CZU: 544.222.3:577.15 **https://doi.org/10.59295/tehfizuvs25.01**

ASPECTE INEDITE ALE NATURII LEGĂTURII CHIMICE ÎN ENZIMELE DEPENDENTE DE CORRINOIDE ÎN DECURSUL PROCESELOR BIOCHIMICE DIN CORPUL UMAN

NOVEL ASPECTS OF THE CHEMICAL BONDING NATURE IN CORRINOID-DEPENDENT ENZYMES DURING BIOCHEMICAL PROCESSES IN THE HUMAN BODY

Tudor SPĂTARU* **e-mail: ts2407@columbia.edu** **ORCID ID: 0000-0003-2607-692X**

***Columbia University in the City of New York, 3000 Broadway, New York, USA**

Abstract. *The scientific novelty and originality of this paper lie in the discovery of crucial aspects of the chemical bond concept in the studied biochemical compounds. These include the vibronic nature of vitamin B12-dependent bioprocesses, their control by the Pseudo-Jahn-Teller effect, the absence of energy barriers during their development, and the long-distance interactions between reagents. The paper also highlights unusual features of the electronic structure of these compounds, such as the formation of intermolecular orbitals between two molecules at 4-5 Å and orbital mixing at large distances between interacting molecules. Additionally, it discusses the transfer of electronic densities or electrons between two molecules at these intermolecular distances, which leads to catalysis of enzymatic processes, spin-dependent biochemical reactions, and other phenomena. This discovery opens new horizons in understanding chemical bonding in the bio-compounds and related fields.*

Keywords: *chemical bond nature, electronic structure, enzymes, MCSCF, pseudo Jahn-Teller-Effect.*

Compușii corrinoizi nu numai că catalizează sau participă direct la cele mai esențiale procese biochimice din corpul uman, dar reprezintă și unele dintre cele mai complexe structuri moleculare din natură. Prin urmare, înțelegerea legăturilor chimice în reacțiile biochimice care îi implică necesită cunoașterea structurii lor electronice unice. Natura legăturii chimice este factorul determinant pentru comportamentul compușilor chimici, structura lor spațială, electronică și micromagnetică, precum și pentru orice alte aspecte chimice relevante. De-a lungul deceniilor, studiul biochimiei vitaminei B12 a fost extrem de complex. În timp ce procesul de sinteză a metioninei, dependent de cofactorul metilcobalamină, poate continua aparent la nesfârșit, iar unele dintre procesele dependente de adenozilcobalamină funcționează cu constante de echilibru apropiate de unitate (cu bariere energetice aproape de zero), metodele DFT și QM/MM, bazate pe teoria funcțională a densității, cele mai utilizate și apreciate pentru calculul structurii electronice a moleculelor, au evidențiat distanțele Co-N mult mai scurte decât cele determinate experimental pentru cofactorii vitaminei B12 ai cobaltului(II), și bariere energetice mari, inadecvate pentru bioprocesele lor enzimologice [1]. Confuzia a crescut odată cu descoperirea unor date experimentale in vitro care arătau bariere mari în calea reacțiilor cofactorilor vitaminei B12. Astfel, cercetătorii de renume ai studiului proceselor biochimice ale vitaminei B12 au început să pună la îndoială oficial corectitudinea determinărilor experimentale ale distanțelor legăturilor chimice Co-N în cofactorii cobaltului(II) ai vitaminei B12.

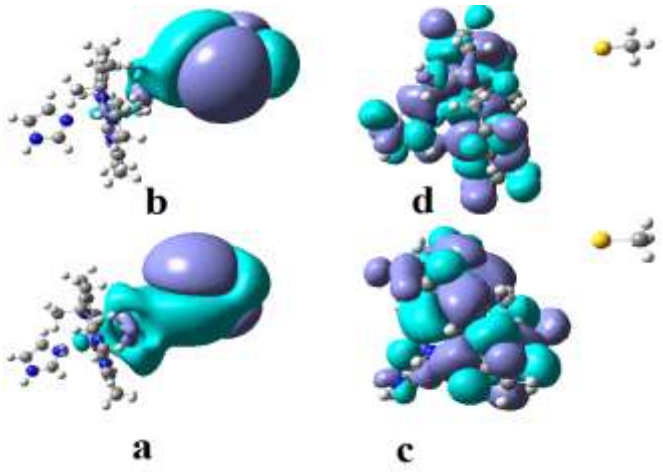


Figura 1. Suprafețele orbitale moleculare de frontieră MCSCF ale modelului imidazol-metilcob(II)alamină împreună cu ionul model al homocisteinei [1-3]: (a) HOMO2; (b) HOMO3; (c) LUMO1; (d) LUMO2.

Aceste discrepanțe sugerează că natura legăturii chimice în cofactorii vitaminei B12 este vibronică, iar metoda necesară pentru determinarea mecanismelor proceselor dependente de vitamina B12 este utilizarea metodei MCSCF, cunoscută și sub denumirea de efectul Pseudo-Jahn-Teller cu mai multe stări [1, 2]. Modelul, care implică cofactorul metilcobalamină și ionul negativ al homocisteinei (CH3S-), a fost utilizat în procedura de optimizare a geometriei CASSCF, folosind o zonă activă formată din 13 funcții de undă și 13 electroni [3]. Conform Figurii 1, primii doi orbitali moleculari, HOMO2 și HOMO3, sunt compuși exclusiv din orbitalii atomici ai modelului ionic al homocisteinei, în timp ce cei doi orbitali moleculari "neocupați" sunt formați exclusiv din orbitalii atomici ai atomilor din metilcobalamină. La începutul procedurii de optimizare a geometriei CASSCF, HOMO2 și HOMO3 sunt ocupați cu 1,17 electroni, respectiv 1,53 electroni, în timp ce LUMO1 și LUMO2 sunt ocupați cu 0,83 și, respectiv, cu 0,47 electroni. Este evident că, în etapa inițială a optimizării geometriei CASSCF, cel puțin un electron este transferat de la substratul ionului negativ al homocisteinei la cofactorul metilcob(II)alamină. Transferul unui electron de la substrat la cofactorul metilcob(II)alamină modifică starea de oxidare a atomului central de cobalt de la +2 la +1 la începutul procesului de optimizare a geometriei CASSCF.

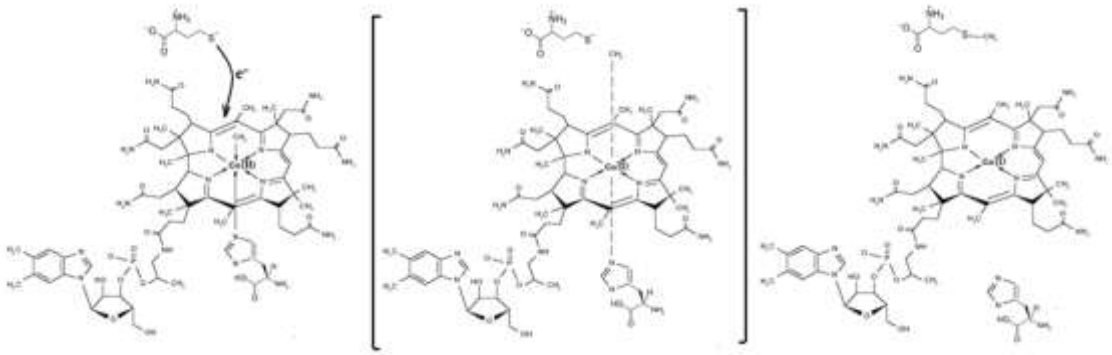


Figura 2.Etapele mecanismului interacțiunii dintre histidină-metilcob(II)alamină și ionul disociat de homocisteină [1-3].

Pe parcursul optimizării geometriei CASSCF, distanța legăturii Co-C crește continuu până când devine complet scindată. Radicalul metil este transferat și se leagă complet de homocisteină (Figura 2), transformându-se în metionină [1,3]. Mecanismul de clivaj al legăturii Co-N și îndepărtarea ligandului dimetilbenzimidazol de la inelul corin și de la atomul de cobalt este foarte similar. Mecanisme similare au fost determinate prin aceeași metodă de calcul în cazurile de rupere a legăturii Co-N în cofactorii metilcobalamină și adenosilcobalamină [4]; în cazul transferului radicalilor metil de la substratul Adomet la particula de cob(II)alamină [5]; și în cazul ruperii legăturii chimice Co-C în cofactorul adenosilcobalamină sub influența substraturilor biologice [6].

Un aspect nou, unic, al naturii legăturilor chimice este formarea unui nou tip de structură electronică a reactivilor reacțiilor biocatalitice - orbitali moleculari intermoleculari la distanțe între reactivi mai mari decât distanțele general acceptate pentru formarea legăturilor chimice. Calculele noastre arată că, în cazul interacțiunii particulelor AdoMet cu cele ale cob(II)alaminului inactiv, orbitali HOMO și LUMO intermoleculari sunt deja formați la o distanță Co-C (-CH3) de 4,00 Å. Aceștia includ atomii ambilor reactanți având populații de densitate de electroni egale cu 1,88 e- și, respectiv, 0,12 e- [5]. Prima are natură liantă, iar a doua are natură antilitantă. Astfel, transferul densității electronice de la HOMO la LUMO duce la slăbirea legăturii S-C (-CH3) în substratul AdoMet și la întărirea noii legături Co-C (-CH3) în cazul formării unui nou compus de metilcob(II)alamină. Acești orbitali includ și atomii de legătură S-C, care trebuie să se rupă pentru a transfera radicalul metil de la ionul AdoMet la particula inactivă de cob(II)alamină, precum și atomii de legătură Co-C, care trebuie să se formeze pentru a revitaliza particula inactivă a cofactorului cob(II)alamină. Optimizările geometriei CASSCF ale modelului studiat la diferite distanțe Co-C indică faptul că interacțiunea coulombică determină mișcarea reactanților unul către celălalt în modelul calculat, până când distanța Co-C devine egală cu 2,50 Å. Apoi, interacțiunea HOMO-LUMO devine factorul determinant pentru comportamentul modelului calculat. Optimizarea geometriei CASSCF a modelului studiat la distanțele Co-C sub 2,50 Å arată că legătura S-C (-CH3) crește până când se rupe, iar noua legătură Co-C se formează în metilcob(II)alamina nou formată, activă în procesul de sinteză a metioninei. În același timp, partea rămasă a substratului AdoMet se îndepărtează de radicalul -CH3 până când atinge o distanță S-C mai mare de 4,00 Å. Astfel, are loc transferul radicalului -CH3 de la substratul AdoMet la particula inactivă de cob(II)alamină, formând o nouă particulă de metilcob(II)alamină, care este activă în procesul biologic de sinteză a metioninei. Acest lucru demonstrează că reacțiile de rupere a legăturii S-C (-CH3) în substratul AdoMet și formarea legăturii chimice Co-C în noua particulă formată de metilcob(II)alamină sunt reacții concertate, iar procesul de transfer al radicalului -CH3 de la substratul AdoMet la particula inactivă de cob(II)alamină este o reacție de tip SN2. Astfel, atât interacțiunea coulombică dintre ionul negativ al cob(II)alaminului inactiv în procesul de sinteză a metioninei și ionul pozitiv al substratului AdoMet, cât și interacțiunea HOMO-LUMO a modelului comun, conduc la transferul radicalului -CH3 de la al doilea reactant la primul. În procesul de transfer al radicalului metil din cationul substratului AdoMet la particula inactivă de cob(II)alamină, densitatea electronică transferată de la HOMO la LUMO crește, atingând nivelul de 0,30 e-.

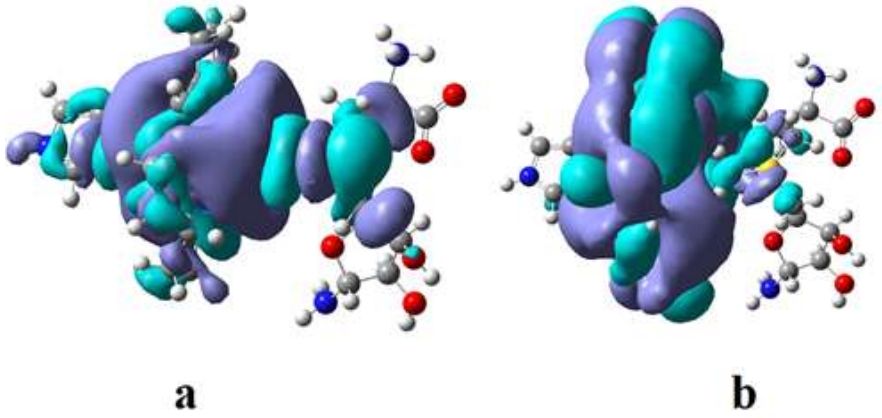


Figura 3.. Suprafețele HOMO (a) și LUMO (b) în timpul procesului de optimizare a geometriei CASSCF a modelului particulelor inactive cob(II)alamină și ionilor pozitivi de AdoMet [5].

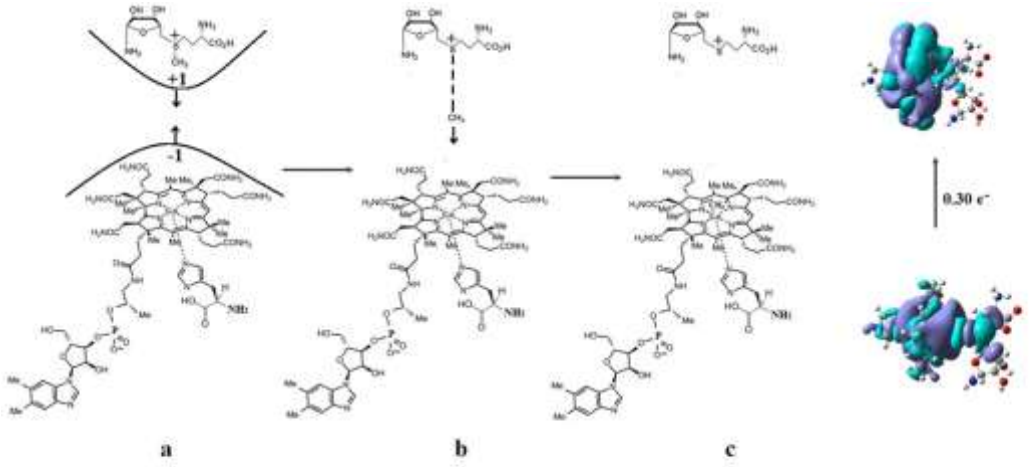


Figura 4. Mecanismul transferului grupării –CH_3 de la particula pozitivă AdoMet la cofactorul inactiv de cob(II)alamină [5]: (a) mișcarea componentelor modelului in timpul reactiei; (b) transferul radicalului metil; (c) produsele finale.

Formarea de orbitali intermoleculari între reactivi la distanțe mari a fost observată și în reacții care implică trecerea unui proton de la un reactant la altul prin metoda tunelării [6] sau în detoxifierea organismului uman de compuși organici halogenați toxici folosind vitamina B12 [7].

De asemenea, o inedită fațetă a naturii legăturii chimice este legătura dintre reactivitatea biochimică a enzimelor și starea lor de spin [8]. Având în vedere cele de mai sus, se pot spune următoarele: Ca urmare a amestecării orbitalilor ocupați și neocupați, apar noi tipuri de orbitali - intermoleculari. Interacțiunea acestor orbitali intermoleculari duce la transferul de electroni sau la densitatea de electroni de la un reactant la altul. Transferul de electroni sau densitatea de electroni duce la ruperea unor legături chimice și la formarea altora. În aceste cazuri, reacțiile chimice care implică interacțiuni ale reactanților au loc la distanțe mari - 4,5 Å sau mai mult - ceea ce, în chimia generală, nu este considerat o interacțiune chimică. Unele reacții implică o modificare a spinului în timpul proceselor, ceea ce face ca spinul să fie interzis.

Referințe:

1. SPATARU, T. The Miracle of Vitamin B12 Biochemistry. In: Reactions. 2024, vol. 5, nr. 1, pp. 20-76.
2. SPATARU, T., BIRKE, R.L. Carbon-cobalt bond distance and bond cleavage in one-electron reduced methylcobalamin: A failure of the conventional DFT method. In: The Journal of Physical Chemistry A. 2006, vol. 110, pp. 8599–8604.
3. SPATARU, T. The complete electronic structure and mechanism of the methionine synthase process as determined by the MCSCF method. In: Journal of Organometallic Chemistry. 2021, vol. 942, pp. 181211–181221.
4. SPATARU, T. The Co-N bond cleavage in the adenosylcobalamin cofactor in advance to Glutamete Mutase and Methylmalonyl-Co-A Mutase processes. In: Chemistry Journal of Moldova. 2023, vol. 18, pp. 96–104.
5. SPATARU, T. The First Step and the Cob(II)alamin Cofactor Inactive Particles Reactivation in the Updated Mechanism of the Methionine Synthase Process. In: Reactions. 2023, vol. 4, pp. 274–285.
6. SPATARU, T. The electronic structure and mechanism of the adenosylcobalamin-dependent bio-processes as determined by the MCSCF method. In: Journal of Medicinal Chemistry. 2021, vol. 11, pp. 595–606.
7. SPATARU, T., DUMITRESCU, T., MORARU, M., FERNANDEZ, F., SPATARU, P. The Mechanism of the Toxic Organic Halides Disposal under the Catalytic Influence of the Vitamin B12. In: Journal of Toxicology and Risk Assessment. 2023, vol. 9, pp. 1–9.
8. SPATARU, T., DASCALU, L-M., MORARU, A., MORARU, M. The Second Protonation in the Bio-Catalytic Cycles of the Enzymes Cytochrome P450 and Superoxide Reductase. In: *Reactions.* 2024, vol. *5,* pp. 778-788.

Acknowledgment

This research was supported in part by the National Science Foundation through TACC TeraGrid resources provided by the TeraGrid Science Gateways program under supercomputer grants CHE24013. The author gratefully acknowledges support from the National Agency for Research and Development of the Republic of Moldova through grant number 25.80013.5007.07RE.