большое значение имеют представления симметрии [4-7]. Симметрия фигуры (молекулы) обычно определяется совокупностью перемещений, совмещающих её саму с собой, которые называются преобразованиями или операциями симметрии (вращение, отражение в плоскости симметрии, инверсия, зеркально-поворотное и тождественное преобразования). Преобразования симметрии для системы образуют группу, т.е. совокупность элементов, удовлетворяющих определённым условиям. Для молекул характерны группы точечных преобразований, а для рассматриваемых d-металлсодержащих бионанок комплексов особый интерес представляет группа  $O_h$ , соответствующая симметрии октаэдрического комплекса. Как известно, состояния атомов и молекул описываются волновыми функциями, удовлетворяющими уравнению Шредингера. Преобразования симметрии производятся над каждой функцией, полученные функции также удовлетворяют уравнению Шредингера. Из подобных преобразований записываются матрицы, которые называются представлениями группы, их базисом является совокупность волновых функций состояний. Как правило, в физике и химии используются неприводимые представления (НП) за счёт их специфических свойств. Для квантовой химии важно, что каждому энергетическому уровню молекулы сопоставляется определённое неприводимое представление её группы симметрии. Для обозначения типов симметрии молекулярных орбиталей используются следующие символы: A и B ( $a_{1g}$ ) – одномерные представления; E ( $e_g$ ) – двумерные; T ( $t_{1g}$ ,  $t_{1u}$ ) – трёхмерные; индексы u (нечётность) и g (чётность) у символа НП указывают на поведение функции при операции инверсии (отражение в центре симметрии); индексы 1 и 2 указывают на изменение знака волновой функции при поворотах и отражениях. Теория симметрии позволяет упростить процесс моделирования МО: можно не учитывать те линейные комбинации АО, которые не соответствуют НП рассматриваемой точечной группы симметрии комплекса. Линейные комбинации орбиталей лигандов, преобразующиеся по НП группы  $O_h$  называются групповыми орбиталями (ГО).

В связи с вышеизложенным, авторами был разработан алгоритм построения модели [13]: 1) определение точечной группы симметрии комплекса; 2) МО комплекса выразить в виде линейной комбинации АО центральных гибридных орбиталей (ГО) лигандов; 3) при сортировке ГО и рассмотрении электронной структуры МО комплекса – активного центра необходимо: а) отнести АО центрального иона к тем или типам симметрии, б) определить тип симметрии ГО лигандов; в) провести комбинирование полученных АО и ГО, принадлежащих одному и тому же типу симметрии.

На рисунке 1 представлена модель активных центров – железопорфиринов, содержащих в активных центрах ионы Fe(II) или Fe(III).



**Рисунок 1.** Квантово-химическая модель активного центра железопорфиринов с центральными ионами Fe(II) и Fe(III). АО – атомные орбитали (слева АО свободного иона, справа АО (атомные орбитали) лигандов, в центре – распределение электронов на функциональных молекулярных орбиталях (МО) комплекса). Распределение электронов по функциональным МО  $e_g^*$  и  $t_{2g}^*$  для центральных ионов Fe(II) и Fe(III) указано справа (\* – индекс, означающий разрыхляющие орбитали, индексы u, d – МО орбиталей означают их ориентацию в пространстве)

К железопорфиринам относится большое число бионаноконплексов, выполняющих различные функции, например, ферродоксин – переносчик электрона в ЭТЦ (электронно-транспортная цепь), гемоглобин – переносчик кислорода, оксидазы (пероксидазы) – разлагают  $H_2O_2$  и т.д. как правило, ионы Fe(II) и Fe(III) имеют шесть координационных мест, что соответствует октаэдру. Пять координационных мест идут на связь с белковым лигандом через пептидные атомы азота (слабое поле лигандов), предоставляющие на связь неподеленные пары электронов, а центральный ион – вакантные орбитали. Одно координационное место – функциональное (взаимодействие с субстратами). В образовании связи от центрального иона участвуют s-, p- и d-орбитали, а от лигандов – по одной  $\sigma$ - и по две  $\pi$ -орбитали. В октаэдрической системе s-орбиталь центрального иона участвует только в  $\sigma$ -МО ( $a_{1g}^*$ ,  $a_{1g}$ ), две  $e_g$  – орбитали образуют двукратно вырожденную МО ( $e_g^*$ ) ( $d_{z^2}$ ,  $d_{x^2-y^2}$ ) а три орбитали ( $t_{2g}$  – орбитали) –  $\pi$ -МО ( $d_{xy}$ ,  $d_{xz}$ ,  $d_{yz}$  –  $t_{2g}^*$ ). Модель электронной структуры МО – комплекса железопорфиринов (Fe(II), Fe(III)) показывает, что функционирование активных центров сводится к удалению одного электрона с функциональной орбитали или  $e_g^*$  или  $t_{2g}^*$ : в зависимости от того, какое поле образуют лиганды (слабое или сильное), какой ион в центре: Fe(II) или Fe(III). Из энергетических соображений оптимальный вариант – удаление неспаренного электрона.

С точки зрения квантовой химии на связывающих орбиталях происходит перераспределение электронной плотности таким образом, чтобы энергия электронов на МО была меньше, чем на исходных АО, а на разрыхляющих – больше, чем на исходных АО. Взаимодействие с субстратом приводит всю систему активного центра в возбужденное состояние, что вызывает электронно-конформационный переход (ЭКП) в комплексе, имеющий кооперативный характер, свойственный физическим процессам, инициирующим скачкообразные переходы системы из одного состояния в другое.

Концепция «белок – машина» [14] позволяет объяснить процессы, происходящие в активных центрах при поступлении электрона на молекулярную орбиталь комплекса. При электронно-конформационном переходе происходит перемещение отдельных групп атомов, вызывающих перемещение, связанных с ними, других групп. Такие перемещения не носят хаотический характер, их можно считать одномерными, то есть характеризовать их одной степенью свободы подобно движению механизма – машины, когда в движении участвует много деталей, а перемещение системы в целом однонаправлено. В белковых системах кооперативный характер конформационных переходов вызывает напряжение, не превышающее предела упругости, т.е. деформацию. Окружающая среда (например, мембрана) и ближайшее окружение активного центра – белковый матрикс сохраняют структуру и, соответственно, симметрию наноконплекса, создавая условия для перехода в исходное состояние при удалении электрона с функциональной орбитали по туннельному механизму [15].

В заключении необходимо отметить, что квантово-химический подход и концепция «белок-машина» позволяют моделировать МО комплекса и выяснить универсальный механизм функционирования металлосодержащих ферментов, заключающийся, в конечном итоге, в транспорте электрона. Акт взаимодействия активного центра с субстратом требует их структурного соответствия и вызывает конформационные переходы из одного состояния в другое и обратно. Белковый матрикс, окружающий активный центр сохраняет его структуру. В связи с этим бионаноконплексы – это открытые, нелинейные, самоорганизующиеся, самосогласованные системы – наномашин, работающие по «заданной» программе.

#### Список литературы / References:

1. Маров И.Н. *Методы и достижения бионеорганической химии*. М.: Мир, 1978, 416 с. [Marov I.N. *Techniques and Topics in Bioinorganic chemistry*. М.: Mir, 1978, 416 p. (In Russ.)]
2. Эйхгорн Г. *Неорганическая биохимия*. М.: Мир, 1978, т. 1, 711 с. [Einhorn G. *Inorganic biochemistry*. М.: Mir, 1978, vol. 1, 711 p. (In Russ.)]
3. Эйхгорн Г. *Неорганическая биохимия*. М.: Мир, 1978, т. 2, 736 с. [Einhorn G. *Inorganic biochemistry*. М.: Mir, 1978, vol. 2, 736 p. (In Russ.)]
4. Берсукер И.Б. *Электронное строение и свойства координационных соединений*. Л.: Химия, 1976, 352 с. [Bersuker I.B. *The electronic structure and the properties of the coordination compounds*. L.: Chemistry, 1976, 352 p. (In Russ.)]
5. Дмитриев И.С. *Симметрия в мире молекул*. Л.: Химия, 1976, 128 с. [Dmitriev I.S. *The symmetry in the molecule world*. L.: Chemistry, 1976, 128 p. (In Russ.)]
6. Васильева Л.Ю., Романова Е.Ю. Значение теории симметрии при моделировании функционирования биологически-активных наноконплексов. *Вестник МГУП*, 2005, № 1, с. 34-43. [Vasil'eva L.Yu., Romanova E.Yu. The significance of the symmetry theory on the modeling biologically active nanocomplexes functioning. *MSU digest*, no. 1, 2005, p. 34-41. (In Russ.)]
7. Папулов Ю.Г., Папулова Д.Р. *Строение молекул и физические свойства*. Тверь: Тверской государственный университет, 2010, 280 с. [Papulov Yu.G., Papulova D.R. *The molecules formation and the physical properties*. Tver: Tver State University, 2010, 280 p. (In Russ.)]
8. Васильева Л.Ю., Романова Е.Ю. Квантово-химическое моделирование нелинейных процессов ферментов. *Вестник ННГУ: Математическое моделирование и оптимальное управление*, 2006, с. 13-18. [Vasil'eva L.Yu., Romanova E.Yu. Quantum-chemical modeling of nonlinear ferment processes. *NNSU journal: Mathematical modeling and optimal management*, 2006, pp. 13-18. (In Russ.)]

9. Васильева Л.Ю., Романова Е.Ю. Бионаноконплексы – нелинейные самоорганизующиеся системы. *Сб. научн. тр. «Фундаментальные физико-математические проблемы и моделирование технико-технологических систем»*, 2013, № 16, т. 2, с. 35-41. [Vasil'eva L.Yu., Romanova E.Yu. Bionanocomplexes – nonlinear selforganizing systems. *The fundamental physico-mathematical problems and modeling of technical and technological systems*, 2013, no. 16, vol. 2, pp. 35-41. (In Russ.)]
10. Vasil'eva L.Yu., Romanova E.Yu. The modeling problem of the electron structure and quantum-chemical functioning mechanism of the bio-nanocomplexes active centers. *Mathematical models of non-linear phenomena, processes and systems: from molecular scale to planetary atmosphere*, 2014, ch. 25, pp. 427-440.
11. Васильева Л.Ю., Романова Е.Ю. Анализ информативности квантово-химических моделей бионаноконплексов. *Матер. междунар. междисципл. науч. конф. «Синергетика в естественных науках. Шестые Курдюмовские чтения»*, Тверь, 2010, с. 137-139. [Vasil'eva L.Yu., Romanova E.Yu. The analysis of the quantum-chemical bionanocomplexes models information content. *Proceedings of the international interdisciplinary scientific conference «Sinergetic in the natural Sciences. Sixth reading named after Kurdyumov»*, 2010, pp. 137-139. (In Russ.)]
12. Васильева Л.Ю., Уварова Л.А., Романова Е.Ю. Специфические свойства металлсодержащих ферментативных комплексов, связанных с информационными процессами. *Сб. научн. тр. «Фундаментальные физико-математические проблемы и моделирование технико-технологических систем»*, 2016, № 17, с. 70-78. [Vasil'eva L.Yu., Uvarova L.A., Romanova E.Yu. The specific properties of the metalcontaining fermentative complexes, connected with information processes. *The fundamental physico-mathematical problems and modeling of technical and technological systems*, 2016, no. 17, pp. 70-78. (In Russ.)]
13. Васильева Л.Ю., Уварова Л.А., Романова Е.Ю. *Моделирование мезо- и нанообъектов в различных средах и полях*. Тверь: ООО «Лаборатория деловой графики», 2010, 201 с. [Vasil'eva L.Yu., Uvarova L.A., Romanova E.Yu. *The meso- and nanoobjects modeling in different mediums and fields*. Tver: ООО «Laboratory of the business drawing», 2010, 201 p. (In Russ.)]
14. Чернавский Д.С., Чернавская Н.М. «Белок-машина». *Биологические молекулярные конструкции*. М.: Издательство «Янус – К», 1999, 256 с. [Chernavskii D.S., Chernavskaya N.M. «Protein-machine». *The biological macromolecular construction*. М.: «Yanus-K», 1999, 256 p. (In Russ.)]
15. Чернавская Н.М., Чернавский Д.С. *Туннельный транспорт электронов в фотосинтезе*. М.: Издательство Московского университета, 1977, 176 с. [Chernavskaya N.M., Chernavskii D.S. *The electrons tunnel transfer in the photosynthesis*. М.: Publishing House of Moscow University, 1977, 176 p. (In Russ.)]

**THE USING OF THE QUANTUM-CHEMICAL APPROACH AND THE CONCEPTION «PROTEIN-MACHINE» FOR THE ACTIVE CENTERS MODELING OF THE METALCONTAINING FERMENTS**

Uvarova L.A.<sup>1</sup>, Romanova E.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>MSTU «STANKIN»

*Vadkovskii by-street, 3a, Moscow, 127055, Russia; e-mail: luvarova@stankin.ru,*

<sup>2</sup>FGBUN The Institute of the construction-technical-science RAS,

*Vadkovskii by-street, 18, bld. 1A, Moscow, 127055, Russia*

<sup>2</sup>FSBEI HE «Tver State Agricultural Academy»

*Marshal Vasilevsky str. (Sakharovo), 7, Tver, 170904, Russia; e-mail: kati-v@yandex.ru*

**Abstract.** It is considered the quantum-chemical approach in the electron structure modeling of the active centers of the metal-containing fermentative bionanocomplexes, resulting in the using of the central tenets of the following theories: the method of the valence bonds, the crystal field theory, the ligands field theory, the elements of the symmetry theory and the groups theory. It is demonstrated that the interaction of the central ions with the ligands is carried out by the donor-acceptor mechanism: the ions provide for the connection the vacant orbitals and the ligands – the unshared electrons pairs, one of the coordination bond is functional, using for the interaction with substrates. The active centers structure is defined by the central ions and the ligands nature. The active center as a whole is considered as the bionanocomplex, relating to the certain symmetry group. It is given the algorithm for the construction of the quantum-chemical active centers models. It is proposed that from the quantum-chemical point of view the functional mechanism of the bionanocomplexes is universal and, in the final, it is reduced to the acceptance and the less of the functional electron in the molecular antibonding orbitals of the complex that induces the active center transition from one state to another. It is explained the electron distribution on the molecular orbitals, the electron-conformational transitions, the active centers changes at it functioning, the role of it protein surrounding on a basis of the conception «protein – machine». It is discussed, as an example, the quantum-chemical model of the ferroporphyrin active centers, containing Fe(II) or Fe(III) central ions.

**Key words:** *structure, system, interaction, quantum-chemical approach, active center, ion, electron, bionanocomplex, theory, ligand, orbital, bond, symmetry, conception, conformational transition, modeling.*