

ОКСЕНОИДНАЯ МОДЕЛЬ МЕХАНИЗМА РЕАКЦИЙ ОКИСЛЕНИЯ НА ЖЕЛЕЗОПОРФИРИНОВОМ ЦЕНТРЕ МОНООКСИГЕНАЗЫ

П.Н.Дьячков, Н.В. Харчевникова, Н. А. Федорова, М. Нович, М. Врачко

Гидроксилирующие ферменты являются монооксигеназами, включающими железосодержащий центр (рисунок). Монооксигеназы катализируют расщепление веществ разного типа с участием молекулярного кислорода (O_2). При этом один атом кислорода присоединяется к субстрату, а второй освобождается в составе молекулы воды. Методами квантовой химии на примере многочисленных производных бензола мы изучили зависимости особенностей реакций ароматического ферментативного окисления от структуры ароматического субстрата. Для изучения зависимости скорости ароматического окисления соединений и их биологической активности от их структуры использована так называемая оксеноидная модель. Согласно этой модели, под действием железопорфиринового комплекса происходит разрыв связи O-O в молекуле кислорода с образованием активной кислородной частицы – оксена, которая легко реагирует с субстратами. Гипотеза состояла в том, что ключевой реакцией, запускающей процесс и определяющей скорость реакции, является присоединение кислорода к одному из атомов углерода ароматической системы.

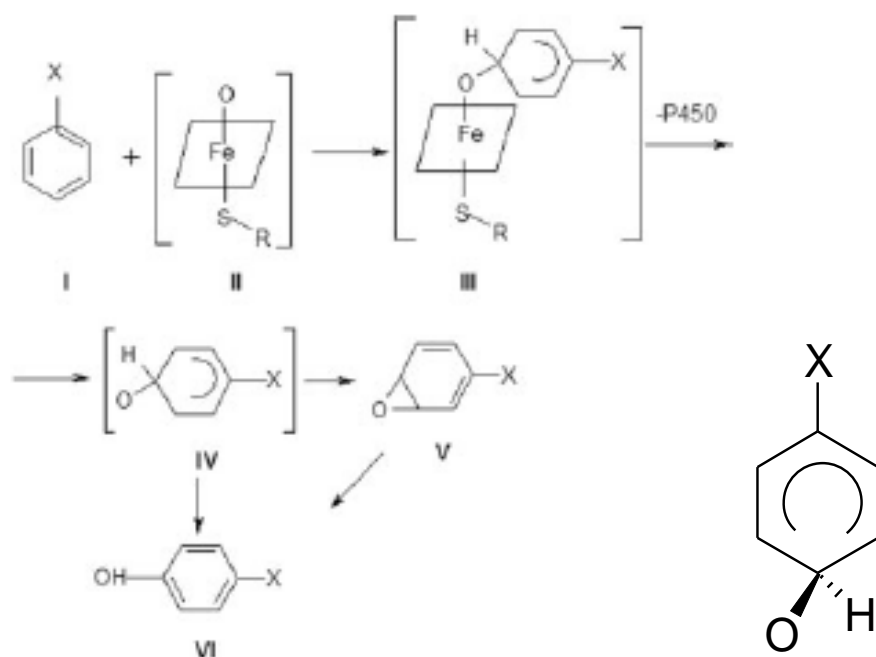


Рисунок. Схема окисления бензолов на железопорфириновом центре монооксигеназы.

Для ряда моно- и дизамещенных бензолов методом MNDO были определены полные энергии соединений и полные энергии соответствующих ареноксидных интермедиатов. Разность ΔE между этими величинами является оценкой энергии активации реакции окисления. Энергии активации $\Delta E(ortho)$, $\Delta E(meta)$, $\Delta E(para)$ соответствуют окислению *ortho*-, *meta*-, и *para*-положений. Значение ΔE для бензола принято за ноль. Отрицательное значение ΔE соответствует стабилизации ареноксидного интермедиата соединения по отношению к ареноксидному интермедиату бензола. Положительные значения ΔE_{min} соответствуют дестабилизации ареноксида.

Результаты использованы для описания экспериментальных результатов по метаболизму бензолов у животных, человека и в системах *in vitro*. Устойчивость интермедиата хорошо коррелирует с экспериментальными данными по скорости и региоселективности окисления замещенных бензолов. Легкость гидроксирования бензолов с образованием фенолов в ряду замещенных бензолов зависит от легкости образования интермедиата IV, причем

гидроксилирование идет тем интенсивнее, чем меньше значение параметра ΔE , т.е. чем устойчивее интермедиат относительно исходного соединения.

С учетом предсказаний о микросомальном окислении бензолов дана трактовка токсичности, канцерогенности и экологической опасности этого ряда соединений. В частности, установлено, что острая токсичность веществ снижается с уменьшением стабильности ареноксидного интермедиата относительно исходного соединения.

В частности, по канцерогенной активности все соединения могут быть разделены на две группы соответственно значениям ΔE_{\min} :

(i) Соединения с $\Delta E_{\min} < -0,17$ эВ. Окисление бензольного кольца в этих соединениях сильно активировано по сравнению с бензолом, и фенолы должны образовываться легко. Все соединения этой группы не канцерогенны, и окисление бензольного кольца это процесс, препятствующий проявлению канцерогенной активности

(ii) Соединения, для которых $-0,17 < \Delta E < 0,20$ эВ, причем сам бензол C_6H_6 находится в этой группе. Здесь окисление соединений только слабо активировано по отношению к бензолу, если $\Delta E < 0$ или даже деактивировано, если $\Delta E > 0$. В этой группе имеется много канцерогенных соединений. Причиной этого является низкая скорость «детоксикации».

В целом можно сделать вывод, что квантово-химические расчеты в рамках оксеноидной модели позволяют особенности биотрансформации, острой токсичности и канцерогенности производных бензола, причем острая токсичность уменьшается с ростом параметра, характеризующего легкость образования тетраэдрического интермедиата на пути гидроксилирования бензольного кольца, тогда как канцерогенность увеличивается.

Работ выполнена при финансовой поддержке Европейского Союза (проект CAESAR SSPI-022674) и Министерства высшего образования, науки и технологии республики Словения (grant P1-017).

Публикации

1. PAVEL N. D'YACHKOV, NINA V. KHARCHEVNIKOVA, ZOYA I. ZHOLDAKOVA, NATHALIA FJODOROVA, MARIANA NOVICH, MARIAN VRACHKO. *Quantum Chemical Metabolism-Based Simulation of Carcinogenic Potency of Benzene Derivatives*. International Journal of Quantum Chemistry, Vol 110, 1402–1411 (2010)
2. P. N. D'YACHKOV, N. V. KHARCHEVNIKOVA, A. V. DMITRIEV, A. V. KUZNETSOV, V. V. POROIKOV. *Quantum Chemical Simulation of Cytochrome P450 Catalyzed Aromatic Oxidation: Metabolism, Toxicity, and Biodegradation of Benzene Derivatives*. International Journal of Quantum Chemistry, Vol 107, 2454–2478 (2007)