

УДК 544 .18. +541.1+541.2+576.8.097.29

МОЛЕКУЛЯРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ГЕОМЕТРІЇ ТА ЕЛЕКТРОННОЇ СТРУКТУРИ ДЕЯКИХ АФЛАТОКСИНІВ

В. Дутка¹, Я. Ковальський², Ю. Деркач³

¹Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна,
e-mail: vdutka@ukr.net

²Національний університет “Львівська політехніка”,
вул. С. Бандери, 12, 79013 Львів, Україна,
e-mail: yakovalskyi@mail.ru

³ДУ “Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України”,
вул. Ген. Чупринки, 45, 79005 Львів, Україна,
e-mail: derkach_julia@ukr.net

Напівемпіричним квантово-хімічним методом РМ6 розраховано міжядерні віддалі, кути, дієдральні кути, теплоти утворення, дипольні моменти, об'єм та площі молекул афлатоксинів В₁, В₂, G₁ та G₂. Токсичні властивості афлатоксинів пов'язані з наявністю в їхніх молекулах реакційноздатних О-С-О та О-С(О)-С-С(О)-О угруповань.

Ключові слова: афлатоксини, квантово-хімічні розрахунки, геометрична структура, електронна структура.

Афлатоксини – одна з найпоширеніших груп мікотоксинів. За природою вони є продуктами життєдіяльності плісневих грибів *Aspergillus flavus*. Ці гриби уражають продукти рослинного і тваринного походження на будь-якому етапі їхнього отримання, транспортування та зберігання, у виробничих та домашніх умовах. Афлатоксини мають широкий спектр токсичної дії та є особливо небезпечними для здоров'я як тварин і людини, діючи на всі компоненти клітини [1–3]. Вони є сильними мутагенами у тому числі гепатоканцерогенами, виявляють тератогенну та імунодепресивну дію. Токсичність афлатоксинів зумовлена їхньою взаємодією з нуклеофільними ділянками ДНК, РНК та білків. Афлатоксини руйнують мембрани клітин, що призводить до так званого метаболічного хаосу та загибелі клітини [4].

Сьогодні малодослідженими є фізико-хімічні властивості такого типу токсинів, а дані літератури стосуються, головню, можливих реакцій, які відбуваються за участю афлатоксинів з окремими ферментами та поліпептидами живої клітини [1, 5], та методів визначення цих сполук у різних об'єктах.

Наша мета – теоретичне вивчення геометрії та електронної структури деяких афлатоксинів за допомогою квантово-хімічних методів. Результати такого дослідження будуть корисними для прогнозування можливих реакцій молекул токсичних речовин з молекулами живої клітини. Як відомо, афлатоксини поділяються на сім груп [2]. Для дослідження було взято першу та другу групу – афлатоксини В₁, В₂, G₁, G₂. Деякі фізико-хімічні властивості афлатоксинів наведені в табл. 1. Розчини афлатоксинів у метанолі поглинають світло в ультрафіолетовій ділянці та здатні до флуоресценції (див. табл. 1).

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості афлатоксинів

Мікотоксин	Мол. маса	Формула	$T_{пл}, ^\circ C$	$\lambda_{макс}, нм *$	Флуоресценція, колір, нм *
Афлатоксин В ₁	312	C ₁₇ H ₁₂ O ₆	268–269	265, 362	Блакитний, 425
Афлатоксин В ₂	314	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	270	265	-
Афлатоксин G ₁	328	C ₁₇ H ₁₂ O ₇	244–246	-	Зелений, 450
Афлатоксин G ₂	330	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	245	-	Зелений, 450

* Розчинник – метанол.

Квантово-хімічні розрахунки виконували напівемпіричним методом PM6 з пакета програм WINMOPAC 2009 [6] із використанням графічного інтерфейсу Winmostar [7]. У ході розрахунків отримали числові значення між'ядерних віддалей, плоских та дієдральних кутів. Оптимальні геометричні структури досліджуваних афлатоксинів показані на рис. 1–4. Номери біля атомів відповідають номерам атомів у табл. 4. Геометрична структура токсинів, на рис 1, 2 близька, оскільки В₁ від В₂ відрізняється лише наявністю подвійного зв'язку між атомами вуглецю С(8) і С(9). Структура токсинів G₁ та G₂ також подібна. Як і в першому випадку, у сполуці G₁ є кратний зв'язок між атомами С(8) і С(9) (див. рис. 3, 4). Між'ядерні віддалі та плоскі кути в молекулах досліджуваних афлатоксинів наведені в табл. 2. Як і треба було очікувати, між'ядерні віддалі між атомами С(8) і С(9) у токсинах В₁ та G₁ менші ніж відповідні значення їхніх гідрованих аналогів. Фенільне ядро, яке утворюють атоми карбону С(1), С(2), С(3), С(4), С(5) і С(6), у всіх досліджуваних афлатоксинів незначно деформоване, а між'ядерні віддалі та плоскі кути є в межах 1,394–1,442 Å та 117,8–123,0 градусів, відповідно. Між'ядерні віддалі та плоскі кути для афлатоксинів В₁ та G₁ практично однакові. Для В₂ і G₂ отримані параметри також збігаються (див. табл. 2).

Таблиця 2

Між'ядерні віддалі (r, Å) плоскі кути (α , градуси) в молекулах афлатоксинів

Параметр	Афлатоксини			
	В ₁	В ₂	G ₁	G ₂
r (C8-C9)	1,349	1,531	1,349	1,531
r (C17-O18)	1,225	1,189	1,225	1,191
r (C22-O23)	1,227	1,202	1,228	1,203
r (C10-O12)	1,448	1,353	1,449	1,351
r (C10-O11)	1,402	1,468	1,402	1,469
r (C14-O13)	1,428	1,455	1,428	1,456
r (C4-O13)	1,375	1,365	1,374	1,365
α (O11-C10-O12)	101,7	102,5	101,7	102,5
α (O11-C9-C8)	109,8	105,2	109,8	105,2
α (O19-C17-O18)	121,7	123,7	121,3	122,5
α (C4-O13-C14)	115,2	112,8	116,0	113,6
α (C16-C22-C21)	106,4	110,5	121,0	121,0
α (C10-O12-C6)	107,9	123,3	107,9	123,8

Молекули всіх досліджуваних афлатоксинів містять угруповання (O11-C10-O12) та (O19-C17-C16-C22), причому біля атомів карбону C(17) та C(22) є карбонільний кисень атоми (O(18) та O(23)). У афлатоксинів G₁ та G₂ наявне угруповання (O19-C17-C16-C22-O24) (див. рис. 1–4). Як і в афлатоксинів групи В, біля карбону C(17) та C(22) є карбонільний кисень. Токсичні властивості досліджуваних афлатоксинів пов'язані з цими функціональними групами. Зазначимо, що хоча структура афлатоксинів близька, їхня токсична дія може суттєво відрізнятися. Згідно з літературними даними, афлатоксин В₁ має найвищу токсичність *in vivo*. Токсичність G₁ в два-три рази менша, а для В₂ та G₂ цей показник найнижчий. Для афлатоксину В₁ ЛД₅₀ становить 7,8 мг/кг, макаки, перорально. Для всіх чотирьох досліджуваних афлатоксинів фенольне ядро та цикли, утворені атомами O19-C17-C16-C15 і C20-C21-C22, лежать в одній площині, а п'ятичленний цикл C7-C8-C9-O11-C10 – в іншій. Дієдральний кут між цими площинами становить 112–116°.

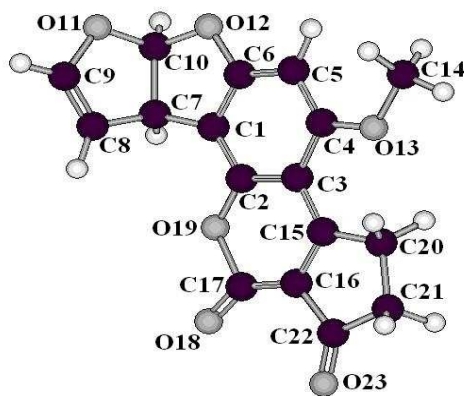


Рис. 1. Оптимальна геометрична структура афлатоксину В₁

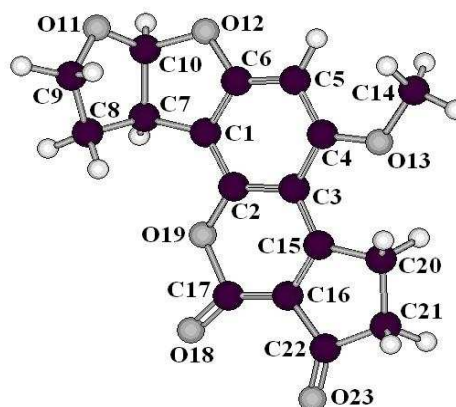


Рис. 2. Оптимальна геометрична структура афлатоксину В₂

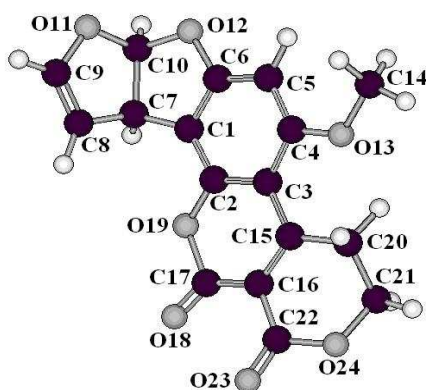


Рис. 3. Оптимальна геометрична структура афлатоксину G₁

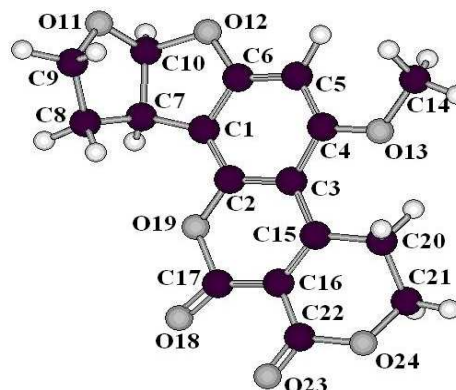


Рис. 4. Оптимальна геометрична структура афлатоксину G₂

Числові значення теплот утворення (ΔH_f^{298} , кДж/моль), потенціалів іонізації, дипольні моменти, енергію вищої зайнятої (ВЗМО) та нижчої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей наведені в табл. 3. Наголосимо, що досліджувані афлатоксини мають високе значення дипольних моментів, що свідчить про їхню високу полярність. Теплоти утворення досліджуваних токсинів для B_1 та B_2 , відповідно дорівнюють $-756,1$ та $-879,6$, а для G_1 та G_2 значення ΔH_f^{298} вищі й становлять $-928,5$ та $-1052,4$ кДж/моль, відповідно. Гідровані в положення 8–9 похідні мають вищі значення теплот утворення (див. табл. 2.). Причому різниця між гідрованим та негідрованими аналогами становить в обох випадках $123,5$ кДж. Енергії (ВЗМО) та (НВМО) для всіх чотирьох афлатоксинів близькі, що свідчить про подібність їхніх окисно-відновних властивостей. За енергією ВЗМО та НВМО розраховали абсолютну жорсткість молекули g за формулою $g = 1/2(E_{\text{НВМО}} - E_{\text{ВЗМО}})$ [8, 9]. Абсолютна жорсткість у всіх досліджуваних афлатоксинів практично однакова. Позитивне значення енергії НВМО зумовлює нуклеофільні властивості молекул, а негативне – електрофільні. З отриманих числових значень НВМО випливає, що досліджувані афлатоксини можуть виявляти як електрофільні, так і нуклеофільні властивості. Об'єм молекули B_1 дорівнює $330,5 \text{ \AA}^3$, тоді як для B_2 – $336,9 \text{ \AA}^3$. Об'єми афлатоксинів G_1 та G_2 також відрізняються приблизно на $6,0 \text{ \AA}^3$.

Таблиця 3

Фізико-хімічні параметри афлатоксинів, одержані в ході квантово-хімічних розрахунків

Параметр	Афлатоксини			
	B_1	B_2	G_1	G_2
ΔH_f^{298} , кДж/моль	-756,1	-879,6	-928,5	-1052,4
Дипольний момент, дебай	8,434	7,852	9,865	9,211
Потенціал іонізації, eВ	9,588	9,523	9,742	9,682
ВЗМО, eВ	-9,588	-9,524	-9,742	-9,682
НВМО, eВ	-1,293	-1,226	-1,456	-1,390
g , eВ	4,148	4,148	4,143	4,146
Площа молекули, \AA^2	296,2	300,5	302,4	306,0
Об'єм молекули, \AA^3	330,5	336,9	339,6	345,6

Розрахунок часткових зарядів на атомах за Маллікеном [10–11] досліджуваних афлатоксинів підтверджує висновок про високу полярність молекул (табл. 4). Високе числове значення надлишкового часткового заряду для всіх досліджуваних афлатоксинів зафіксоване для атома карбону C(5), тоді як для атома карбону C(17) характерний значний дефіцит електронної густини (див. табл. 4).

Для атомів карбону C(2), C(4), C(6), які входять до складу фенільного ядра досліджуваних афлатоксинів, характерний дефіцит електронної густини, тоді як атоми C(1), C(3), C(5) мають надлишковий електронний заряд (див. табл. 4.), що вказує на значну поляризованість цієї частини молекули. Цей факт підтверджує висновок про наявність у молекулах усіх досліджуваних афлатоксинів центрів на які може припадати нуклеофільна атака, так атомів, які можуть брати участь в електрофільних процесах. На атомах оксигену O(11), O(13), O(18), O(19), O(23) та O(24) спостерігається значна концентрація електронної густини в усіх афлатоксинів, що дає підстави зробити такий висновок, що досліджувані сполуки здатні утворювати водневі зв'язки.

Таблиця 4

Часткові заряди на атомах (за Маллікеном) у досліджуваних афлатоксинах

Номер атома	Тип атома	B ₁	B ₂	G ₁	G ₂
1	C	-0,473	-0,490	-0,466	-0,483
2	C	0,573	0,570	0,560	0,558
3	C	-0,557	-0,560	-0,555	-0,559
4	C	0,545	0,547	0,543	0,545
5	C	-0,600	-0,608	-0,598	-0,606
6	C	0,527	0,539	0,525	0,537
7	C	-0,031	-0,048	-0,032	-0,049
8	C	-0,309	-0,339	-0,309	-0,339
9	C	0,106	-0,002	0,107	-0,003
10	C	0,295	0,319	0,295	0,319
11	O	-0,378	-0,419	-0,376	-0,417
12	O	-0,381	-0,403	-0,378	-0,400
13	O	-0,368	-0,370	-0,371	-0,373
14	C	-0,190	-0,189	-0,190	-0,190
15	C	0,465	0,467	0,493	0,496
16	C	-0,638	-0,642	-0,633	-0,638
17	C	0,723	0,724	0,708	0,710
18	O	-0,369	-0,375	-0,365	-0,370
19	O	-0,463	-0,470	-0,445	-0,451
20	C	-0,326	-0,327	-0,443	-0,444
21	C	-0,427	-0,428	0,028	0,029
22	C	0,631	0,632	0,709	0,710
23	O	-0,464	-0,466	-0,438	-0,440
24	O			-0,453	-0,454

Отже, на підставі виконаних квантово-хімічних розрахунків зроблено висновок про те, що структура та електронні властивості афлатоксинів B₁, B₂, G₁, G₂ близькі, а тому і їхній токсичний вплив подібний.

1. *Hussein S. H., Brasel J. M.* Toxicity, metabolism and impact of mycotoxins on humans and animals // *Toxicology*. 2001. Vol. 167. N 2. P. 101–134.
2. *Смирнов У.С., Зайченко Ф.М., Рубежняк И.Г.* Микотоксины: Фундаментальные и прикладные аспекты // *Совр. проблемы токсикологии*. 2000. № 1. С. 2–12.
3. *Брылин А.* Передовые технологии обеззараживания кормов // *Комбикорма*. 2008. № 4. С. 81–82.
4. *Скурлатов Ю.И., Дука Г.Г., Мизити А.* Введение в экологическую химию. М.: Высшая школа, 1994.
5. *Тутельян В.А., Кравченко Л.В.* Микотоксины. М.: Медицина, 1985.
6. *Stewart J. J. P.* Program Package MOPAC2009 (<http://www.openmopac.net>).
7. *Senda N.*, Program Package Winmostar (<http://winmostar.com>).
8. *Загородній М.І.* Дослідження квантово-фармакологічних властивостей кверцетину // *Врачеб. дело*. 2007. № 7. С. 86–91.
9. *Setzer W.N.* A theoretical investigation of cytotoxic activity of celastroid triterpenoids // *J. Mol. Model*. 2009. N 15. P. 197–201.
10. *Слета Л.О., Іванов В.В.* Квантова хімія. Х.: Гімназія, 2008.

11. Соловьев М.Е., Соловьев М.М. Компьютерная химия. М.: Солон-Пресс, 2005.
12. Чекман И.С., Казакова О.А., Небесная Т.Ю. и др. Квантово-фармакологические свойства дигидроксина // Доп. НАН України. 2008. № 4. С. 182–187.

MOLECULAR MODELLING OF GEOMETRIC AND ELECTRONIC PROPERTIES SOME AFLATOXINS

V. Dutka¹, Ya. Kovalskiy², Yu. Derkach³

¹Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine,
e-mail: vdutka@ukr.net

²Lviv Polytechnic National University,
S. Bandera Str., 12, 79013 Lviv, Ukraine,
e-mail: yakovalskyi@mail.ru

³Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine AMS of Ukraine,
Gen. Chuprynky Str., 45, 79005 Lviv, Ukraine,
e-mail: derkach_julia@ukr.net

Semiempirical quantum-chemical method RM6 internuclear distances, angles, dihedral angles, heat of formation, dipole moments, molecular volume and area of aflatoxins B₁, B₂, G₁ and G₂ have been calculated. Toxic properties of aflatoxins related to the presence in their molecules reactive O-C-O and O-C(O)-C-C(O)-O groups.

Key words: aflatoxin, quantum-chemical calculations, the geometric structure, electronic structure.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЕОМЕТРИИ И ЭЛЕКТРОННОЙ СТРУКТУРЫ НЕКОТОРЫХ АФЛАТОКСИНОВ

В. Дутка¹, Я. Ковальський², Ю. Деркач³

¹Львовский национальный университет имени Ивана Франко,
ул. Кирилла и Мефодия, 6, 79005 Львов, Украина,
e-mail: vdutka@ukr.net

²Национальный университет "Львовская политехника",
ул. С. Бандеры, 12, 79013 Львов, Украина,
e-mail: yakovalskyi@mail.ru

³ГУ "Институт патологии крови и трансфузионной медицины АМН Украины",
ул. Ген. Чупринки, 45, 79005 Львов, Украина,
e-mail: derkach_julia@ukr.net

Полуэмпирическим квантово-химическим методом RM6 рассчитано межъядерные расстояния, углы, диэдральные углы, теплоты образования, дипольные моменты, объем и площади молекул афлатоксинов B₁, B₂, G₁ та G₂. Токсические свойства афлатоксинов связаны с наличием в их молекулах реакционноспособных O-C-O и O-C(O)-C-C(O)-O группировок.

Ключевые слова: афлатоксины, квантово-химические расчеты геометрическая структура, электронная структура.

Стаття надійшла до редколегії 24.10.2011
Прийнята до друку 21.12.2011