

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Введение</b>	5
<b>Глава I. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОПРОТЕИНОВ</b>	7
<b>I. 1. Цитохромы электронтранспортной цепи и их функции в физиологических условиях</b>	9
<b>I. 2. Цитохромы P-450 и особенности их функциональной активности</b>	12
<b>Глава II. МОДУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГЕМОПРОТЕИНОВ</b>	19
<b>II.1. Факторы, изменяющие функциональную активность цитохромов. Оксид азота и другие агенты</b>	19
II.1.1. Оксид азота	22
II.1.2. Ионы ряда металлов	28
II.1.3. Перекисное окисление липидов мембран	33
<b>II.2. Модуляция функциональной активности цитохромов P450 и электронтранспортной цепи</b>	39
<b>II. 2. 1. Общие представления о токсичности модельного ксенобиотика акриламида</b>	39
<b>II. 2. 2. Модуляция функциональной активности цитохромов P-450 <i>in vivo</i></b>	43
<b>II. 2. 3. Мутагенные эффекты акриламида в условиях модуляции активности цитохрома P450 <i>in vivo</i></b>	49
<b>II. 2. 4. Модуляция функциональной активности цитохромов электронтранспортной цепи</b>	52
<b>II. 2. 5. Половые различия в модулирующем действии ТШ на активность ферментов электронтранспортной</b>	

цепи и сопротивление сосудов	77
<b>Глава III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕОМЕТРИИ, ЭЛЕКТРОННОЙ СТРУКТУРЫ И ДИНАМИКИ АТОМНОГО ОСТОВА МОЛЕКУЛ</b>	88
<b>III. 1. Некоторые экспериментальные методы исследования геометрии и электронной структуры молекул</b>	88
<b>III. 2. Основные квантово-химические методы исследования геометрии, электронной структуры и динамики атомного остова молекул</b>	90
<b>III. 3. Оценка адекватности сопоставления результатов квантово-химических расчетов электронной структуры соединений с их биологической активностью</b>	135
<b>Глава IV. АКТИВНЫЕ ЦЕНТРЫ ГЕМОПРОТЕИНОВ</b>	142
<b>IV.1. Химическая связь в биологических молекулах</b>	145
<b>IV.2. Особенности атомной структуры активных центров гемопротенинов</b>	150
<b>IV. 3. Особенности электронного строения активных центров гемопротенинов, связанные с их функцией</b>	159
<b>IV.4. Некоторые аспекты электронного взаимодействия оксида азота с гемпоротеинами</b>	180
<b>Глава. V. ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА АКТИВНЫХ ЦЕНТРОВ ГЕМОПРОТЕИНОВ</b>	183
<b>V. 1. Электронная структура активных центров цитохромов электронтранспортной цепи</b>	183
<b>V. 1.1. Кластерные модели активных центров гемопротенинов</b>	184
<b>V.1.2. Сравнение орбиталей потолка валентной</b>	

зоны гемов и кластерных моделей активных центров цитохромов $f$ и $c$	190
V.1.3. Пространственная локализация орбиталей потолка валентной зоны	191
V.1.4. Структура валентных областей кластероной модели активных центров цитохрома $a+a_3$	204
V.1.5. Проверка гипотезы одноэлектронного переноса на участке цитохром $b$ - цитохром $c_1$ ЭТЦ	208
<b>V. 2.</b> Геометрия и электронная структура активных центров гемопротеинов при взаимодействии с простыми лигандами	211
<b>V. 3.</b> Изменение электронной структуры и функциональной активности гемопротеинов в результате замены атомов и молекул, формирующих активный центр	222
V. 3. 1. Роль лигандов пятого координационного положения железа в функциональной активности гемопротеинов	222
V. 3. 2. Роль атома металла в центре порфиринового кольца в функциональной активности гемопротеинов	259
<b>V.4.</b> Спиновое состояние железа связано со структурой и функциональной активностью гемопротеинов	265
V.4. 1. Электронная структура и спиновое состояние атома Fe в составе железопорфирина	266
V.4. 2. Электронная структура и спиновое состояние атома железа цитохрома P-450 на стадиях катализа монооксигеназных реакций	274

**Глава. VI. МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ  
ГЕОМЕТРИИ И ЭЛЕКТРОННОЙ**

СТРУКТУРЫ АКТИВНЫХ ЦЕНТРОВ ГЕМОПРОТЕИНОВ С УЧЕТОМ ТЕМПЕРАТУРНОГО ФАКТОРА	284
<b>VI.1.</b> Исследование степени влияния температурного фактора на внутримолекулярную динамику атомной и электронной структур	285
<b>VI.2.</b> Динамика параметров связи FeP – L при температуре 310К	288
<b>VI.3.</b> Роль температурного фактора в динамике параметров связи металлопорфиринов – L	292
<b>VI.4.</b> Изменение пространственной конфигурации активного центра цитохрома P-450 под влиянием температуры	303
<b>Дополнительная глава VII. РАСЧЕТЫ ДРУГИХ БИООРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ В КОНТЕКСТЕ «СТРУКТУРА – ФУНКЦИЯ»</b>	308
<b>VII. 1.</b> Природа электронных спектров поглощения донорно-акцепторных диад порфиринов-фуллеренов.	308
<b>Заключение</b>	330
<b>Список литературы</b>	334
<b>Приложение</b>	375

## **ВВЕДЕНИЕ**

Современный естественнонаучный взгляд не позволяет сомневаться, что все процессы в биологических системах, не смотря на разные уровни их организации, в первую очередь происходят на уровне атомной и электронной структур. Действительно, любые биохимические реакции являются результатом определенных видов внутри- или межмолекулярных взаимодействий, которые предшествуют или сопровождаются необходимыми в таких процессах изменениями электронной структуры. И лишь гораздо позднее появляется реальная возможность регистрации последствий таких событий на уровне клетки или организма в целом.

Яркий тому пример – гемопротеины, исследованию строения, функций и регуляции активности которых посвящена не одна сотня серьезных работ в последние четыре десятилетия. Многие из них являются собой классические, составившие основу современных концепций понимания сложных механизмов регуляции функционирования живых систем. Речь идет как о роли гемопротеинов в поддержании метаболизма клетки, так и о надклеточной физиологической роли сигнальных молекул, работающих посредством изменения конформации - результата связывания/потери лигандов активным центром. Механизмы таких событий безусловно тесным образом сопряжены с рядом особенностей атомной и электронной структур и их динамики в соответствии с конкретным процессом. Тем не менее, именно в связи с указанной полифункциональностью гемопротеинов объяснение механизмов их функционирования, по-прежнему, требует все более детального подхода, молекулярного и квантового уровней.

В то же время, основная проблема заключается в том, что большинство экспериментальных методов исследования атомной и электронной структур не дают прямой информации об объекте, поскольку условия измерения параметров значимо отличаются от реальных (физиологических). В таком случае, наиболее целесообразным выступает моделирование ряд процессов и условий с использованием квантово-химических и молекулярно динамических методов расчета, которые, например, позволяют получать результаты при заданной температуре. Тем более это важно, поскольку параллели между данными физиологического и биохимического экспериментов и результатами исследования атомной и электронной структур гемопротеинов в конкретных условиях ранее не проводились.

Цель работы заключалась изучение взаимосвязи особенностей электронной структуры, геометрии и динамики атомного остова активных центров гемопротеинов с результатами модуляции их функциональной активности в физиологических и биохимических экспериментах. Для достижения этой цели решались следующие задачи:

1. Оценка адекватности применения квантово-химических методов для интерпретации результатов физиологического и биохимического экспериментов;
2. Выбор оптимальной атомной модели активного центра цитохромов и исследование особенностей структуры, изменений электронных состояний активного центра в процессе функциональной активности;
3. Исследование на квантовом уровне механизмов ингибирования оксидом азота активности гемопротеинов;
4. Исследование геометрии и электронной структуры активных центров

гемопротейнов, мутантных по аминокислоте в 5-м координационном положении и атому металла в центре порфиринового кольца;

5. Исследование роли температурного фактора в изменении геометрии и электронной структуры активных центров гемопротейнов;

6. Моделирование и исследование особенностей строения промежуточных комплексов каталитического цикла биотрансформации веществ с участием цитохрома P-450.

Данная работа является первой, где для объяснения гипотез о механизмах протекания ряда процессов на физиологическом уровне привлечены данные полуэмпирических и неэмпирических квантово-химических расчетов, молекулярно-динамического моделирования, что представляет фундаментальный интерес для дальнейшего развития теории регуляции механизмов поддержания гомеостаза. Квантово-химический анализ природы химической связи в биологических структурах позволяет, в большинстве случаев, интерпретировать гипотезы, в основе которых лежат данные эксперимента на физиологическом и клеточном уровнях.

## **Глава I.**

### **ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОПРОТЕИНОВ**

Один из наиболее важных способов связывания металлических ионов – образование комплексов с макроциклическими лигандами, которые называются порфинами [267]. Производные порфина отличаются друг от друга расположением заместителей по периферии системы, а замещение внутренних атомов водорода металлическими ионами, такими