

УДК 612.015+612.398.145.2  
DOI: 10.31651/2076-5835-2019-1-13-23

Завгородня В. А., Коваленко С. О., Мінаєв Б. П.  
Черкаський національний університет імені Богдана Хмельницького

## ВЗАЄМОДІЯ МОДЕЛІ МІОГЛОБІНУ З ЛІГАНДАМИ ГАЗООБМІНУ

*Газообмін для живих організмів – дуже важливий біохімічний процес. При дослідженні різних показників серцево-судинної та дихальної систем постало питання конкуренції різних газів за зв'язування з  $Fe^{2+}$  гема гемоглобіну.*

*До цього часу ніхто не розглядав можливість зв'язування  $CO_2$  із залізом гемоглобіну. Вперше нами прийнята спроба розглянути цей зв'язок. Розрахунки проводилися методом ZINDO/1 та PM3 в програмі HyperChem.*

*Обговорено питання газообміну за участі гемоглобіну. Розраховані потенціальні криві зв'язування заліза гема з газами  $CO$ ,  $CO_2$  і  $O_2$ . Вперше показана можливість утворення комплексу для моделі гема з карбон(IV) оксидом. Відмічена роль верхніх зайнятих МО залізопорфірину і ліганду в формуванні координаційних зв'язків і переносу заряду в комплексі гема з  $CO_2$ . Розглянута роль поляризації зарядів в моделі гема при порівнянні  $CO_2$  з іншими газами.*

*Наші квантово-хімічні розрахунки показали, що  $CO_2$  може координуватися до йона заліза в гемоглобіні, хоча його енергія зв'язування значно менша, ніж для комплексу  $CO$  з гемоглобіном і становить близько 34,5 ккал/моль.*

**Ключові слова:** гемоглобін, міоглобін, карбон(IV) оксид,  $CO$ ,  $O_2$ , молекулярні орбіталі, залізопорфірин.

**Постановка проблеми та аналіз останніх публікацій.** Споживання атмосферного кисню живими організмами – найважливіший біохімічний процес. Кисень транспортується гемоглобіном еритроцитів від альвеол легень до м'язів і утримується у м'язах міоглобіном. Відомо, що молекула гемоглобіну складається з чотирьох субодиниць (дві  $\alpha$ - і дві  $\beta$ -субодиниці), які містять, відповідно, по 141 і 146 амінокислотних залишків, специфічно вкладених навколо плоского залізовмісного кільця гему – феропротопорфірину [1]. У центрі гему міститься йон заліза  $Fe^{2+}$ , який утворює два ковалентні і два донорно-акцепторні зв'язки з атомами азоту пірольних кілець. Але всі ці 4 зв'язки Fe-N майже рівноцінні, тому внесок резонансних структур приблизно однаковий.

Це підтверджує розрахунок молекулярних орбіталей (МО) залізопорфірину (Рис.1), проведений нами по методу ZINDO/1 [2]. Верхня зайнята молекулярна орбіталь (ВЗМО) має енергію -4.725 eV (Рис. 2) і змінює знак при відображенні в трьох площинах симетрії молекули. Як видно з рис. 1.б друга із зайнятих орбіталей (помічена червоним на Рис. 2) має величезний вклад від атома заліза, а верхня зайнята молекулярна орбіталь не має такого вкладу (Рис.1 а.)

Координаційне число атома заліза, який входить до складу гема, дорівнює 6, тому він може утворювати ще два координаційні зв'язки, які орієнтовані перпендикулярно до площини гема. Один з них зайнятий імідазольною групою гістидинового залишку, що входить до складу глобіну, інший – не заміщений, або заміщується лігандом  $O_2$ ,  $CO$  або  $NO$ .

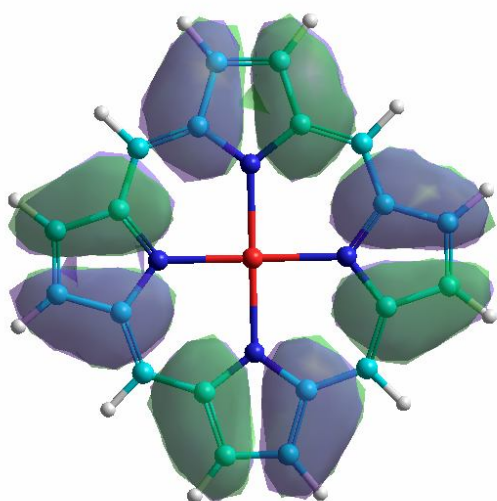


Рис. 1.а. ВЗМО залізопорфірину.

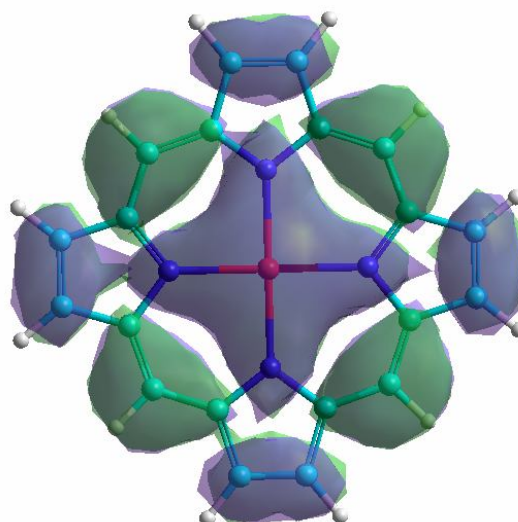


Рис. 1.б. ВЗМО-1 залізопорфірину.

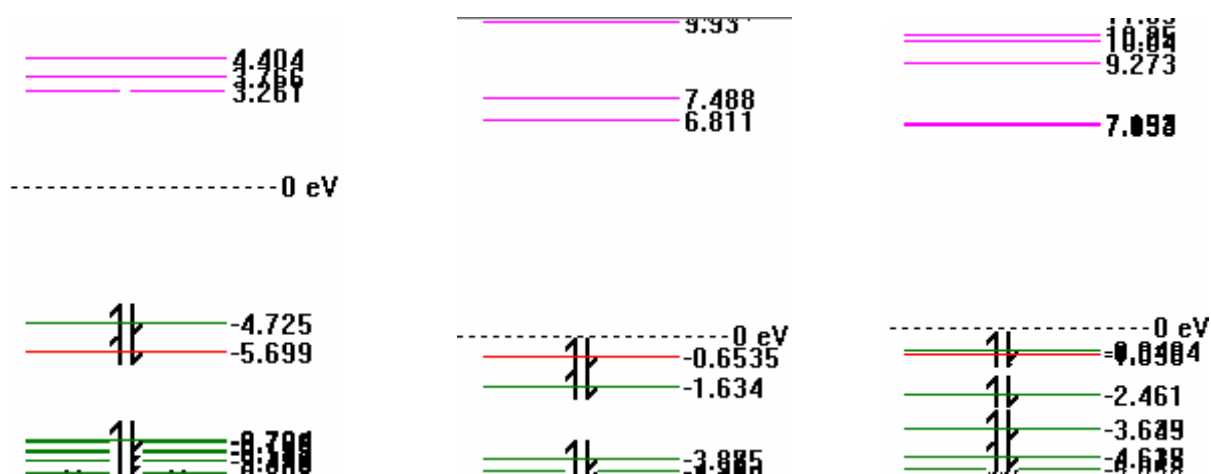


Рис. 2. Частина схеми рівнів енергії молекулярних орбіталей (МО) молекули залізопорфірину (Fe-P) і комплексів Fe-P-Cl та Fe-P-Cl-CO<sub>2</sub> відповідно. Показано ряд верхніх зайнятих і нижніх вакантних МО.

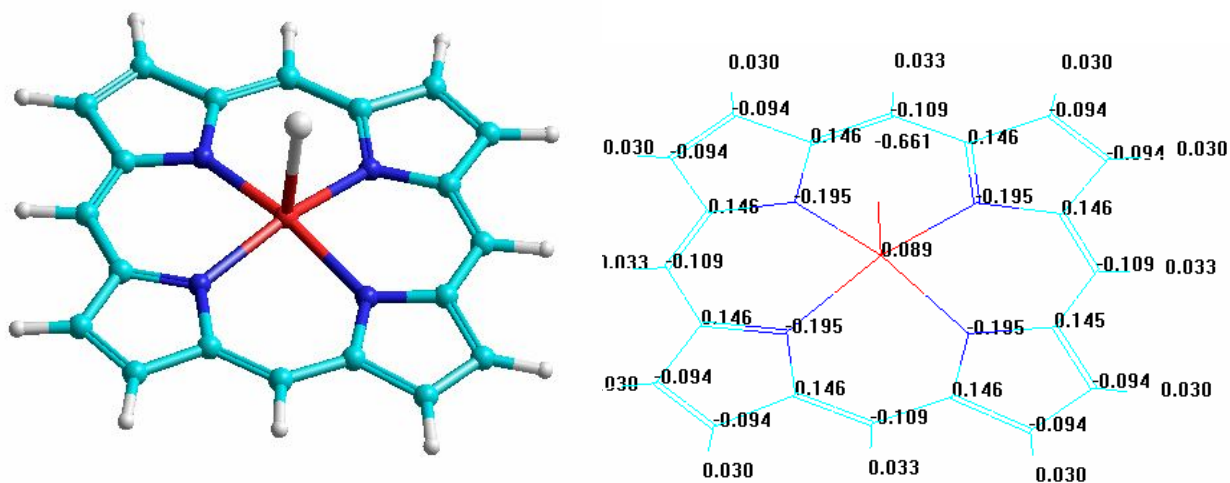


Рис. 3. Модель міоглобіну і розподіл зарядів на атомах. Замість амінокислотного залишка білка використано аніон хлору. Заряд всього комплексу дорівнює -1.

Сумарний спін моделі залізорпорфірину дорівнює нулю (синглетний основний стан), що співпадає з експериментальними дослідженнями кінетики зв'язування всіх лігандів з гемом [3]. Відомо, що залізо в гемоглобіні та міоглобіні має сумарний електронний спін, який дорівнює два ( $S=2$ ). Але в процесі зв'язування CO і O<sub>2</sub> з гемом завжди виходить сумарний спін рівний нулю. Тому в розрахунках комплексів гема з дослідженими газами ми і застосовували сумарний спін синглетного стану ( $S=0$ ). Замість імідазольної групи гістидинового залишку для моделювання гему використали спрощену модель, де ставили аніон Cl<sup>-</sup>, який має парне число електронів, спін рівний нулю і добре моделює діамангнітні молекули амінокислотних залишків [4].

Як видно з рис. 3 модель порфіринового кільця залишається плоскою і аніон хлору несе на собі заряд  $-0.661 e$ , тобто частина електронної густини з хлору переходить в кільце. Щодо заряду атома заліза, що входить до складу ферумпорфірину, Fe<sup>2+</sup> – так прийнято вважати у фізіології згідно класичним уявленням. У нашій роботі, з точки зору квантової хімії, Fe має заряд 0,089 в молекулі залізорпорфірину, що визначили використовуючи емпіричні методи PM3 та ZINDO/1. Тобто за рахунок йона заліза іде сильний перерозподіл електронної густини в системі гемоглобіну; майже дві одиниці заряду переходять з органічної частини гему на атом заліза і він стає навіть нейтральним.

Вільну шосту координаційну позицію біля атома заліза в гемоглобіні зазвичай займають молекули газів, які беруть участь в газообміні крові. Залежно від типу молекули ліганду (O<sub>2</sub>, CO, NO, H<sub>2</sub>S) утворюються оксигемоглобін (HbO<sub>2</sub>), карбоксигемоглобін (HbCO), нітрозогемоглобін (HbNO) та сульфгемоглобін (SHb). Зміна ліганду в молекулі гемоглобіну супроводжується зміною як магнітних властивостей, так і просторової будови молекули [5, 6].

Оксигемоглобін – це результат взаємодії гемоглобіну з молекулярним киснем, при якому перенесення електрона на кисень відбувається не від заліза, а від імідазольного кільця проксимального гістидину. Спираючись на значення сумарного заряду молекули, O<sub>2</sub> утворює з Fe<sup>2+</sup> слабкі іон-дипольні зв'язки. У комплексах гема з киснем, орбіталі атомів ліганда дають невеликий внесок у верхню заповнену і нижню вакантну орбіталі [7]. При взаємодії O<sub>2</sub> з ферумпорфірином статистика спінових станів є очевидною: виділяють три абсолютно різних шкали часу для рекомбінації. Приблизно третина фотолізованого O<sub>2</sub> зв'язується за пікосекундною шкалою (3 пс), ще одна третина об'єднується в наносекунду і частина – це відносно повільний бімолекулярний процес. Бімолекулярна фаза має на увазі статистичний розподіл лігандів O<sub>2</sub>, які виходять в розчинник. Вважають, що взаємодія гему як з O<sub>2</sub>, так і з NO базується на дистальному підході, тобто двохатомний ліганд коливається в потенціальній ямі біля атома заліза з певною частотою. Обидва ці ліганди мають зв'язаний проміжний стан, на відміну від CO [3]. Ці проміжні стани можуть мати різні сумарні спіни ( $S=1$ ,  $S=2$ ,  $S=3$  для O<sub>2</sub>;  $S=1/2$ ,  $S=3/2$  для NO). Переходи з основного в проміжні стани, викликані спін-орбітальною взаємодією в йоні заліза, обумовлюють складну кінетику рекомбінації O<sub>2</sub> і NO лігандів з гемом [3, 4].

Взаємодія молекулярного кисню з вільним гемом призводить до необоротного окислення атома заліза (у фізіологічних умовах), при якому Fe<sup>2+</sup> переходить в Fe<sup>3+</sup>, тобто утворюється метгемоглобін. Перехід з одного стану в інший вимагає певного часу, протягом якого система проходить через кілька нерівноважних станів, які помітно відрізняються за своїми фізичними і хімічними властивостями від рівноважних [8]. Однак розподіл заряду в комплексах гемоглобіну з O<sub>2</sub>, CO, NO, CO<sub>2</sub> та іншими молекулярними газами ми обговоримо пізніше при аналізі результатів наших квантово-хімічних розрахунків.

У молекулі дезоксигемоглобіну залізо не знаходиться в площині порфіринового кільця, що підтверджується нашими квантово-хімічними розрахунками. З шести

3d-електронів окремого йона заліза  $Fe^{2+}$  два електрони спарені на одній з нижчих d-орбіталей, їх спінові моменти  $S=2$ . Схожа ситуація спостерігається в залізопорфірині. Магнітний момент гему в цьому стані дорівнює  $\sim 5,5$  Борівського магнетона (БМ), а спектр поглинання в зеленій області має характерну смужку з довжиною хвилі в максимумі поглинання  $\sim 556$  нм. Приєднання кисню веде до значних змін. Атом заліза в оксигемоглобіні лежить практично в площині порфіринового кільця. Всі шість d-електронів спарені на трьох нижчих рівнях d-орбіталей,  $S=0$ , тому оксигемоглобін діамангнітний [9].

Структурні зміни в активному центрі призводять до значних змін просторової структури всього білка. Перехід від T до R форми супроводжується поворотом однієї субодиниці щодо іншої на  $12-15^\circ$ , що призводить до збільшення «кишень», в яких знаходяться геми. Ці структурні зміни ініціюються приєднанням першої молекули  $O_2$  до одного з вільних гемів і поширюються на всю глобулу. Саме тому в рівноважній суміші завжди присутні тільки T і R форми [5, 10, 11]. Доведено [12], існування каналів міграції двоатомних лігандів через ксенонові сайти в ізольованих  $\alpha$  і  $\beta$  ланцюгах гемоглобіну.  $\alpha$  ланцюг, на відміну від  $\beta$  ланцюга, має більш ніж один канал виходу з білка і, відповідно, більш складну структуру взаємопов'язаних порожнин.

У первинному доцінговому місці CO може перебувати в двох протилежних орієнтаціях, що характеризуються дублетом інфрачервоних смуг (V1- та V2-смуги). V1-смуга визначає орієнтацію монооксиду вуглецю, в якій вуглець спрямований в напрямку заліза гема [13]. Контроль зв'язування CO і  $O_2$  в міоглобіні регулюється дистальним залишком гістидину через стеричні та H-зв'язуючі взаємодії [14].

НЬСО не здатен приєднувати кисень і брати участь в його транспортуванні, оскільки відповідна валентність Феруму є зайнята. Швидкість утворення карбоксигемоглобіну прямо пропорційна концентрації монооксиду вуглецю в повітрі. Спорідненість гемоглобіну до CO в 200-300 разів більша, ніж до  $O_2$ , хоча приєднання чадного газу до Hb відбувається в 10 разів повільніше. Також CO зв'язується з атомом заліза повільніше ніж NO, це однофазний процес, кінетика рекомбінації – моноекспоненційна [3]. При зв'язуванні монооксиду вуглецю з одним із чотирьох атомів заліза гемоглобіну збільшується спорідненість до кисню інших трьох  $Fe^{2+}$ , в результаті чого кисень важче віддається тканинам [15].

Швидкість дисоціації  $COHb$  залежить виключно від парціального тиску кисню у вдихуваному повітрі (ефект «витіснення»). Період напіврозпаду ( $T_{1/2}$ ) карбоксигемоглобіну при нормальному диханні складає близько 5,3 години, при вдиханні 100% кисню під тиском 1 атм. – до 1,3 години, при 3 атм. – до 0,4 години, а при додатковому введенні  $CO_2$  – до 12 хвилин за рахунок додаткової стимуляції дихального центру [16]. Зміцнення зв'язування CO з йоном  $Fe^{2+}$  пов'язане з вищою нуклеофільною здатністю атома вуглецю порівняно з атомом кисню.

Найважливіша роль транспорту  $CO_2$  також належить дихальним пігментам, зокрема гемоглобіну. Відомо, що карбон(IV) оксид, який утворюється у тканинах, присутній у крові в таких формах: гідрату —  $H_2CO_3$  (10%), бікарбонату —  $NaHCO_3$  та  $KHCO_3$  (70%), карбгемоглобіну —  $HbCO_2$  (20%). В загальному балансі транспорту  $CO_2$  пряма роль гемоглобіну, як переносника, відносно невелика. На відміну від кисню, що зв'язується залізом простетичної групи,  $CO_2$  зв'язується білковою частиною молекули гемоглобіну – її вільними амінними групами, у вигляді карбамінових сполук:



Приєднання й відщеплення  $CO_2$  відбувається надзвичайно швидко, без участі якого-небудь ферменту й проміжного утворення  $H_2CO_3$ . Крім гемоглобіну, інші білки плазми крові, як буферні речовини, також беруть участь у транспорті вуглекислоти, однак роль гемоглобіну важлива насамперед тому, що його кількість у крові переважає.

Хоча гемоглобін бере участь у транспорті вуглекислоти не тільки прямим, але й непрямим шляхом. Частина  $\text{CO}_2$ , реагуючи з водою, утворює нестійку, слабо дисоційовану вугільну кислоту:  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3 = \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$  [17]. Ця реакція в крові протікає повільно. В еритроцитах її швидкість збільшується приблизно в 10 тисяч разів ферментом карбоангідроазою. Це внутрішньоклітинний фермент. Тому реакція гідратації з високою швидкістю здійснюється в еритроцитах після того, як  $\text{CO}_2$  дифундує туди з плазми крові [18].

Карбон (IV) оксид вступає у взаємодію із солями слабших за себе кислот, а саме, з натрієвими солями білків плазми та із калієвими солями гемоглобіну в еритроцитах. Як сильніша кислота він приєднує до себе лужні іони, а іон білка утворює із іоном водню малодисоціюючу кислоту:  $\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{NaHb} = \text{NaHCO}_3 + \text{Hb}$ . Оскільки в капілярах оксигемоглобін, віддаючи кисень, перетворюється в гемоглобін, що є більш слабкою кислотою в порівнянні з оксигемоглобіном, і парціальний тиск  $\text{CO}_2$  тут великий, концентрація  $\text{HCO}_3^-$  зростає і реакція йде зліва направо, тобто у бік зв'язування вуглекислоти. У легенях же, де гемоглобін, приєднуючи кисень, перетворюється в оксигемоглобін, тобто в кислоту приблизно у 70 разів сильнішу, ніж гемоглобін, відбувається зв'язування частини тих лужних металів, які перед тим були зв'язані з вуглекислотою.  $\text{CO}_2$ , який таким шляхом витісняється, підвищує парціальний тиск розчиненої в крові вуглекислоти, що призводить до виділення її із крові в органи дихання. Саме цим пояснюється й більш низьке положення кривої дисоціації вуглекислоти в артеріальній крові в порівнянні з венозною. Таким чином, гемоглобін відіграє важливу роль у транспорті  $\text{CO}_2$ , як одна з найважливіших буферних речовин, які зв'язують значні кількості карбон(IV) оксиду, утвореної в результаті окисних процесів, та охороняють рідини від закислення.

Відомо, що концентрація іонів хлору в плазмі приблизно вдвічі більша, ніж в еритроцитах, незважаючи на те, що іони хлору легко проникають через клітинну оболонку. Крім того, при проходженні крові через легеневі капіляри та видаленні при цьому із крові вуглекислоти частина іонів хлору переміщається з еритроцитів у плазму, тобто з місць із меншою концентрацією в місця з більшою концентрацією, всупереч звичайним законам дифузії. Це переміщення іонів хлору має безпосереднє відношення до транспорту  $\text{CO}_2$ . Оскільки концентрація буферних солей вища в еритроцитах, ніж у плазмі, то при проходженні крові через капіляри вуглекислота проникає в еритроцити й реагує із солями гемоглобіну, утворюючи бікарбонати K та Na у більшій кількості, ніж у плазмі [19]. Внаслідок цього підвищення концентрації  $\text{HCO}_3^-$  в еритроцитах у порівнянні із плазмою, тобто порушення іонної рівноваги, частина  $\text{HCO}_3^-$  переходить із еритроцитів у плазму. Але однобічна дифузія аніонів бікарбонату порушила б умови електричної нейтральності, оскільки позитивно заряджені іони K і Na не здатні дифундувати з еритроцитів у плазму. У результаті такого обміну  $\text{HCO}_3^-$  і  $\text{Cl}^-$ , значна частина іонів бікарбонату, що утворилися усередині еритроцитів, дифундує в плазму, тобто тим самим підвищується роль плазми в транспорті вуглекислоти [18].

Останнім часом у теоретичній молекулярній біології все більшого значення набувають квантово-хімічні методи, оскільки саме електронні аспекти процесів, що протікають в біологічних системах, привертають увагу дослідників. Але, на жаль, розрахунки електронної структури комплексів гема з лігандами зустрічаються в літературі нечасто і автори, в більшості випадків, не роблять спроб пов'язати отримані результати з біологічними властивостями досліджуваних об'єктів. Вище був наведений аналіз кінетики рекомбінації  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}$  і  $\text{NO}$  проведений на основі квантово-хімічних розрахунків Франценом [3].

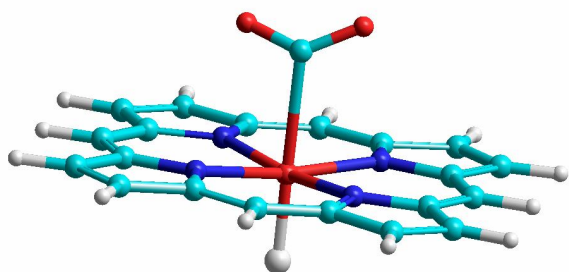
**Мета.** До цього часу ніхто не розглядав можливість зв'язування  $\text{CO}_2$  із залізом гемоглобіну. Вперше нами прийнята спроба розглянути цей зв'язок.

### Матеріали та методи

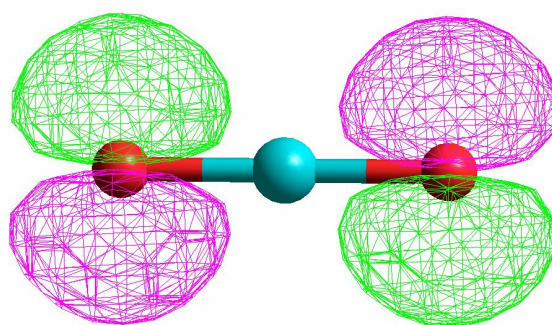
Розрахунки проводилися методом ZINDO/1 та PM3 в програмі HyperChem [20].

### Результати та обговорення

Оптимізація геометрії комплексу дала структуру, яка показана на Рис. 4: ВЗМО молекули CO<sub>2</sub> має чітко виражену структуру (не залежно від методу розрахунку), яка визначається виключно молекулярною симетрією. В точковій групі D<sub>∞h</sub> молекулярна орбіталь π<sub>g</sub> є парною відносно інверсії в центрі молекули і змінює знак при відображенні у будь яких площинах, що проходять через ядро. Тому дана орбіталь двічі вироджена і не може мати вклад від центрального атома карбону (Рис. 5). Таким чином центральний атом CO<sub>2</sub> молекули не дає ніякого вкладу у ВЗМО. Самі ВЗМО приймають найбільшу участь в координаційній взаємодії з йонами Fe<sup>2+</sup> гемоглобіну. Тому, що з ВЗМО електрони можуть лише переходити з молекули CO<sub>2</sub> на іон заліза, утворюючи координаційні зв'язки донорно-акцепторного типу.



**Рис. 4.** Модель комплексу міоглобіну з CO<sub>2</sub>.



**Рис. 5.** Одна із двічі вироджених ВЗМО карбон (IV) оксиду π<sub>g</sub>.

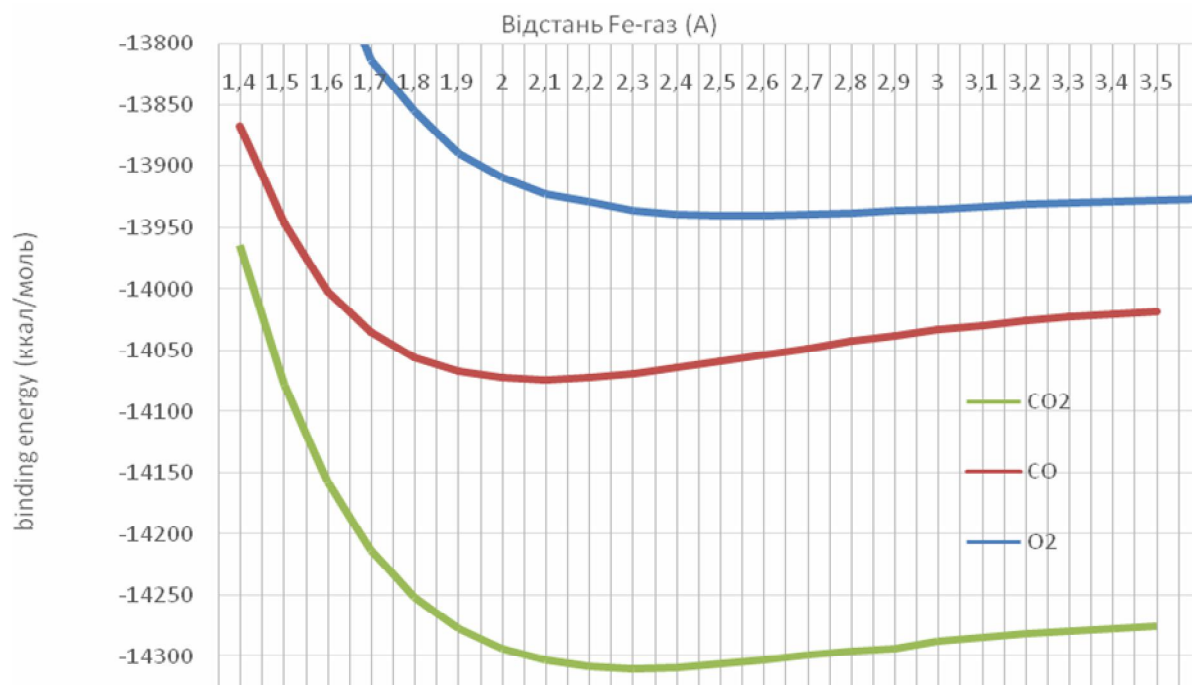
Оскільки йон Fe<sup>2+</sup> в гемі практично компенсує свій позитивний заряд за рахунок притоку електронів з порфіринового кільця, а центральний атом CO<sub>2</sub> молекули являється сильним електрофілом (через позитивний заряд +0,52), то ми припускаємо координування Fe з карбон(IV) оксидом за рахунок атома Карбону. Це підтверджує вигляд ВЗМО π<sub>g</sub> типу молекули CO<sub>2</sub> (Рис. 5). В силу своєї симетрії, орбіталь π<sub>g</sub> не може мати ніякого вкладу від центрального атома Карбону. А оскільки на ній «знаходяться» 4 електрони, то це приводить до сильної нестачі електронної густини на центральному атомі. ВЗМО π<sub>g</sub> бере участь в переносі електронів на Fe<sup>2+</sup> і тому бере участь у формуванні координаційного зв'язку Fe-CO<sub>2</sub>. Отже можна також припустити, що координація буде проходити по крайньому атомі Оксигену, а не по атомі Карбону.

Нами проведені також розрахунки молекули залізорпорфірину методом PM3 з повною оптимізацією геометрії. Розраховані також всі частоти ІК коливань, які виявилися реальними (позитивними), що свідчить про справжній мінімум на гіперповерхні потенційної енергії. Порфіриновий каркас дуже чутливий до самого йона Fe. Якщо цинкум порфірин або діаніон порфіринового кільця отримуємо плоскими в методі PM3, то при введенні йона Fe порфіринове кільце згинається у вигляді сідла, що являється артефактом метода PM3 (це один з рідкісних випадків, коли метод PM3 неправильно описує координаційний зв'язок з органічним лігандом, але енергія взаємодії Fe з CO, NO, O<sub>2</sub> та іншими молекулами в методі описується розумно), що добре збігається з результатами інших розрахунків, отриманих більш точним методом

DFT [3], а мінімум спостерігається в районі 2,1 А. Нами вперше припущено утворення комплексу між CO<sub>2</sub> і моделлю гема (Рис.4.) з досить міцним координаційним зв'язком. Але не таким міцним, як у випадку з CO. Глибина мінімуму для CO<sub>2</sub> є

меншою, ніж для CO і становить близько 34,5 ккал/моль, що однак є досить значною і може свідчити про можливість утворення комплексу гема з CO<sub>2</sub>. Мінімум спостерігається на відстані 2,3 А.

Для визначення повної енергії ферумпорфірину з різними лігандами (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, NO та CO) застосовували метод ZINDO/1. Для цього змінювали довжину зв'язку Fe-C (Fe-O) від 1 А до 3,5 А (Рис. 6).

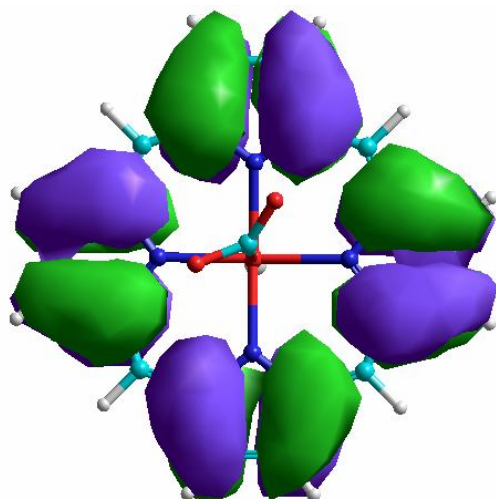


**Рис. 6.** Залежність повної енергії (ккал/моль) від відстані (А) між атомом заліза в моделі міоглобіну та лігандом (CO<sub>2</sub>, CO, O<sub>2</sub>).

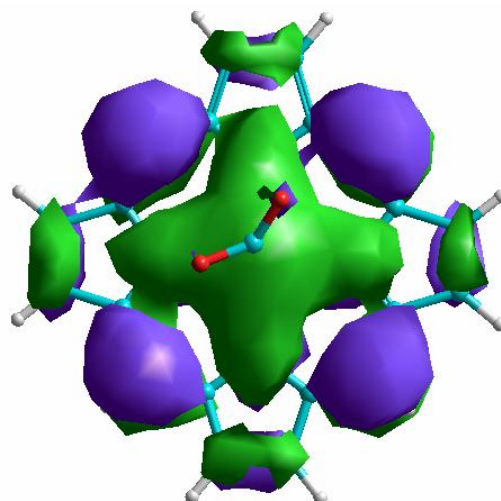
На Рис.6. при малих відстанях між Fe та CO, O<sub>2</sub> і CO<sub>2</sub> (від 1 до 1,5 А) енергія зростає, що говорить про сильне відштовхування на короткій відстані. Із рисунків видно також, що на потенційній кривій спостерігається перший мінімум в районі 2,5 А для комплексу ферумпорфірину та O<sub>2</sub>, що цілком розумно співпадає з іншими теоритичними та експериментальними даними і відповідає стійкому комплексу. Глибина мінімуму дорівнює 12,94 ккал/моль, що також відповідає розумним межах [3, 4]. При подальшому збільшенні відстані між лігандом і моделлю гема спостерігається спочатку ріст енергії, а потім вихід на дисоціативну межу. Це пов'язане з тим, що віддалення молекули, наприклад CO або O<sub>2</sub> від Fe гема, уже не впливає на зв'язування цих частин. Глибина мінімуму для CO значно більша ніж для кисню (55,24 ккал/моль),

Таким чином наші квантово-хімічні розрахунки показали, що CO<sub>2</sub> може координуватися до йона заліза в гемоглобіні, хоча його енергія зв'язування значно менша, ніж для комплексу CO з гемоглобіном.

Варто зазначити, що ВЗМО та ВЗМО-1 комплексу гема із карбон(IV) оксидом (Рис. 7.а. та 7.б.) майже не відрізняються від таких у залізорпорфірині (рис.1.а. та 1.б.). Структура орбіталей майже не змінилася, хоча спостерігається незначне зменшення електронної густини на ВЗМО-1 для пірольних кілець. З'являються невеликі електронні хмари на обох атомах Оксигену молекули CO<sub>2</sub>. Позитивний заряд на атомі заліза в комплексі гема з CO<sub>2</sub> є найбільшим в порівнянні з іншими лігандами (Табл. 1), при цьому заряд на хлорі стає найменшим. Тобто при зв'язуванні гема з CO<sub>2</sub> змінюється зв'язок з білковим залишком. Відбувається також додаткова поляризація в порфіриновому кільці.



**Рис. 7.а.** ВЗМО комплексу моделі міоглобіну з  $\text{CO}_2$ .



**Рис. 7.б.** ВЗМО-1 комплексу моделі міоглобіну з  $\text{CO}_2$

**Таблиця 1**

Заряди певних атомів у залізорпорфірині, моделі міоглобіну та його взаємодії з лігандами

комплекс йон	Fe-P	Fe-Cl-P	Fe-Cl-P-O <sub>2</sub>	Fe-Cl-P-CO	Fe-Cl-P-CO <sub>2</sub>
Fe	-0.01	0.089	0.131	0.139	0.172
Cl	-	-0.661	-0.525	-0.505	-0.457
O	-	-	0.015 -0.01	-0.052	-0.270 -0.275
C	-	-	-	0.071	0.549
N1	-0.22	-0.195	-0.197	-0.211	-0.208
N2	-0.19	-0.195	-0.204	-0.213	-0.154
N3	-0.22	-0.195	-0.201	-0.203	-0.216
N4	-0.19	-0.195	-0.196	-0.204	-0.15

З таблиці 1 видно, що ліганди  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}$  та  $\text{CO}_2$  в комплексі мають майже нульовий заряд (0,005; 0,019 та 0,004 відповідно). Вони впливають на модель міоглобіну таким чином, що заряд на йоні Cl зменшується, а на Fe – збільшується.

Важливо відмітити, що перший збуджений стан в комплексі  $\text{CO}_2$  з гемом є триплетним, який має високу енергію, як і в молекулі  $\text{CO}$ . Тому можна припустити, що кінетика зв'язування і дисоціації  $\text{CO}_2$  з гемом буде моноекспоненціальною, як і для чадного газу.



### Висновки

Обговорено питання газообміну за участі гемоглобіну. Розраховані потенціальні криві зв'язування заліза гема з газами CO, CO<sub>2</sub> і O<sub>2</sub>. Вперше показана можливість утворення комплексу для моделі гема з карбон(IV) оксидом. Відмічена роль верхніх зайнятих МО залізопорфірину і ліганду в формуванні координаційних зв'язків і переносу заряду в комплексі гема з CO<sub>2</sub>. Розглянута роль поляризації зарядів в моделі гема при порівнянні CO<sub>2</sub> з іншими газами.

### Література

1. Зинчук В.В., Степура Т.Л. NO-зависимые механизмы внутриэритроцитарной регуляции средства гемоглобина к кислороду: монография. ГрГМУ: Гродно, 2016. 176 с.
2. Anderson W.P., Edwards W.D., Zerner M.C. Calculated spectra of hydrated ions of the first transition-metal series. *Inorganic chemistry*. 1986. №25. P. 2728-2732. doi: [10.1021 / ic00236a015](https://doi.org/10.1021/ic00236a015)
3. Franzen S. Spin-dependent mechanism for diatomic ligand binding to heme. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002. № 26. P.16754–16759. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.252590999](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.252590999)
4. Мінаєв Б.П., Мінаєва В.О., Обушко О.М., Говорун Д.М. Дослідження моделей зв'язування кисню гемом за допомогою функціонала густини. *Біополімери і клітина*. 2009. №4. С. 298-330. <http://dx.doi.org/10.7124/bc.0007E9>
5. Дудок К., Білий Р., Федорович А. Дослідження лігандних форм гемоглобіну методом електронної оптичної спектроскопії. *Вісник Львівського університету*. 2002. №29. С. 32-38.
6. Пількевич Н.Б., Раздайбедін В.М., Боярчук О.Д. Гемоглобін: структура, біохімія та патологія: навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів. Луганськ: Альма-матер, 2007. 90с.
7. Романова Т. А., Краснов П. О., Аврамов П. В. Электронная структура комплексов гема гемоглобина с лигандами и динамика их атомного остова при физиологической температуре. *Исследовано в России*. 2001. №70. С.781-791.
8. Takashi Yonetani, SungIck Park, Antonio Tsuneshige, Kiyohiro Imai, Kenji Kanaori. Global Allostery Model of Hemoglobin. Modulation of O<sub>2</sub> affinity, cooperativity, and bohr effect by heterotropic allosteric effectors. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology*. 2002. P. 1-52. doi: 10.1074/jbc.M203135200
9. Мінаєв Б.Ф. Спин-катализ в процессах фото- и биоактивации молекулярного кислорода. *Український біохімічний журнал*. 2009. №3. С.21-45.
10. Лепешкевич С.В., Позняк А.Л., Джагаров Б.М. Влияние ионов цинка на геминальные и бимолекулярные стадии реакции оксигенации миоглобина лошади. *Журнал прикладной спектроскопии*. 2005. №5. С. 670-677.
11. Сергунова В.А., Манченко Е.А., Гудкова О.Е. Гемоглобин: модификации, кристаллизация, полимеризация (обзор). *Общая реаниматология*. 2016. №12(6). С.49-63. Doi: 10.15360/1813-9779-2016-6-49-63
12. Лепешкевич С.В., Гилевич С.Н., Пархоц М.В., Джагаров Б.М. Миграция молекулярного кислорода и оксида углерода через ксеноновые сайты в изолированных цепях гемоглобина человека. *elib.bsu.by*. 2016. С.120-122.
13. Nienhaus K., John S. Olson, Stefan Franzen, G. Ulrich Nienhaus. The Origin of Stark Splitting in the Initial Photoproduct State of MbCO. *Journal of the American chemical society*, 2005. №127 (1). P. 40-41 DOI: 10.1021/ja0466917
14. De Angelis F., Andrzej A. Jarzęcki, Roberto Car, Thomas G. Spiro. Quantum chemical evaluation of protein control over heme ligation: CO/O<sub>2</sub> discrimination in myoglobin. *Journal Physical Chemistry B*. 2005. №109 (7). P. 3065–3070. DOI: 10.1021/jp0451851
15. Толкач П.Г., Башарин В.А., Гребенюк А.Н. Механизмы нейротоксического действия оксида углерода (обзор литературы). *Биомедицинский журнал*. 2014. №.15. С.142-154.
16. Фаткуллин К.В., Гильманов А.Ж., Костюков Д.В. Клиническое значение и современные методологические аспекты определения уровня карбоксии метгемоглобина в крови. *Практическая медицина*. 2014. №3(79). С.17-21.
17. Дроговоз С. М., Штрыголь С. Ю., Кононенко А. В., Зупанец М. В., Левинская Е. В. Физиологические свойства CO<sub>2</sub> – обоснование уникальности карбокситерапии. *Медична та клінічна хімія*. 2016. №1. С. 112-116. DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i1.6203
18. Дроговоз С. М., Штрыголь С. Ю., Кононенко А. В., Зупанец М. В., Штрыбля А. Л. Механизм действия карбокситерапии. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 6 (51). С.12-20. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.192>

19. Артюхов В.Г., Путинцева О.В., Калаева Е.А., Савостин В.С. Гемоглобин человека в условиях воздействия различных физико-химических агентов (монография). *Международный журнал экспериментального образования*. 2015. № 10. С.113-115.
20. [http://test.kirensky.ru/books/book/Program%20HyperChem/chapter\\_01.htm](http://test.kirensky.ru/books/book/Program%20HyperChem/chapter_01.htm)

### References

1. Zinchuk V.V., Stepura T.L. (2016). NO-dependent mechanisms of intra-peritocitric regulation of the affinity of hemoglobin to oxygen: a monograph. GrGMU: Grodno. 176 (in Rus ).
2. Anderson W.P., Edwards W.D., Zerner M.C. (1986). Calculated spectra of hydrated ions of the first transition-metal series. *Inorganic chemistry*, 25, 2728-2732. DOI: [10.1021 / ic00236a015](https://doi.org/10.1021/ic00236a015)
3. Franzen S. (2002). Spin-dependent mechanism for diatomic ligand binding to heme. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 26, 16754–16759. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.252590999](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.252590999)
4. Minaev B.P., Minaeva V.O., Obushko O.M., Govorun D.M. (2009). Investigation of models of oxygen binding by hemum using density functional. *Biopolimery i klityna [Biopolymers and cell]*, 4, 298-330 (in Ukr). <http://dx.doi.org/10.7124/bc.0007E9>
5. Dudok K., Bilyi R., Fedorovich A. (2002). Research of ligand forms of hemoglobin by the method of electronic optical spectroscopy. *Visnyk Lvivskoho universytetu [News of Lviv University]*, 29, 32-38 (in Ukr).
6. Pilkevich N. B., Razaybedin V.M., Boyarchuk O.D. (2007). Hemoglobin: structure, biochemistry and pathology: a manual for students in higher education. Lugansk: Alma mater, 90 (in Ukr).
7. Romanova T. A., Krasnov P. O., Avramov P.V. (2001). The electronic structure of hemoglobin complexes with ligands and dynamics of their atomic core at physiological temperature. *Yssledovano v Rossyy [Investigated in Russia]*, 70, 781-791 (in Rus ).
8. Takashi Yonetani, SungIck Park, Antonio Tsuneshige, Kiyohiro Imai, Kenji Kanaori. (2002). Global Allosteric Model of Hemoglobin. Modulation of O<sub>2</sub> affinity, cooperativity, and bohr effect by heterotropic allosteric effectors. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology*. 2002. 1-52. doi: 10.1074/jbc.M203135200
9. Minaev B.F. (2009). Spin-catalysis in photocatalysis and bioactivation processes of molecular oxygen. *Ukrainskyi biokhimichnyi zhurnal [Ukrainian biochemical journal]*, 3, 21-45 (in Rus ).
10. Lepeshkevich S.V., Poznyak A.L., Dzhagarov B.M. (2005). Influence of zinc ions on the geminal and bimolecular stages of the oxygenation reaction of myoglobin horse. *Zhurnal prykladnoi spektroskopii [Journal of Applied Spectroscopy]*, 5, 670-677 (in Rus ).
11. Sergunova V.A., Manchenko E.A., Gudkova O.E. (2016). Hemoglobin: modifications, crystallization, polymerization (review). *Obshchaia reanymatolohiya [General reanimatology]*, 12 (6), 49-63 (in Rus ). doi: 10.15360/1813-9779-2016-6-49-63
12. Lepeshkevich C.V., Gilevich S.N., Parhots M.V., Dzhagarov B.M. (2016). Migration of molecular oxygen and carbon monoxide through xenon sites in isolated human hemoglobin chains. *Elektronna biblioteka derzhavnoho biloruskoho universytetu [Electronic Library of the State Belarusian University]*, 120-122 (in Rus ).
13. Nienhaus K., John S. Olson, Stefan Franzen, G. Ulrich Nienhaus. (2005). The Origin of Stark Splitting in the Initial Photoproduct State of MbCO. *Journal of the American chemical society*, 127 (1), 40-41 doi: 10.1021/ja0466917
14. De Angelis F., Andrzej A. Jarzęcki, Roberto Car, Thomas G. Spiro. (2005) Quantum chemical evaluation of protein control over heme ligation: CO/O<sub>2</sub> discrimination in myoglobin. *Journal Physical Chemistry B*, 109 (7), 3065–3070. doi: 10.1021/jp0451851
15. Tolkach P.G., Basharin V.A., Grebenyuk A.N. (2014). Mechanisms of neurotoxic action of carbon monoxide (review of literature). *Byomeditsynskyi zhurnal [Biomedical Journal]*, 15, 142-154 (in Rus).
16. Fatkulin K.V., Gilmanov A.Zh., Kostyukov D.V. (2014). Clinical significance and modern methodological aspects of determining the level of carboxy of methemoglobin in the blood. *Praktycheskaia medytsyna [Practical medicine]*, 3 (79), 17-21 (in Rus ).
17. Drogovoz S.M., Strigol S. Yu., Kononenko A.V., Zupanets M.V., Levinskaya Ye.V. (2016). Physiological properties of CO<sub>2</sub> - a rationale for the uniqueness of carboxytherapy. *Medychna ta klinichna khimiia [Medical and Clinical Chemistry]*, 1, 112-116 (in Rus ). doi :10.11603 / mcch.2410-681X.2016.v0.i1.6203
18. Drogovoz S. M., Strigol S. Yu., Kononenko A.V., Zupanets M.V., Shtroblya A.L. (2016). Mechanism of action of carboxytherapy. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia [Pharmacology and drug toxicology]*, 6 (51), 12-20 (in Rus ). doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.192>
19. Artyukhov V.G., Putintseva O.V., Kalayeva E.A., Savostin V.C. (2015). Human hemoglobin under the influence of various physical and chemical agents (monograph). *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperymentalnoho obrazovaniia [International Journal of Experimental Education]*, 10, 113-115 (in Rus).
20. [http://test.kirensky.ru/books/book/Program%20HyperChem/chapter\\_01.htm](http://test.kirensky.ru/books/book/Program%20HyperChem/chapter_01.htm)

**Summary. Zavorodnia V.A., Kovalenko S.O., Minaev B.F. Interaction of Myoglobin Model with Ligands of Gas Exchange**

**Introduction.** Gas exchange for living organisms is a very important biochemical process. Hemoglobin blood – imioglobin plays a leading role in him, located in the muscle fibers. In the study of various indicators of the cardiovascular and respiratory systems, the question arose about the competition of different gases for binding to  $Fe^{2+}$  haem haemoglobin.

**Purpose.** Until this time, nobody considered the possibility of binding of  $CO_2$  to iron of haemoglobin. For the first time, we have taken an attempt to consider this connection.

**Methods.** Calculations were made using ZINDO / 1 and PM3 methods in the HyperChem program.

**Results.** The issue of gas exchange with participation of haemoglobin is discussed. The potential curves of haem iron binding with  $CO$ ,  $CO_2$  and  $O_2$  gases are calculated. The possibility of forming a complex for the haem model with carbon (IV) oxide is shown for the first time. The role of the upper occupied MO of iron-phosphorus and ligand in the formation of coordination bonds and charge transfer in the complex of haem with  $CO_2$  is determined. The role of charge polarization in the haem model is considered comparing  $CO_2$  with other gases.

**Conclusion.** Our quantum-chemical calculations show that  $CO_2$  can be coordinated with the iron ion in haemoglobin, although its binding energy is significantly less than that for the  $CO$  complex with haemoglobin and is about 34.5 kcal / mol.

**Key words:** haemoglobin, myoglobin, carbon (IV) oxide,  $CO$ ,  $O_2$ , molecular orbitals, iron-porphyrin.

Одержано редакцією      17.05.2019  
Прийнято до публікації      19. 06. 2019