

И. Б. ГОЛОВАНОВ, В. М. СОБОЛЕВ,
член-корреспондент АН СССР М. В. ВОЛЬКЕНШТЕЙН

РАССМОТРЕНИЕ ГРУБЫХ МОДЕЛЕЙ ГЕМА
В РАМКАХ МЕТОДА CNDO/2

В настоящее время принято считать, что модель гемоглобина, представленная Перутцем ⁽¹⁾, дает весьма правдоподобное описание его активного центра (гема) и происходящих в нем изменений при взаимодействии с лигандами. Практически все детали строения гема и их изменение при лигандировании могут быть (по крайней мере, в принципе) изучены в рамках существующих расчетных схем квантовой химии на каких-либо моделях.

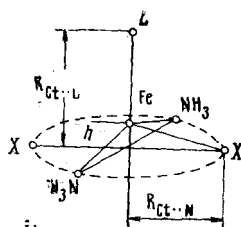
Мы будем рассматривать модели, на которых могут быть выявлены весьма грубые закономерности, так как данные о геометрии комплекса {Fe(II) — порфирин... проксимальный гистидин} отсутствуют: неизвестно как точное расстояние от центра кольца до пиррольных атомов ($R_{\text{ст...N}}$), так и смещение атома Fe из плоскости кольца (h) при взаимодействии с проксимальным гистидином ^(1, 2). Для других металлопорфиринов известно, что расстояния $R_{\text{ст...N}}$ меняются в пределах $0,15 \text{ \AA}$ ⁽²⁾. Величина h по оценке для модели «жестких сфер» $\sim 0,8 \text{ \AA}$ ^(1, 2).

Мы предполагаем, что смещение атома Fe при взаимодействии с проксимальным гистидином может быть найдено из равновесной конфигурации модельного комплекса (при выбранном расположении лигандов, моделирующих порфириновое кольцо и проксимальный гистидин). В модели разумно учесть лишь «главные взаимодействия». Атом Fe, входящий в гем, образует с каждым из атомов N σ - и π -связи, а его взаимодействие с остальными атомами кольца существенно меньше. Поэтому можно считать, что в качестве модели кольца могут быть выбраны четыре лиганда, имеющие в своем составе атомы N, образующие σ - и π -связи с Fe.

Кольцо порфирина играет двойную роль: поддерживает заданную конфигурацию и создает единую π -систему. Первая роль может быть промоделирована тем, что лиганды с атомами N будут фиксироваться на определенных расстояниях относительно Fe, вторая — тем, что будут рассматриваться различные модели, отличающиеся по возможности образования π -связей с Fe. При этом выявится тенденция, показывающая влияние π -системы.

Рассматриваемые модели схематически могут быть представлены следующим образом:

Схема 1



Модель 1: $X = -NH_2$; модель 2: $X = -N=CH_2$. В обоих случаях в качестве L выбирались NH_3 , NH_2^- , $NH=CH_2$, $N=CH_2^-$.

Метод расчета. Очевидно, что проведение максимально строгих расчетов при рассмотрении грубых моделей неоправдано. Доводом в пользу этого соображения является и трудность в выборе $3d$ -экспонент. По оценкам разных авторов, они сильно отличаются между собой: $\xi_{3d Fe} = 2,083$ ⁽³⁾; $\xi_{3d Fe} = 3,727$ ⁽⁵⁾; $\xi_{3d Fe} = 3,15$ ⁽⁴⁾. Мы использовали экспоненты Слетера ⁽³⁾. При расчете сложных систем в настоящее время наиболее широко используется полуэмпирический вариант метода МО ЛКАО ССП в приближении CNDO ⁽⁶⁻⁸⁾. Однако оригинальные версии метода не распространены на изучение молекул (комплексов), содержащих элементы с $3d$ -АО. Ограничением является выбор единых, свойственных атому значений γ_{AA} и β_A^0 . Очевидно, что ограничение может быть снято в том случае, когда в образовании МО от атома участвуют только s - и p -АО или только d -АО.

Атом Fe имеет восемь валентных электронов (конфигурация $3d^6 4s^2$). В расчетах металлопорфиринов, проведенных в ⁽⁹⁾, показано, что на атоме Fe имеется небольшой положительный заряд (+0,226) и заселенность АО такова: $P_{3z^2} = 6,99$; $P_{4s^2} = 0,35$; $P_{4p^4} = 0,43$. Как видим, для образования связей используются преимущественно $3d$ -АО, поэтому в качестве первого приближения примем что в образовании МО участвуют лишь $3d$ -АО Fe. В этом случае может быть использован метод CNDO/2. Атомный параметр $1/2(I+A)$ мы выбрали предполагая линейную зависимость потенциала ионизации валентного состояния от заряда и полагая, что экспериментально наблюдаемые потенциалы ионизации соответствуют именно потенциалам ионизации валентного состояния. Приняв, что заряд $Fe \sim +0,25$, получаем:

$$I_1 = I(0) = 7,90 \text{ эв}, I_2 = I(+1) = 16,18 \text{ эв}, I(+0,25) \sim 10 \text{ эв},$$

$$A(+0,25) \sim 2 \text{ эв и } 1/2(I+A) = 6 \text{ эв.}$$

Параметр β_{Fe}^0 был выбран эмпирически таким образом, чтобы равновесная длина связи Fe—N была близка к 2,0 Å, что наблюдается экспериментально для связей Fe—N ⁽¹⁰⁾. При $\beta_{Fe}^0 = 10$ мы получили равновесные

Таблица 1

Некоторые равновесные характеристики модельных комплексов

Модель	L	$R_{Cl...L}, \text{Å}$	$R_{Cl...N} = 1,8 \text{ Å}$				$R_{Cl...N} = 2,0 \text{ Å}$			
			$h_{\text{равн}}, \text{Å}$	$E_{\text{полн}}, \text{эв}$	$E_{\text{св}}^*, \text{эв}$	Δq_L^{**}	$h_{\text{равн}}, \text{Å}$	$E_{\text{полн}}, \text{эв}$	$E_{\text{св}}, \text{эв}$	Δq_L
I	NH_3	—	0	—1975,152	—	0	—1975,640	—	—	
		2,1	0,1	—2354,426	1,845	—0,180	0,1	—2354,758	1,689	—0,189
		2,4	0,1	—2353,521	0,940	—0,087	0	—2353,357	0,288	—0,023
	NH_2^-	2,7	0,1	—2352,886	0,305	—0,032	0,1	—2331,887	6,155	—0,596
		2,1	0,2	—2331,325	6,081	—0,562	0,4	—2330,364	4,632	—0,618
		2,4	0,4	—2329,832	4,588	—0,559	0,4	—2328,186	2,454	—0,532
		2,7	0,7	—2327,974	2,730	—0,618	0	—2543,122	0,368	—0,023
$NH=CH_2$	2,7	0	—2542,649	0,284	—0,032	0,2	—2519,545	2,260	—0,474	
	2,7	0,6	—2518,930	1,933	—0,595	0,2	—2519,545	2,260	—0,474	
II	$N=CH_2^-$	—	0	—2344,860	—	0	—2710,310	—	—	
		2,7	0,7	—2709,278	14,326	—0,396	0,6	—2710,310	—	—0,651
		2,7	0	—2912,340	0,267	—0,020	0	—2912,818	—	—0,012
		2,7	0,7	—2900,724	14,019	—0,598	0,3	—2901,481	—	—0,507

* $E_{\text{св}}$ — энергия связи, определяемая как $E_{\text{св}} = E_{\text{компл}} - (E_{\text{геом}} + E_{\text{акс. лиганд}})$.

** Δq_L — перенос заряда с лиганда на Fe-порфирин.

значения длин связей Fe—N в ряде комплексов $\sim 1,90 \text{ \AA}$, это значение и было использовано в расчетах. Интегралы γ_{AA} и γ_{AB} вычислялись как в (11).

Как уже отмечалось, $R_{\text{Cl}\dots\text{N}}$ в разных металлопорфиринах различны, поэтому мы проводили расчет моделей, в которых $R_{\text{Cl}\dots\text{N}}$ отличается от равновесного на $\pm 0,10 \text{ \AA}$. (Равновесное расстояние $R_{\text{Cl}\dots\text{N}} = 1,90 \pm 0,01 \text{ \AA}$.) Лиганд, моделирующий проксимальный гистидин, располагается на оси, проходящей через атом Fe, на расстоянии $R_{\text{Cl}\dots\text{L}}$ от центра. Предполагая заданными расстояния всех лигандов, мы находим положение атома Fe, соответствующее равновесной конфигурации (по минимуму полной энергии). Расстояние $R_{\text{Cl}\dots\text{Fe}} = h$ определялось с точностью $\pm 0,05 \text{ \AA}$. Некоторые данные о равновесных или близких к равновесным конфигурациях комплексов приведены в табл. 1. Из данных табл. 1 вытекает следующее.

1. Предполагаемая в модели Перутца конфигурация гема ($R_{\text{Cl}\dots\text{L}} = 2,7 \text{ \AA}$, $h = 0,8 \text{ \AA}$) не соответствует равновесной. В равновесной конфигурации атом Fe расположен практически в плоскости кольца. Атом N аксиального лиганда находится на расстоянии $\sim 2 \text{ \AA}$ от атома Fe.

2. Смещение атома Fe из плоскости кольца зависит от зарядового состояния аксиального лиганда и от расстояний $R_{\text{Cl}\dots\text{N}}$ и $R_{\text{Cl}\dots\text{L}}$. При нейтральных лигандах смещения практически не происходит, но если лиганд отрицательно заряжен, то смещение Fe может быть существенным.

3. При образовании комплекса с аксиальным лигандом происходит перенос заряда с молекулы лиганда на «гем». Величина переноса заряда зависит от зарядового состояния лиганда.

4. Имеется корреляция между зарядовым состоянием лиганда и переносом заряда, энергией связи и смещением атома из плоскости «гема».

По-видимому, структура «гема» является «напряженной» и соответствует конформационно-возбужденному состоянию (12). Оно поддерживается благодаря взаимодействию с несколькими соседними группами глобина. Одно из таких взаимодействий — это взаимодействие какого-то отрицательно заряженного аминокислотного остатка (X^{-5}) с проксимальным гистидином. Очевидно, что регулирование зарядового состояния проксимального гистидина возможно несколькими путями, например, при изменении расстояния $X^{-5} \dots \text{HN}_{\text{гист}}$ и т. д.

В связи с тем, что положение атома Fe зависит от величины $R_{\text{Cl}\dots\text{N}}$, необходимо обратить внимание на взаимодействие периферийных двойных связей кольца с глобином. Очевидно, что взаимодействие положительно заряженных групп глобина с периферийными двойными связями приведет к некоторому электронному перераспределению. Следствием этого будет небольшое изменение всех длин связей в кольце, изменится и $R_{\text{Cl}\dots\text{N}}$. Это означает, что взаимодействие π -системы кольца с глобином может быть регулятором функции гемоглобина.

Институт биологической физики
Академии наук СССР
Пушкино-на-Оке

Поступило
30 IV 1974

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ M. Perutz, Nature, v. 228, 726 (1970). ² J. L. Hoard, Science, v. 174, 1295 (1971).
³ J. Slater, Phys. Rev., v. 36, 57 (1930). ⁴ G. Burns, J. Chem. Phys., v. 41, 1521 (1964).
⁵ E. Clementi, D. L. Raimondi, J. Chem. Phys., v. 38, 2686 (1963). ⁶ J. A. Pople, D. P. Santry, G. A. Segal, J. Chem. Phys., v. 43, 129 (1965). ⁷ J. A. Pople, G. A. Segal, J. Chem. Phys., v. 43, 136 (1965). ⁸ J. A. Pople, G. A. Segal, J. Chem. Phys., v. 44, 3289 (1966). ⁹ M. Zerner, M. Gouterman, Theoret. chim. acta, v. 4, 44 (1966). ¹⁰ М. А. Порай-Кошиц, Э. А. Гулинская, Кристаллохимия (итоги науки), М., 1966. ¹¹ В. М. Deb. C. A. Coulson, J. Chem. Soc. A, 1974, 958. ¹² М. В. Волькенштейн, Изв. АН СССР. серия биол., в. 6, 805 (1971).