

- 1) Zotchev S., Stepanchikova A., Sergeyko A., Sobolev B., Filimonov D., Poroikov V. Rational Design of Macrolides by Virtual Screening of Combinatorial Libraries Generated through in Silico Manipulation of Polyketide Synthases.// J Med. Chem.- 2006- V.49.-P. 2077-2087.
- 2) Пат. 28789 Україна, МКИ<sup>4</sup> С 07 Д 215/04, А61 К 31/435. 2-Метил-6-метоксигіноліл-4-тіоацетат натрію, що проявляє проти ішемічну активність: Пат. 28789 Україна, МКИ<sup>4</sup> С 07 Д 215/04 Л. О. Омельянчик, О. А. Бражко, І. Ф. Бєленічев, М. П. Завгородній (Україна).-№97094717; Заявл. 23.09.1997; Опубл. 29.12.1999. - Бюл. №8.-бс.

## КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЗВ'ЯЗУВАННЯ ФЕРУМ(II) ПОРФІРИНУ З МОЛЕКУЛОЮ КИСНЮ МЕТОДОМ ТЕОРІЇ ФУНКЦІОНАЛУ ГУСТИНИ ВЗЛУР ТА МЕТОДОМ РМЗ

Мінаєв Б.П., Мінаєва В.О., Шевченко О.В.<sup>1</sup>

Черкаський національний університет імені Богдана Хмельницького

<sup>1</sup>Черкаський державний технологічний університет

Амінокислоти у проксимальному та дистальному положення гему визначають характерні особливості різних класів гемпротейнів, наприклад як зв'язок гемоглобіну і міоглобіну з молекулою кисню. Так, у пероксидазі, зв'язуючи O<sub>2</sub> протеїнах – гемоглобіні і міоглобіні у проксимальному положенні знаходиться гістидин. В електротранспортних протеїнах (цитохромах) білок координується до гему метіоніном, лізином, гістидином. Оксидази (наприклад, цитохром Р450) і каталаза містять, відповідно, цистеїн и тирозин. Теоретичне дослідження зв'язку з O<sub>2</sub> у моделях ферум(II) порфіринів являє собою одну із важливих проблем біохімії гемоглобіну, міоглобіну і цитохромів, оскільки дозволяє виявити вплив спін-орбітальної взаємодії та спинові стани ферум(II) порфіринів на природу дії цих гемпротейнів. Прямий розрахунок активаційного бар'єру для реакції зв'язування O<sub>2</sub> з Fe(II)Р та коливальних частот цих фрагментів вимагає точного розрахунку функції потенціальної енергії всієї системи при зміщенні ядер із рівноваги в залежності від повного спіну. Сучасний метод ТФГ дозволяє розрахувати цю залежність з досить великою точністю, що передає всі деталі силового поля молекули для різних спинових станів.

В даній роботі проведено вивчення механізму взаємодії молекули O<sub>2</sub> з білковим оточенням у дистальному положенні гема. Роль проксимальної ділянки гема приділяється менше уваги, проте вона являється не менш важливою. В синтетичних моделях гемових комплексів проксимальний ліганд може достатньо просто варіювати, при цьому його властивості, такі як рКа, значно впливають на зв'язування O<sub>2</sub> з залізом. В роботі [1] показано, що деформація проксимального гістидина являється важливим фактором в зниженні подібності до O<sub>2</sub> у триплетному стані гемоглобіна. Гістидин в проксимальному положенні міоглобіну і гемоглобіну координується до атома заліза гему імідазольним кільцем. Відомо, що широкий круг невеликих органічних молекул може заміщувати даний імідазол просто додаванням надлишку відповідних речовин у розчин міоглобіну. Так, наприклад, додавання піридину і метилзаміщених імідазолів приводить до важливих змін ЯМР спектрів і кінетики зв'язування молекул O<sub>2</sub> міоглобіном, при цьому не спостерігається значних змін у спектрах поглинання УФ випромінювання. Однак слід відмітити, що обмін лігандами являється повністю зворотнім, і при додаванні надлишку імідазолу спектри змінюються до початкового стану.

Заміщення проксимального гістидина екзогенними лігандами дозволяє получать велику різноманітність стандартних протеїнів. Дана методика простіша, чим хімічне і біосинтетичне введення ненатуральних амінокислот. З її допомогою можна цілеспрямовано змінювати розмір, хімічні і фізичні властивості гемпротейнів. Можливість одержання штучних білків з різними лігандами також дозволяє цілеспрямовано синтезувати речовини з заданими властивостями, що може бути корисним для створення кровозамінювачів, штучних

коензимів та ін. Для цього потрібно мати чіткі уявлення про механізми процесів міжмолекулярної взаємодії, в яких приймають участь комплекси порфіринів. Нами вивчений вплив спіну і спин-орбітальної взаємодії на моделях цих механізмів. Залежність від спіну для  $\text{Fe(II)P} \cdots \text{O}_2$  моделювали методом B3LYP, а взаємодію з проксимальними і гістальними залишками моделювали методом PM3.

- 1) *Perutz M.F.* Stereochemistry of cooperative effects in hemoglobin / M.F. Perutz // *Nature*. 1970. Vol.228. P.726-734.

## КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУРИ ТА ІЧ-СПЕКТРІВ ФЕРУМ(II) ПОРФІРИНУ ЗА ДОПОМОГОЮ РІЗНИХ МЕТОДІВ ТЕОРІЇ ФУНКЦІОНАЛУ ГУСТИНИ

Мінаєв Б.П., Мінаєва В.О., Шевченко О.В.<sup>1</sup>

Черкаський національний університет імені Богдана Хмельницького, [bfmin@rambler.ru](mailto:bfmin@rambler.ru)

<sup>1</sup>Черкаський державний технологічний університет

Теоретичне дослідження нормальних коливань у ферум(II) порфіринах являє собою одну із важливих проблем біохімії гемоглобіну, міоглобіну і цитохромів, оскільки дозволяє не тільки провести пояснення Раманівських і ІЧ-спектрів, але і вивчити динаміку елементарних актів важливих фото- і біопроектів з участю цих речовин. Прямий розрахунок коливальних частот із рівняння Шредінгера в адіабатичному наближенні це дуже складна задача, що вимагає точного розрахунку функції потенціальної енергії молекули при зміщенні ядер із рівноваги. Сучасний метод ТФГ дозволяє розрахувати матрицю других похідних від потенціальної енергії ядер (Гессіан) з досить великою точністю, що передає всі деталі силового поля молекули.

Стандартний метод самоузгодженого поля (СУП) Хартрі-Фока сильно завищує (на 300-500  $\text{cm}^{-1}$ ) високі частоти валентних коливань, значно знижує низькочастотну область ІЧ-спектра ( $< 300 \text{ cm}^{-1}$ ) і систематично переоцінює (на 100-200  $\text{cm}^{-1}$ ) частоти в області “відпечатків пальців”, як наслідок не повного врахування електронної кореляції. Істотно краще враховувати кореляцію метода ТФГ. Наприклад, комбінований функціонал B3LYP дає погрішність в розрахунку частот 20-50  $\text{cm}^{-1}$  в області “відпечатків пальців” (валентні коливання завищуються в середньому на 100  $\text{cm}^{-1}$ ). Серед всіх методів ТФГ великий інтерес виявляє найпростіший функціонал LDA (Local density approximation), оскільки він дозволяє значно зменшити час розрахунку для складних молекул. У розрахунку за методом LDA можна включити не тільки простатичну групу гема, але й більшу частину білкового полімеру, що практично неможливо розрахувати методом B3LYP.

В цьому зв'язку з'являється можливість перевірити і порівняти метод LDA для розрахунків структури та ІЧ-спектрів ферум(II) порфірину. На основі квантово-хімічних розрахунків двох методів ТФГ: B3LYP з базисом 6-311G і LDA з базисом DZP дозволило передбачити і зробити співставлення двох методів, а також більш глибоко проаналізувати вплив використання більш розширених базисів на результати аналізу. Скласти уявлення про методи розрахунків та їх можливі помилки при використанні обмежених базисів для подальших розрахунків та аналізу не лише комплексу  $\text{Fe(II)P}$ , а також комплексів  $\text{Fe(III)P}$  та комплексів  $\text{Fe(III)P}$  з киснем. При порівнянні двох методів ми отримали добру відтворюваність результаті стосовно геометричних, електронних та ІЧ параметрів, але в залежності від вибраного базису в двох методах отримали різні основні стани для молекули: при розрахунку в методі B3LYP/6-311G основний стан був квінтетним, а в методі LDA/DZP отримали – триплетний. На рисунку 1 подано електронна конфігурація цього стану та кореляційна діаграма.