

МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕАКЦИЙ ПРИСОЕДИНЕНИЯ КИСЛОРОДА ВО ФЛАВИН-ЗАВИСИМЫХ МОНООКСИГЕНАЗАХ МЕТОДАМИ КВАНТОВОЙ ХИМИИ

Одинцов К.В., Домрачева Т.М., Григоренко Б.Л.

Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, Россия, 119234,
Москва, ул. Колмогорова, 1, стр.3, +7(495)939-15-97,
konstantin.odintsov@chemistry.msu.ru, t.domratcheva@lcc.chem.msu.ru

Флавиновые кофакторы (производные витамина В2) широко представлены в разнообразных ферментах и играют важную роль в биохимии. Их каталитическая активность обусловлена способностью принимать или отдавать два электрона на различные субстраты [1]. Особое место в иерархии флавин-содержащих ферментов занимают монооксигеназы, в которых флавиновый кофактор образует ковалентную связь с одним из атомов молекулярного кислорода.

Считалось, что механизм образования ковалентной связи флавин-кислород одинаков для всех монооксигеназ [2]. Однако, был обнаружен ряд монооксигеназ, которые, судя по всему, не подчиняются классическому механизму образования связи C_{4a}-O, и для них был предложен новый механизм, приводящий к N₅-оксиду флавина [3,4]. В связи с этим возникает задача установления доминирующего механизма в обнаруженных атипичных монооксигеназах, а также в еще не открытых.

Для решения поставленной задачи была рассмотрена система люмифлавин-кислород в газовой фазе, исследование которой позволяет использовать ее в качестве референса при установлении механизма в конкретных белках. В результате расчетов по ТФП (U-PBE0-D3, 6-31+G**) были проведены сравнения между двумя путями реакции. Кроме того, были рассмотрены реакции образования C_{4a}-аддукта в N₅-механизме и перегруппировка двух аддуктов друг в друга. Расчеты показали, что классический механизм, объединенный одной седловой точкой 1-го порядка, лежит высоко по энергии. Однако, связанный перенос протона и электрона, предполагавшийся для N₅-механизма, может приводить к обоим аддуктам, причем C_{4a}-продукт выглядит более перспективным в силу большей стабильности и меньшего барьера образования. Оказалось, что перегруппировка аддуктов друг в друга маловероятна из-за большого энергетического барьера протекания реакции в обоих направлениях.

Литература

1. *Fagan R.L., Palfey B.A.* Flavin-dependent enzymes. – Amsterdam: Elsevier, 2010. 37–113.
2. *Romero E. et. al.* Same Substrate, Many Reactions: Oxygen Activation in Flavoenzymes // *Chem. Rev.* **Vol. 118**, No. 4, 2018. Pp. 1742-1769.
3. *Teufel R. et. al.* Biochemical Establishment and Characterization of EncM's Flavin-N5-oxide Cofactor // *J. Am. Chem. Soc.* **Vol. 137**, No. 25, 2015. Pp. 8078-8085.
4. *Teufel R. et. al.* Enzymatic control of dioxygen binding and functionalization of the flavin cofactor // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **Vol. 115**, No. 19, 2018. Pp. 4909-4919.