

Санкт-Петербургский государственный университет

***КАРПОВ Валерий Владимирович***

**Выпускная квалификационная работа**

***Квантово-химическое исследование роли невалентных взаимодействий в каталитической активности глутатионпероксидазы***

Уровень образования: магистратура

Направление 04.04.01 химия

Основная образовательная программа ВМ.5512.2020 «Химия»

Научный руководитель: старший преподаватель, Кафедра Физической Органической химии, кандидат физико-математических наук, Тупикина Елена Юрьевна

Рецензент: ведущий научный сотрудник, Физико-технический институт им. А.Ф.Иоффе РАН, доктор физико-математических наук, Ястребов Сергей Гурьевич

Санкт-Петербург  
2022

## Оглавление

|   |    |
|---|----|
| <b>Введение</b> .....   | 3  |
| 1.1 Селен в природе, его влияние на живые организмы и физико-химические свойства.....                             | 5  |
| 1.2 Семейство ферментов глутатионпероксидаз и реакции восстановления пероксидов с их участием .....               | 10 |
| 1.3 Селеносодержащий лекарственный препарат «Эбселен» .....   | 17 |
| <b>2. Методическая часть</b> .....  | 25 |
| <b>3. Результаты и обсуждение</b> .....   | 31 |
| 3.1 Исследование внешней электронной оболочки атома селена.....   | 31 |
| 3.2 Исследование характеристик водородных связей в кластерах $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$ | 40 |
| <b>Выводы</b> .....   | 76 |
| <b>Список используемой литературы</b> .....   | 78 |

## Введение

Невалентные взаимодействия участвуют в формировании структуры биологических макромолекул [1–3], в связывании субстратов и кофакторов молекулами ферментов [4–6], а совместно с электростатическими взаимодействиями являются движущими силами большинства биохимических процессов [7]. Показано, что невалентные взаимодействия способны существенно влиять на распределение электронной плотности вовлечённых в них атомов [7,8], что, соответственно, приводит к изменению физических и химических свойств веществ и материалов, поэтому, информация о принципиальной возможности создания невалентных контактов, об их энергии, геометрии и свойствах позволит получать вещества с заданными свойствами [9,10] – в частности, высокоэффективные лекарственные препараты [11]. Кроме того, водородная связь – самый известный пример невалентных взаимодействий – способна существенно понизить барьеры некоторых реакций, что, в частности, используется рядом ферментов организма человека для более эффективной работы.

В настоящий момент коммерчески доступен лекарственный препарат Эбселен [12], обладающий противовоспалительной, цитопротекторной и антиоксидантной активностью, который был создан на основе модельных систем фермента глутатионпероксидазы – биомолекулы, которая защищает клетки большинства живых организмов от окислительного стресса и участвует в восстановлении пероксида водорода и гидроперекисей липидов [13,14]. На основе данных рентгеноструктурного анализа этого фермента было показано, что остатки аминокислот в активном центре фермента – селеноцистеина, триптофана и глутамина, способны образовывать невалентные контакты: водородные и халькогенные связи [15,16]. Кроме того, в активном центре фермента было обнаружено наличие двух молекул воды, которые также могут невалентно связываться с остатком селеноцистеина. Однако характеристики этих контактов не были подробно изучены с помощью современных инструментов анализа электронного строения. Согласно опубликованным на данный момент исследованиям, невалентные взаимодействия с атомом селена способны существенно повысить его активность в отношении восстановления молекул перекиси, что было продемонстрировано на аналогах Эбселена [17,18] и на селеноорганических соединениях [19].

На данном этапе развития технологий подобная экспериментальная работа оказывается невозможной ввиду неприменимости атомарных зондов для подобных сложных биологических систем, а также из-за отсутствия для них экспериментально подтверждённых корреляций спектральных характеристик и характеристик невалентных взаимодействий. С другой стороны, подобное исследование осуществимо теоретически: современная расчётная химия обладает достаточным потенциалом для исследования особенностей электронных оболочек и невалентных взаимодействий. Кроме того, теоретические исследования позволяют выделить интересующую часть достаточно крупной системы.

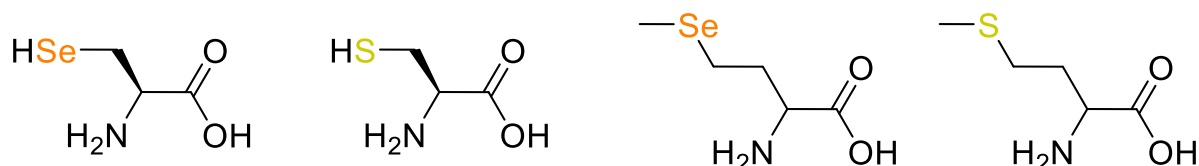
Результаты данного исследования позволят более подробно изучить биохимические процессы, связанные с окислительным стрессом, детализировать имеющуюся информацию о принципе работы фермента глутатионпероксидазы и обогатить расчётную химию биомолекул. Полученные результаты по активации атома селена невалентными взаимодействиями могут внести вклад в создание таргетных лекарственных препаратов в составе комплексной терапии заболеваний, связанных с дефицитом селена и нарушением антиоксидантной функции ферментов.

В качестве *объекта исследования* были выбраны модельные соединения, которые содержат в себе селеносодержащие функциональные группы, имеющие место в каталитическом цикле глутатионпероксидазы. Эти соединения можно считать упрощёнными моделями селеноцистеинового фрагмента в активном центре фермента. *Целью* настоящей дипломной работы является анализ особенностей электронного строения атома селена в составе различных функциональных групп модельных систем каталитического цикла, наблюдение за изменением электронной оболочки вдоль координаты каталитического цикла восстановления пероксида водорода, а также оценка влияния дополнительных невалентных взаимодействий на электронное строение активного центра фермента и их влияние на термодинамические параметры исследуемых реакций.

Работа состоит из введения, литературного обзора, методической части, обсуждения полученных результатов, выводов, списка цитированной литературы и приложения.

## 1. Литературный обзор

Селен является жизненно важным микроэлементом, который участвует во многих физиологических процессах живых организмов: от протистов до человека [20,21]. Селен находится в организмах в виде остатков аминокислот – селеноцистеина и селенометионина, которые отличаются от их аналогов цистеина и метионина заменой атома серы на селен (рисунок 1).



**Рисунок 1** – Селен- и серосодержащие аминокислоты: селеноцистеин, цистеин, селенометионин и метионин (слева направо).

В организме человека селенометионин способен случайно встраиваться в структуру серосодержащих белков вместо метионина поскольку соответствующая тРНК неселективно связывает эти две аминокислоты [20]. В то же время селеноцистеин явно (поскольку он имеет свой кодон) является частью селенопротеинов – селеносодержащих белков, которые участвуют в регулировке работы щитовидной железы, обмене селена, процессах окислительно-восстановительной сигнализации, процессах борьбы организма с окислительным стрессом и в ряде других. Для реализации этих функций селенопротеины используют полезные свойства атома селена, такие как лёгкая поляризуемость, высокая нуклеофильность и способность обратимо менять степень окисления. Именно этим особенностям атома селена, а также его химико-биологическим аспектам и влиянию на организм посвящён первый раздел литературного обзора настоящей работы.

### 1.1 Селен в природе, его влияние на живые организмы и физико-химические свойства

Селен попадает в организм человека по большей части из растений, которые поглощают его из почв в виде селенид-, селенит- и селенат-ионов –  $\text{Se}^{2-}$ ,  $\text{SeO}_3^{2-}$  и  $\text{SeO}_4^{2-}$  соответственно. Поэтому при недостатке селена в почвах, что характерно для вулканических регионов и областей с кислыми почвами, человек может существенно недополучать этот важный элемент [21]. Кроме того, было показано, что наличие в

почвах высоких концентраций таких элементов как сера, железо и алюминий также отрицательно влияет на усвоение селена растениями [22]. Недостаток селена в почвах, а, следовательно, и в местных растениях, наблюдается для 27 регионов России, среди которых наиболее выраженный дефицит селена наблюдается у жителей Читинской области, республики Бурятии, Калининградской и Костромской областей [23]. Недостаток селена способен привести к тяжёлым заболеваниям, например, болезни Кешана – сердечному заболеванию, которое отличается высокой летальностью [24], а также к серьёзным нарушениям в работе скелетных мышц [25,26]. Показано, что метаболический стресс, вызванный дефицитом селена, у человека нарушает его иммунокомпетентность, повышает вероятность мутаций вирусов и их вирулентность, что особенно опасно в случае лихорадки Эбола, новой коронавирусной инфекции COVID-19 и вируса иммунодефицита человека [27,28].

В норме содержание селена в почве составляет от 0.01 до 2.0 мг на кг её сухой массы [29]. Однако, в ряде почвенных образцов имеется повышенное содержание этого элемента – вплоть до 1200 мг/кг. Такое возможно, если эти почвы изначально были образованы селеносодержащими минералами такими как сланцы, песчаники, известняки и каменноугольные породы. Помимо этого, селеносодержащие соединения способны накапливаться в почве в результате действия природных (извержение вулканов или разложение мёртвых организмов) или антропогенных (сжигание ископаемого топлива, неконтролируемый слив сточных вод, избыточное использование удобрений) факторов. Среди регионов Российской Федерации достаточно высокие концентрации селена в почвах были обнаружены на территориях республики Тыва и Южного Урала [30]. Поскольку селен способен накапливаться в растениях, особенно в злаковых культурах, его высокое содержание в почвах может привести к повышенным концентрациям в пище. У человека при избыточном потреблении селена развиваются симптомы острого отравления, такие как тошнота и боли в животе. При постоянном воздействии высоких концентраций селена начинают выпадать волосы и наблюдаются поражения периферических нервов [31].

В организме человека селен (в форме остатка аминокислоты селеноцистеина) входит в состав ряда ферментов, которые ответственны за производство и регуляцию гормонов щитовидной железы (в частности, тиоредоксинредуктазы [32] и

йодотирониндейодиназы [33]), они восстанавливают нуклеотиды в синтезе ДНК, участвуют в работе мышц, а также участвуют в восстановлении пероксида водорода, гидроперекисей липидов и фосфолипидов [34–37]. Именно с последней функцией и связана ключевая роль селена в поддержании иммунной системы, поскольку накапливающиеся молекулы пероксидов способны повреждать мембраны клеток, участвовать в окислении ряда биомолекул и даже активировать воспалительные процессы, приводящие к трансформации клеток в опухолевые [38–40].

Сера – элемент, который наиболее близок к селену по своим химическим свойствам, также входит в состав ряда антиоксидантных ферментов, в частности, глутатионпероксидазы GPx7, однако, серосодержащие аналоги селенопротеинов реже встречаются в организме человека, несмотря на тот факт, что внедрение селеноцистеина в структуру энзимов сопряжено с большими затратами энергии [41]. Это обусловлено свойствами атома селена, которые отличают его от многих других атомов; речь об этих свойствах пойдёт ниже. Для начала рассмотрим базовые физико-химические характеристики атома селена, которые представлены в таблице 1.

**Таблица 1** – Основные характеристики атома Se.

|   | Se         |
|---|------------|
| Электронная конфигурация                  | $4s^24p^4$ |
| Потенциал ионизации, эВ [42]              | 9.6        |
| Электроотрицательность по Полингу [42]    | 2.4        |
| Радиус Ван-дер-Ваальса по Полингу, Å [42] | 2.0        |
| Ковалентный радиус, Å [42]                | 1.14       |
| Энергия разрыва связи X–H, ккал/моль [43] | 67         |

На внешней электронной оболочке атома селена имеется 6 электронов, которые занимают 4s- и 4p-подуровни. Кроме того, достаточно близко к этим орбиталям по значению энергии находится 3d-подуровень, благодаря чему он способен участвовать в создании множественных ковалентных связей атома селена, что является ключевым преимуществом для стабилизации некоторых интермедиатов, о чём будет сказано более подробно ниже. Селен обладает достаточно низким потенциалом ионизации и сравнительно низкой электроотрицательностью, что говорит о его большой

восстановительной способности – именно благодаря этому свойству происходит реакция восстановления пероксидов до воды или соответствующих спиртов. Кроме того, большой радиус атома селена позволяет ему легко поляризоваться. Помимо прочего, связь Se–H обладает сравнительно малой энергией разрыва, что обуславливает высокую кислотность селенолов и их высокую реакционную способность. В таблице 2 представлены значения  $K_a$  для различных селенолов. Как видно, данные селеносодержащие соединения обладают достаточно большой константой диссоциации  $K_a$ .

**Таблица 2** – Константы диссоциации ряда селеносодержащих соединений [44,45]

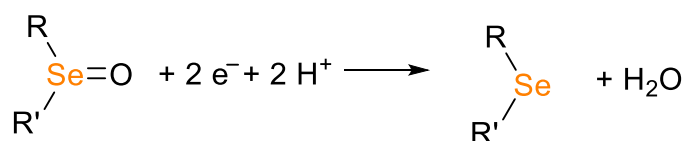
| Соединение               | $K_a$            |
|--------------------------|------------------|
| $H_2Se$                  | $5.0 \cdot 10^3$ |
| $HSeCH_2CH(NH_3^+)COO^-$ | $2.5 \cdot 10^5$ |
| $HSeCH_2CH_2NH_3^+$      | $1.0 \cdot 10^5$ |

Важно отметить, что достаточно низкое значение показателя кислотности для селеноцистеина определяет его форму существования в растворе: при физиологических условиях ( $pH = \sim 7.4$ ) группа RSe–H преимущественно депротонирована и селеноцистеин ионизован до соответствующего селенолята  $R'-Se^-$ . Селеноляты обладают ярко выраженными нуклеофильными свойствами [46,47], по всей видимости, благодаря способности электронной оболочки селена легко поляризоваться. Частичное депротонирование связей RSe–H увеличивает число селенолят-ионов в структуре селеносодержащих ферментов и, как следствие, также приводит к повышению реакционной способности селеносодержащих фрагментов в этих соединениях.

Более того, известно, что селеноляты являются легко уходящими группами – их введение способно ускорить протекание ряда реакций. Примером может служить увеличение в 180 раз скорости разложения эфира 9Н-флуорен-9-карбоновой кислоты при введении селеносодержащей группы [48]. Подобное явление было также продемонстрировано на реакциях восстановления окисленных селеноцистеаминов в условиях, более близких к физиологическим: введение селена привело к трёхкратному увеличению константы скорости реакции [49].

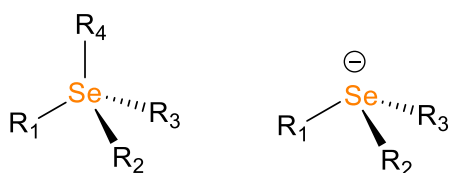


Помимо отмеченных выше особенностей атома селена, которые определяют его систематическое участие в борьбе с окислительным стрессом, стоит также упомянуть о потенциалах окислительно-восстановительных реакций с его участием. Так, например, потенциал окисления замещённых селеноксидов с участием двух электронов (Рисунок 2) находится в диапазоне от 380 до 490 мВ [50–52]. Данные значения позволяют заключить, что селеноксиды являются достаточно сильными окисляющими агентами среди тех, которые представлены в физиологических условиях.



**Рисунок 2** – Схема полуреакций восстановления селеноксидов.

Селен, как элемент четвёртого периода, способен образовывать гипервалентные соединения – соединения *p*-элементов, в которых количество ковалентных связей больше того максимального числа, которое определяется правилом октета Льюиса. Способность образовывать подобные соединения имеет важное следствие – нуклеофильная атака атома селена будет происходить достаточно быстро ввиду образования относительно стабильных интермедиатов с тремя и четырьмя ковалентными связями (рисунок 3).



**Рисунок 3** – Структуры гипервалентных интермедиатов при нуклеофильной атаке селеносодержащей группы.

Селен обладает достаточно большим размером атома, что приводит к большему пространственному размеру гибридованных орбиталей и, как следствие, к меньшей степени  $\pi$ -перекрывания в соединениях с двойными связями  $\text{Se}=\text{R}$ . Как следствие, подобные соединения с кратными связями обладают повышенной реакционной способностью и имеет большую тенденцию к восстановлению.

В электронной оболочке атома селена достаточно большое количество электронов вносят вклад в экранирование эффективного заряда ядра, в меньшей степени способен удерживать валентные электроны по сравнению с более лёгкими элементами Периодической системы, что обуславливает потенциальную возможность участия электронной оболочки атома селена в невалентных взаимодействиях. Согласно литературе, короткие контакты невалентной природы наибольшей прочности селен способен образовывать с атомами азота и кислорода [53]. Для сравнения, энергия взаимодействий типа  $Se \cdots F$  находится в интервале от 2 до 7 ккал/моль, в то время как для контакта  $Se \cdots N$  эта величина лежит в промежутке между 3 и 30 ккал/моль в зависимости от заместителя, связанного ковалентно с атомом селена [54]. Невалентные контакты способны приводить к существенным изменениям электронной оболочки атома селена, что также может повышать его активность по отношению к восстановлению активных форм кислорода.

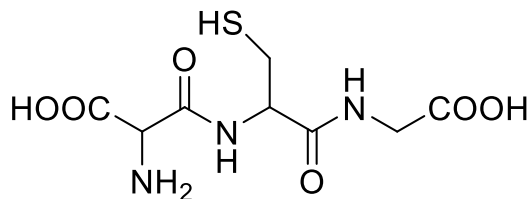
Таким образом, в настоящем разделе были описаны свойства атома селена, которые определяют его присутствие в составе антиоксидантных ферментов – особых биомолекул, которые способны быстро восстанавливать пероксид водорода и перекиси липидов и, благодаря этому, защищать организмы от разрушительного воздействия подобных активных форм кислорода.

## **1.2 Семейство ферментов глутатионпероксидаз и реакции восстановления пероксидов с их участием**

Группу ферментов, которые участвуют в процессах восстановления молекул пероксидов и содержат селеноцистеиновый или, реже для человека, цистеиновый аминокислотный остаток в своём активном центре, относят к семейству глутатионпероксидаз (GPx) [13,14,55]. Наиболее изученной является GPx1 или клеточная глутатионпероксидаза, которая представлена в большинстве клеток организма человека и способна бороться с окислительным стрессом в межклеточном веществе.

Для эффективной работы большинству глутатионпероксидаз необходим кофактор – трипептид глутатион (GSH), структура которого представлена на рисунке 4, – он участвует в регенерации активного центра фермента. Помимо глутатиона, для

этой цели также могут служить также и другие соединения со связью S–H, например дитиотреитол или 2-меркаптоэтанол.



**Рисунок 4** – Химическая структура глутатиона – кофактора GPx.

В организме человека представлено восемь ферментов из семейства глутатионпероксидаз, которые отличаются по локализации, по субстрату восстановления, а также по внутреннему строению, что может указывать на дополнительные физиологические функции этих ферментов помимо их участия в борьбе с окислительным стрессом [56]. О наличии этих функций также может свидетельствовать и менее выраженная способность восстанавливать пероксиды – например, серосодержащая глутатионпероксидаза GPx5 обладает в 1000 раз меньшей GPx-активностью по сравнению с GPx1. Стоит также отметить, что пероксид водорода является важным сигнальным агентом и гиперфункция глутатионпероксидаз может привести к нарушению ряда физиологических процессов. Существуют мономерные и тетрамерные глутатионпероксидазы – их формы обусловлены эволюционным развитием ферментов [57]. Тетрамерные глутатионпероксидазы в большинстве своём служат для восстановления небольших активных форм кислорода – например, пероксида водорода, в то время как мономерные формы участвуют в восстановлении окисленных липидов, поскольку в этом случае сведены к минимуму конформационные затруднения.

В таблице 3 представлена основная информация об этих ферментах. Серосодержащие глутатионпероксидазы отмечены звёздочками, тетрамерные формы – жирным шрифтом. Хотелось бы подчеркнуть, что наличие или отсутствие селена является непостоянным для различных биологических систем – так, например, GPx6 человека – селеносодержащий фермент, в то время как в организмах мышей и крыс он содержит атом серы в своём активном центре [58]. Также не до конца неизвестны все функции глутатионпероксидаз GPx6, GPx7 и GPx8.

Наиболее изученным ферментом этого семейства является клеточная глутатионпероксидаза GPx1 – именно её кристаллическая структура была установлена самой первой, с изучения именно этого фермента началось серьёзное исследование функций глутатионпероксидаз и реакций их каталитического цикла. Особое внимание к данному представителю семейства объясняется тем фактом, что GPx1 представлена в большинстве клеток организма человека, а её субстрат – пероксид водорода – является одной из наиболее часто встречающихся форм активного кислорода.

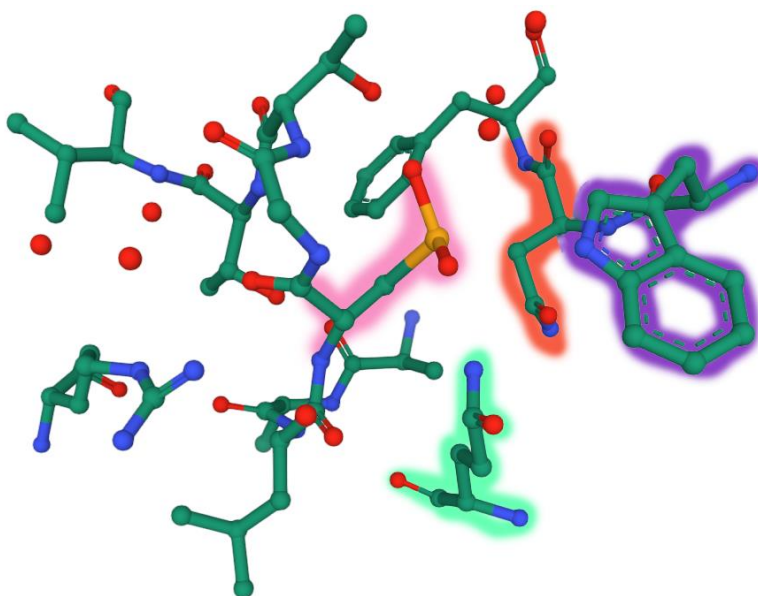
**Таблица 3** – Информация о представленных в организме человека глутатионпероксидазах [13,14,35,59,60]

| Обозначение                                     | Место локализации                         | Возможные функции   |
|---|---|---|
| <b>GPx1</b> или клеточная глутатионпероксидаза  | Внутриклеточное содержимое, митохондрии   | Восстановление пероксида водорода и перекисей жирных кислот, химическая форма запасания селена  |
| <b>GPx2</b>                                     | Кишечный эпителий, печень                 | Восстановление пероксида водорода и перекисей жирных кислот в перевариваемой пище, защита печени от метаболитов с O-O связью  |
| <b>GPx3</b> или плазменная глутатионпероксидаза | Кровяная плазма, почки, щитовидная железа | Восстановление пероксида водорода и перекисей жирных кислот, защита от токсичности парацетамола и его производных, защита мембран клеток от окислительного стресса, контроль оптимального уровня H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> для синтеза гормонов щитовидной железы |
| GPx4 или фосфолипидная глутатионпероксидаза     | Клеточные мембраны, митохондрии           | Восстановление пероксида водорода пероксида водорода, перекисей жирных кислот и перекисей фосфолипидов, защита мембран клеток от окислительного стресса, формирование структуры мужских половых клеток  |

|              |  |  |
|--------------|--|--|
| <b>GPx5*</b> | Придаток яичка                           | Защита акросом (частей сперматозоидов) от окислительных повреждений, защита ДНК мужских половых клеток                         |
| <b>GPx6</b>  | Боуменова железа (орган обоняния)        | Участие в метаболизме пахучих веществ после их анализа другими ферментами  |
| <b>GPx7*</b> | Клетки пищевода, эндоплазматическая сеть | Восстановление пероксида водорода и перекисей жирных кислот, подавление онкогенеза, удаление повреждённой мРНК, фолдинг белков |
| <b>GPx8*</b> | Эндоплазматическая сеть                  | Фолдинг белков   |

\* – содержат цистеиновый остаток в активном центре

В активном центре глутатионпероксидазы можно обнаружить остатки четырёх аминокислот: селеноцистеина, глутамин, триптофана и аспарагин.

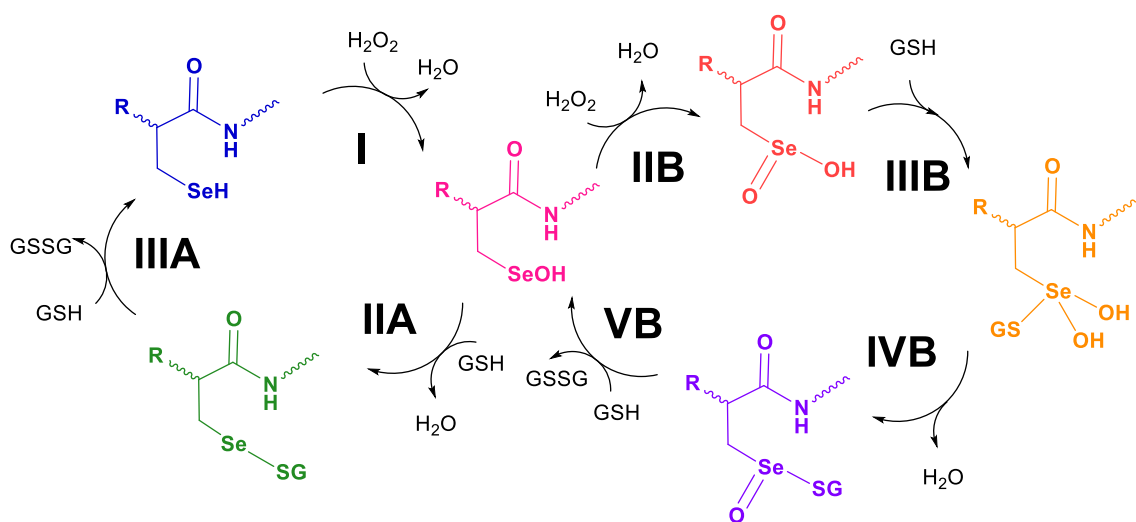


**Рисунок 5** – Рентгеновская структура активного центра GPx1 [16]. Розовым цветом обозначен остаток селеноцистеина, фиолетовым – триптофан, зелёным – глутамин, оранжевым – аспарагин.

Указанные аминокислоты являются наиболее важными – при их замещении наблюдается резкое уменьшение каталитической активности [61].

Восстановление соединений со связью кислород-кислород с помощью глутатионпероксидаз относится к бисубстратному механизму типа «пинг-понг». Из-за высокой реакционной способности соединений селена и низкой стабильности ряда интермедиатов, не все селеносодержащие формы в составе глутатионпероксидаз удалось зафиксировать, однако комплекс реакций, который сопровождает восстановление пероксида водорода и гидроперекисей липидов, впервые открытый для GPx1 [62], также доказанный для ряда других пероксидаз [63], известен – эти реакции изображены в левой части рисунка 6 (I, II, III) и объединяют селенольную форму R–SeH (изначальное состояние фермента), селеноновую R–SeOH (окисленную) и селенсульфидную R–Se–SG (селен связан с кофактором GSH). Кроме того, имеются сообщения о дальнейшем окислении формы R–SeOH до селениновой кислоты R–Se(O)OH (следует также отличать её от селенопероксоевой кислоты – R–Se–O–OH), которая может образовываться в условиях значительного избытка молекул пероксида [64], например, в раковых клетках [65]. Считается [66], что селениновая форма R–Se(O)OH лежит вне основного каталитического пути, поскольку в норме организм имеет достаточное количество восстановительных агентов для нейтрализации окисленной формы R–SeOH. Однако, данная форма всё равно может иметь место, поскольку, как было показано в работе [67], при её восстановлении с избыточным количеством тиола образуется изначальный активный селенол R–SeH. Наиболее вероятно, что, внутри организма глутатионпероксидазы пребывают в разных формах в зависимости от локальной концентрации молекул пероксида и тиолов, в то время как все известные кристаллические структуры немодифицированных GPx содержат группу R–Se(O)OH в селеноцистеиновом остатке ввиду чрезвычайно высокой восстановительной способности селена, наличию кислорода в окружающей среде и отсутствию восстанавливающих агентов.

Продемонстрированный на рисунке 6 цикл использует неионизованный селеноцистеин в качестве «отправной точки», поскольку данный механизм справедлив также и для серосодержащей формы, степень диссоциации для которой ниже.

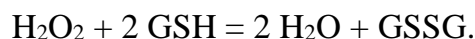


**Рисунок 6** – Наиболее вероятный каталитический цикл работы фермента GPx1 [62,64].

**Первым этапом (I)** цикла является окисление селеносодержащего фрагмента R-SeH до селененовой формы R-SeOH, непосредственно сопровождающееся восстановлением пероксида водорода до воды. Форма R-SeOH достаточно нестабильна – для глутатионпероксидазы и её денатурированных производных эту форму не удавалось зафиксировать, кроме того, химические соединения с группой R-SeOH отличаются повышенной реакционной способностью [68]. Однако, в 2021 году японским исследователям удалось зафиксировать селененовую группу в остатке аминокислоты селеноцистеина в составе модельного селеносодержащего трипептида [69]. В данной работе был использован специальный объёмный защитный заместитель, который приводит к значительным стерическим ограничениям, ввиду чего затрудняется проведение реакций с группой SeOH. Её наличие, а также взаимные превращения в восстановленную R-SeH и селенсульфидную форму R-Se-SG были подтверждены при помощи ЯМР спектроскопии на ядрах селена-77 и протонах.

**Вторым этапом (IIA)** каталитического цикла является восстановление окисленной формы R-SeOH путём реакции с глутатионом GSH или другим тиолом, в результате образуется интермедиат со связью сера-селен – R-Se-SG и молекула воды. На **третьем этапе (IIIB)** каталитического цикла глутатионпероксидаз происходит регенерация активного центра с помощью ещё одной молекулы глутатиона GSH – в результате образуется исходное соединение со связью R-SeH и окисленная форма глутатиона GSSG со связью сера-сера. Суммарный процесс, который является результатом

проведения каталитического цикла с пероксидом водорода в качестве субстрата, может быть описан с помощью следующего уравнения:



Как было сказано ранее, при определённых условиях может происходить дальнейшее окисление селеновой формы R–SeOH до селениновой R–Se(O)OH (**IIВ**) при физиологических условиях. В работе [70] были предложены два механизма восстановления этой формы: через селенинилсульфидную форму и путём образования гипервалентного интермедиата – селенурана (в оригинале и англоязычной литературе selenurane). В расчётной работе [71] оба механизма были изучены на модельных системах метилселенола методами квантовой химии, второй механизм отличается меньшими величинами барьеров активации – например, на 13 ккал/моль для первой реакции. Кроме того, как было упомянуто в первой части настоящего литературного обзора, за счёт большого атомного радиуса, атому селена энергетически выгодно образовывать гипервалентные соединения/интермедиаты. Исходя из вышеприведённых фактов, более вероятно, что цикл проходит через образование гипервалентной формы R–Se(OH)<sub>2</sub>SG [72], поэтому каталитический цикл на рисунке 6 изображен с использованием данного интермедиата.

Таким образом, после повторного окисления молекулой пероксида (**IIВ**) селеноцистеиновый остаток в ферменте, находящийся в виде дважды окисленной формы R–Se(O)OH (с двойной связью – что не очень выгодно с точки зрения энергии), восстанавливается при участии молекулы глутатиона до селенурановой формы R–Se(OH)<sub>2</sub>SG (**IIIВ**). Подобная селеносодержащая группа с трудом может участвовать в дальнейших химических превращениях, поскольку отсутствует стерическая возможность для нуклеофильной атаки атома селена, поэтому следующим этапом является дегидратация (**IVВ**), что является достаточно частым явлением для соединений, у которых две гидроксогруппы связаны ковалентно с одним и тем же атомом. В результате процесса дегидратации происходит образование формы R–Se(O)SG и молекулы воды. Далее эта форма реагирует с молекулой глутатиона (**VB**), глутатион окисляется до формы GSSG, а селеносодержащая группа возвращается в состояние R–SeOH, в котором она была до повторного окисления – благодаря этому данный цикл вторичного окисления замыкается на основной.



Резюмируя вышесказанное, в случае высокой окислительной реакции среды может наблюдаться окисление до формы  $R-Se(O)OH$  – её образование является очень выгодным с точки зрения свободной энергии, как любой процесс окисления. Однако, в данной форме присутствует двойная связь  $Se=O$ , что в свою очередь не является оптимумом с точки зрения суммарной энергии связей: селену, как атому четвёртого периода, более выгодно образовать две простые ковалентные связи, чем одну двойную. Кроме того, процесс повторного окисления формы  $R-SeOH$  проходит через образование неустойчивого интермедиата  $R-Se(OH)_2SG$ , который склонен к дегидратации. Описанные факторы вносят большой вклад в реакционную способность этих форм и объясняют отсутствие их экспериментального наблюдения в литературе. Суммарное уравнение для каталитического цикла, проходящего через образование суперокисленной формы  $R-Se(O)OH$ , аналогично уравнению для основного цикла по составу продуктов и реагентов и отличается от него тем, что для этого процесса происходит восстановление в два раза большего количества молекул пероксида и окисляется в два раза больше молекул глутатиона.

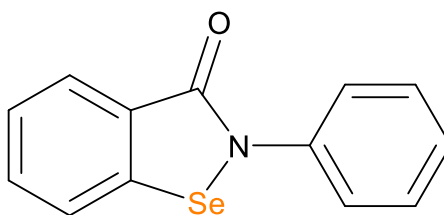
Подобное активное исследование каталитического цикла глутатионпероксидаз с использованием широкого спектра селеносодержащих модельных систем позволило накопить достаточное количество информации для создания лекарственных препаратов, которые обладают схожей с GPx-ферментами антиоксидантной активностью. Например, в настоящее время коммерчески доступно химическое вещество 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2H)-он, которое более известно под торговым названием «Эбселен».

### **1.3 Селеносодержащий лекарственный препарат «Эбселен»**

«Эбселен» – содержащий селен лекарственный препарат, обладающий антиоксидантным, противовоспалительным, и цитопротекторным действием. Его структура представлена на рисунке 7. «Эбселен» прошёл клинические испытания, например [73–75]. Впервые его биологическая активность и антиоксидантные свойства были исследованы в работе [12].

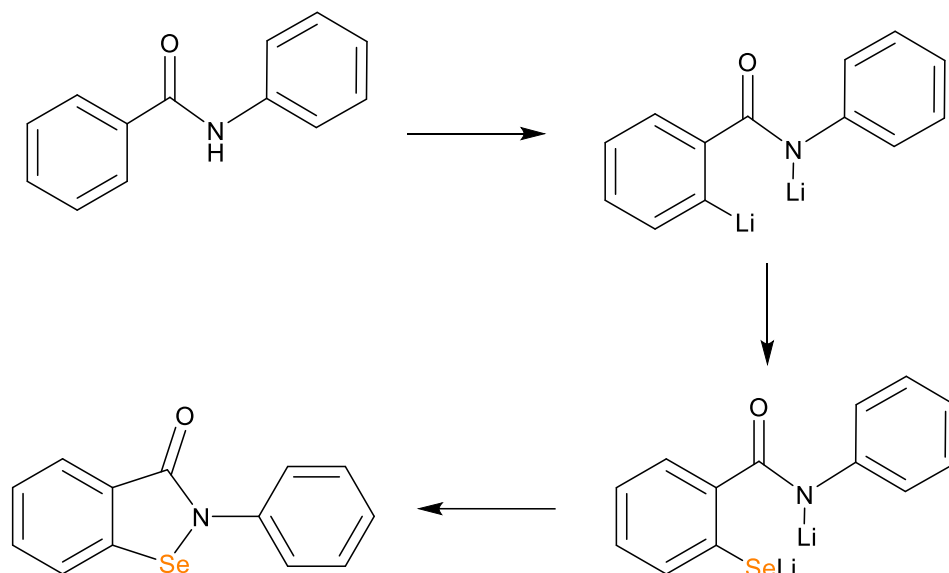
Терапевтическое действие «Эбселена» можно классифицировать по следующим группам: (1) применение в качестве нейропротектора, (2) лечение нарушений,

вызванных диабетом, (3) предотвращение расстройств в работе сердца, (4) использование в качестве агента по устранению попавших в организм токсинов, (5) применение в качестве антимикробного агента, (6) использование как одного из компонентов химиотерапии [83]. Во время проведения клинических испытаний «Эбселен» показал свою высокую эффективность при лечении ишемии [69,87], потери слуха [71] и последствий диабета [70]. Также стоит отметить, что аналог «Эбселена» с атомом серы вместо селена не обладает GPx-активностью, однако при повышенных концентрациях он способен восстанавливать пероксид водорода [12].



**Рисунок 7** – Химическая структура 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2H)-она, активного действующего вещества лекарственного препарата «Эбселен».

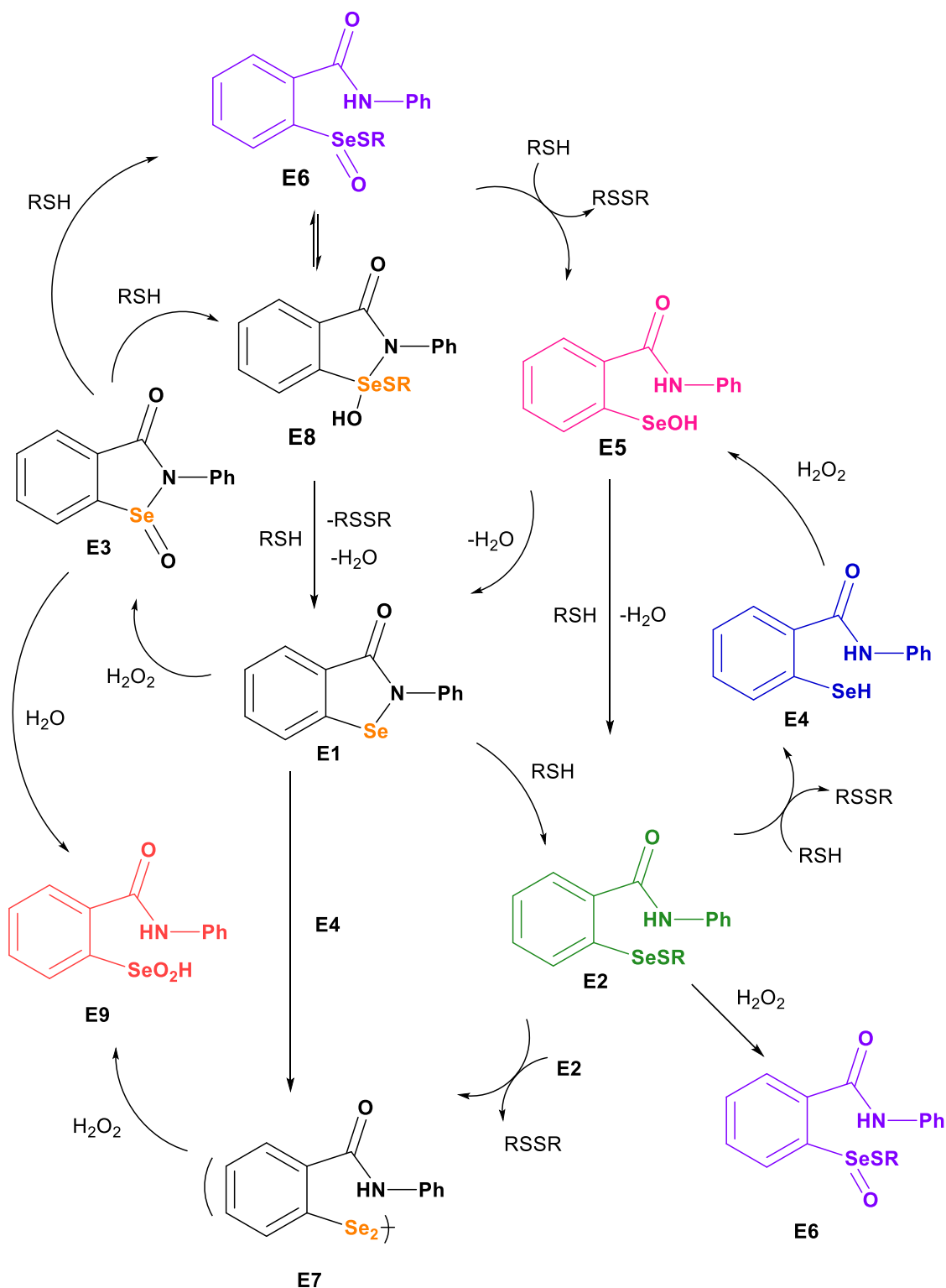
Схема синтеза 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2H)-она, описанный в работе [76], представлен на рисунке 8. Исходным соединением для получения 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2H)-она в данной методике служит N-фенилбензамид, который обрабатывается двумя эквивалентами бутиллития BuLi. При этом происходит металлирование более кислой связи NH, после чего литий замещает водород группы C–H в *орто*-положении благодаря действию направляющей группы RNR'Li. Полученное вещество обрабатывается порошком простого вещества селена, который достаточно легко встраивается в связь углерод-литий ввиду чрезвычайно высокой активности литийорганических соединений. Финальной стадией является окисление полученного дианиона при помощи хлорида железа (III) или бромида меди (II). В литературе также имеются способы получения 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2H)-она из диселенобисбензиловой кислоты или через селенилхлорид [77].



**Рисунок 8** – Схема синтеза 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2H)-она.

Поскольку в структуре 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2H)-она, в отличие от селеноцистеинового остатка в ферменте глутатионпероксидазе, селен входит в состав кольца, его каталитический цикл более сложный – он схематично изображён на рисунке 9.

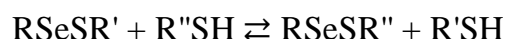
Структуры форм с селеносодержащими функциональными группами, которые аналогичны для каталитического цикла глутатионпероксидаз, выделены цветом; формы, химические превращения которых имеют место благодаря циклизации, разрыва цикла или димеризации 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2H)-она ввиду его малого размера, показаны чёрным цветом. Подобно каталитическому циклу глутатионпероксидазы, указанный каталитический цикл справедлив также и для других субстратов – например, молекул органических пероксидов ROOH.



**Рисунок 9** – Наиболее вероятный каталитический цикл работы лекарственного препарата «Эбселен» [66,72,78].

Согласно литературным данным [73,74], первый этап каталитического механизма 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2H)-она **E1** заключается в образовании селенилсульфида **E2** или селеноксида **E3** в зависимости от концентрации перекиси и восстанавливающего агента тиола. Дальнейшее восстановление 2-фенил-1,2-

бензоселеназол-3(2*H*)-она из формы **E2** по реакциям каталитического цикла глутатионпероксидаз до **E4** в этом случае затруднена ввиду конкуренции с реакцией тиолового обмена, которая может быть выражена следующим уравнением:

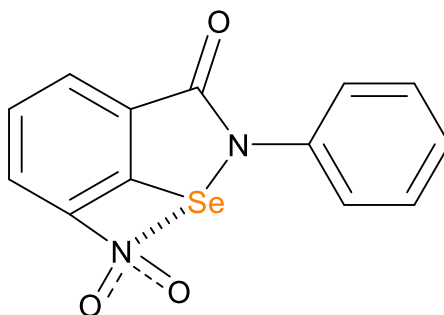


и приводит к образованию формы **E7**. Как было показано в работе [66], при окислении подобного димера получается селениновая форма **E9** и несколько меньшие количества селеновой **E5**. В работе [79] было высказано предположение, что регенерация 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2*H*)-она проходит либо посредством образования селенилсульфидной формы **E6**, либо через селенурановый интермедиат **E8**, по аналогии с глутатионпероксидазой. Ученые Сарма и Мугеш предположили, что неустойчивая форма **E3** может подвергаться гидролизу с образованием **E9** [66].

Большая часть фармакологической активности 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2*H*)-она связана с его антиоксидантными свойствами. Его активность по отношению к восстановлению определённых активных форм кислорода – пероксида водорода, гидроперекисей липидов [80], пероксинитрита [81] – обуславливает его цитопротекторное, противовоспалительное [82,83], антиатеросклеротическое и ренопротекторное (участие в защите клеток почек) действие [84]. Помимо этого, «Эбселен» способен предотвращать образование тромбов в сосудах [85], может влиять на выработку меланина [86] и даже подавлять апоптоз – гибель клеток [87]. Однако, несмотря на обилие полезных свойств, при высоких концентрациях «Эбселен» способен нарушать работу митохондрий [88], вызывать некротическую гибель ряда клеток [89], а также приводить к повреждениям ДНК [90].

Несмотря на достаточно высокую эффективность 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2*H*)-она, до сих пор продолжается исследование его аналогов и производных – например, работы [91–93], выпущенные за последний год. Одним из способов повышения антиоксидантной активности данного лекарственного препарата является введение функциональных групп, которые могут образовывать невалентные взаимодействия – обычно, халькогенные связи с атомом селена. Одной из первых работ, где было обнаружено увеличение антиоксидантной активности при введении нитрогруппы в кольцо, является статья [17]. Для производного 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2*H*)-она с введённой нитрогруппой, структура которого

представлена на рисунке 10, наблюдалась в 9 раз более быстрое восстановление пероксида *t*-BuOOH в модельном растворе определения антиоксидантной активности.



**Рисунок 10** – Производное 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2*H*)-она, обладающее повышенной антиоксидантной активностью [17].

В данном соединении селен образует халькогенную связь с атомом азота  $\text{Se}\cdots\text{N}$  расположенной рядом нитрогруппы. Данное соединение обладает большей токсичностью по сравнению с 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2*H*)-оном и поэтому не может рассматриваться в качестве его замены. Имеются похожие производные 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2*H*)-она, в кристаллах которых наблюдаются короткие контакты  $\text{Se}\cdots\text{O}$  (порядка 2.8 Å), антиоксидантная активность которых к настоящему моменту не была исследована – например, работы [94,95].

Имеется также сообщение о бромозамещённом производном 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2*H*)-она а со связью селен-селен, в кристаллах которого были обнаружены слабые взаимодействия  $\text{Se}\cdots\text{O}$  (квантово-химически рассчитанная энергия взаимодействия с использованием уровня теории B3LYP/6-311+G(d) составила 1.1 ккал/моль) и  $\text{Se}\cdots\text{N}$  (2.5 ккал/моль). Это производное обладает в 3 раза большей восстановительной активностью по сравнению с 2-фенил-1,2-бензоселеназол-3(2*H*)-оном [96]. В работе [97] были также исследованы невалентные взаимодействия  $\text{Se}\cdots\text{Hal}$  (Hal = F, Cl, Br) в системах со схожей геометрией невалентного связывания экспериментально и теоретически. Стоит также отметить, что имеется теоретическая работа, где высказывается предположение о том, что каталитическая активность подобных производных с *орто*-заместителями обусловлена преимущественно стерическими эффектами, а не электронными [98]. Заместитель создаёт оптимальный угол для нуклеофильной атаки и затрудняет процесс тиолового обмена. Однако, это было установлено лишь для одной селеноорганической системы с достаточно ограниченным набором заместителей.

Как следует из вышеприведённого обзора литературы, в последние десятилетия значительное внимание исследователи уделяли разработке и синтезу низкомолекулярных селеноорганических соединений, функционально имитирующих активный центр фермента глутатионпероксидазы-1. Несмотря на то, что функции многих ферментов семейства глутатионпероксидаз известны достаточно давно, детали протекания их каталитического механизма, а именно структуры образующихся интермедиатов, активационные барьеры реакций, влияние на них дополнительных невалентных взаимодействий и пр., остаются неизвестными. Тем не менее, результаты уже проведённых исследований нашли применение при разработке каталитических систем для различных реакций, основанных на концепции "атом-экономичного синтеза", а также в области фармакологии.

Таким образом, в настоящий момент существует необходимость в проведении дальнейших исследований, призванных исследовать роль невалентных взаимодействий на модельных системах глутатионпероксидазы. В частности, необходимо изучить связанные с окислительным стрессом процессы и взаимодействия на атомарном уровне и найти способы повысить эффективность имеющихся лекарственных препаратов для уменьшения побочных эффектов. Поэтому целью настоящей дипломной работы является анализ особенностей электронного строения атома селена в составе различных функциональных групп модельных систем каталитического цикла, наблюдение за изменением электронной оболочки вдоль координаты каталитического цикла восстановления пероксида водорода, а также оценка влияния дополнительных невалентных взаимодействий на электронное строение активного центра фермента и их влияние на термодинамические параметры исследуемых реакций. Для достижения указанной цели были сформулированы следующие задачи:

- Проведение предварительных квантово-химических расчётов с выбором оптимальной методики на основе сопоставления расчётных данных с имеющимися экспериментальными данными;
- Получение оптимизированных структур продуктов, реагентов и переходных состояний для каждой реакции каталитического цикла;
- Изучение термодинамических характеристик реакций каталитического цикла;

- Анализ электронной оболочки атома селена с помощью наиболее информативных методов квантовой химии;
- Анализ геометрии, прочности и спектральных характеристик (колебательные частоты и химические сдвиги) невалентных взаимодействий селеноцистеинового фрагмента с молекулами пероксида, воды и с модельной системой глутатиона;
- Расчёт значений химического сдвига ядра селена-77 для различных форм селеноцистеинового фрагмента, исследование зависимости химического сдвига ядра селена-77 от ближайшего окружения атома селена, в частности, от наличия/отсутствия невалентных взаимодействий, теоретическая оценка применимости использования спектроскопии ЯМР на ядрах селена-77 и протонах для исследования переходных состояний реакций каталитического цикла и анализа свойств невалентных взаимодействий.



## 2. Методическая часть

Квантово-химические расчёты были проведены с использованием программного пакета Gaussian16 [99]. Комбинация метода расчёта и базисного набора варьировалась в зависимости от размера системы и затрат вычислительных ресурсов для типа проводимых расчётов.

Для исследования особенностей внешних электронных оболочек атома селена на модельных системах типа  $\text{CH}_3\text{R}$  ( $\text{R} = -\text{SeH}, -\text{Se}^-, -\text{SeOH}, -\text{Se}(\text{O})\text{OH}, -\text{Se}(\text{OH})_2\text{SEt}, -\text{Se}(\text{O})\text{SEt}, -\text{SeSEt}$ ) была использована следующая схема расчёта: оптимизированные геометрии были получены на уровне теории  $\text{MP2}/\text{aug-cc-pVDZ}$ , после чего был произведён расчёт колебательных частот. Структуры, которые отвечали локальным минимумам (в рассчитанном спектре отсутствовали мнимые частоты), были в дальнейшем повторно оптимизированы с использованием базисного набора с большим числом примитивных гауссиан –  $\text{MP2}/\text{aug-cc-pVTZ}$ . Для изучения особенностей электронных оболочек атома селена использована методика расчёта  $\text{MP2}$ , основанная на теории возмущений Меллера-Плессета [100], которая способна явно учесть эффект электронной корреляции, что важно для систем с большим числом электронов у одного атома, к которым можно отнести селеноорганические соединения. Для наиболее точного описания электронной оболочки были использованы специальные корреляционно-согласованные базисы с двойным- и тройным- $\zeta$  расщеплением, дополненные диффузными функциями для корректного учёта лёгкой поляризуемости атома селена [101,102]. Неспецифические эффекты сольватации были учтены с помощью модели поляризуемого диэлектрика CPCM с параметрами для молекул воды.

Для теоретического исследования характеристик водородных связей  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Se}(-)$  на комплексах типа  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$  ( $n = 1-6$ ) был использован метод связанных кластеров [103] с корреляционно-согласованным двухэкспонентным базисным набором –  $\text{CCSD}/\text{aug-cc-pVDZ}$ . Использование подобного метода сопряжено со значительными затратами вычислительных ресурсов, однако он способен с высокой точностью оценивать энергии водородных связей и других невалентных взаимодействий близко к наблюдаемым в эксперименте [104,105]. Расчётам в рамках метода связанных кластеров предшествовали исследования возможных паттернов молекул воды, между которыми наблюдались водородные связи типа  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ , вокруг

аниона метилселенолята с использованием уровней теории B3LYP/6-311++G(d,p) и MP2/aug-cc-pVDZ. Неспецифические эффекты сольватации были также учтены с помощью модели поляризуемого диэлектрика CPCM с параметрами для молекул воды.

Для последнего этапа исследования были использованы модельные системы вида  $C_6H_5R$  ( $R = -SeH, -SeOH, -Se(O)OH, -Se(OH)_2SEt, -Se(O)SEt, -SeSEt$ ). Поскольку при моделировании реакций каталитического цикла существует необходимость в проведении значительного количества ресурсоёмких расчётов – поиска переходных состояний и расчёта колебательных частот, для этих целей был использован уровень теории B3LYP/def2-TZVP. Данная комбинация метода расчёта и базисного набора позволяет получать химически достоверные результаты за приемлемое расчётное время. Для описания дисперсионных взаимодействий была использована поправка Grimme версии D3 с оригинальной функцией демпфирования [106]. Переходные состояния для реакций каталитического цикла были найдены с помощью алгоритмов QST2 и QST3 [107]. Для того, чтобы воспроизвести окружение биомолекулы, была использована модель поляризуемого диэлектрика CPCM с величиной диэлектрической проницаемости  $\epsilon = 4.0$  [108,109]

Для всех оптимизаций геометрии в настоящей работе были использованы строгие критерии сходимости (ключевое слово «tight») для повышения точности полученных результатов. Квантово-химические расчёты колебательных частот для всех исследуемых структур были проведены в рамках гармонического приближения.

Параметры ядерного магнитного резонанса были рассчитаны в рамках метода калибровочно-независимых атомных орбиталей (GIAO) [110]. В рамках исследования водородных связей  $O-H\cdots Se$  в составе комплексов типа  $CH_3Se(-)\cdot(H_2O)_n$  ( $n = 1-6$ ) химические сдвиги были рассчитаны с помощью метода MP2 и наборами базисов pcSseg-2, aug-pcSseg-2, cc-pVDZ, cc-pVTZ, aug-cc-pVDZ и aug-cc-pVTZ с использованием структур, оптимизированных на уровне теории CCSD/aug-cc-pVDZ. При этом расчёты проводились в вакууме и с использованием модели CPCM. При расчёте параметров ЯМР в рамках моделирования каталитического цикла использовались значения, полученные с помощью уровня теории B3LYP/def2-TZVP.

Для перевода констант экранирования в соответствующие химические сдвиги  $\delta_X$  была использована следующая формула:

$$\delta_X = \sigma_{\text{ref}} - \sigma_X,$$

где  $\sigma_X$  – изотропное значение химического сдвига интересующего соединения,  $\sigma_{\text{ref}}$  – изотропное значение химического сдвига молекулы-стандарта. Для расчёта химических сдвигов протонов в качестве стандарта был использован тетраметилсилан  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ . Для расчёта химических сдвигов ядер селена-77 был использован диметил селенид  $(\text{CH}_3)_2\text{Se}$ .

Для изучения электронной оболочки были рассчитаны значения электронной плотности, функции локализации электронов (ELF) и молекулярного электростатического потенциала (ESP) [111] с помощью программы MultiWFN версии 3.8 [112] на основе выходных файлов формата WFN.

Функция локализации электронов (ELF) является мерой вероятности нахождения электрона в конкретной точке пространства окрестности другого, «эталонного» электрона, который имеет тот же спин [113]. Функция локализации электронов принимает значения от 0 до 1: величина  $\text{ELF} = 1/2$  соответствует свободному электронному газу,  $\text{ELF} = 1$  будет наблюдаться для идеальной локализации электронов. Значения функции ELF позволяют проанализировать пространственное расположение неподелённых электронных пар и других богатых электронами областей, что, в свою очередь, поможет теоретически предсказать геометрию возможных невалентных контактов и наиболее вероятные направления нуклеофильной атаки – то есть те конформационные особенности, которые являются наиболее важными при моделировании данного каталитического цикла.

Значения молекулярного электростатического потенциала (ESP) в конкретной точке численно равны энергии взаимодействия молекулярной системы (ядра и электроны) с пробным положительным зарядом, помещённым в эту точку [114]. Наиболее удобным является графическое представление значений ESP на изоповерхности электронной плотности (0.01 или 0.001 а. е.) в виде цветового спектра. В таком случае, красно-оранжевый цвет соответствует областям с высокими значениями электронной плотности – например, неподелённым электронным парам

или внешним электронным оболочкам электроотрицательных атомов. Сине-голубые участки, свидетельствуют о заметном обеднении электронной оболочки – подобная картина распределения электронов, в частности, наблюдается вокруг способных к отщеплению атомов водорода в составе сильных кислот. Карты распределения ESP полезны для анализа способности атома быть вовлечённым в невалентные взаимодействия, а также для прогнозирования более вероятного направления нуклеофильной атаки.

Кроме того, для изучения характеристик невалентных взаимодействий был использован топологический анализ электронной плотности и значений различных параметров в экстремумах электронной плотности на основе теории «Атомов в молекулах» Бейдера (QTAIM) [115]. Для расчёта интересующих параметров QTAIM в критической точке типа  $(-3, 1)$ : значений электронной плотности ( $\rho$ ), её лапласиана ( $\nabla^2\rho$ ), а также значения плотности локальной кинетической ( $G$ ) и потенциальной ( $V$ ) электронной энергии – была также использована программа MultiWFN.

Визуализация полученных структур проводилась с использованием программы GaussView версии 6.0 [116]. Обработка и графическое представление полученных данных производилась с использованием программных пакетов Matlab R2021b [117] и Python (интегрированная среда разработки - PyCharm 2021.3 [118]).

Для анализа энергии водородных связей была введена величина энергии кластеризации  $E_{clust}$ , численно равная разнице полной электронной энергии кластера и его составляющих – аниона  $\text{CH}_3\text{Se}(-)$  и  $n$  молекул воды:

$$E_{BC} = E_{complex} - (E_{\text{CH}_3\text{Se}(-)} + n \cdot E_{\text{H}_2\text{O}}),$$

где  $E_{complex}$  – полная электронная энергия оптимизированной структуры комплекса  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_m$ , ккал/моль;  $E_{\text{CH}_3\text{Se}(-)}$  – полная электронная энергия оптимизированной структуры аниона  $\text{CH}_3\text{Se}(-)$ , ккал/моль;  $E_{\text{H}_2\text{O}}$  – полная электронная энергия оптимизированной структуры молекулы воды, ккал/моль;  $n$  – число молекул воды в кластере.

В целях исследования зависимости плотностей кинетической и потенциальной энергии в критической точке электронной плотности от энергии водородной связи

были проанализированы те комплексы  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$ , в структуре которых наблюдались молекулы воды, которые образовывали водородные связи исключительно с атомом селена. Удаление из рассмотрения подобных «изолированных» молекул воды позволит рассчитать энергию взаимодействия их с селеносодержащим фрагментом. Для расчёта энергий водородных связей  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Se}(-)$   $E_{BC}$  была использована следующая формула:

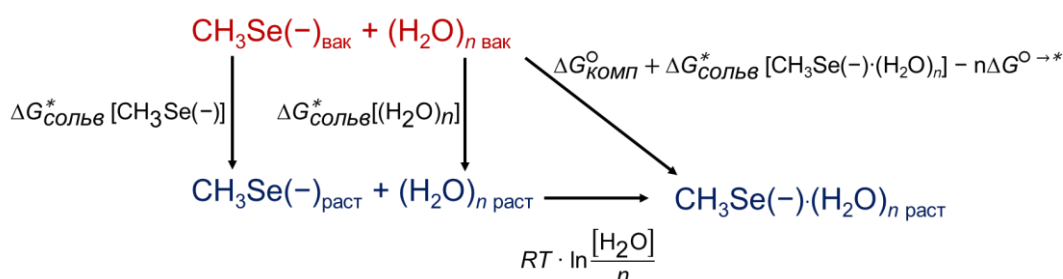
$$E_{BC} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{mon},1} + E_{\text{mon},2}),$$

где  $E_{\text{complex}}$  – полная электронная энергия оптимизированной структуры комплекса  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_m$ , ккал/моль;  $E_{\text{mon},1}$  – полная электронная энергия оптимизированной структуры комплекса без одной молекулы воды  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_{m-1}$ , ккал/моль;  $E_{\text{mon},2}$  – полная электронная энергия оптимизированной структуры молекулы воды  $\text{H}_2\text{O}$ , ккал/моль.

Свободные энергии сольватации аниона  $\text{CH}_3\text{Se}(-)$  были рассчитаны по схеме кластерно-континуального приближения (cluster-continuum approach в англоязычной литературе), описанного в работах [119–121]. Согласно термодинамическому циклу, который представлен на рисунке 10, энергия сольватации равна:

$$\Delta G_{\text{сольв}}^* [\text{CH}_3\text{Se}(-)] = \Delta G_{\text{комп}}^{\circ} + \Delta G_{\text{сольв}}^* [\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n] - n\Delta G^{\circ \rightarrow *} - RT \cdot \ln \frac{[\text{H}_2\text{O}]}{n} - \Delta G_{\text{сольв}}^* [(\text{H}_2\text{O})_n],$$

где сумма первых двух слагаемых  $\Delta G_{\text{комп}}^{\circ} + \Delta G_{\text{сольв}}^* [\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n]$  является уменьшением свободной энергии при образовании кластера  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$  в вакууме и при помещении этого кластера в среду.



**Рисунок 10** – Схема термодинамического цикла расчёта энергии сольватации

$$\Delta G_{\text{сольв}}^* [\text{CH}_3\text{Se}(-)].$$

Данную сумму слагаемых можно рассчитать согласно формуле:

$$\Delta G_{\text{комп}}^{\circ} + \Delta G_{\text{сольв}}^* [\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n] =$$

$$\Delta G_{\text{сольв}}^{\circ} [\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n] - \Delta G_{\text{вак}}^{\circ} [\text{CH}_3\text{Se}(-)] - \Delta G_{\text{вак}}^{\circ} [(\text{H}_2\text{O})_n]$$

Третье слагаемое суммы  $n\Delta G^{\circ \rightarrow *}$  описывает переход 1 моль идеального газа в стандартных условиях до 1 моль жидкой воды:

$$n\Delta G^{\circ \rightarrow *} = -T\Delta S^{\circ \rightarrow *} = RT \ln \frac{V_0}{V^*},$$

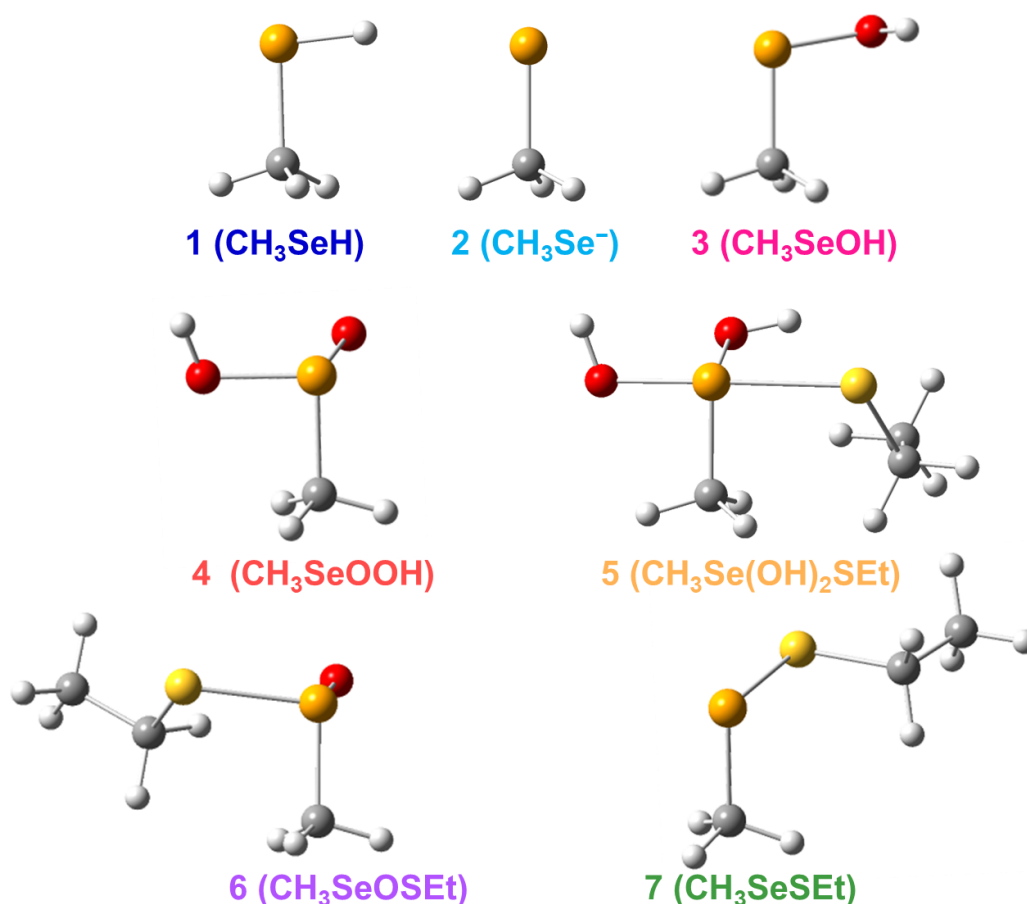
где  $V_0$  – молярный объём идеального газа, л/моль;  $V^*$  – молярный объём жидкой воды, л/моль.

Слагаемое  $\Delta G_{\text{сольв}}^* [(\text{H}_2\text{O})_n]$  представляет собой разницу в свободной энергии кластера в растворе, моделируемом СРСМ, и в вакууме.

### 3. Результаты и обсуждение

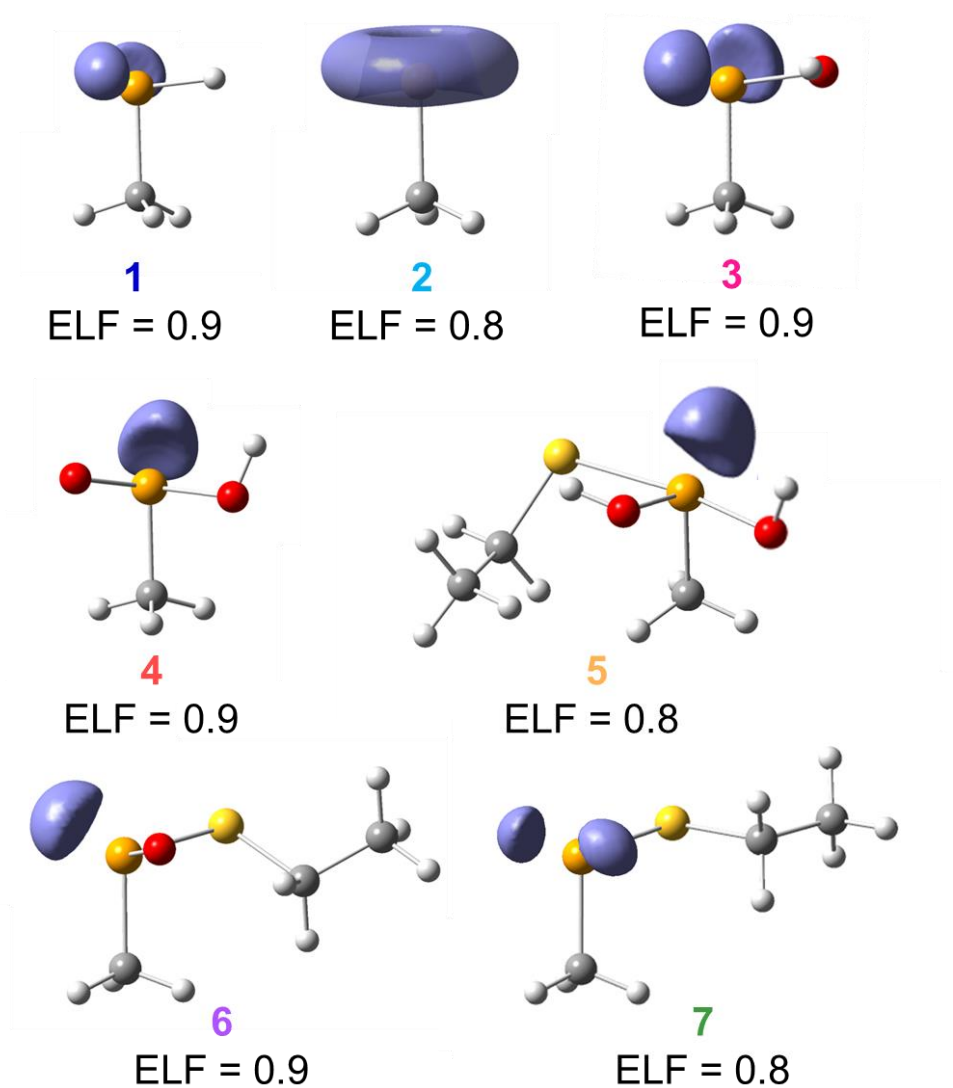
#### 3.1 Исследование внешней электронной оболочки атома селена

Для того, чтобы исследовать особенности невозмущённой электронной оболочки атома селена и её изменения вдоль каталитического цикла, в рамках данной работы были использованы селеноорганические производные с метильным радикалом –  $\text{CH}_3\text{R}$ , где R – селеносодержащий фрагмент ( $\text{R} = -\text{SeH}$ ,  $-\text{Se}^-$ ,  $-\text{SeOH}$ ,  $-\text{Se}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{Se}(\text{OH})_2\text{SEt}$ ,  $-\text{Se}(\text{O})\text{SEt}$ ,  $-\text{SeSEt}$ ). Сравнительно небольшой размер системы также позволил использовать метод расчёта высокого уровня MP2. Соответствующие структуры представлены на рисунке 11.



**Рисунок 11** – Оптимизированные геометрии (MP2/aug-cc-pVTZ, CPCM  $\text{H}_2\text{O}$ ) модельных соединений типа  $\text{CH}_3\text{R}$ , где R – селеносодержащий фрагмент,  $\text{R} = -\text{SeH}$  (1),  $-\text{Se}^-$  (2),  $-\text{SeOH}$  (3),  $-\text{Se}(\text{O})\text{OH}$  (4),  $-\text{Se}(\text{OH})_2\text{SEt}$  (5),  $-\text{Se}(\text{O})\text{SEt}$  (6),  $-\text{SeSEt}$  (7).

Для анализа особенностей электронных оболочек атома селена были выбраны одни из наиболее информативных инструментов, которые на настоящем уровне развития вычислительных ресурсов могут быть использованы с применением продвинутых квантово-химических методик: функция локализации электронов (ELF) а также молекулярный электростатический потенциал (ESP). На рисунке 12 представлены изоповерхности ELF с указанными изозначениями.



**Рисунок 12** – Визуализация локализации неподелённых электронных пар атома селена в составе функциональных групп модельных соединений  $\text{CH}_3\text{R}$ , где R – селеносодержащий фрагмент, R =  $-\text{SeH}$  (1),  $-\text{Se}^-$  (2),  $-\text{SeOH}$  (3),  $-\text{Se(O)OH}$  (4),  $-\text{Se(OH)}_2\text{SEt}$  (5),  $-\text{Se(O)SEt}$  (6),  $-\text{SeSEt}$  (7).

Используя подобные изоповерхности, можно говорить о «мере локализации электронной пары». При одинаковом изозначении для более локализованной



электронной пары будет наблюдаться изоповерхность с меньшей площадью. Как было отмечено ранее, на внешней электронной оболочке атома селена находится 6 электронов ( $4s^2 4p^4$ ), при этом для образования ковалентных химических связей происходит гибридизация занятых электронами орбиталей, что приводит к их вырождению по энергии и к тому, что они имеют похожую форму. Поскольку при образовании одинакового числа ковалентных связей наблюдается схожий характер локализации неподелённых электронных пар, при анализе полученных результатов соединения сгруппированы в зависимости от числа заместителей у атома селена в порядке появления функциональных групп в каталитическом цикле.

Так, в случае соединения **1** наблюдается наличие двух локализованных в пространстве электронных пар. Две неподелённые электронные пары совместно с двумя ковалентными связями располагаются вокруг атома селена в форме искажённого тетраэдра. Похожая локализация неподелённых электронных пар наблюдается и для двух других соединений, в которых селен ковалентно связан с двумя группами – **4** и **5**. Важно отметить, что для этих форм наблюдается различная степень локализации электронных пар, поскольку соседние атомы, связанные ковалентно с селеном, – водород (**1**), кислород (**3**) или сера (**7**) – способны различным образом влиять на его внешнюю электронную оболочку. Так, например, наиболее электроотрицательный из них атом кислорода способен привести к делокализации электронной плотности вокруг атома селена, из-за чего изоповерхность, которая должна заключать в себе большее пространство для сохранения одинаковой вероятности нахождения электрона, увеличивает свою площадь. Таким образом, наличие акцепторного заместителя приводит к частичной делокализации электронных пар.

Для депротонированной формы **2** наблюдается во многом отличная ситуация. Среди всех структур соединение **2** обладает наиболее высокой симметрией –  $C_{3v}$ , операции симметрии данной группы также должны быть справедливы и для электронного распределения. Три неподелённые электронные пары атома селена располагаются достаточно близко для того, чтобы происходило их взаимное перекрывание – в результате образуется единая тороидальная область, которая проявляется при визуализации как для изозначения  $ELF = 0.8$ , так и для  $ELF = 0.9$ . Данная область с высокими значениями электронной плотности может играть важную

роль в образовании невалентных взаимодействий с атомом селена. На продолжении связи C–Se не наблюдается достаточно высоких ( $> 0.8$ ) значений функции локализации электронов, что свидетельствует о частичном обеднении этого региона электронами. Это позволяет высказать предположение о том, что нуклеофильная атака для атома с подобным типом локализации электронов будет происходить по направлению данного разрежения, поскольку в таком случае электростатическое отталкивание неподелённой электронной пары нуклеофила и неподелённых пар атома селена в составе аниона будет наименьшим.

В соединениях типа  $\text{CH}_3\text{Se}(\text{O})\text{X}$  (где X = OH для **4**, X = SEt для **6**) наблюдается наличие одной неподелённой электронной пары атома селена, которая менее локализована по сравнению, например, с соединениями **1** и **7**, поскольку она может участвовать в стабилизации резонансных структур двойной связи  $\text{Se}=\text{O} \leftrightarrow \text{Se}^+-\text{O}^-$ .

Для формы **e** наблюдается наибольшая делокализация одной неподелённой электронной пары, что может свидетельствовать о её большем вкладе в образование четырёх ковалентных связей.

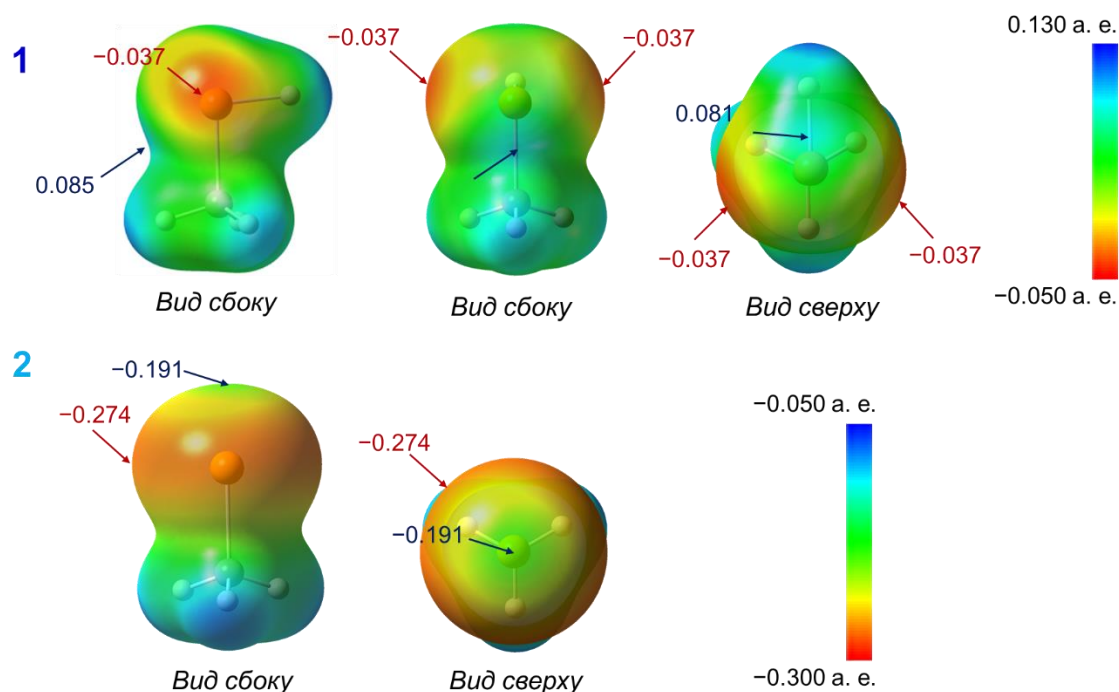
Для более детального анализа особенностей внешней электронной оболочки, благодаря которому можно оценить степень разрежения электронной плотности, а не только локализацию электронов, также были рассчитаны значения молекулярного электростатического потенциала (ESP) для всех продуктов и реагентов каталитического цикла GPx1 с использованием модельных систем типа  $\text{CH}_3\text{R}$ .

В рамках данной работы наибольшее внимание было уделено двум типам особенностей строения электронной оболочки – вышеупомянутым неподелённым электронным парам и так называемым «сигма-дыркам». Сигма-дырки представляют собой обеднённые электронами области на внешней электронной оболочке, в которых обычно наблюдаются положительные значения электростатического потенциала, которые зачастую располагаются в области напротив ковалентной химической связи [119].

Неподелённые электронные пары и сигма-дырки представляют наибольший интерес, поскольку они могут служить местом координации для создания невалентных контактов. Благодаря наличию локализованных неподелённых электронных пар атом

селена способен быть акцептором водородной связи, а также акцептором галогенной, халькогенной, пниктогенной связи и других сигма-дырочных взаимодействиях. Сигма-дырка на электронной оболочке атома селена, в свою очередь, позволяет ему служить донором халькогенной связи. При анализе карт электростатического потенциала минимальные значения ESP (соответствуют неподелённым электронным парам) способны показать плотность отрицательного заряда в конкретной области и степень локализации неподелённых электронных пар. В свою очередь, значения максимумов ESP (соответствуют сигма-дыркам) способны дать информацию о мере спада электронной плотности в месте сигма-дырки по сравнению с невозмущённой электронной оболочкой атома – о так называемой глубине сигма-дырки.

На рисунке 13 показаны изоповерхности электронной плотности (0.01 а. е.) для соединений **1** и **2**, которые раскрашены в соответствии со значениями электростатического потенциала в каждой точке поверхности. Кроме того, на рисунке показаны значения минимумов (красные стрелки, области локализации неподелённых электронных пар) и максимумов (синие и фиолетовые стрелки, сигма-дырки) молекулярного электростатического потенциала на изоповерхности.



**Рисунок 13** – Изоповерхности электронной плотности (0.01 а. е.) для форм **1** ( $R = \text{SeH}$ ) и **2** ( $R = \text{Se}^-$ ), значениями электростатического потенциала.

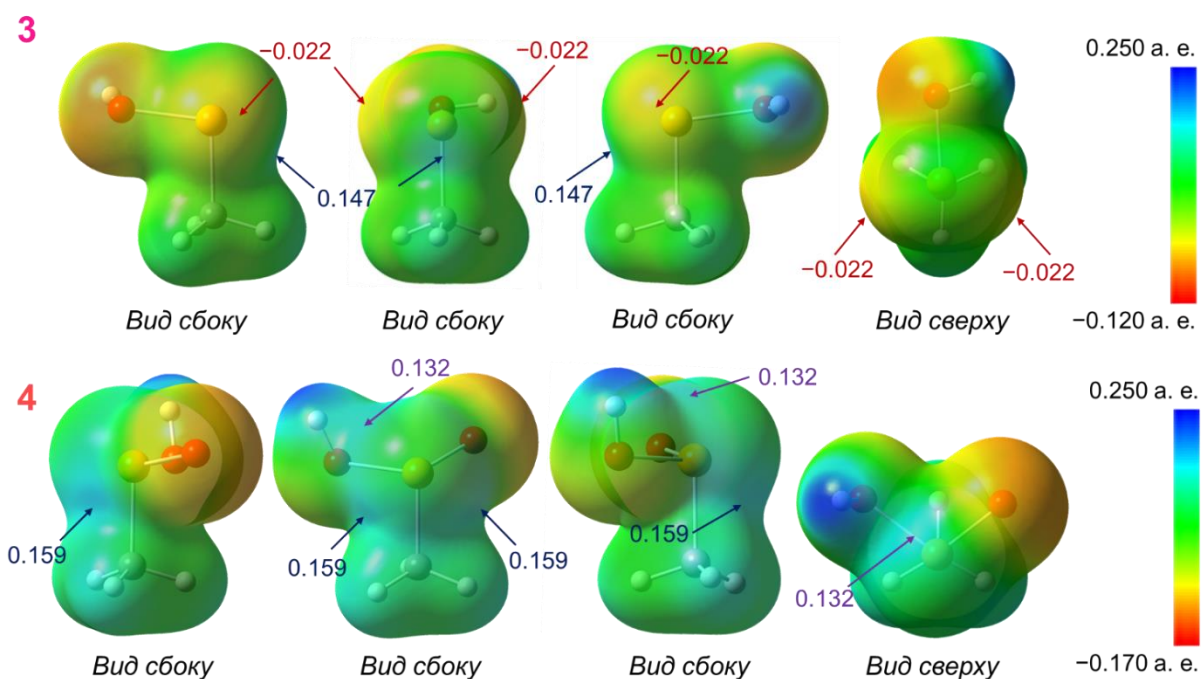
Для соединения **1**, по аналогии с результатами анализа функции локализации электронов, также можно наблюдать наличие двух электронных пар у атома селена с минимумом значения ESP в  $-0.037$  а. е. Кроме того, на электронной оболочке атома селена в модельной системе **CH<sub>3</sub>SeH** также заметны и локальные разрежения электронной плотности – на продолжении связей Se–H (значение ESP  $0.085$  а. е.) и Se–C ( $0.081$  а. е.). Важно отметить, что для случая соединения **1** сравнительно малая область разрежения электронной плотности не позволяет этой селеносодержащей группе быть вовлечённой в халькогенные взаимодействия в качестве донора.

Как было ранее показано на изоповерхностях функции локализации электронов, в форме **2** неподелённые электронные пары атома селена локализованы в тороидальной области, расположенной перпендикулярно связи Se–C. Достаточно низкое значение минимума ESP ( $-0.274$  а. е.) в данной области свидетельствует о высокой плотности отрицательного заряда. Это позволяет предположить, что селен в соединении **2** будет способен образовывать более прочные невалентные взаимодействия в качестве донора электронной плотности по сравнению с атомами селена в составе других селеносодержащих функциональных групп. На продолжении ковалентной связи Se–C также можно обнаружить сигма-дырку с минимумом ESP в  $-0.191$  а. е. Это относительно низкое значение электростатического потенциала свидетельствует о достаточно высокой плотности отрицательного заряда в регионе сигма-дырки. Данное наблюдение позволяет высказать предположение, что атом селена в составе **CH<sub>3</sub>Se(-)** будет способен образовывать халькогенные связи только с достаточно сильными донорами электронной плотности.

На рисунке 14 представлены аналогичные раскрашенные изоповерхности для окисленной формы **3** и дважды окисленной формы **4**.

На электронной оболочке атома селена соединения **3** достаточно отчётливо выделяются области локализации двух неподелённых электронных пар со значением ESP равным  $-0.022$  а. е. Минимум электростатического потенциала несколько меньше, чем для соединения **1**, что в свою очередь связано с большей электроотрицательностью атома кислорода по сравнению с атомом водорода. Как можно заметить по крайней правой изоповерхности соединения **3**, вдоль направления связи Se–C отсутствует локальное разряжение электронной плотности. Это может быть связано с

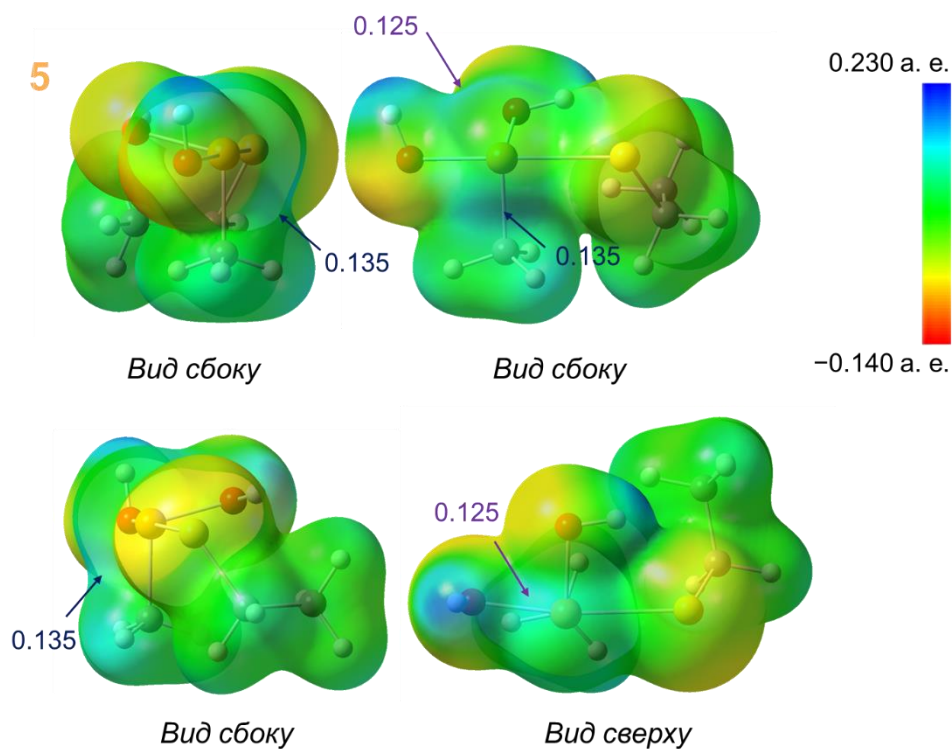
непосредственной близостью неподелённых электронных пар кислорода. Кроме того, вблизи атома селена в направлении связи Se–O можно заметить сигма-дырку с достаточно большим значением молекулярного электростатического потенциала (0.147 а. е.). Такое существенное понижение электронной плотности в данном регионе можно объяснить высоким значением электроотрицательности атома кислорода, с которым селен связан ковалентно.



**Рисунок 14** – Изоповерхности электронной плотности (0.01 а. е.) для форм **3** (R = SeOH) и **4** (R = Se(O)OH), раскрашенные в соответствии со значениями электростатического потенциала.

Для формы **4** не наблюдается ярко выраженного минимума значения ESP – наблюдаются исключительно минимумы по одному из двух направлений. Этот факт, как было продемонстрировано выше на изоповерхностях ELF, сопряжён со значительной долей участия неподелённых электронных пар атома селена в стабилизации двойной связи данной формы. Наличие трёх ковалентных связей приводит к образованию трёх сигма-дырок на внешней электронной оболочке атома селена. Примечательно, что сигма-дырки на продолжении связей Se–O и Se=O имеют одинаковую глубину 0.159 а. е. На продолжении связи Se–C значение максимума ESP несколько меньше ввиду меньшей электроотрицательности атома углерода.

На рисунке 15 представлена раскрашенная изоповерхность для интермедиата **5**.



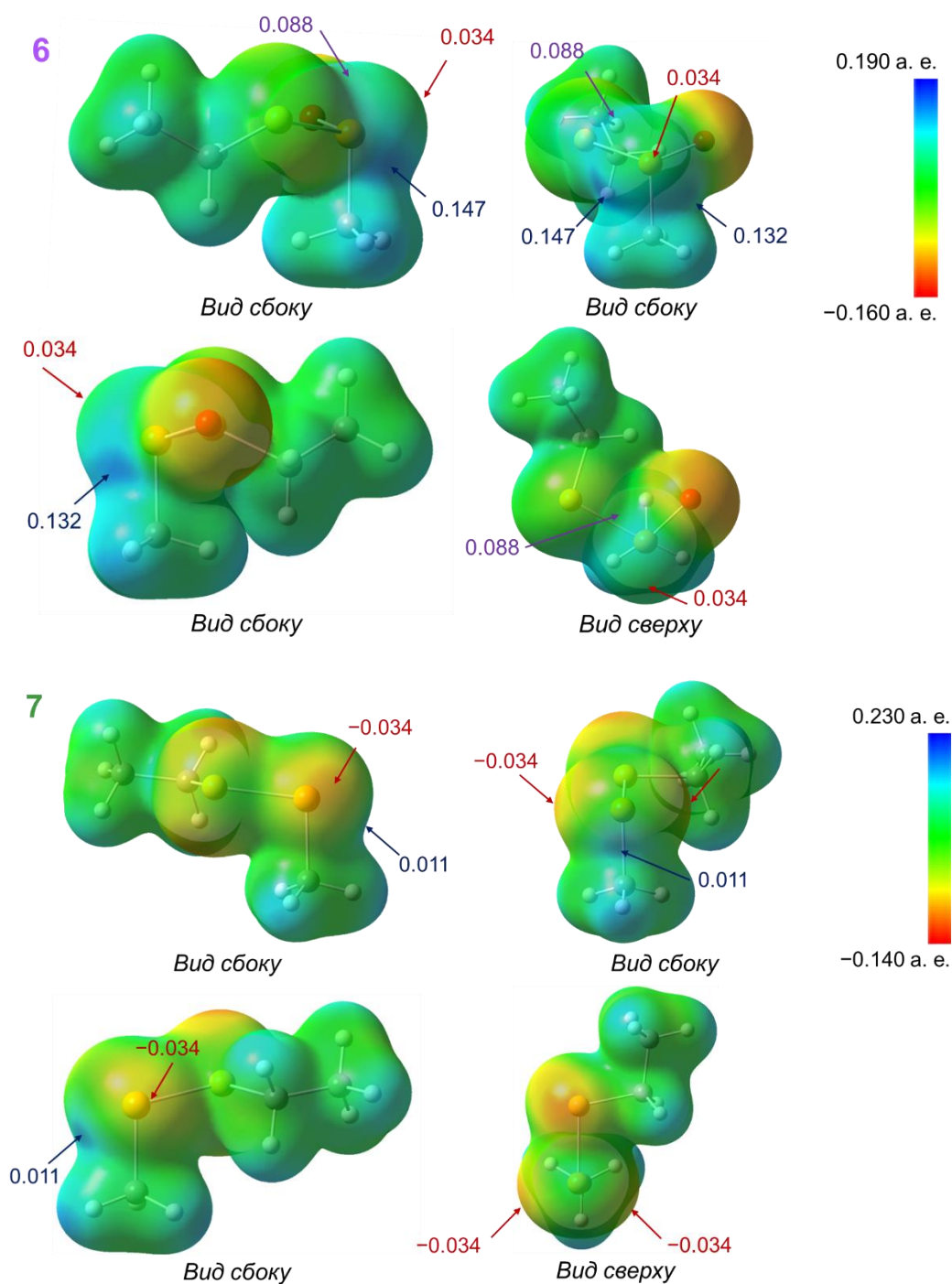
**Рисунок 15** – Исоповерхность электронной плотности (0.01 а. е.) для формы **5** ( $R = \text{Se}(\text{OH})_2\text{SEt}$ ), раскрашенная в соответствии со значениями электростатического потенциала.

Как и в случае соединения **4** существенная делокализация неподелённой электронной пары атома селена формы **5** приводит к отсутствию локального максимума значения ESP. На внешней электронной оболочке селена локализованы две сигма дырки: напротив связи Se–C (0.125 а. е.), а также на продолжении связи Se–O (0.135 а. е.), которая соединяет атом селена с гидроксогруппой, расположенной между функциональных групп –SEt и –ОН.

На рисунке 16 изображены изоповерхности электронной плотности для форм с функциональными группами –Se(O)SEt и –SEt – **6** и **7** соответственно.

На изоповерхности электронной плотности соединения **6** достаточно чётко выделяется неподелённая электронная пара. Относительно высокое значение минимума ESP (0.034 а. е.) свидетельствует о её сильной делокации. Это происходит ввиду наличия ковалентных связей атома селена с электроотрицательными атомами. Кроме того, также можно отметить наличие трёх сигма-дырок напротив связей Se–O, Se–S и Se–C, глубина которых падает в точности с порядком уменьшения

электроотрицательности элемента в связи – 0.147 а. е., 0.132 а. е., и 0.088 а. е. соответственно.



**Рисунок 16** – Изоповерхности электронной плотности (0.01 а. е.) для форм **6** (R = Se(O)SEt) и **7** (R = SeSEt), раскрашенные в соответствии со значениями электростатического потенциала.

Для соединения **7** на раскрашенной изоповерхности вблизи атома селена можно обнаружить две неподелённые электронные пары. Минимальное значение ESP (–0.022

а. е.) достаточно низкое, что свидетельствует об их значительной степени локализации ввиду сравнительно низкой электроотрицательности атома серы. Кроме того, можно отметить отсутствие разрежения электронной плотности вдоль направления связи Se–C. Возможно, это происходит из-за недостаточно сильного суммарного эффекта стягивания электронной плотности с атома селена. На продолжении связи Se–S можно заметить сигма-дырку относительно низкой глубины (0.011 а. е.).

Приведенные в этой главе результаты для соединений **1**, **2** и **3** были опубликованы в работе [122].

### 3.2 Исследование характеристик водородных связей в кластерах $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$

В этом разделе будут обсуждаться структуры комплексов типа  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$ . В частности, нас интересовали следующие вопросы: (1) сколько молекул воды может поместиться в первой координационной сфере селенолятного аниона, (2) каковы свойства (геометрия, прочность) образуемых водородных связей  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Se}(-)$ , (3) каков характер их взаимного влияния (кооперативный или антикооперативный). В качестве гидратируемого субстрата было выбрано соединение **2** поскольку известно, что при физиологических условиях селеноцистеиновый фрагмент существует преимущественно в депротонированной форме  $\text{RSe}(-)$ . Выбор молекул воды обусловлен тем, что они естественным образом присутствуют в тканях организма и, следовательно, могут образовывать водородные связи, в частности, с атомами активного центра глутатионпероксидазы. Более того, молекулы воды непрерывно генерируются в активном центре в процессе восстановления пероксида водорода – наиболее часто встречающейся формы активного кислорода в организме.

Как было продемонстрировано при анализе распределений ELF и ESP, неподелённые электронные пары атома селена в  $\text{CH}_3\text{Se}(-)$  локализованы в тороидальной области, расположенной перпендикулярно связи Se–C. Следовательно, молекулы воды будут приближаться к селенолятному аниону именно с этого направления. Число молекул воды, которое необходимо для насыщения первой координационной сферы селена, обусловлено размером атома селена (стерическими факторами). Для этого была проведена серия расчётов с последовательным



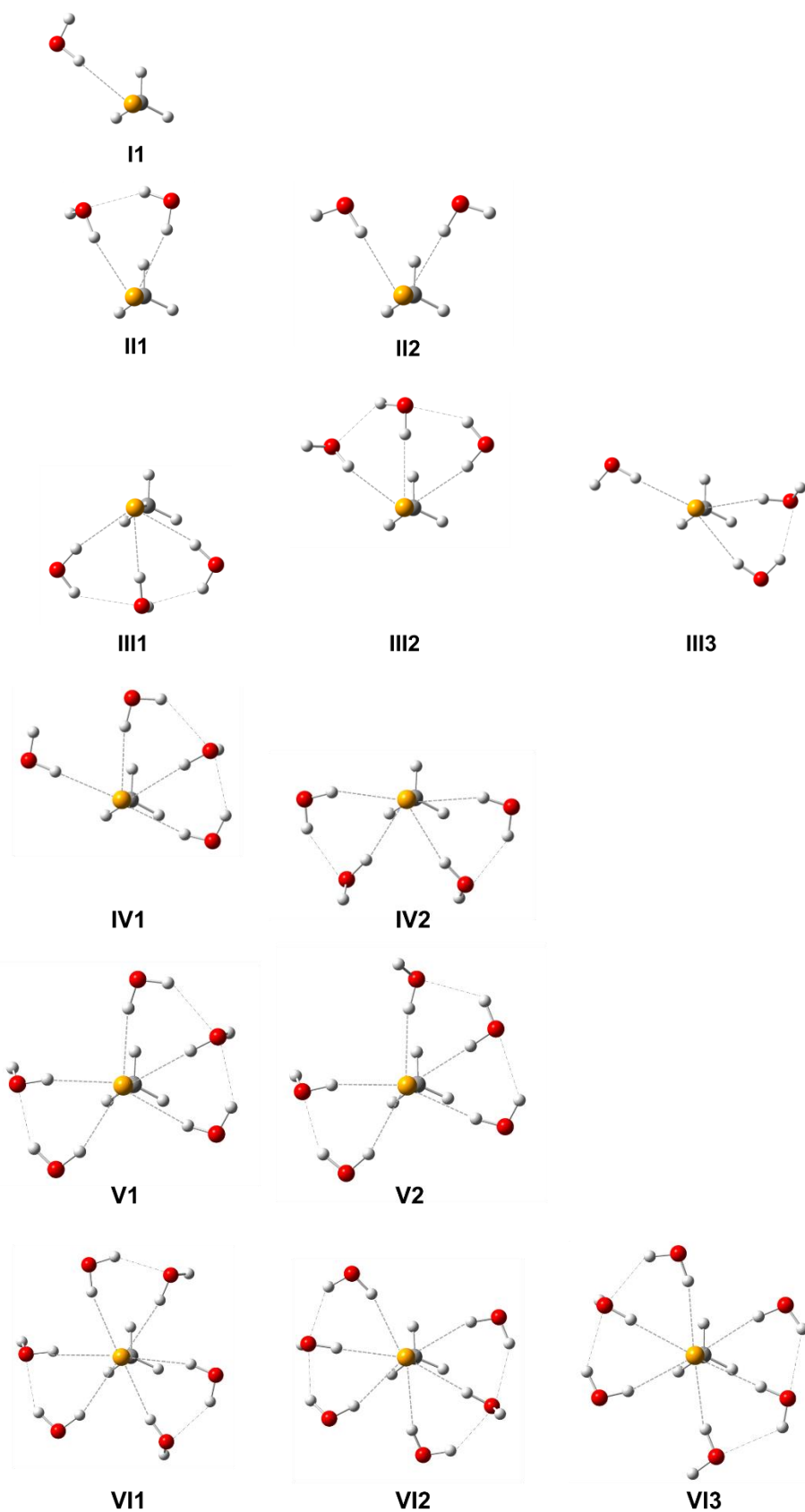
добавлением молекул воды от 1 до 10 к аниону  $\text{CH}_3\text{Se}(-)$ . Было показано, что первые шесть молекул воды постепенно насыщают первую координационную сферу, при добавлении седьмой молекулы воды она не координируется к атому селена, а образует только водородную связь с другой молекулой воды и, тем самым, уже участвует в формировании второй координационной сферы. Следовательно, дальнейшее обсуждение будет посвящено структуре и свойствам кластеров  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$  с  $n = 1-6$ .

На первом этапе исследования были получены всевозможные конформеры кластеров  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$  с использованием метода функционала плотности (B3LYP/6-311++G(d,p)). Ввиду того, что молекулы воды могут образовывать водородные связи как с атомом селена, так и между собой, возможно формирование нескольких типов структур кластера для одинакового числа молекул воды  $n$ .

Так, в комплексе  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$  две молекулы могут располагаться вокруг атома селена на удалении друг от друга, без образования водородной связи друг с другом (такая структура далее для краткости будет называться «1+1») или с образованием водородной связи друг с другом («2»). Для  $n = 3$  существует три варианта расположения молекул воды: все три молекулы связаны водородными связями друг с другом («3»), две молекулы связаны водородными связями друг с другом, третья молекула воды изолирована («2+1») и все три молекулы разделены в пространстве («1+1+1»). Для комплекса с четырьмя молекулами воды имеется четыре возможные комбинации («3+1», «2+2», «2+1+1» и «1+1+1+1») расположения, для  $n = 5$  – шесть («4+1», «3+2», «3+1+1», «2+2+1», «2+1+1+1» и «1+1+1+1+1»). Наконец, для расположения шести молекул вокруг аниона  $\text{CH}_3\text{Se}(-)$  существует десять возможных комбинаций («5+1», «4+2», «4+1+1», «3+3», «3+2+1», «2+2+2», «3+1+1+1», «2+2+1+1», «2+1+1+1+1», «1+1+1+1+1+1»). Всего было получено 154 структуры возможных конформеров для кластеров  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$  различающиеся положениями свободных групп OH и мотивами ассоциации молекул воды. Оптимизированные структуры для локальных минимумов и их относительные энергии для  $n$  в диапазоне от 1 до 4 представлены в приложении А. Полученные конформеры имеют достаточно близкие значения полной электронной энергии – до 0.3 ккал/моль.

Для каждого числа  $n$  и типа ассоциации молекул воды между собой были выбраны структуры с наименьшим значением полной электронной энергии, которые в дальнейшем были переоптимизованы с использованием более продвинутого уровня теории – CCSD/aug-cc-pVDZ. Так, для части паттернов, которые являлись локальными минимумами в расчётах с использованием B3LYP/6-311++G(d,p), при использовании метода связанных кластеров наблюдались изменения в координации молекул воды. Например, для паттерна «1+1+1» после нескольких шагов оптимизации начинало наблюдаться образование водородной связи между двумя соседними молекулами воды (паттерн «2+1»). Метод связанных кластеров способен явно учитывать электронную корреляцию и получаемые с его помощью результаты являются зачастую более близкими к экспериментальным по сравнению с функционалом B3LYP, именно поэтому для изучения агрегации молекул воды было решено ориентироваться на структуры, рассчитанные на уровне теории CCSD/aug-cc-pVDZ. Таким образом, было получено 13 оптимизированных структур кластеров типа  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$ , их геометрии представлены на рисунке 17. Водородные связи  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Se}(-)$  изображены серыми пунктирными линиями. В названии полученных структур римская цифра обозначает количество молекул воды  $n$ , следующая за ней арабская цифра обозначает номер паттерна.

Для случая одной молекулы воды, которая связана с  $\text{CH}_3\text{Se}(-)$ , возможен единственный конформер **II**. Две молекулы воды могут располагаться вокруг аниона вместе – **III** или по отдельности – **II2**. Для случая трёх молекул воды стабильные структуры были найдены для паттерна «3»: **III1** и **III2**, а также для случая двух связанных и одной изолированной молекулы воды – **III3** (паттерн «2+1»). Формы **III1** и **III2** различаются по положению центральной молекулы воды – для **III1** она дважды выступает в качестве донора водородной связи и один раз в качестве акцептора, в форме **III2** центральная молекула воды один раз выступает в роли донора водородной связи и дважды в качестве акцептора водородной связи. Для  $n = 4$  наблюдается два возможных варианта агрегации молекул воды: три связанные водородной связью молекулы воды и одна изолированная молекула – **IV1** (паттерн «3+1») или же две пары связанных водородной связью молекул – **IV2** (паттерн «2+2»).



**Рисунок 17** – Оптимизированные геометрии (CCSD/aug-cc-pVDZ, CPCM H<sub>2</sub>O) кластеров CH<sub>3</sub>Se(-)·(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> ( $n = 1-6$ ). Римская цифра показывает число молекул воды  $n$ , арабская – порядковый номер паттерна.

Пять молекул воды могут быть стабильно агрегированы вокруг аниона в двух формах – **V1** и **V2** (единый паттерн – «3+2»). Как и в случае **III1** и **III2**, **V1** и **V2** различаются по положению центральной молекулы воды. Наконец, полная гидратация ( $n = 6$ ) может быть реализована тремя способами: три пары связанных водородной связью молекул воды **VI1**, две симметричные цепочки из трёх молекул воды – **VI2**, а также симметричная цепочка и цепочка с последовательными водородными контактами – **VI3**.

Для полученных структур были рассчитаны энергии кластеризации  $E_{clust}$  и свободные энергии сольватации аниона  $\Delta G_{сольв}^*$  [ $\text{CH}_3\text{Se}(-)$ ], их значения представлены в таблице 4.

Как можно видеть, различия в энергиях кластеризации для комплексов с одинаковым значением  $n$  весьма малы – они составляют менее 1 ккал/моль. Важно отметить, что в величину энергии кластеризации также вносит вклад энергия образования водородных связей  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ . Это, в частности, приводит к тому, что комплексам с изолированными молекулами воды (**II2**, **III3**, **IV1**) соответствуют меньшие значения энергии кластеризации по сравнению с другими паттернами при фиксированном значении  $n$ . Кроме того, при последовательной координации трёх молекул воды (все OH-группы, вовлечённые в  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$  водородную связь, направлены в одну сторону) для комплексов **III2** и **V2** наблюдаются более низкие значения энергии кластеризации по сравнению с комплексами **III1** и **V1**, в которых одна молекула воды служит двойным донором протона (OH-группы, вовлечённые в  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$  водородную связь, направлены в разные стороны). Этого, однако, не наблюдается в случае комплексов **VI2** и **VI3**, что, скорее всего, связано с изменением энергий водородных связей  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$  между молекулами воды. Видно, что добавление каждой молекулы воды понижает энергию кластеризации на 5–6 ккал/моль. Данные значения энергии могут служить верхней оценкой энергии водородной связи  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Se}(-)$  в исследуемых кластерах.

Значения свободной энергии сольватации  $\Delta G_{сольв}^*$  [ $\text{CH}_3\text{Se}(-)$ ] помогают изучить процесс гидратации с точки зрения термодинамики. Как можно видеть из полученных значений, сольватация аниона метилселенолята – энергетически выгодный процесс ( $\Delta G < 0$ ). С увеличением числа молекул воды  $n$  в кластере свободная энергия

сольватации уменьшается от  $-62.48$  ккал/моль ( $n = 0$ ) до  $-71.41$  ккал/моль ( $n = 6$ , **VI3**). Для комплексов с одинаковым значением  $n$  для величины  $\Delta G_{\text{сольв}}^*$  [ $\text{CH}_3\text{Se}(-)$ ] наблюдается бóльший разброс (до 6 ккал/моль) по сравнению с  $E_{\text{clust}}$ . В среднем добавление одной молекулы воды приводит к понижению свободной энергии кластеризации на 1.5–2 ккал/моль.

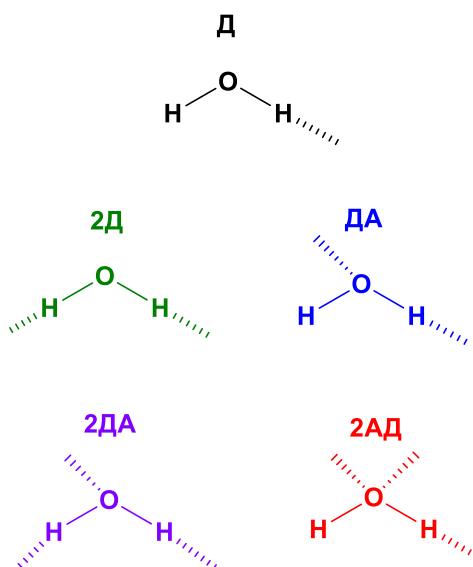
**Таблица 4** – Энергии кластеризации  $E_{\text{clust}}$  и свободные энергии сольватации

$\Delta G_{\text{сольв}}^*$  [ $\text{CH}_3\text{Se}(-)$ ] для комплексов  $\text{CH}_3\text{Se}(-) \cdot (\text{H}_2\text{O})_n$

| Соединение                 | $n$ | $E_{\text{clust}}$ , ккал/моль | $\Delta G_{\text{сольв}}^*$ [ $\text{CH}_3\text{Se}(-)$ ], ккал/моль |
|----------------------------|-----|--------------------------------|--|
| <b>CH<sub>3</sub>Se(-)</b> | 0   | —                              | -62.48   |
| <b>II</b>                  | 1   | -5.59                          | -64.09   |
| <b>III1</b>                | 2   | -12.28                         | -64.75   |
| <b>III2</b>                | 2   | -11.44                         | -62.28   |
| <b>III3</b>                | 3   | -17.99                         | -67.59   |
| <b>III2</b>                | 3   | -18.14                         | -66.23   |
| <b>III3</b>                | 3   | -17.49                         | -64.53   |
| <b>IV1</b>                 | 4   | -23.28                         | -67.00   |
| <b>IV2</b>                 | 4   | -24.07                         | -64.82   |
| <b>V1</b>                  | 5   | -29.36                         | -68.66   |
| <b>V2</b>                  | 5   | -29.46                         | -68.61   |
| <b>VI1</b>                 | 6   | -35.26                         | -65.67   |
| <b>VI2</b>                 | 6   | -34.73                         | -69.62   |
| <b>VI3</b>                 | 6   | -34.54                         | -71.41   |

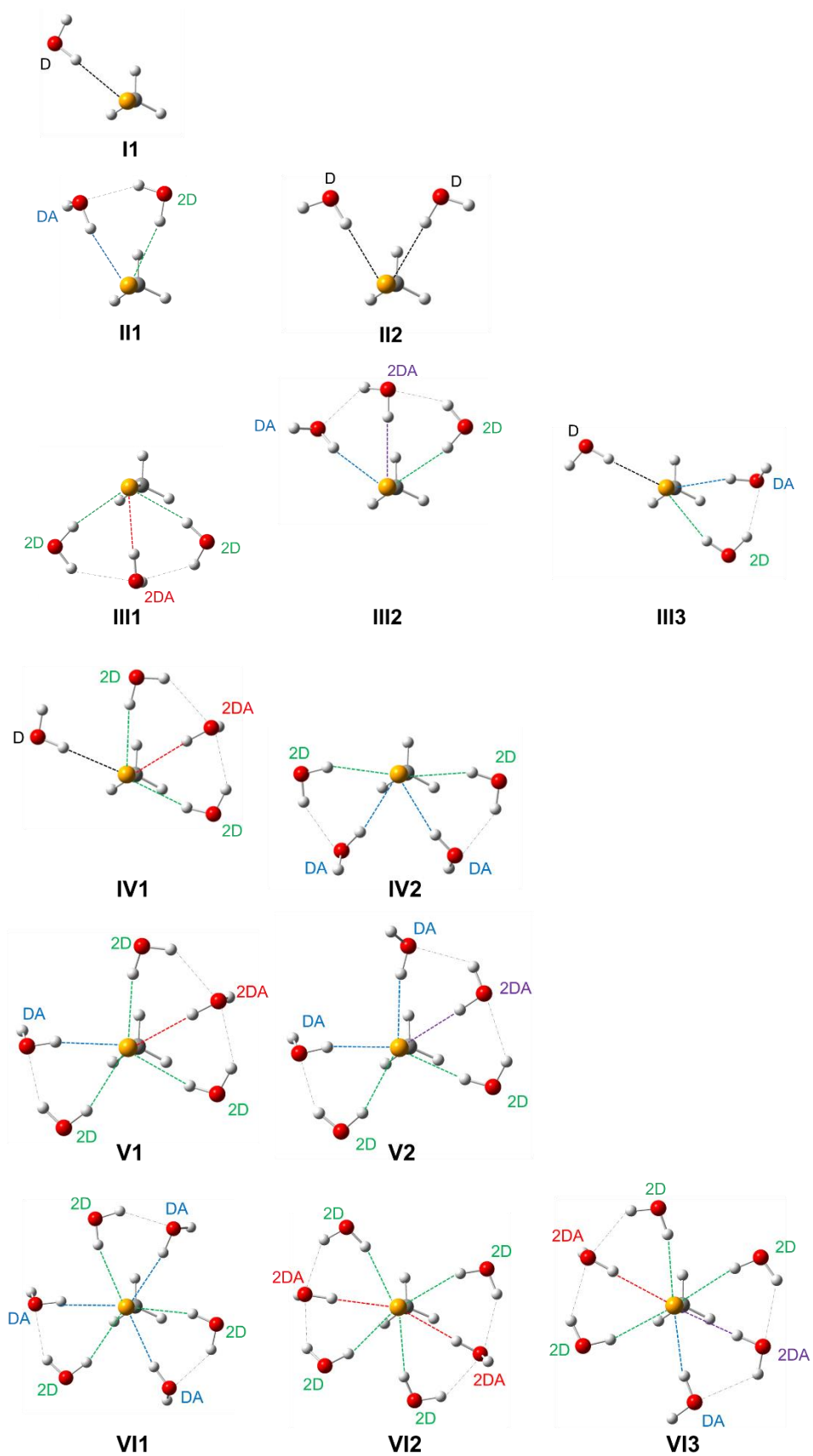
Как было отмечено ранее, молекулы воды за счёт возможности агрегации внутри первой координационной сферы аниона метилселенолята способны выступать донорами и акцепторами водородной связи по отношению друг к другу. Всего по форме ассоциации можно выделить 5 типов молекул воды, они изображены на рисунке 18. Молекула воды может участвовать в одной водородной связи – быть донором протона для атома селена, такую изолированную молекулу можно отнести к типу Д. Молекула воды может быть вовлечена в две водородные связи – с атомом селена и с одной соседней молекулой  $\text{H}_2\text{O}$ . Если молекула воды является донором в  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$  связи, то она принадлежит к типу **2Д** (двойной донор). В то же время, если атом

кислорода молекулы воды служит местом координации протона соседней молекулы, то есть является акцептором водородной связи  $O-H\cdots O$ , то такую молекулу можно отнести к типу **ДА** (донор протона для атома селена и акцептор протона воды). Наконец, молекула воды может быть вовлечена сразу в три водородные связи. Молекулу воды можно отнести к типу **2ДА**, если она является акцептором в одной водородной связи  $O-H\cdots O$  и акцептором в другой, а также донором в водородной связи  $O-H\cdots Se$ . В случае, когда молекула воды служит акцептором двух водородных связей  $O-H\cdots O$ , помимо образования водородной связи  $O-H\cdots Se$ , она принадлежит к типу **2АД**. На рисунке 18 отмечены типы молекул воды, представленные с структуре кластеров. На рисунке 19 показаны исследуемые в настоящей работе комплексы с указанием типа для каждой молекулы воды.



**Рисунок 18** – Классификация типов молекул воды в кластерах  $CH_3Se(-)\cdot(H_2O)_n$  по наличию  $O-H\cdots O$  и  $O-H\cdots Se$  водородного связывания.

Наличие водородных связей способно привести к существенным изменениям в распределении электронной плотности вовлечённых в неё молекул, поэтому геометрия, энергетические и спектральные свойства водородных связей  $O-H\cdots Se$  будут отличаться для разных типов молекул воды. Большинство водородных связей  $O-H\cdots Se$  близки к линейным, угол  $\angle OHSe$  находится в диапазоне  $160^\circ-180^\circ$ . Наибольшую степень линейности демонстрируют водородные связи молекулы воды типов **Д**, **2ДА** и **2АД**.

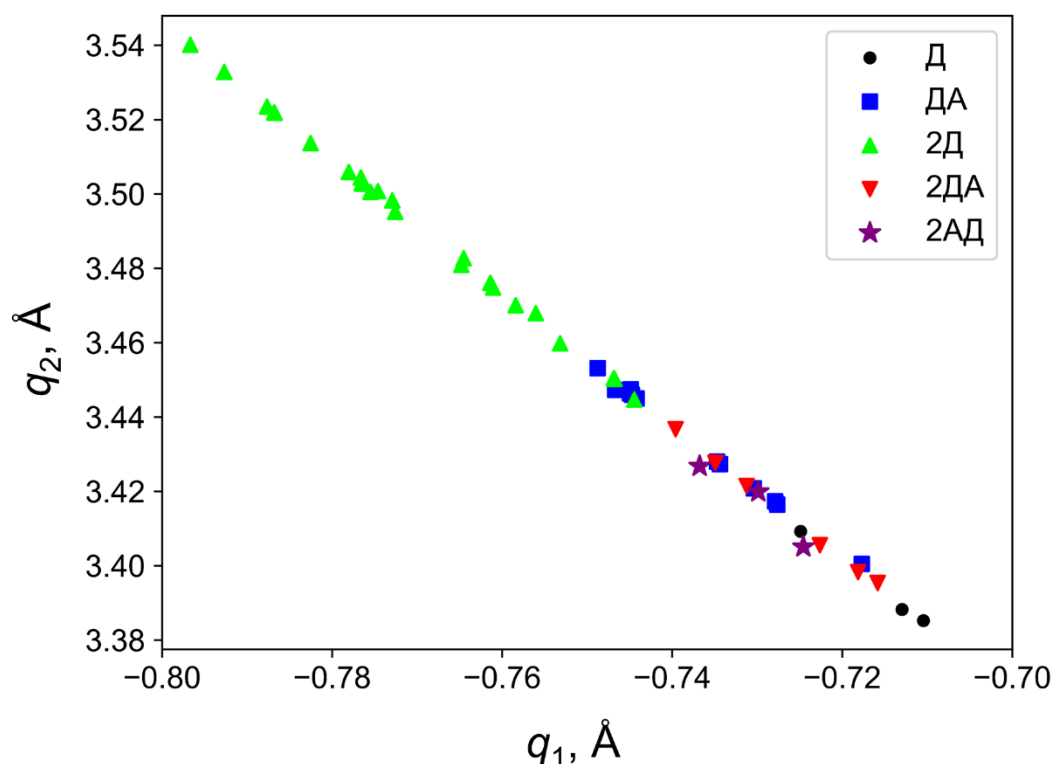


**Рисунок 19** – Оптимизированные геометрии (CCSD/aug-cc-pVDZ, CPCM H<sub>2</sub>O) кластеров CH<sub>3</sub>Se(-)·(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> (*n* = 1–6) с указанием типов молекул воды.

Для описания геометрических свойств водородных связей достаточно часто используют координаты  $q_1$  и  $q_2$ , которые для исследуемых в настоящей работе связей  $O-H\cdots Se$  могут быть определены следующим образом:

$$q_1 = \frac{r_{OH} - r_{H\cdots Se}}{2}; \quad q_2 = r_{OH} + r_{H\cdots Se}$$

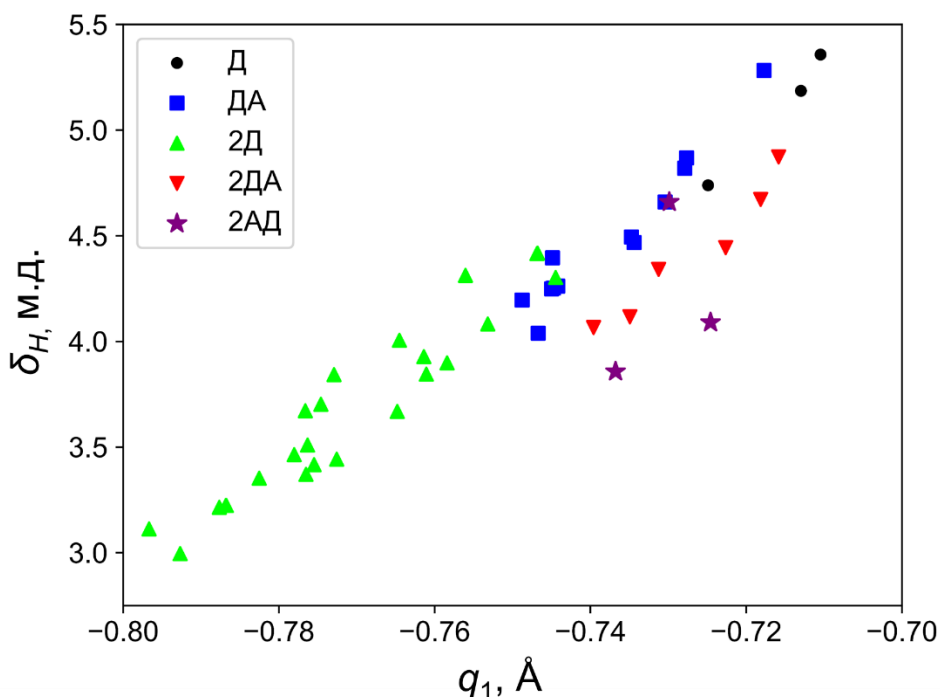
где  $r_{OH}$  – длина связи  $OH$ , Å;  $r_{H\cdots Se}$  – величина межатомного расстояния  $Se-H$ , Å. Таким образом, параметр  $q_1$  служит мерой смещения протона относительно центра в линейной водородной связи, в то время как параметр  $q_2$  указывает на длину водородного мостика. На рисунке 20 представлена зависимость  $q_2(q_1)$  для водородных связей воды с атомом селена в составе аниона метилселенолята.





исследуемые водородные связи могут быть отнесены к слабым [123]. Для каждого типа водородных связей параметр  $q_1$  уменьшается с ростом  $n$ , в то время как координата  $q_2$  увеличивается. Это указывает на антикооперативность водородных связей  $O-H\cdots Se$  в составе кластеров  $CH_3Se(-)\cdot(H_2O)_n$  – энергия каждой водородной связи уменьшается при образовании новой водородной связи. На основании анализа геометрических параметров (угла  $\angle OHSe$  и параметров  $q_1$  и  $q_2$ ) связей  $O-H\cdots Se$ , можно утверждать, что прочность водородных связей уменьшается в ряду:  $D > 2AD > DA > 2DA > 2D$ .

Для исследуемых соединений были также рассчитаны спектральные характеристики, которые могут служить дескрипторами энергий водородных связей. Так, на рисунке 21 показана зависимость рассчитанного значения химического сдвига протона от координаты  $q_1$ . Для водородных связей с одинаковыми акцепторами и донорами протона более высокое значение химического сдвига мостикового протона наблюдается для комплексов с большими значениями энергии прочности водородной связи. Химический сдвиг протона для изолированной молекулы воды на используемом уровне теории составляет  $\delta_H = 1.1$  м.д.



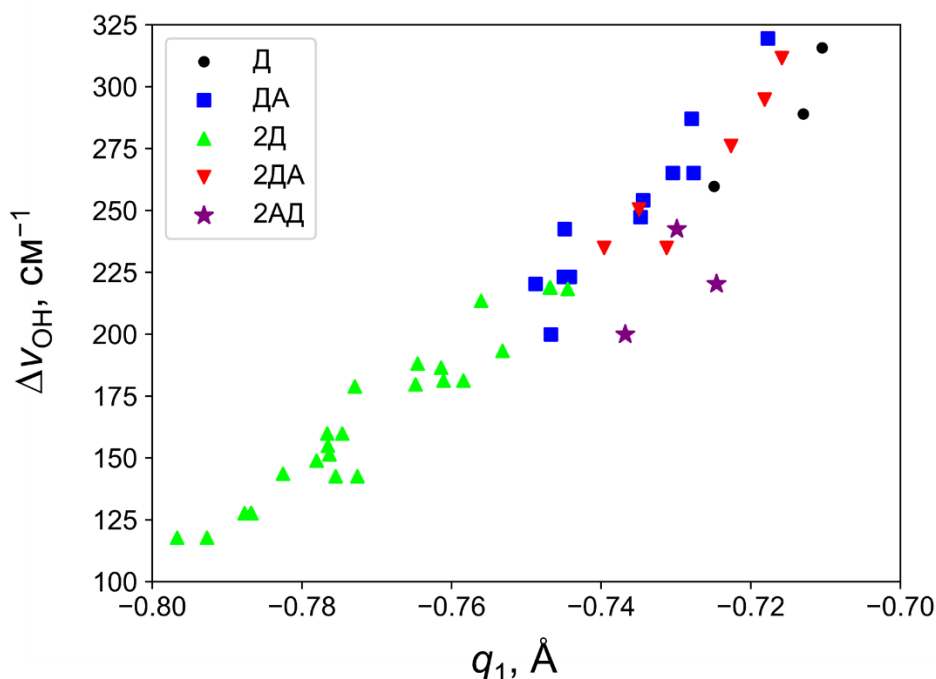
**Рисунок 21** – Зависимость рассчитанного химического сдвига протона  $\delta_H$  от параметра  $q_1$  для водородных связей  $O-H\cdots Se$  в кластерах  $CH_3Se(-)\cdot(H_2O)_n$ .

Графическая зависимость  $\delta_H(q_1)$  напоминает линейную с большим разбросом точек – существует корреляция между химическим сдвигом мостикового протона и параметром  $q_1$ . Наименьшие значения  $\delta_H$  (около 3.0 м.д.) наблюдаются для молекул воды типа **2Д** в составе **6Ш**, наибольшее экранирование в свою очередь было обнаружено для комплекса **II** с единственным типом молекулы воды – **Д**.

Также были рассчитаны сдвиги полосы валентного колебания группы ОН  $\Delta\nu_{\text{ОН}}$ , согласно следующей формуле:

$$\Delta\nu_{\text{ОН}} = \nu_{\text{ОН, своб}} - \nu_{\text{ОН, связ}}$$

где  $\nu_{\text{ОН, своб}}$  – частота валентного колебания группы ОН для свободной/некоординированной молекулы воды,  $\text{см}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{ОН, связ}}$  – частота валентного колебания группы ОН в составе водородной связи  $\text{O-H}\cdots\text{Se}$ ,  $\text{см}^{-1}$ . Более прочные водородные связи способны в бóльшей степени понизить значение частоты валентного колебания относительно некоординированной молекулы. Соответствующие значения  $\Delta\nu_{\text{ОН}}$  для исследуемых кластеров представлены на рисунке 22.



**Рисунок 22** – Зависимость сдвига полосы валентного колебания группы ОН молекулы воды (относительно некоординированной молекулы воды) от параметра  $q_1$  для водородных связей  $\text{O-H}\cdots\text{Se}$  в кластерах  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$  ( $n = 1-6$ ).

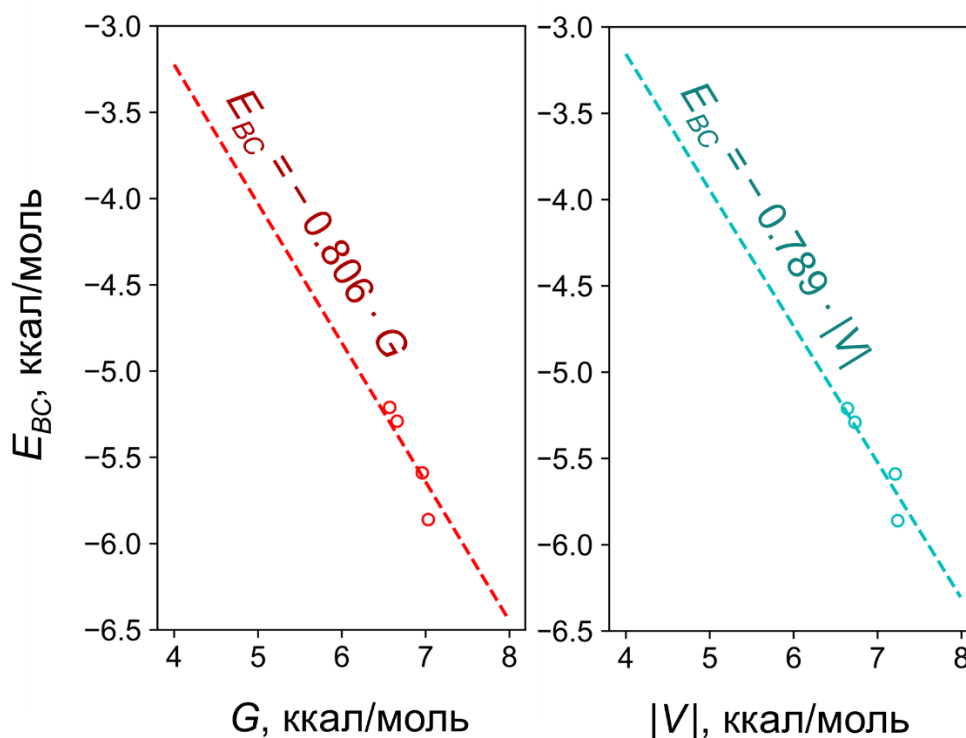
Как и в случае химического сдвига, графическая зависимость в значительной степени линейна. Изменение частоты валентных колебаний различно для всех пяти типов молекул воды: значение  $\Delta\nu_{\text{OH}}$  для типа **2Д** находится в интервале от 100 до 230  $\text{см}^{-1}$ , для типа **ДА** изменение частоты находится в диапазоне 200–330  $\text{см}^{-1}$ , для **2ДА** – 200–250  $\text{см}^{-1}$ , для **2АД** – 230–330  $\text{см}^{-1}$ , для **Д** – 250–330  $\text{см}^{-1}$ . Среди всех типов молекул воды, наименьшие значения  $\Delta\nu_{\text{OH}}$  наблюдались для комплексов с наибольшим количеством молекул воды  $n = 5$ ,  $n = 6$ . Поскольку величина  $\Delta\nu_{\text{OH}}$  коррелирует с энергией водородной связи, этот указывает на антикооперативность водородных связей  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Se}$ .

На основании анализа рассчитанных спектральных характеристик, типы молекул воды можно расположить в порядке уменьшения прочности образуемой ими водородной связи:  $\text{Д} > \text{2АД} > \text{2ДА} > \text{ДА} > \text{2Д}$ . От вышеприведённого ряда на основе геометрических характеристик, данный ряд отличается положением типов **ДА** и **2ДА**. Как можно отметить, водородные связи, образованные молекулами воды этих типов, демонстрируют схожие значения геометрических и спектральных характеристик, а следовательно, достаточно близки по энергиям. Кроме того, для обоих рядов справедливы следующие закономерности: наиболее прочные водородные связи демонстрируют изолированные молекулы воды, тип **Д**, а наименее прочные – молекулы воды, дважды являющиеся донорами водородной связи по отношению к атому селена и к атому кислорода соседней молекулы воды, тип **2Д**.

Для того, чтобы проанализировать энергии каждой отдельной водородной связи  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Se}$  недостаточно рассчитать энергии кластеризации и свободную энергию сольватации – поскольку они также учитывают изменения энергии, связанные с образованием водородных связей  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ . Поэтому в настоящей работе была проведена оценка энергий водородных связей с помощью параметров QТАИМ в критической точке типа (3; -1) на линии водородной связи  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Se}$ . Полный набор параметров для исследуемых комплексов представлен в приложении Б.

Для расчёта коэффициентов, которые связывают энергию водородной связи  $E_{\text{ВС}}$  и локальные плотности кинетической ( $G$ ) и потенциальной электронной энергии ( $V$ ) в точке, были выбраны только те комплексы, в которых присутствуют молекулы воды типа **Д**, удаление которых не приведёт к разрыву водородных связей  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ . Такими

комплексами являются кластеры **II**, **II2**, **III3** и **IV1**. При удалении изолированной молекулы воды получаются структуры, которые идентичны аниону  $\text{CH}_3\text{Se}(-)$  и комплексам **II**, **III1** и **III1** соответственно. Зависимость энергии водородной связи от параметров  $G$  и  $|V|$  для четырёх данных комплексов представлена на рисунке 23. Для аппроксимации зависимостей  $E_{\text{BC}}(G)$  и  $E_{\text{BC}}(|V|)$  функциями вида  $E_{\text{BC}} = a \cdot G$  и  $E_{\text{BC}} = b \cdot |V|$ , был использован метод наименьших квадратов, полученные уравнения также представлена на рисунке 23. Коэффициент  $R^2$  для указанных аппроксимаций составил более 0.99.

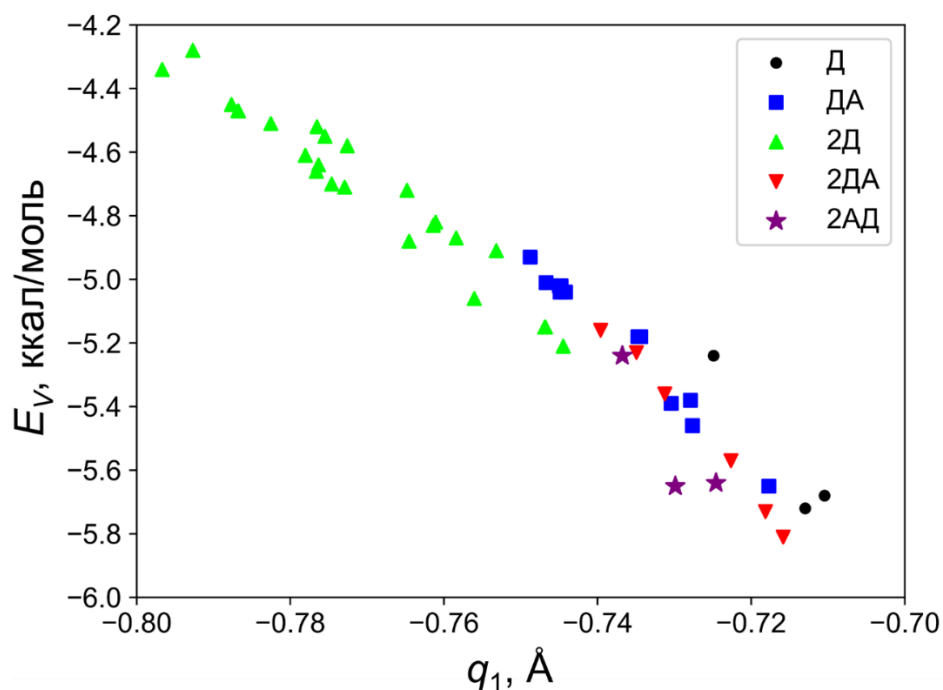
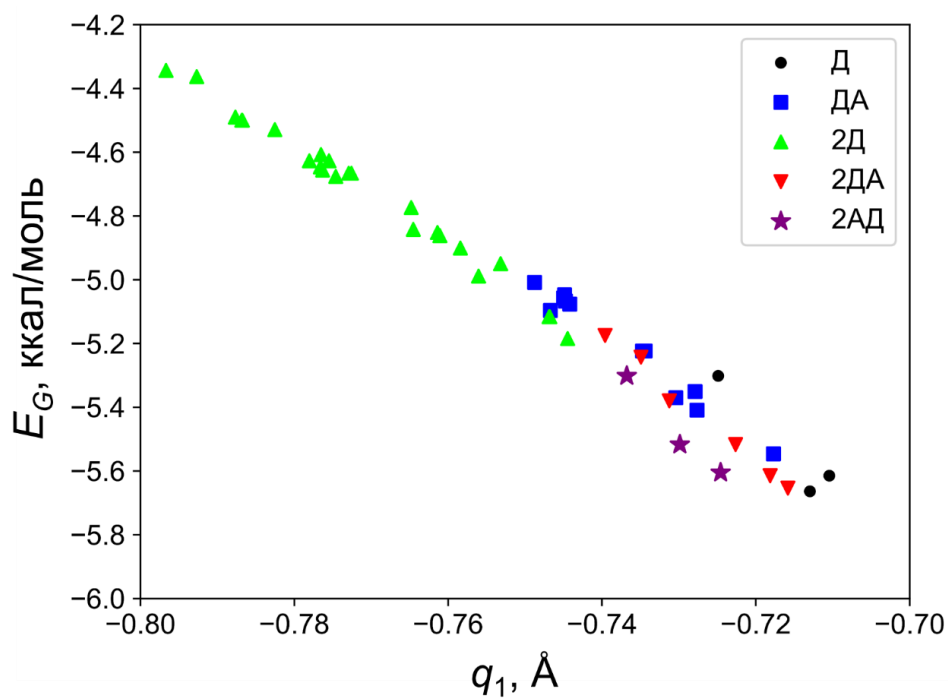


**Рисунок 23** – Зависимости энергий водородной связи  $E_{\text{BC}}$  в кластерах **II**, **II2**, **III3** и **IV1** от локальной плотности кинетической энергии электронов ( $G$ ) и модуля локальной плотности потенциальной энергии электронов ( $|V|$ ) в критической точке электронной плотности типа (3; -1).

В результате были предложены зависимости для оценки энергий водородных связей  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Se}$ :

$$E_G = -0.806 \cdot G$$

$$E_V = -0.789 \cdot |V|$$

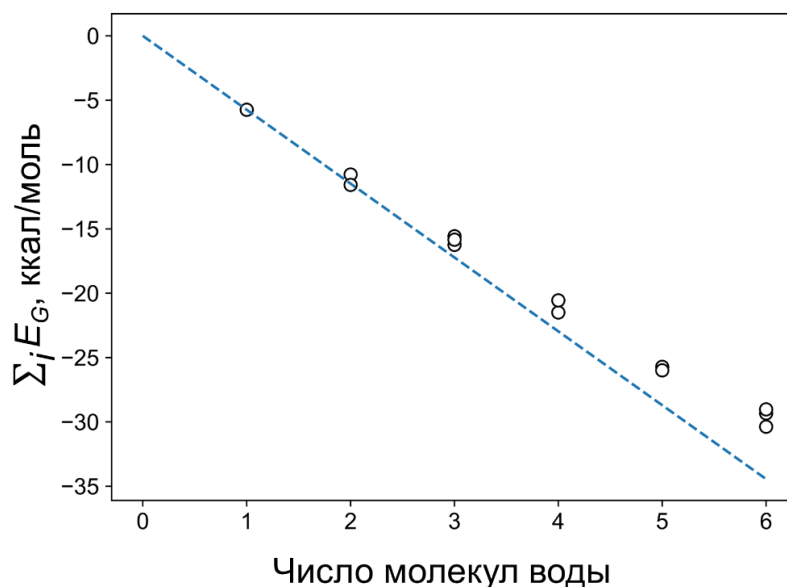


**Рисунок 24** – Рассчитанные значения энергий водородных связей  $E_G$  (сверху) и  $E_V$  (снизу)  $O-H \cdots Se$  в составе кластеров  $CH_3Se(-) \cdot (H_2O)_n$  ( $n = 1-6$ ), рассчитанные на основе значений локальной плотности кинетической энергии электронов ( $G$ ) и модуля локальной плотности потенциальной энергии электронов ( $G$ ) в критической точке электронной плотности типа  $(3, -1)$ , в зависимости от параметра  $q_1 = (r_{OH} - r_{H \cdots Se})$ .

На основе полученных коэффициентов были рассчитаны энергии водородных связей для всех исследуемых кластеров – их зависимости от параметра  $q_1$  изображены на

рисунке 24. Диапазон полученных значений для  $E_G$  и  $E_V$  практически не отличается, в то же время для зависимости  $E_{BC}(|V|)$  наблюдается бóльший разброс данных больше по сравнению с зависимостью  $E_{BC}(G)$ . Оцененные энергии водородных связей находятся в интервале от  $-5.8$  ккал/моль (молекула воды типа Д в составе комплекса **II**) до  $-4.3$  ккал/моль (молекула воды типа **2Д** в составе комплекса **VI3**). При добавлении одной молекулы воды средняя энергия водородной связи других молекул уменьшается на  $0.2$ – $0.5$  ккал/моль, что также указывает на антикооперативность водородных связей  $O-H\cdots Se$ . Полученный ряд уменьшения прочности водородной связи в зависимости от типа молекулы воды идентичен тому, который был получен при рассмотрении спектральных характеристик водородных связей  $O-H\cdots Se$ .

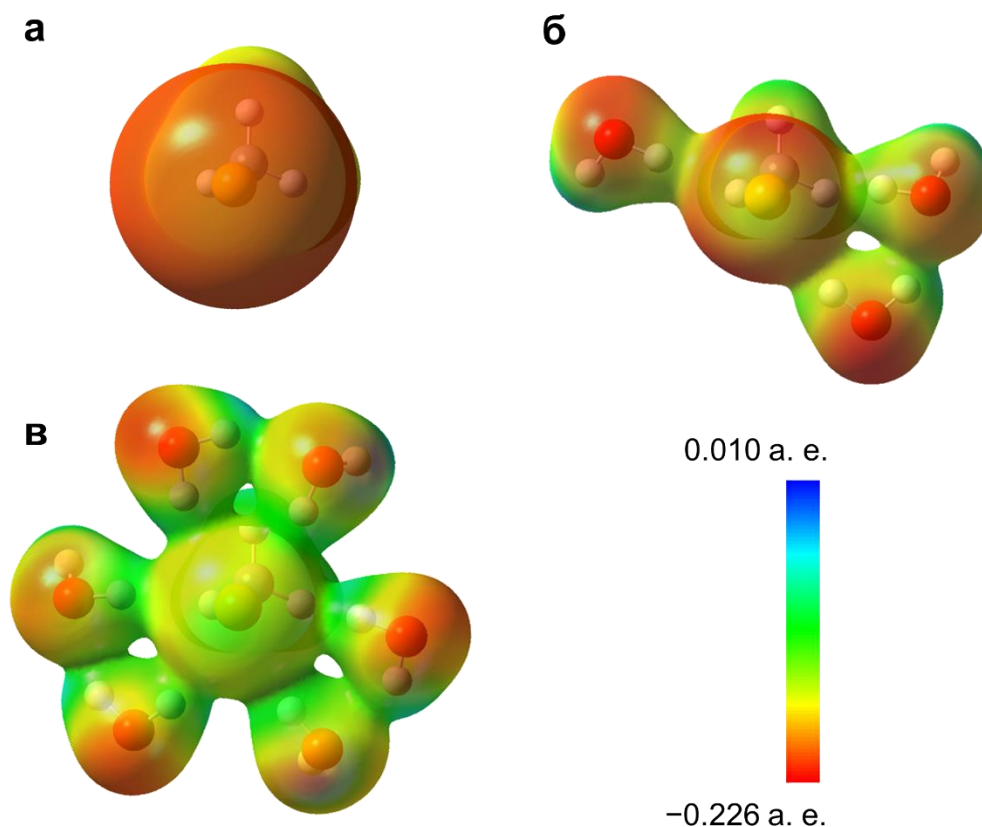
Для того, чтобы визуализировать проявление антикооперативности водородных связей  $O-H\cdots Se$ , энергии  $E_G$  для всех водородных связей кластеров были просуммированы. Полученные значения  $\sum_i E_G$  в зависимости от числа молекул воды представлены на рисунке 25. На рисунке также представлена прямая, проходящая через начало координат и точку со значением для комплекса **II**. Подобная экстраполяция соответствовала бы случаю, в котором энергии образующихся водородных связей  $O-H\cdots Se$  одинаковы и равны  $E_G$  (Д, **II**).



**Рисунок 25** – Зависимость суммы энергий водородных связей  $O-H\cdots Se$  от числа молекул воды. Пунктирная линия получена из экстраполяции, выходящей из начала координат с пересечением точки  $n = 1$ .

Поскольку полученные нами значения  $\sum_i E_G$  отклоняются в сторону меньших абсолютных значений, образующиеся связи имеют меньшие энергии по сравнению с  $E_G$  (Д, **II**), что доказывает их антикооперативность.

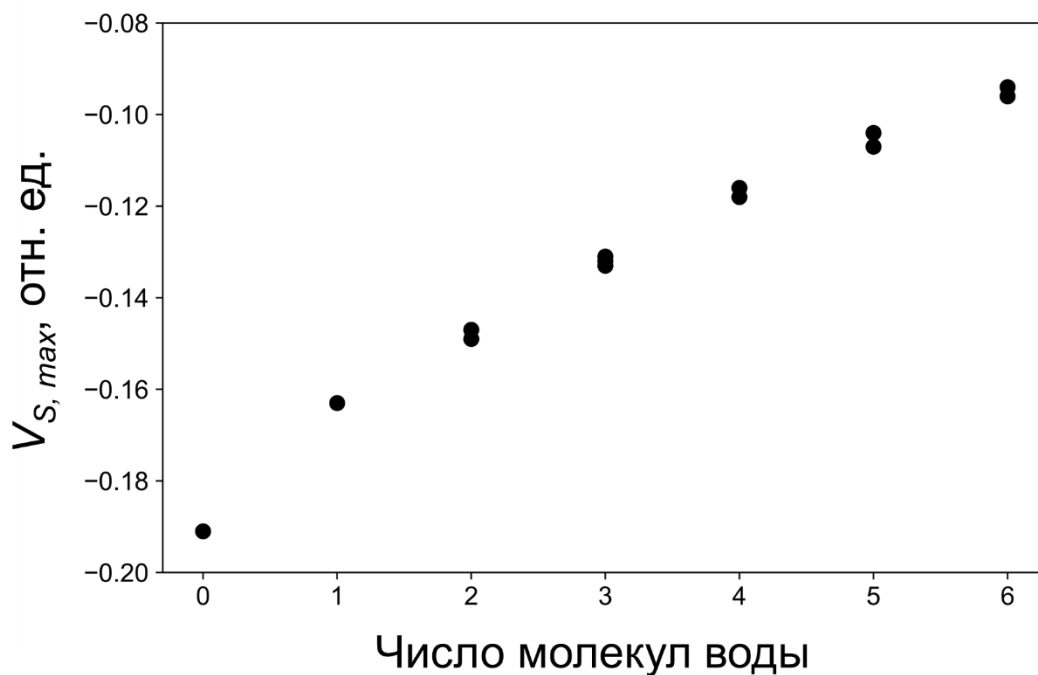
Несмотря на то, что водородные связи O–H...Se являются слабыми (со значениями энергий порядка 4.5–6.0 ккал/моль), они способны существенно повлиять на внешнюю электронную оболочку атома селена. На рисунке 26 показаны изоповерхности электронной плотности для комплексов **II**, **III** и **VI**, раскрашенные электростатическим потенциалом. Данные комплексы представляют собой последовательные этапы гидратации: изолированный анион, частично гидратированный анион с наполовину заполненной первой координационной сферой и полностью гидратированный анион.



**Рисунок 26** – Изоповерхности электронной плотности (0.01 а. е.) для кластеров **II** (а), **III** (б) и **VI** (в), раскрашенные в соответствии со значениями электростатического потенциала.

Как можно видеть, наличие молекул воды в первой координационной сфере атома селена приводит к значительному сжатию его внешней электронной оболочки.

Также наблюдается частичная делокализация отрицательного заряда, расположенного в тороидальной области вокруг атома селена. Кроме того, в процессе гидратации происходит ощутимое увеличение глубины сигма-дырки на продолжении связи C–Se: цвет в этой области из оранжевого для  $\text{CH}_3\text{Se}(-)$  постепенно переходит в зелёный для кластера **VI**. Изменение значения максимума ESP  $V_{S,max}$  в области сигма-дырки в зависимости от числа молекул воды представлено на рисунке 27.

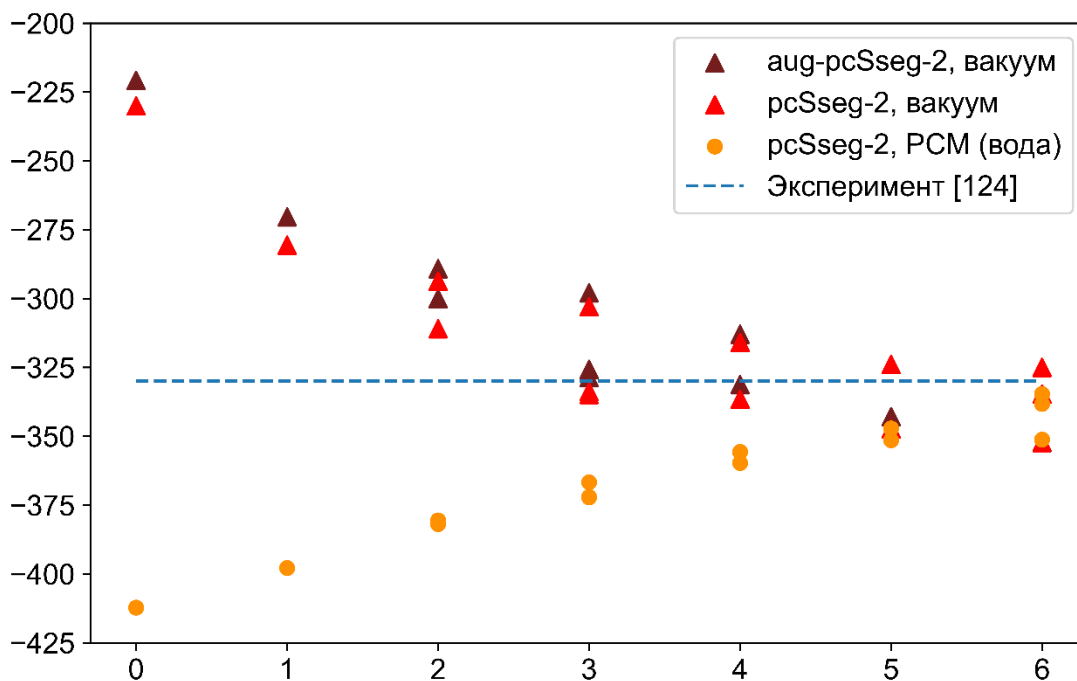


**Рисунок 27** – Зависимость максимального значения ESP  $V_{S,max}$  на изоповерхности электронной плотности (0.01 а. е.) от числа молекул воды для кластеров  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$ .

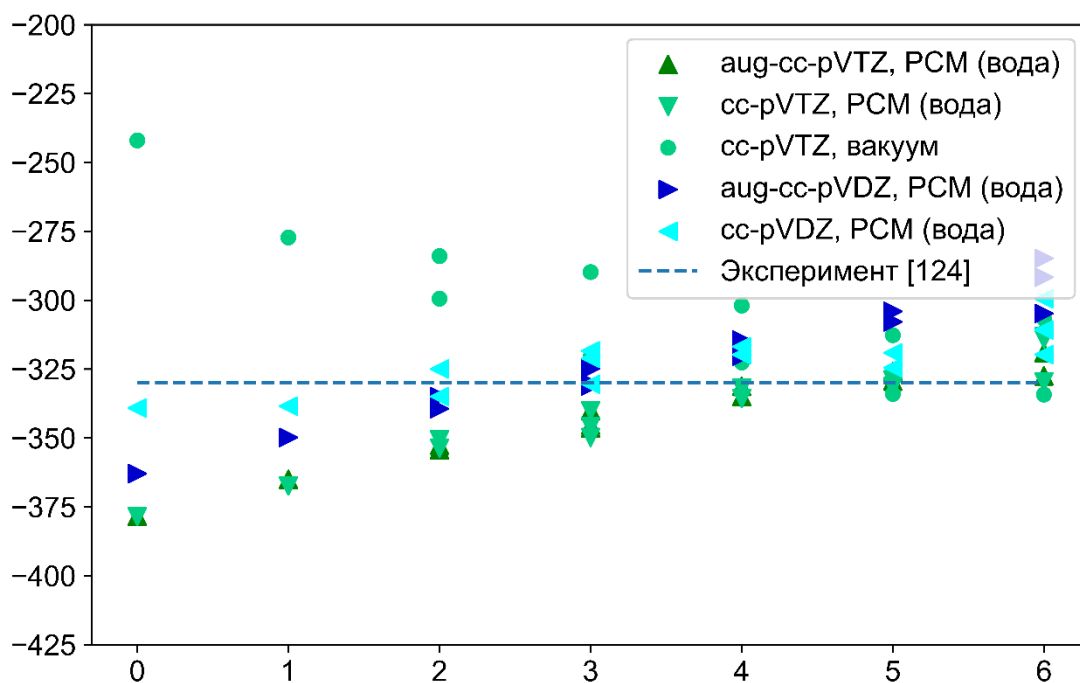
Подобные существенные изменения в электронной оболочке также проявляются для ряда других свойств системы – в частности, для химического сдвига ядра селена-77  $\delta_{Se}$ . На рисунке 28 представлены значения химического сдвига в зависимости от числа молекул воды, рассчитанные с помощью базисных наборов Йенсена (pcSseg-2, aug-pcSseg-2), которые были специально оптимизированы для расчёта химических сдвигов. На рисунке 29 представлены значения  $\delta_{Se}$ , рассчитанные с использованием корреляционно-согласованных базисных наборов Даннинга (cc-pVDZ, cc-pVTZ, aug-cc-pVDZ, aug-cc-pVTZ). На графиках также показаны экспериментальные значения химического сдвига ядра селена-77 для аниона  $\text{CH}_3\text{Se}(-)$  из работы [124]. В обоих



случаях также исследовалось влияние неявного учёта растворителя с использованием модели СРСМ на рассчитываемые параметры.



**Рисунок 28** – Рассчитанные значения  $\delta_{se}$  для кластеров  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$  с применением базисных наборов pcSseg-2 и aug-pcSseg-2.



**Рисунок 29** – Рассчитанные значения  $\delta_{se}$  для кластеров  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$  с применением корреляционно-согласованных базисных наборов cc-pDZ, cc-pVTZ, aug-cc-pVDZ и aug-cc-pVTZ.

Значения, полученные для изолированного аниона ( $n = 0$ ) с различными базисными наборами в вакууме и в среде поляризованного диэлектрика, отличаются друг от друга на ~200 м.д, при этом значения, полученные при расчёте в вакууме, находятся в диапазоне от 221 до 242 м.д., при расчёте с использованием модели СРСМ – в интервале 339–378 м.д. Последовательное добавление молекул воды приводит к повышению значений  $\delta_{Se}$  для расчётов в вакууме и к понижению химического сдвига для расчётов с неявной моделью растворителя. При усреднении значений  $\delta_{Se}$  для различных конформеров в случае полной ( $n = 6$ ) и почти полной гидратации ( $n = 4, 5$ ) наблюдается достаточно точное согласование с экспериментальными данными, особенно принимая во внимание диапазон значений химического сдвига селена-77 – около 2400 миллионных долей. Опираясь на предоставленные данные, можно заключить, что для случаев сольватированного селеносодержащего фрагмента  $n = 4-6$  (полная или практически полная гидратация), используемый базис играет меньшую роль по сравнению с насыщением первой координационной сферы – при данных  $n$  наблюдаются достаточно близкие значения для корреляционно-согласованных базисов (например, cc-pVDZ) и для базисов, которые были специально разработаны для расчёта ЯМР параметров (например, pcSseg-2). Порядок расщепления играет также меньшую роль по сравнению с эффектом сольватации – наблюдаются схожие значения для базисов aug-cc-pVDZ и aug-cc-pVTZ.

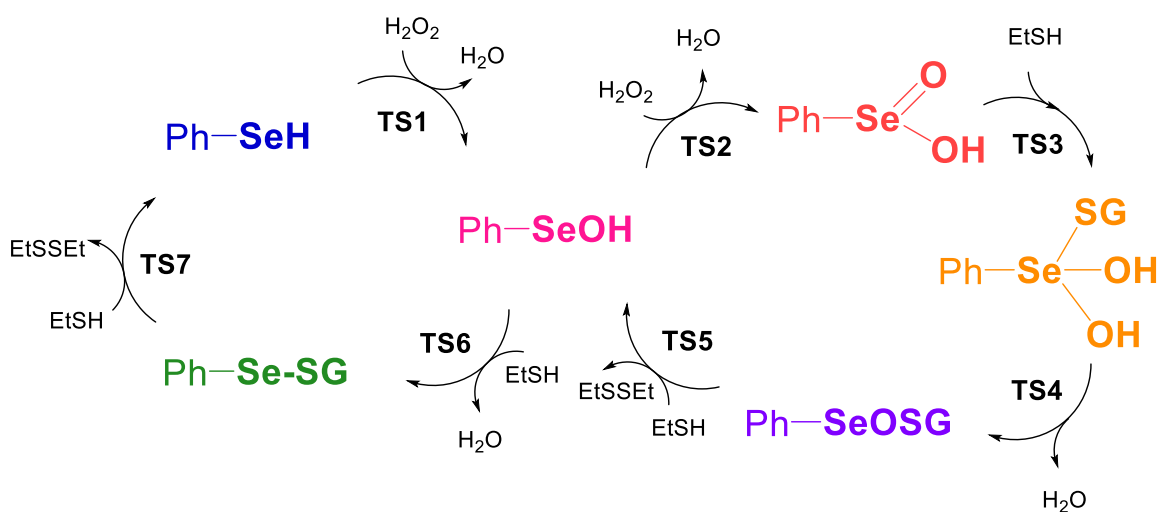
Приведенные в этой главе результаты были опубликованы в работе [125].

### **3.3 Моделирование каталитического цикла глутатионпероксидазы для модельных соединений вида $C_6H_5R$**

Результаты подразделов 3.1 и 3.2 помогли изучить особенности электронной оболочки атома селена, понять, как следует моделировать реакции с селеносодержащим фрагментом, в настоящем разделе описаны результаты этого моделирования. В этих целях были использованы модельные системы, химическая структура которых напоминает структуру селеносодержащих антиоксидантных препаратов. Так, были использованы соединения типа  $C_6H_5R$ , где  $R = -SeH, -SeOH, -Se(O)OH, -Se(OH)_2SEt, -Se(O)SEt, -SeSEt$ . В качестве модели глутатиона был использован тиол этилмеркаптан EtSH. Каталитический цикл в терминах

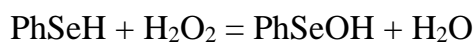
используемых модельных соединений представлен на рисунке 30. На рисунке также отмечены сокращения (**TS $n$** ,  $n=1-7$ ) для описания переходных состояний семи реакций каталитического цикла. Нумерация реакций и переходных состояний построена таким образом, что первой стадией является окисление формы **PhSeH**, а второй – повторное окисление окисления формы **PhSeOH**. В таком случае можно непрерывно наблюдать за процессами окисления и регенерации активного центра.

Результаты, описанные в подразделах 3.1 и 3.2, демонстрируют необходимость насыщения электронной оболочки атома селена для квантово-химического моделирования – при корректной насыщении первой координационной сферы расчётные величины становятся ближе к экспериментальным. Поэтому при моделировании реакций были использованы комплексы, в которых селеносодержащий фрагмент был связан с молекулой пероксида и моделью глутатиона посредством невалентных взаимодействий с молекулами воды – водородных и халькогенных связей. Как было показано в работах [71,126,127], использование подобных комплексов существенно уменьшают энергетические барьеры.



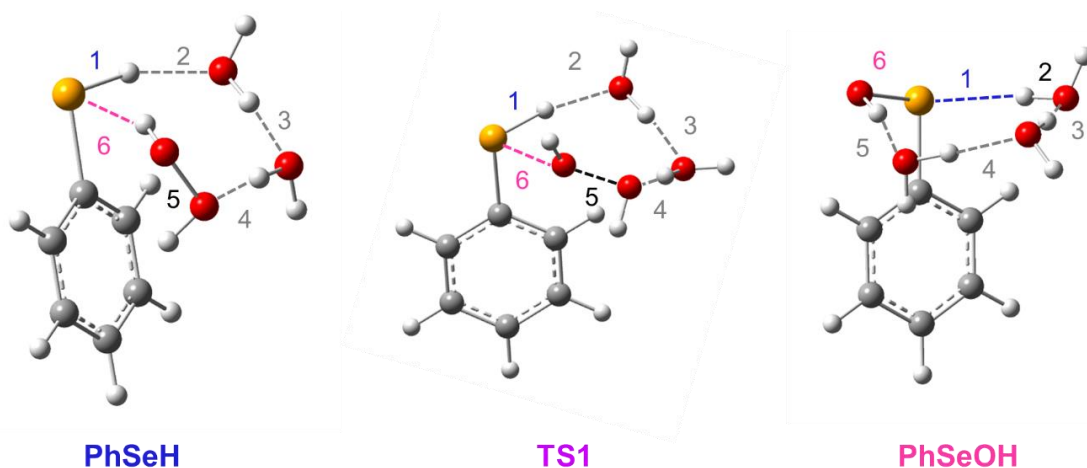
**Рисунок 30** – Каталитический цикл глутатионпероксидазы с использованием модельных систем типа  $C_6H_5R$ , где  $R = -SeH, -SeOH, -Se(O)OH, -Se(OH)_2SEt, -Se(O)SEt, -SeSEt$ .

На рисунке 31 представлены комплексы с невалентными взаимодействиями для реакции окисления селеносодержащего фрагмента R–SeH молекулой перекиси водорода:



В оптимизированных структурах комплексов наблюдаются водородные связи Se–H···O, Se···H–O и O–H···O, наличие которых было подтверждено анализом параметров QTAIM в критической точке типа (3, –1), связевой путь которой соединяет атомы акцептора и донора протона. В таблице 5 представлены значения длин связей/невалентных контактов, а также величины электронной плотности и её лапласиана в критической точке. Для качественной меры оценки энергий ковалентных и водородных связей также представлены значения плотностей кинетической и потенциальной энергий электронов в критической точке.

В ходе окисления селеносодержащего фрагмента R–SeH молекулой перекиси водорода наблюдается процесс переноса протона, который во много осуществляется благодаря наличию водородных связей. Как можно заметить из структуры переходного состояния и значений длин связи таблицы 5, при приближении протона группы Se–H к атому кислорода вызывает небольшое растяжение длин связей O–H молекул воды.



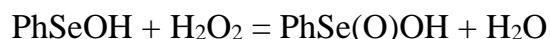
**Рисунок 31** – Оптимизированные структуры комплексов реагента, переходного состояния и продукта реакции первого этапа цикла: **PhSeH·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O**, **TS1**, **PhSeOH·3H<sub>2</sub>O** (B3LYP/def2-TZVP). Пунктирные линии серого цвета соответствуют невалентным контактам, пунктирные линии чёрного цвета показывают разрыв ковалентных связей, синяя линия соответствует разрушающейся связи Se–H, розовая – водородной связи Se···H–O/образующейся Se–O.

Значения электронной плотности и плотностей кинетической и потенциальной энергии в критических точках иллюстрируют относительно слабое разрежение электронной плотности при увеличении расстояния связи Se–H и ощутимое (более, чем в два раза) уменьшение энергии связи. Аналогичная ситуация наблюдается для процесса разрыва связи O–O. В то же время, заметно увеличиваются значения электронной плотности в критических точках, которые соответствуют водородным связям O–H···O.

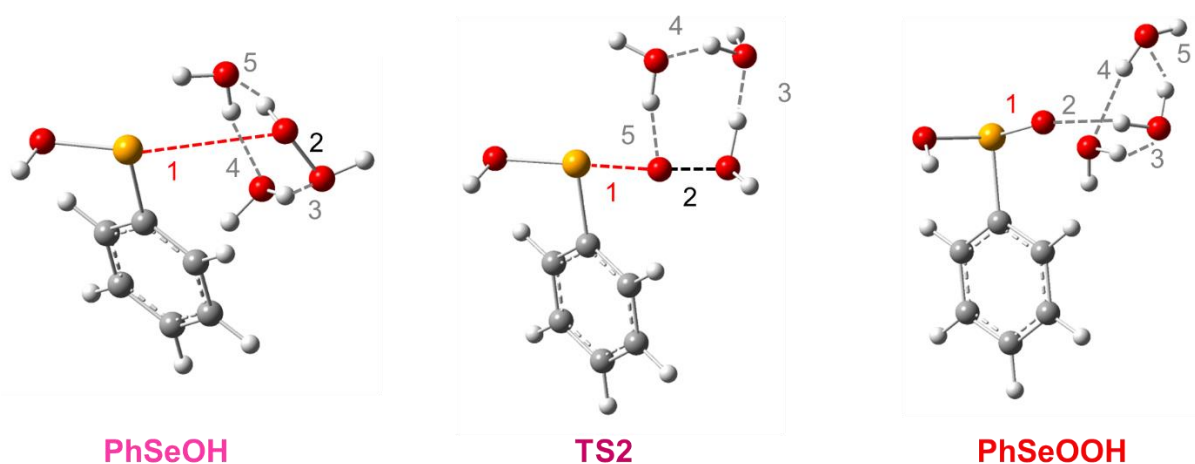
**Таблица 5** – Значения межатомных расстояний  $r$  и параметров в критической точке типа  $(3, -1)$ : электронной плотности ( $\rho$ ), её лапласиана ( $\nabla^2\rho$ ), плотности локальной кинетической ( $G$ ) и потенциальной ( $V$ ) электронной энергии для связей и невалентных контактов комплексов реагента, переходного состояния и продукта реакции окисления **PhSeH** → **PhSeOH**

| <b>PhSeH·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O</b> |                  |              |               |                                      |  |  |  |
|---|------------------|--------------|---------------|--------------------------------------|--|--|--|
| № связи   | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1   | Se–H             | КС           | 1.48          | 0.1753                               | –0.3541                                      | 34.4   | –124.4   |
| 2   | O···H            | ВС           | 2.05          | 0.0189                               | 0.0940                                       | 13.4   | –12.0  |
| 3   | O···H            | ВС           | 1.80          | 0.0246                               | 0.1690                                       | 24.7   | –23.0  |
| 4   | O···H            | ВС           | 1.86          | 0.0210                               | 0.1430                                       | 20.2   | –17.9  |
| 5   | O–O              | КС           | 1.44          | 0.3168                               | –0.8767                                      | 74.2   | –285.9   |
| 6   | Se···H           | ВС           | 3.45          | 0.0121                               | 0.0568                                       | 7.6  | –6.4   |
| <b>TS1</b>  |                  |              |               |                                      |  |  |  |
| № связи   | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1   | Se–H             | КС           | 1.50          | 0.1739                               | –0.3736                                      | 12.2   | –115.6   |
| 2   | O···H            | ВС           | 1.86          | 0.0259                               | 0.1451                                       | 9.3  | –20.5  |
| 3   | O···H            | ВС           | 1.72          | 0.0275                               | 0.1993                                       | 12.7   | –27.9  |
| 4   | O···H            | ВС           | 1.66          | 0.0307                               | 0.2368                                       | 15.3   | –34.1  |
| 5   | O–O              | КС*          | 1.87          | 0.0968                               | 0.2131                                       | 16.8   | –44.9  |
| 6   | Se–O             | КС*          | 2.25          | 0.0499                               | 0.2924                                       | 21.1   | –52.4  |
| <b>PhSeOH·3H<sub>2</sub>O</b>                           |                  |              |               |                                      |  |  |  |
| № связи   | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1   | Se···H           | ВС           | 1.50          | 0.0122                               | 0.0688                                       | 3.9  | –7.3   |
| 2   | O–H              | КС           | 1.86          | 0.3388                               | –2.3545                                      | 12.2   | –426.4   |
| 3   | O···H            | ВС           | 1.72          | 0.0256                               | 0.1772                                       | 11.2   | –24.5  |
| 4   | O···H            | ВС           | 1.66          | 0.0267                               | 0.1904                                       | 12.1   | –26.5  |
| 5   | O···H            | ВС           | 1.87          | 0.0287                               | 0.2062                                       | 13.2   | –29.2  |
| 6   | Se–O             | КС           | 2.25          | 0.1635                               | 0.1174                                       | 37.0   | –153.9   |

Второй стадией, как было отмечено выше, является дальнейшее окисление фрагмента PhSeOH:



На рисунке 32 представлены структуры соответствующих комплексов. Согласно данным, полученным при топологическом анализе электронной плотности, в комплексе  $\text{PhSeOH}\cdot\text{H}_2\text{O}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  присутствует относительно слабая (порядка 3 ккал/моль) халькогенная связь. Эта связь промотирует нуклеофильную атаку атома селена, в результате чего происходит образование дважды окисленной формы PhSe(O)OH. В таблице 6 представлены значения длин связей, а также параметров QТАИМ для второго этапа каталитического цикла. По представленным данным можно проследить за процессом образования двойной ковалентной связи Se=O из халькогенного контакта – он сопровождается увеличением электронной плотности и энергии связи. Кроме того, как и в случае первого этапа наблюдается процесс перехода протона внутри кластера  $\text{H}_2\text{O}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , приводящий к разрыву связи O–O и образованию молекулы воды.



**Рисунок 32** – Оптимизированные структуры комплексов реагента, переходного состояния и продукта реакции второго этапа цикла:  $\text{PhSeOH}\cdot\text{H}_2\text{O}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , TS2,  $\text{PhSe(O)OH}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (B3LYP/def2-TZVP). Пунктирные линии серого цвета соответствуют невалентным контактам, пунктирные линии чёрного цвета показывают разрыв ковалентной связи, красная линия соответствует халькогенной связи Se...O/образующейся связи Se=O.

**Таблица 6** – Значения межатомных расстояний  $r$  и параметров в критической точке типа  $(3, -1)$ : электронной плотности ( $\rho$ ), её лапласиана ( $\nabla^2\rho$ ), плотности локальной кинетической ( $G$ ) и потенциальной ( $V$ ) электронной энергии для связей и невалентных контактов для комплексов реагента, переходного состояния и продукта реакции окисления **PhSeOH**  $\rightarrow$  **PhSe(O)OH**

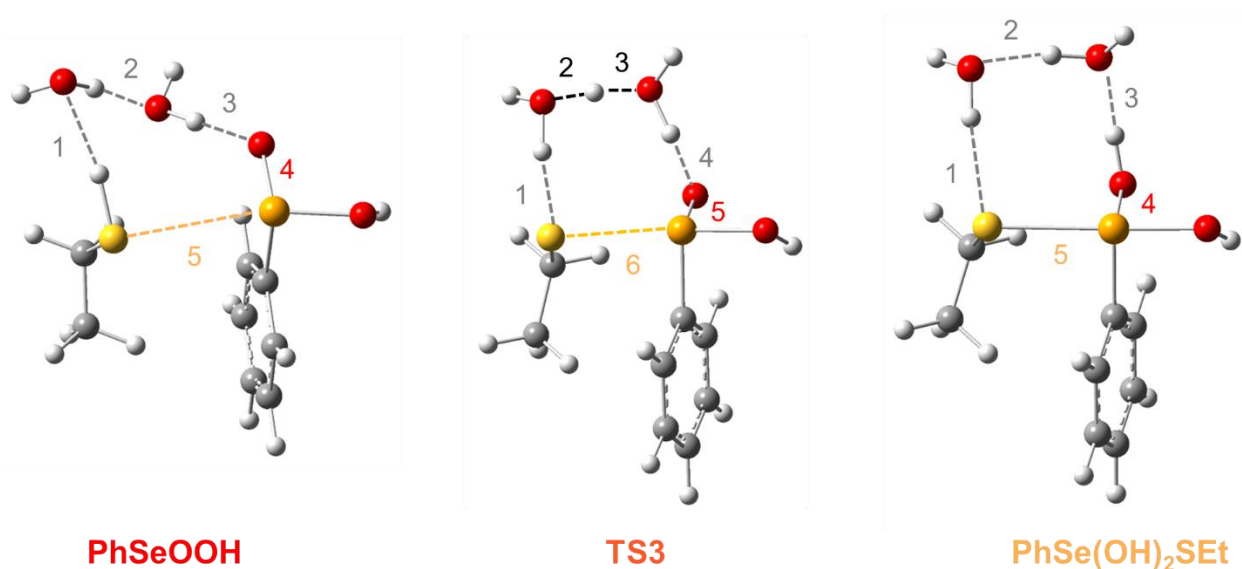
| <b>PhSeOH·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O</b> |                  |              |               |                                      |  |  |  |
|--|------------------|--------------|---------------|--------------------------------------|--|--|--|
| № связи  | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1  | Se...O           | ХС           | 3.22          | 0.0061                               | 0.0266                                       | 3.4  | -2.6   |
| 2  | O—O              | КС           | 1.45          | 0.2764                               | 0.0038                                       | 109.6  | -218.7   |
| 3  | O...H            | ВС           | 1.95          | 0.0186                               | 0.1182                                       | 16.3   | -14.0  |
| 4  | O...H            | ВС           | 1.83          | 0.0240                               | 0.1610                                       | 23.4   | -21.5  |
| 5  | O...H            | ВС           | 1.74          | 0.0281                               | 0.1997                                       | 29.8   | -28.3  |
| <b>TS2</b>   |                  |              |               |                                      |  |  |  |
| № связи  | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1  | Se—O             | КС*          | 2.19          | 0.0687                               | 0.1498                                       | 33.3   | -43.0  |
| 2  | O—O              | КС*          | 1.60          | 0.1803                               | 0.3730                                       | 96.6   | -134.7   |
| 3  | O...H            | ВС           | 1.45          | 0.0894                               | 0.1056                                       | 40.4   | -64.3  |
| 4  | O...H            | ВС           | 1.71          | 0.0459                               | 0.1188                                       | 23.7   | -28.7  |
| 5  | O...H            | ВС           | 1.78          | 0.0399                               | 0.1073                                       | 20.1   | -23.4  |
| <b>PhSe(O)OH·3H<sub>2</sub>O</b>                         |                  |              |               |                                      |  |  |  |
| № связи  | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1  | Se—O             | КС           | 1.65          | 0.2255                               | 0.2834                                       | 152.9  | -261.4   |
| 2  | O...H            | ВС           | 1.84          | 0.0242                               | 0.1532                                       | 22.6   | -21.2  |
| 3  | O...H            | ВС           | 1.82          | 0.0250                               | 0.1694                                       | 25.0   | -23.3  |
| 4  | O...H            | ВС           | 1.97          | 0.0185                               | 0.1103                                       | 15.3   | -13.4  |
| 5  | O...H            | ВС           | 2.03          | 0.0172                               | 0.1013                                       | 13.8   | -11.7  |

Третьим этапом каталитического цикла является образование интермедиата **PhSe(OH)<sub>2</sub>SEt** из дважды окисленной формы **PhSe(O)OH** при участии модели глутатиона EtSH:



Соответствующие формы представлены на рисунке 33. Образование интермедиата сопровождается переходом протона со связи S—H по цепочке водородной связи на атом кислорода группы Se(O)OH, при этом также происходит сближение атомов серы EtSH и атома селена, приводящее к образованию ковалентной связи. Важно отметить, что в комплексе **PhSe(O)OH·EtSH·2H<sub>2</sub>O** наблюдается наличие халькогенной связи которая,

согласно данным таблицы 7, является более прочной (энергия порядка 6 ккал/моль) по сравнению со связью  $\text{Se}\cdots\text{O}$  в составе комплекса  $\text{PhSeOH}\cdot\text{H}_2\text{O}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Большая энергия невалентного контакта связана с большей глубиной сигма-дырки на атоме селена в составе группы  $\text{Se}(\text{O})\text{OH}$ . Халькогенная связь в данном случае также обеспечивает оптимальную геометрию для нуклеофильной атаки молекулы глутатиона.



**Рисунок 33** – Оптимизированные структуры комплексов реагента, переходного состояния и продукта реакции третьего этапа цикла:  $\text{PhSeOOH}\cdot\text{EtSH}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , **TS2**,  $\text{PhSe}(\text{OH})_2\text{SEt}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (B3LYP/def2-TZVP). Пунктирные линии серого цвета соответствуют невалентным контактам, пунктирные линии чёрного цвета показывают образование и разрыв ковалентных связей, оранжевая линия соответствует халькогенной связи  $\text{Se}\cdots\text{S}$ /образующейся связи  $\text{Se}-\text{S}$ .

Значения в таблице 7 также позволяют проследить за перераспределением электронной плотности и изменением энергий ковалентных связей  $\text{O}-\text{H}$  и водородных связей  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$  во время прохождения реакции образования интермедиата. Примечательно, что в переходном состоянии **TS3** протон между связями №2 и №3 (см. Рисунок 33) располагается практически в середине линии кислород-кислород. Эти водородные связи также имеют близкие значения плотности кинетической энергии в критической точке. Кроме того, параметры в критических точках №4 для  $\text{PhSe}(\text{O})\text{OH}\cdot\text{EtSH}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{PhSe}(\text{OH})_2\text{SEt}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  и №5 для **TS3**, позволяют наблюдать за уменьшением электронной плотности между селеном и кислородом и уменьшением энергии их связи при протонировании кислорода.



**Таблица 7** – Значения межатомных расстояний  $r$  и параметров в критической точке типа  $(3, -1)$ : электронной плотности ( $\rho$ ), её лапласиана ( $\nabla^2\rho$ ), плотности локальной кинетической ( $G$ ) и потенциальной ( $V$ ) электронной энергии для связей и невалентных контактов для комплексов реагента, переходного состояния и продукта реакции восстановления **PhSe(O)OH**  $\rightarrow$  **PhSe(OH)<sub>2</sub>SEt**

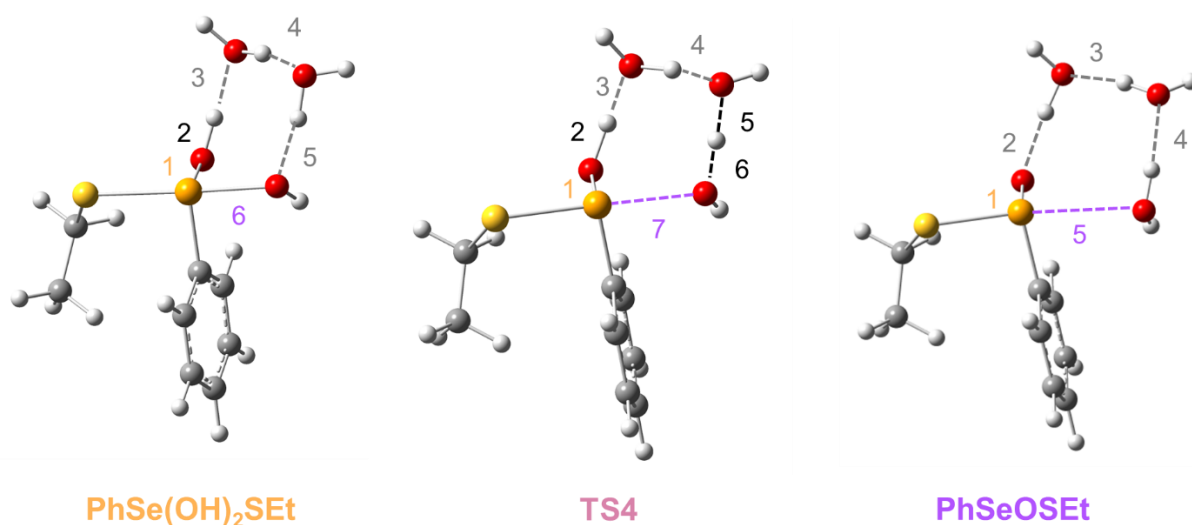
| <b>PhSe(O)OH·EtSH·2H<sub>2</sub>O</b>          |                  |              |               |                                      |  |  |  |
|--|------------------|--------------|---------------|--------------------------------------|--|--|--|
| № связи  | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1  | O...H            | BC           | 2.21          | 0.0146                               | 0.0678                                       | 9.3  | -7.9   |
| 2  | O...H            | BC           | 1.81          | 0.0244                               | 0.1653                                       | 24.2   | -22.4  |
| 3  | O...H            | BC           | 1.73          | 0.0276                               | 0.1994                                       | 29.8   | -28.3  |
| 4  | Se...O           | КС           | 1.65          | 0.2243                               | 0.2878                                       | 152.5  | -259.9   |
| 5  | Se-S             | XC           | 3.35          | 0.0106                               | 0.0410                                       | 5.7  | -4.9   |
| <b>TS3</b>                                     |                  |              |               |                                      |  |  |  |
| № связи  | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1  | S...H            | BC           | 1.85          | 0.0703                               | -0.0045                                      | 17.2   | -35.2  |
| 2  | O...H            | BC           | 1.18          | 0.1802                               | -0.3887                                      | 54.6   | -170.1   |
| 3  | O...H            | BC           | 1.23          | 0.1595                               | -0.1944                                      | 54.4   | -139.3   |
| 4  | O-H              | КС*          | 1.42          | 0.0933                               | 0.1125                                       | 43.1   | -68.6  |
| 5  | Se-O             | КС           | 1.68          | 0.1825                               | 0.1639                                       | 106.9  | -188.2   |
| 6  | Se-S             | КС*          | 2.82          | 0.0404                               | 0.0479                                       | 10.8   | -14.0  |
| <b>PhSe(OH)<sub>2</sub>SEt·2H<sub>2</sub>O</b> |                  |              |               |                                      |  |  |  |
| № связи  | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1  | S...H            | BC           | 2.22          | 0.0294                               | 0.0518                                       | 9.6  | -11.0  |
| 2  | O...H            | BC           | 1.72          | 0.0443                               | 0.1165                                       | 22.9   | -27.4  |
| 3  | O...H            | BC           | 1.61          | 0.0577                               | 0.1215                                       | 28.6   | -38.2  |
| 4  | Se-O             | КС           | 1.76          | 0.2025                               | -0.1435                                      | 79.3   | -181.2   |
| 5  | Se-S             | КС           | 2.55          | 0.0675                               | 0.0357                                       | 16.6   | -27.6  |

На четвёртом этапе каталитического цикла происходит отщепление молекулы воды:



Этот процесс инициируется переходом протона по сетке водородных связей с участием двух молекул воды – соответствующие структуры реагента, продукта и переходного состояния представлены на рисунке 34. Для того, чтобы отличать комплекс реагентов четвёртого этапа от комплекса продуктов третьего этапа каталитического цикла, в конце обозначения комплекса реагентов стоит звёздочка – **PhSe(OH)<sub>2</sub>SEt · 2H<sub>2</sub>O\***.

Длины связей и QТАИМ параметры в критических точках типа (3, -1), которые соответствуют ковалентным связям и невалентным взаимодействиям, для комплексов четвёртого этапа каталитического цикла представлены в таблице 8.



**Рисунок 34** – Оптимизированные структуры комплексов реагента, переходного состояния и продукта реакции четвёртого этапа цикла: **PhSeOOH·EtSH·2H<sub>2</sub>O\***, **TS4**, **PhSeOSet·3H<sub>2</sub>O** (B3LYP/def2-TZVP). Пунктирные линии серого цвета соответствуют невалентным контактам, пунктирные линии чёрного цвета показывают образование и разрыв ковалентных связей, фиолетовая линия соответствует разрушающейся ковалентной связи Se–O/халькогенной связи Se···O.

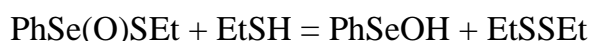
**Таблица 8** – Значения межатомных расстояний  $r$  и параметров в критической точке типа (3, -1): электронной плотности ( $\rho$ ), её лапласиана ( $\nabla^2\rho$ ), плотности локальной кинетической ( $G$ ) и потенциальной ( $V$ ) электронной энергии для связей и невалентных контактов для комплексов реагента, переходного состояния и продукта реакции дегидратации **PhSe(OH)<sub>2</sub>SEt → PhSe(O)Set**

| PhSe(OH) <sub>2</sub> SEt·2H <sub>2</sub> O* |                  |              |               |                                      |  |  |  |
|--|------------------|--------------|---------------|--------------------------------------|--|--|--|
| № связи                                      | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1  | Se–O             | КС           | 1.76          | 0.1811                               | 0.1532                                       | 104.3  | -184.6   |
| 2  | O–H              | КС           | 1.01          | 0.3047                               | -1.9665                                      | 42.8   | -394.0   |
| 3  | O···H            | ВС           | 1.62          | 0.0563                               | 0.1195                                       | 27.8   | -36.9  |
| 4  | O···H            | ВС           | 1.71          | 0.0459                               | 0.1173                                       | 23.5   | -28.7  |
| 5  | O···H            | ВС           | 1.67          | 0.0505                               | 0.1184                                       | 25.4   | -32.2  |
| 6  | Se–O             | КС           | 2.07          | 0.0988                               | 0.1040                                       | 41.4   | -66.5  |

| TS4                        |                  |              |               |                                      |   |  |  |
|----------------------------|------------------|--------------|---------------|--------------------------------------|---|--|--|
| № связи                    | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2 \rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1                          | Se–O             | КС           | 1.73          | 0.0505                               | 0.1077  | 21.3   | –25.7  |
| 2                          | O–H              | КС*          | 1.09          | 0.1774                               | –0.3297                                       | 55.4   | –162.5   |
| 3                          | O…H              | ВС           | 1.37          | 0.1601                               | –0.1782                                       | 54.8   | –137.6   |
| 4                          | O…H              | ВС           | 1.37          | 0.2387                               | –1.1026                                       | 51.4   | –275.7   |
| 5                          | O…H              | ВС           | 1.23          | 0.1105                               | 0.0672  | 46.7   | –82.8  |
| 6                          | O…H              | ВС           | 1.19          | 0.2339                               | –1.0542                                       | 51.6   | –268.5   |
| 7                          | Se–O             | КС*          | 2.38          | 0.1931                               | 0.2184  | 121.8  | –209.3   |
| PhSeOSET·3H <sub>2</sub> O |                  |              |               |                                      |   |  |  |
| № связи                    | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2 \rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1                          | Se O             | КС           | 1.67          | 0.2181                               | 0.3813  | 163.2  | –266.6   |
| 2                          | O H              | ВС           | 1.71          | 0.0432                               | 0.1183  | 22.6   | –26.7  |
| 3                          | O H              | ВС           | 1.75          | 0.0408                               | 0.1129  | 21.1   | –24.5  |
| 4                          | O H              | ВС           | 1.79          | 0.0367                               | 0.1066  | 18.9   | –21.1  |
| 5                          | Se O             | ХС           | 2.92          | 0.0168                               | 0.0518  | 7.3  | –6.4   |

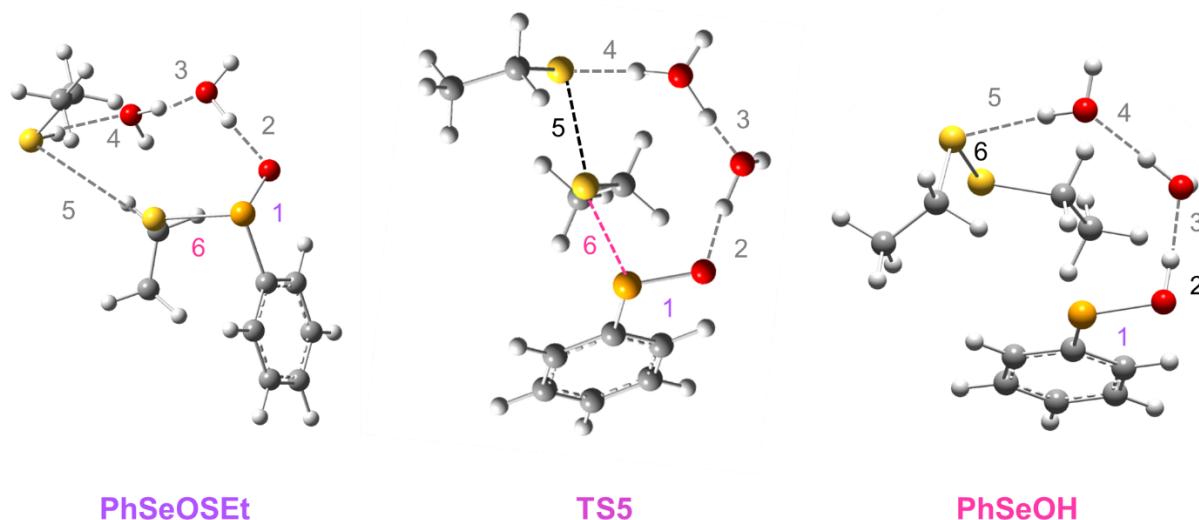
Для комплекса продукта **PhSe(O)SEt·3H<sub>2</sub>O** наблюдается наличие халькогенной связи с молекулой воды. Как и в предыдущих случаях, можно наблюдать перераспределение электронной плотности в области, близкой к водородным связям, а также упрочнение водородных контактов в структуре переходного состояния.

На пятом этапе каталитического цикла PhSe(O)SEt реагирует с молекулой глутатиона EtSH, что приводит к образованию окисленной формы PhSeOH:



Оптимизированные структуры соответствующих комплексов представлены на рисунке 35. Модель глутатиона координируется к атому серы в составе группы SeSEt путём создания достаточно слабой халькогенной связи S…S (энергией порядка 2 ккал/моль). Параметры QTAIM для комплексов этого этапа, совместно с длинами связей представлены в таблице 9. Реакция инициируется переходом протона со связи S–H по сетке водородных связей, что приводит к образованию гидроксогруппы, связанной с атомом селена. При этом также происходит сближение атомов серы молекулы глутатиона и группы Se(O)SEt, результатом чего является разрушение связи Se–S с образованием дисульфида EtSSEt. Параметры QTAIM позволяют проследить за образованием связи S–S и за процессом разрыва связи Se–S в составе модельного соединения. Результатом этой реакции является образование селеноновой формы

PhSeOH, таким образом, ответвление каталитического цикла, соответствующее окислению селеносодержащего фрагмента двумя молекулами перекиси, замыкается на основной цикл.



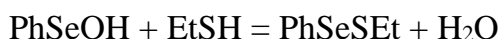
**Рисунок 35** – Оптимизированные структуры комплексов реагента, переходного состояния и продукта реакции пятого этапа цикла: **PhSe(O)SEt·EtSH·2H<sub>2</sub>O**, **TS5**, **PhSeOH·EtSSEt·2H<sub>2</sub>O** (B3LYP/def2-TZVP). Пунктирные линии серого цвета соответствуют невалентным контактам, пунктирные линии чёрного цвета показывают образование и разрыв ковалентных связей, розовая линия показывает создание ковалентной связи Se–S.

**Таблица 9** – Значения межатомных расстояний  $r$  и параметров в критической точке типа (3, -1): электронной плотности ( $\rho$ ), её лапласиана ( $\nabla^2\rho$ ), плотности локальной кинетической ( $G$ ) и потенциальной ( $V$ ) электронной энергии для связей и невалентных контактов для комплексов реагента, переходного состояния и продукта реакции дегидратации **PhSe(O)SEt**  $\rightarrow$  **PhSeOH**

| PhSe(O)SEt·EtSH·2H <sub>2</sub> O |                  |              |               |                                      |  |  |  |
|-----------------------------------|------------------|--------------|---------------|--------------------------------------|--|--|--|
| № связи                           | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1                                 | Se–O             | КС           | 1.67          | 0.2175                               | 0.2206                                       | 138.7  | -242.9   |
| 2                                 | O···H            | BC           | 1.76          | 0.0269                               | 0.1896                                       | 28.3   | -26.9  |
| 3                                 | O···H            | BC           | 1.80          | 0.0242                               | 0.1665                                       | 24.2   | -22.3  |
| 4                                 | S···H            | BC           | 2.24          | 0.0136                               | 0.0602                                       | 8.3  | -7.1   |
| 5                                 | S···S            | XC           | 3.84          | 0.0049                               | 0.0160                                       | 2.1  | -1.6   |
| 6                                 | Se–S             | КС           | 2.27          | 0.1126                               | -0.0789                                      | 18.8   | -50.1  |

| TS5                             |                  |              |               |                                      |   |  |  |
|---------------------------------|------------------|--------------|---------------|--------------------------------------|---|--|--|
| № связи                         | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2 \rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1                               | Se–O             | КС           | 1.71          | 0.2009                               | 0.2788  | 135.4  | –227.0   |
| 2                               | O··H             | ВС           | 1.48          | 0.0806                               | 0.1188  | 38.0   | 19.3   |
| 3                               | O··H             | ВС           | 1.31          | 0.1259                               | 0.0037  | 49.7   | –98.8  |
| 4                               | S··H             | ВС           | 1.84          | 0.0709                               | –0.0081                                       | 17.2   | –35.6  |
| 5                               | S–S              | КС*          | 2.63          | 0.0521                               | 0.0549  | 14.2   | –19.9  |
| 6                               | Se–S             | КС*          | 2.45          | 0.0818                               | 0.0213  | 18.9   | –34.5  |
| PhSeOH·EtSSEt·2H <sub>2</sub> O |                  |              |               |                                      |   |  |  |
| № связи                         | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2 \rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1                               | Se–O             | КС           | 1.80          | 0.1619                               | 0.1222  | 85.9   | –152.6   |
| 2                               | O–H              | КС           | 0.99          | 0.3228                               | –2.3026                                       | 23.7   | –408.6   |
| 3                               | O··H             | ВС           | 1.72          | 0.0282                               | 0.2015  | 30.0   | –28.4  |
| 4                               | O··H             | ВС           | 1.77          | 0.0252                               | 0.1792  | 26.2   | –24.3  |
| 5                               | S··H             | ВС           | 2.35          | 0.0145                               | 0.0800  | 10.9   | –9.2   |
| 6                               | S–S              | КС           | 2.06          | 0.2467                               | –0.6429                                       | 30.0   | –160.9   |

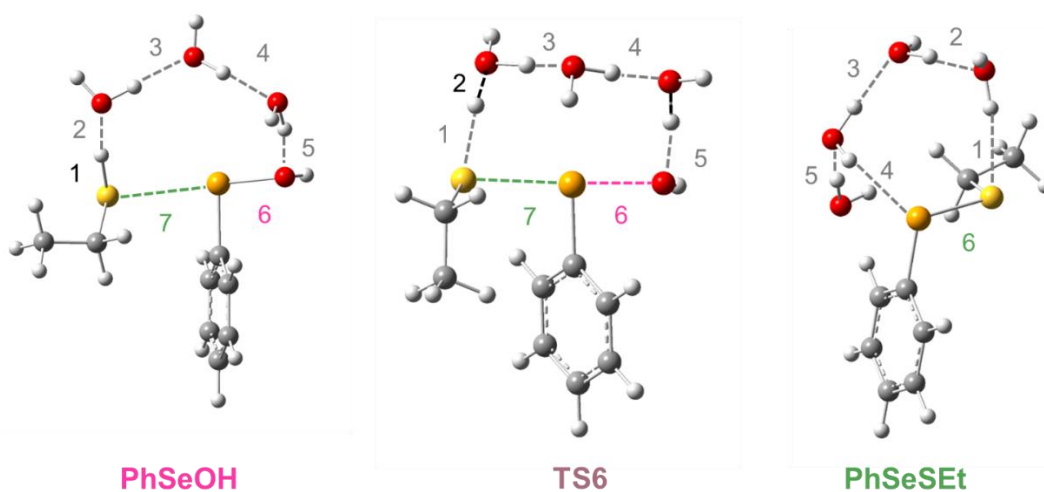
Так, следующим шестым этапом каталитического цикла является восстановление формы R–SeOH с участием молекулы глутатиона:



Соответствующие структуры продуктов, реагентов и переходных состояний представлены на рисунке 36.

Три молекулы воды, соединённые водородными связями, таким образом, связывают SH группу глутатиона и OH группу селеносодержащей формы PhSeOH – они участвуют в процессе переноса протона с молекулы глутатиона на гидроксильную группу. В таблице 10 представлены значения длин связей/невалентных контактов, а также величины электронной плотности, её лапласиана, плотности кинетической и потенциальной энергии в критических точках типа (3, –1) для комплексов шестого этапа каталитического цикла.

В структуре комплекса реагента можно наблюдать наличие халькогенной связи Se··S (энергии порядка 5 ккал/моль). Представленные в таблице 10 значения подтверждают протекание процессов перераспределения электронной плотности в процессе реакции и изменением энергий ковалентных связей O–H и водородных связей O–H··O в трёх молекулах, которые участвуют в процессе переноса протона.



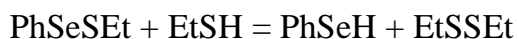
**Рисунок 36** – Оптимизированные структуры комплексов реагента, переходного состояния и продукта реакции шестого этапа цикла: **PhSeOH·EtSH·3H<sub>2</sub>O**, **TS6**, **PhSeOSET·3H<sub>2</sub>O** (B3LYP/def2-TZVP). Пунктирные линии серого цвета соответствуют невалентным контактам, пунктирная линия чёрного цвета показывает образование ковалентной связи, зелёная линия обозначает халькогенную связь Se···S/образующую связь Se–S, розовая линия обозначает связь Se–O, которая претерпевает разрыв.

**Таблица 10** – Значения межатомных расстояний  $r$  и параметров в критической точке типа  $(3, -1)$ : электронной плотности ( $\rho$ ), её лапласиана ( $\nabla^2\rho$ ), плотности локальной кинетической ( $G$ ) и потенциальной ( $V$ ) электронной энергии для связей и невалентных контактов для комплексов реагента, переходного состояния и продукта реакции восстановления **PhSeOH**  $\rightarrow$  **PhSeSEt**

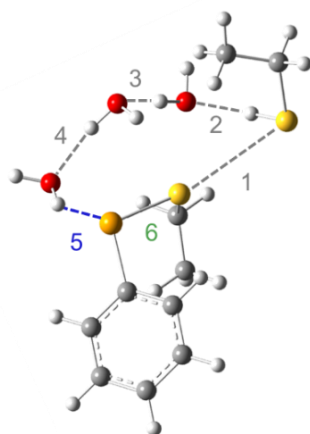
| PhSeOH·EtSH·3H <sub>2</sub> O |                  |              |               |                                      |  |  |  |
|-------------------------------|------------------|--------------|---------------|--------------------------------------|--|--|--|
| № связи                       | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1                             | S–H              | КС           | 1.36          | 0.2149                               | –0.6331                                      | 9.6  | –143.9   |
| 2                             | O···H            | BC           | 2.04          | 0.0185                               | 0.0963                                       | 5.8  | –11.8  |
| 3                             | O···H            | BC           | 1.80          | 0.0244                               | 0.1682                                       | 10.5   | –22.6  |
| 4                             | O···H            | BC           | 1.78          | 0.0254                               | 0.1780                                       | 11.2   | –24.5  |
| 5                             | O···H            | BC           | 1.78          | 0.0260                               | 0.1761                                       | 11.2   | –24.6  |
| 6                             | Se–O             | КС           | 1.87          | 0.1329                               | 0.0827                                       | 26.5   | –110.7   |
| 7                             | Se···S           | XC           | 3.04          | 0.0170                               | 0.0723                                       | 4.7  | –10.5  |
| TS6                           |                  |              |               |                                      |  |  |  |
| № связи                       | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1                             | S···H            | BC           | 1.85          | 0.0708                               | –0.0085                                      | 7.3  | –35.4  |
| 2                             | O–H              | КС           | 1.09          | 0.2415                               | –1.1122                                      | 20.6   | –270.4   |

| 3                              | O...H            | BC           | 1.33         | 0.1195   | 0.0320   | 20.8  | -92.1   |
|--------------------------------|------------------|--------------|--------------|--|--|---|---|
| 4                              | O...H            | BC           | 1.55         | 0.0686   | 0.1208   | 14.2  | -47.1   |
| 5                              | O...H            | BC           | 1.55         | 0.0697   | 0.1198   | 14.3  | -48.0   |
| 6                              | Se-O             | КС*          | 2.12         | 0.0848   | 0.1106   | 15.3  | -54.2   |
| 7                              | Se-S             | КС*          | 2.51         | 0.0684   | 0.0439   | 7.9   | -29.9   |
| <b>PhSeSEt·3H<sub>2</sub>O</b> |                  |              |              |  |  |   |   |
| № связи                        | Короткий контакт | Тип контакта | <i>r</i> , Å | $\rho$ , e· <i>r</i> <sup>-3</sup> <sub>Bohr</sub> | $\nabla^2\rho$ , e· <i>r</i> <sup>-5</sup> <sub>Bohr</sub> | <i>G</i> , ккал·моль <sup>-1</sup> · <i>r</i> <sup>-3</sup> <sub>Bohr</sub> | <i>V</i> , ккал·моль <sup>-1</sup> · <i>r</i> <sup>-3</sup> <sub>Bohr</sub> |
| 1                              | S...H            | BC           | 2.34         | 0.0215   | 0.0486   | 3.2   | -7.1  |
| 2                              | O...H            | BC           | 1.79         | 0.0368   | 0.1087   | 8.2   | -21.3   |
| 3                              | O...H            | BC           | 1.80         | 0.0354   | 0.1072   | 7.9   | -20.2   |
| 4                              | Se...H           | BC           | 1.82         | 0.0132   | 0.0298   | 1.7   | -3.4  |
| 5                              | O...H            | BC           | 1.82         | 0.0348   | 0.1038   | 7.7   | -19.5   |
| 6                              | Se-S             | КС           | 2.22         | 0.1180   | -0.0515  | 11.8  | -63.1   |

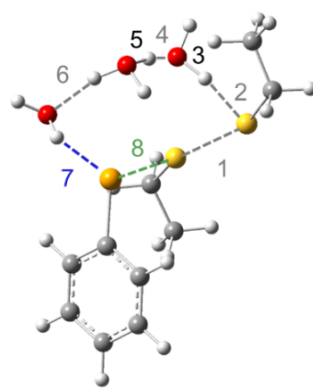
Регенерация активного центра протекает с участием ещё одной молекулы глутатиона:



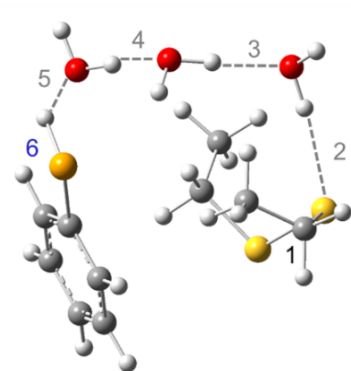
Структуры комплексов реагентов, продуктов и переходных состояний для седьмой реакции каталитического цикла представлены на рисунке 37. Три молекулы воды, которые соединены водородными связями, осуществляют перенос протона со связи S-H молекулы глутатиона к атому селена. В результате происходит образование связи Se-H – которая наблюдалась в комплексе реагента самого первого этапа каталитического цикла. В таблице 11 представлены длины связей и QТАИМ параметры для комплексов седьмого этапа каталитического цикла. Молекула глутатиона координируется с помощью весьма слабой халькогенной связи (энергии порядка 0.5 ккал/моль) к атому серы в составе соединения PhSeSEt. Благодаря такой координации угол Se-S-S становится близким к 180°, что облегчает процесс нуклеофильной атаки. Промотрирующие переход протона водородные связи претерпевают реорганизацию в данной реакции, согласно значениям параметров QТАИМ.



PhSeSEt



TS7



PhSeH

**Рисунок 37** – Оптимизированные структуры комплексов реагента, переходного состояния и продукта реакции седьмого этапа цикла: **PhSeSEt·EtSH·3H<sub>2</sub>O**, **TS7**, **PhSeH·3H<sub>2</sub>O** (B3LYP/def2-TZVP). Пунктирные линии серого цвета соответствуют невалентным контактам, пунктирная линия чёрного цвета показывает образование ковалентной связи, зелёная линия обозначает связь Se–S, которая претерпевает разрыв, синяя линия обозначает формирующуюся связь Se–H/водородную связь Se···H.

**Таблица 11** – Значения межатомных расстояний  $r$  и параметров в критической точке типа  $(3, -1)$ : электронной плотности ( $\rho$ ), её лапласиана ( $\nabla^2\rho$ ), плотности локальной кинетической ( $G$ ) и потенциальной ( $V$ ) электронной энергии для связей и невалентных контактов для комплексов реагента, переходного состояния и продукта реакции восстановления **PhSeSEt**  $\rightarrow$  **PhSeH**

| PhSeSEt·EtSH·3H <sub>2</sub> O |                  |              |               |                                      |  |  |  |
|--------------------------------|------------------|--------------|---------------|--------------------------------------|--|--|--|
| № связи                        | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1                              | S···S            | XC           | 3.89          | 0.0031                               | 0.0095                                       | 0.5  | -0.4   |
| 2                              | O···H            | BC           | 2.15          | 0.2157                               | -0.6451                                      | 10.4   | -64.3  |
| 3                              | O···H            | BC           | 1.82          | 0.0245                               | 0.1668                                       | 10.5   | -9.7   |
| 4                              | O···H            | BC           | 1.87          | 0.0213                               | 0.1386                                       | 8.4  | -7.6   |
| 5                              | Se···H           | BC           | 2.63          | 0.0111                               | 0.0501                                       | 2.9  | -2.4   |
| 6                              | Se–S             | KC           | 2.21          | 0.1149                               | -0.0678                                      | 9.9  | -24.3  |
| TS7                            |                  |              |               |                                      |  |  |  |
| № связи                        | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1                              | S–S              | KC*          | 2.72          | 0.0439                               | 0.0538                                       | 5.2  | -6.8   |
| 2                              | S–H              | BC           | 1.92          | 0.5902                               | 0.0199                                       | 6.7  | -12.1  |

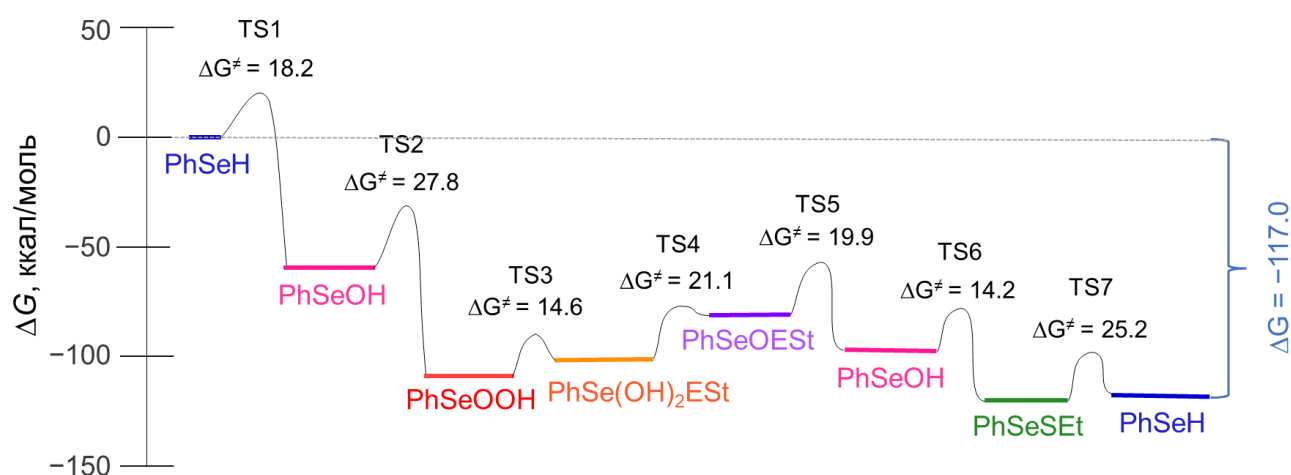


| 3                            | O–H              | КС           | 1.06          | 0.2637                               | –1.4096                                       | 19.9   | –134.6   |
|------------------------------|------------------|--------------|---------------|--------------------------------------|---|--|--|
| 4                            | O··H             | ВС           | 1.23          | 0.1596                               | –0.2002                                       | 23.1   | –59.6  |
| 5                            | O–H              | КС           | 1.19          | 0.1781                               | –0.3712                                       | 23.2   | –71.4  |
| 6                            | O··H             | ВС           | 1.69          | 0.0473                               | 0.1170  | 10.3   | –12.7  |
| 7                            | Se··H            | ВС           | 2.49          | 0.0195                               | 0.0380  | 2.5  | –2.4   |
| 8                            | Se–S             | КС*          | 2.43          | 0.0824                               | 0.0170  | 7.9  | –14.7  |
| <b>PhSeH·3H<sub>2</sub>O</b> |                  |              |               |                                      |   |  |  |
| № связи                      | Короткий контакт | Тип контакта | $r, \text{Å}$ | $\rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $\nabla^2 \rho, e \cdot r_{\text{Bohr}}^{-5}$ | $G, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ | $V, \text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot r_{\text{Bohr}}^{-3}$ |
| 1                            | S–S              | КС           | 2.06          | 0.1436                               | –0.1539                                       | 10.8   | –31.9  |
| 2                            | S··H             | ВС           | 2.35          | 0.0144                               | 0.0796  | 4.6  | –3.9   |
| 3                            | O··H             | ВС           | 1.80          | 0.0240                               | 0.1674  | 10.4   | –9.6   |
| 4                            | O··H             | ВС           | 1.82          | 0.0242                               | 0.1674  | 10.4   | –9.6   |
| 5                            | O··H             | ВС           | 2.41          | 0.0119                               | 0.0490  | 2.9  | –2.5   |
| 6                            | Se–H             | КС           | 1.47          | 0.1763                               | –0.3368                                       | 16.6   | –55.8  |

Таким образом, было рассмотрено участие невалентных взаимодействий в каталитическом цикле фермента глутатионпероксидазы: водородные связи облегчают процесс перехода протона – который играет важную роль в большинстве реакций, водородные связи совместно с халькогенными взаимодействиями участвуют в создании комплексов реагентов таким образом, чтобы реализовывались наиболее выгодные направления для атаки.

На основании рассчитанных свободных энергий всех реакций, был построен общий профиль реакции каталитического цикла, который представлен на рисунке 38. Изогнутыми линиями показаны величины энергий активации.

Реакции каталитического цикла имеют достаточно низкие барьеры (до 30 ккал/моль), что позволяет им происходить при физиологических условиях. Наиболее высокие барьеры были обнаружены для реакций с образованием соединений с двойной связью – **TS2** и **TS4**, а также для реакции регенерации активного центра – **TS7**. Последний факт согласуется с экспериментальными предположениями о том, скорость-лимитрующей стадией является превращение селенсульфидной формы в форму RSe–H. Наименьшим барьером активации характеризуется реакция образования интермедиата PhSe(OH)<sub>2</sub>SEt.



**Рисунок 38** – Общий профиль реакций каталитического цикла с указанными значениями энергии активации для семи реакций каталитического цикла глутатионпероксидазы.

Поскольку экспериментальные исследования данного каталитического цикла зачастую сопровождаются анализами селеносодержащих фрагментов с помощью спектроскопии ядерного-магнитного резонанса, нами были рассчитаны химические сдвиги ядра селена-77 для каждого комплекса реагентов и продуктов каталитического цикла с использованием модельных соединений. Полученные результаты изменения  $\delta_{Se}$  представлены в таблице 12.

**Таблица 12**– Рассчитанные значения химического сдвига ядра селена-77 в составе модельной системы глутатионпероксидазы в зависимости от ближайшего окружения.

| Селеносодержащая группа  | Комплекс   | $\delta_{Se}$ , м.д. |
|--------------------------|--|----------------------|
| -SeH                     | <b>PhSeH·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O</b>  | 3                    |
| -SeOH                    | <b>PhSeOH·3H<sub>2</sub>O</b>                            | 1023                 |
|                          | <b>PhSeOH·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O</b> | 1229                 |
| -Se(O)OH                 | <b>PhSe(O)OH·3H<sub>2</sub>O</b>                         | 1083                 |
|                          | <b>PhSe(O)OH·EtSH·2H<sub>2</sub>O</b>                    | 1064                 |
| -Se(OH) <sub>2</sub> SEt | <b>PhSe(OH)<sub>2</sub>SEt·2H<sub>2</sub>O</b>           | 810                  |
|                          | <b>PhSe(OH)<sub>2</sub>SEt·2H<sub>2</sub>O*</b>          | 817                  |
| -Se(O)SEt                | <b>PhSe(O)SEt·3H<sub>2</sub>O</b>                        | 956                  |
|                          | <b>PhSe(O)SEt·EtSH·2H<sub>2</sub>O</b>                   | 963                  |

|        |                                      |      |
|--------|--------------------------------------|------|
| –SeOH  | <b>PhSeOH·EtSSEt·2H<sub>2</sub>O</b> | 1058 |
|        | <b>PhSeOH·EtSH·3H<sub>2</sub>O</b>   | 1209 |
| –SeSEt | <b>PhSeSEt·3H<sub>2</sub>O</b>       | 529  |
|        | <b>PhSeSEt·EtSH·3H<sub>2</sub>O</b>  | 515  |
| –SeH   | <b>PhSeH·3H<sub>2</sub>O</b>         | 27   |

Как показывают рассчитанные значения, химический сдвиг  $\delta_{Se}$  претерпевает существенные изменения в процессах окисления и регенерации активного центра. Наиболее сильно на химический сдвиг влияет форма селеносодержащей группы – значения отличаются на несколько сотен миллионных долей. Кроме того, играет роль не только ближайшее химическое окружение, но и вовлечённость селеносодержащей группы в невалентные взаимодействия – в зависимости от заполнения первой координационной сферы и от природы взаимодействий  $\delta_{Se}$  способен меняться десятков до пары сотен миллионных долей. Наиболее сильные изменения химического сдвига наблюдаются для селеновой формы PhSeOH – за счёт наличия OH группы она способна участвовать в достаточно прочных водородных связях с соседними молекулами воды, на продолжении связи Se–O также имеется сигма-дырка достаточной глубины для образования халькогенной связи с неподелённой электронной парой атома кислорода в молекуле перекиси.

## Выводы

В данной работе было выполнено исследование особенностей внешних электронных оболочек атома селена в составе селеносодержащих групп, которые имеют место в наиболее вероятном каталитическом цикле работы фермента глутатионпероксидазы, на основе модельных систем типа  $\text{CH}_3\text{R}$ . Кроме того, теоретически были изучены геометрические, спектральные и энергетические свойства водородных связей  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Se}$  в составе кластеров  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$  ( $n = 1-6$ ). Также в рамках настоящей работы было проведено моделирование каталитического цикла глутатионпероксидазы с использованием модельных систем типа  $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ . Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. На основании результатов изучения электронной оболочки модельных систем селеносодержащих фрагментов были исследованы наиболее вероятные направления образования невалентных взаимодействий – преимущественно, водородной и халькогенной связи, была проведена сравнительная оценка возможности атома селена выступать акцептором протона, донором или акцептором сигма-дырки или электронной плотности при образовании халькогенной связи; были определены возможные направления нуклеофильной атаки атома селена в составе функциональных групп селеноцистеинового фрагмента глутатионпероксидазы;

2. На примере кластеров  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$  с водородной связью было показано, что электронная оболочка атома селена чувствительна к образованию относительно слабых водородных связей (4.5–6.0 ккал/моль) с ним, что было продемонстрировано на рассчитанных значениях химического сдвига и молекулярного электростатического потенциала; поэтому для получения достоверных результатов, согласующихся с экспериментальными данными, следует явно насыщать его координационную сферу и моделировать реакции с участием молекул растворителя;

3. Связи  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Se}$  в составе комплексов  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$  носят антикооперативный характер;

4. Были предложены уравнения для оценки прочности водородных связей  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Se}$  на основе свойств электронной плотности в критической точке типа (3; -1), а именно локальной плотности кинетической ( $G$ ) и потенциальной ( $V$ ) электронной энергии;

5. Водородные связи и халькогенные взаимодействия активно участвуют в реакциях каталитического цикла глутатионпероксидазы: за счёт сетки водородных связей осуществляется процесс переноса протона, который инициирует протекание большинства реакций, координация молекул пероксида и глутатиона к атому селена путём создания халькогенной связи создаёт оптимальное направление для нуклеофильной атаки.

6. Реакции каталитического цикла глутатионпероксидазы имеют сравнительно низкие энергии активации (до 30 ккал/моль), что обуславливает возможность их проведения при физиологических условиях;

7. Значение химического сдвига ядра селена-77 не только позволяет определить ближайшее химическое окружение атома селена в составе селеносодержащего фрагмента, но также может служить дескриптором степени его сольватации и участия в невалентных взаимодействиях.

Основные результаты работы настоящей дипломной работы были опубликованы в двух статьях в высокорейтинговых журналах по физической и теоретической химии (Physical Chemistry Chemical Physics, Journal of Computational Chemistry), которые индексируются базами Web of Science и Scopus и относятся к первому квартилю (Q1), а также представлены на четырёх международных конференциях.

## Список используемой литературы

1. Jeffrey G.A., Saenger W. Hydrogen bonding in biological structures. Berlin: Springer-Verlag., 1991.
2. Steiner T., Koellner G. Hydrogen bonds with  $\pi$ -acceptors in proteins: frequencies and role in stabilizing local 3D structures. Edited by R. Huber // J. Mol. Biol. 2001. Vol. 305, № 3. P. 535–557.
3. Voth A.R., Hays F.A., Ho P.S. Directing macromolecular conformation through halogen bonds // Proc. Natl. Acad. Sci. 2007. Vol. 104, № 15. P. 6188–6193.
4. Knowles R.R., Jacobsen E.N. Attractive noncovalent interactions in asymmetric catalysis: Links between enzymes and small molecule catalysts // Proc. Natl. Acad. Sci. 2010. Vol. 107, № 48. P. 20678–20685.
5. Dimitrov J.D. et al. Antibodies Use Heme as a Cofactor to Extend Their Pathogen Elimination Activity and to Acquire New Effector Functions // J. Biol. Chem. 2007. Vol. 282, № 37. P. 26696–26706.
6. Blokzijl W., Engberts J.B.F.N. Hydrophobic Effects. Opinions and Facts // Angew. Chemie Int. Ed. English. 1993. Vol. 32, № 11. P. 1545–1579.
7. Johnson E.R. et al. Revealing Noncovalent Interactions // J. Am. Chem. Soc. 2010. Vol. 132, № 18. P. 6498–6506.
8. Contreras-García J., Yang W., Johnson E.R. Analysis of Hydrogen-Bond Interaction Potentials from the Electron Density: Integration of Noncovalent Interaction Regions // J. Phys. Chem. A. 2011. Vol. 115, № 45. P. 12983–12990.
9. Rensing S. et al. Optimization of a Synthetic Arginine Receptor. Systematic Tuning of Noncovalent Interactions // J. Org. Chem. 2001. Vol. 66, № 17. P. 5814–5821.
10. Hirota S., Lin Y.-W. Design of artificial metalloproteins/metalloenzymes by tuning noncovalent interactions // JBIC J. Biol. Inorg. Chem. Springer Berlin Heidelberg, 2018. Vol. 23, № 1. P. 7–25.
11. Beno B.R. et al. A Survey of the Role of Noncovalent Sulfur Interactions in Drug Design // J. Med. Chem. 2015. Vol. 58, № 11. P. 4383–4438.
12. Müller A. et al. A novel biologically active seleno-organic compound —1 // Biochem. Pharmacol. 1984. Vol. 33, № 20. P. 3235–3239.
13. Lubos E., Loscalzo J., Handy D.E. Glutathione Peroxidase-1 in Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities // Antioxid. Redox

Signal. 2011. Vol. 15, № 7. P. 1957–1997.

14. Michiels C. et al. Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and CU/ZN-SOD for cell survival against oxidative stress // *Free Radic. Biol. Med.* 1994. Vol. 17, № 3. P. 235–248.

15. Takahashi K. et al. Primary Structure of Human Plasma Glutathione Peroxidase Deduced From cDNA Sequences // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* 1992. Vol. 67, № 1–4. P. 455–460.

16. Epp O., Ladenstein R., Wendel A. The Refined Structure of the Selenoenzyme Glutathione Peroxidase at 0.2-nm Resolution // *Eur. J. Biochem.* 1983. Vol. 133, № 1. P. 51–69.

17. Parnham M.J. et al. Structure-activity relationships of a series of anti-inflammatory benzenoselenazolones (BISAs) // *Agents Actions.* 1989. Vol. 27, № 3–4. P. 306–308.

18. Peng Y.S. et al. N -Propionyl-1,2-benzisoselenazol-3(2 H )-one // *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* 2000. Vol. 56, № 11. P. 1386–1388.

19. Bhabak K.P., Mugesh G. A Simple and Efficient Strategy To Enhance the Antioxidant Activities of Amino-Substituted Glutathione Peroxidase Mimics // *Chem. - A Eur. J.* 2008. Vol. 14, № 28. P. 8640–8651.

20. Schrauzer G.N. Selenomethionine: A Review of Its Nutritional Significance, Metabolism and Toxicity // *J. Nutr.* 2000. Vol. 130, № 7. P. 1653–1656.

21. Mushak P. Potential impact of acid precipitation on arsenic and selenium. // *Environ. Health Perspect.* 1985. Vol. 63. P. 105–113.

22. Jonnalagadda S.B., Rao P.V.V.P. Toxicity, bioavailability and metal speciation // *Comp. Biochem. Physiol. Part C Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* 1993. Vol. 106, № 3. P. 585–595.

23. Golubkina N.A., Sindireva A. V., Zaitsev V.F. INTERREGIONAL VARIABILITY OF THE HUMAN SELENIUM STATUS // *South Russ. Ecol. Dev.* 2017. Vol. 12, № 1. P. 107–127.

24. Chen J. An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 21, № 3. P. 320–326.

25. Chariot P., Bignani O. Skeletal muscle disorders associated with selenium deficiency in humans // *Muscle Nerve.* 2003. Vol. 27, № 6. P. 662–668.

26. Koller L.D., Exon J.H. The two faces of selenium-deficiency and toxicity--are similar in animals and man. // *Can. J. Vet. Res.* 1986. Vol. 50, № 3. P. 297–306.
27. Harthill M. Review: Micronutrient Selenium Deficiency Influences Evolution of Some Viral Infectious Diseases // *Biol. Trace Elem. Res.* 2011. Vol. 143, № 3. P. 1325–1336.
28. Schomburg L. Selenium Deficiency in COVID-19 — A Possible Long-Lasting Toxic Relationship // *Nutrients.* 2022. Vol. 14, № 2. P. 283.
29. Fordyce F.M. Selenium Deficiency and Toxicity in the Environment // *Essentials of Medical Geology.* Dordrecht: Springer Netherlands, 2013. P. 375–416.
30. Skalny A. V. et al. Geographic variation of environmental, food, and human hair selenium content in an industrial region of Russia // *Environ. Res. Elsevier Inc.*, 2019. Vol. 171. P. 293–301.
31. Gasmi A. et al. Acute selenium poisoning. // *Vet. Hum. Toxicol.* 1997. Vol. 39, № 5. P. 304–308.
32. Zhong L., Holmgren A. Essential Role of Selenium in the Catalytic Activities of Mammalian Thioredoxin Reductase Revealed by Characterization of Recombinant Enzymes with Selenocysteine Mutations // *J. Biol. Chem.* © 2000 ASBMB. Currently published by Elsevier Inc; originally published by American Society for Biochemistry and Molecular Biology., 2000. Vol. 275, № 24. P. 18121–18128.
33. Beckett G.J. et al. Inhibition of type I and type II iodothyronine deiodinase activity in rat liver, kidney and brain produced by selenium deficiency // *Biochem. J.* 1989. Vol. 259, № 3. P. 887–892.
34. Arthur J.R. The glutathione peroxidases // *Cell. Mol. Life Sci.* 2001. Vol. 57, № 13. P. 1825–1835.
35. Brigelius-Flohé R., Maiorino M. Glutathione peroxidases // *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* Elsevier B.V., 2013. Vol. 1830, № 5. P. 3289–3303.
36. Rayman M.P. The importance of selenium to human health // *Lancet.* 2000. Vol. 356, № 9225. P. 233–241.
37. Howie A.F. et al. Thyroidal extracellular glutathione peroxidase: a potential regulator of thyroid-hormone synthesis // *Biochem. J.* 1995. Vol. 308, № 3. P. 713–717.
38. Reuter S. et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? // *Free Radic. Biol. Med.* Elsevier Inc., 2010. Vol. 49, № 11. P. 1603–1616.



39. Circu M.L., Aw T.Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis // *Free Radic. Biol. Med.* Elsevier Inc., 2010. Vol. 48, № 6. P. 749–762.
40. Cadenas E., Davies K.J.A. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging // *Free Radic. Biol. Med.* 2000. Vol. 29, № 3–4. P. 222–230.
41. Reich H.J., Hondal R.J. Why Nature Chose Selenium // *ACS Chem. Biol.* 2016. Vol. 11, № 4. P. 821–841.
42. Pauling L. *The Nature of the Chemical Bond*. Третье изд. New York: Cornell University Press, 1960. 644 с. p.
43. Paulmier C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*. Первое изд. New York, 1986. 463 p.
44. Sugiura Y. et al. Selenium protection against mercury toxicity. Binding of methylmercury by the selenohydril-containing ligand // *J. Am. Chem. Soc.* 1976. Vol. 98, № 8. P. 2339–2341.
45. Huber R.E., Criddle R.S. Comparison of the chemical properties of selenocysteine and selenocystine with their sulfur analogs // *Arch. Biochem. Biophys.* 1967. Vol. 122, № 1. P. 164–173.
46. Pearson R.G., Sobel H.R., Songstad J. Nucleophilic reactivity constants toward methyl iodide and trans-dichlorodi(pyridine)platinum(II) // *J. Am. Chem. Soc.* 1968. Vol. 90, № 2. P. 319–326.
47. Ahrika A., Auger J., Paris J. Stabilisation of 2-nitrophenyl-selenosulfide, -diselenide and -thioselenide ions in N,N-dimethylacetamide // *New J. Chem.* 1999. Vol. 23, № 7. P. 679–681.
48. Douglas K.T. Elimination-addition pathways for thiol esters // *Acc. Chem. Res.* 1986. Vol. 19, № 6. P. 186–192.
49. Steinmann D., Nauser T., Koppenol W.H. Selenium and sulfur in exchange reactions: A comparative study // *J. Org. Chem.* 2010. Vol. 75, № 19. P. 6696–6699.
50. De Silva V. et al. Selenium Redox Cycling in the Protective Effects of Organoselenides against Oxidant-Induced DNA Damage // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. Vol. 126, № 8. P. 2409–2413.
51. Kumar S., Singh H.B., Wolmershäuser G. Protection against Peroxynitrite-Mediated Nitration Reaction by Intramolecularly Coordinated Diorganoselenides // *Organometallics*. 2006. Vol. 25, № 2. P. 382–393.

52. Beld J., Woycechowsky K.J., Hilvert D. Selenogluthione: Efficient Oxidative Protein Folding by a Diselenide // *Biochemistry*. 2007. Vol. 46, № 18. P. 5382–5390.
53. Iwaoka M., Arai K. From Sulfur to Selenium. A New Research Arena in Chemical Biology and Biological Chemistry // *Curr. Chem. Biol.* 2013. Vol. 7, № 1. P. 2–24.
54. Iwaoka M., Tomoda S. Physical- and Bio-Organic Chemistry of Nonbonded Selenium · · · Oxygen Interactions // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* 2005. Vol. 180, № 3–4. P. 755–766.
55. Maiorino F.M. et al. Diversity of glutathione peroxidases // *Methods In Enzymology*. 1995. Vol. 252. P. 38–53.
56. Brigelius-Flohé R., Kipp A.P. Physiological functions of GPx2 and its role in inflammation-triggered carcinogenesis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012. Vol. 1259, № 1. P. 19–25.
57. Mariotti M. et al. Composition and Evolution of the Vertebrate and Mammalian Selenoproteomes // *PLoS One* / ed. Laudet V. 2012. Vol. 7, № 3. P. e33066.
58. Kryukov G. V. et al. Characterization of Mammalian Selenoproteomes // *Science* (80-. ). 2003. Vol. 300, № 5624. P. 1439–1443.
59. Chu F.-F., Esworthy R.S., Doroshov J.H. Role of Se-dependent glutathione peroxidases in gastrointestinal inflammation and cancer // *Free Radic. Biol. Med.* 2004. Vol. 36, № 12. P. 1481–1495.
60. Kanemura S. et al. Characterization of the endoplasmic reticulum–resident peroxidases GPx7 and GPx8 shows the higher oxidative activity of GPx7 and its linkage to oxidative protein folding // *J. Biol. Chem.* 2020. Vol. 295, № 36. P. 12772–12785.
61. Tosatto S.C.E. et al. The Catalytic Site of Glutathione Peroxidases // *Antioxid. Redox Signal.* 2008. Vol. 10, № 9. P. 1515–1526.
62. Flohé L. et al. Glutathione Peroxidase, V. The kinetic mechanism // *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiol. Chemie.* 1972. Vol. 353, № 1. P. 987–1000.
63. Takebe G. et al. A Comparative Study on the Hydroperoxide and Thiol Specificity of the Glutathione Peroxidase Family and Selenoprotein P // *J. Biol. Chem.* © 2002 ASBMB. Currently published by Elsevier Inc; originally published by American Society for Biochemistry and Molecular Biology., 2002. Vol. 277, № 43. P. 41254–41258.
64. Bhowmick D., Muges G. Insights into the catalytic mechanism of synthetic glutathione peroxidase mimetics // *Org. Biomol. Chem.* 2015. Vol. 13, № 41. P. 10262–

10272.

65. Szatrowski T.P., Nathan C.F. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. // *Cancer Res.* 1991. Vol. 51, № 3. P. 794–798.
66. Sarma B.K., Mugesh G. Antioxidant Activity of the Anti-Inflammatory Compound Ebselen: A Reversible Cyclization Pathway via Selenenic and Seleninic Acid Intermediates // *Chem. - A Eur. J.* 2008. Vol. 14, № 34. P. 10603–10614.
67. Günzler W.A., Flohé L. Glutathione Peroxidase // *Handbook Methods For Oxygen Radical Research.* CRC Press, 1985. P. 285 –290.
68. Saiki T., Goto K., Okazaki R. Isolation and X-ray Crystallographic Analysis of a Stable Selenenic Acid // *Angew. Chemie Int. Ed. English.* 1997. Vol. 36, № 20. P. 2223–2224.
69. Masuda R. et al. Modeling the Catalytic Cycle of Glutathione Peroxidase by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic Analysis of Selenocysteine Selenenic Acids // *J. Am. Chem. Soc.* 2021. Vol. 143, № 17. P. 6345–6350.
70. Kice J.L., Lee T.W.S. Oxidation-reduction reactions of organoselenium compounds. 1. Mechanism of the reaction between seleninic acids and thiols // *J. Am. Chem. Soc.* 1978. Vol. 100, № 16. P. 5094–5102.
71. Bayse C.A. Model mechanisms of sulfhydryl oxidation by methyl- and benzeneseleninic acid, inhibitors of zinc-finger transcription factors // *J. Inorg. Biochem.* Elsevier Inc., 2010. Vol. 104, № 1. P. 1–8.
72. Bayse C.A. Modeling of Mechanisms of Selenium Bioactivity Using Density Functional Theory // *ACS Symposium Series.* 2013. Vol. 1152. P. 179–200.
73. Yamaguchi T. et al. Ebselen in Acute Ischemic Stroke // *Stroke.* 1998. Vol. 29, № 1. P. 12–17.
74. Brodsky S. V. et al. Prevention and Reversal of Premature Endothelial Cell Senescence and Vasculopathy in Obesity-Induced Diabetes by Ebselen // *Circ. Res.* 2004. Vol. 94, № 3. P. 377–384.
75. Kil J. et al. Safety and efficacy of ebselen for the prevention of noise-induced hearing loss: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial // *Lancet.* Elsevier Ltd, 2017. Vol. 390, № 10098. P. 969–979.
76. Engman L., Hallberg A. Expedient synthesis of ebselen and related compounds // *J. Org. Chem.* 1989. Vol. 54, № 12. P. 2964–2966.

77. Lesser R., Weiß R. Über selenhaltige aromatische Verbindungen II // *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*. 1913. Vol. 46, № 3. P. 2640–2658.
78. Antony S., Bayse C.A. Modeling the mechanism of the glutathione peroxidase mimic ebselen // *Inorg. Chem*. 2011. Vol. 50, № 23. P. 12075–12084.
79. Fischer H., Dereu N. Mechanism of the Catalytic Reduction of Hydroperoxides by Ebselen : A Selenium - 77 Nmr Study // *Bull. des Sociétés Chim. Belges*. 1987. Vol. 96, № 10. P. 757–768.
80. Noguchi N. et al. Action of ebselen as an antioxidant against lipid peroxidation // *Biochem. Pharmacol*. 1992. Vol. 44, № 1. P. 39–44.
81. Hiroshi Masumoto et al. Kinetic study of the reaction of ebselen with peroxyntirite // *FEBS Lett*. 1996. Vol. 398, № 2–3. P. 179–182.
82. Nakamura Y. et al. Ebselen, a Glutathione Peroxidase Mimetic Seleno-organic Compound, as a Multifunctional Antioxidant // *J. Biol. Chem*. 2002. Vol. 277, № 4. P. 2687–2694.
83. Schewe T. Molecular actions of Ebselen—an antiinflammatory antioxidant // *Gen. Pharmacol. Vasc. Syst*. 1995. Vol. 26, № 6. P. 1153–1169.
84. Chew P. et al. Antiatherosclerotic and Renoprotective Effects of Ebselen in the Diabetic Apolipoprotein E/GPx1-Double Knockout Mouse // *Diabetes*. 2010. Vol. 59, № 12. P. 3198–3207.
85. Lindenblatt N. et al. Anti-oxidant ebselen delays microvascular thrombus formation in the rat cremaster muscle by inhibiting platelet P-selectin expression // *Thromb. Haemost*. 2003. Vol. 90, № 11. P. 882–892.
86. Kasraee B. et al. Ebselen is a new skin depigmenting agent that inhibits melanin biosynthesis and melanosomal transfer // *Exp. Dermatol*. 2012. Vol. 21, № 1. P. 19–24.
87. Azad G.K., Tomar R.S. Ebselen, a promising antioxidant drug: mechanisms of action and targets of biological pathways // *Mol. Biol. Rep*. 2014. Vol. 41, № 8. P. 4865–4879.
88. Morin D. et al. Dual effect of ebselen on mitochondrial permeability transition // *Biochem. Pharmacol*. 2003. Vol. 65, № 10. P. 1643–1651.
89. Guérin P.J., Gauthier E.R. Induction of cellular necrosis by the glutathione peroxidase mimetic ebselen // *J. Cell. Biochem*. 2003. Vol. 89, № 1. P. 203–211.
90. Azad G.K. et al. Multifunctional Ebselen drug functions through the activation

of DNA damage response and alterations in nuclear proteins // *Biochem. Pharmacol.* Elsevier Inc., 2012. Vol. 83, № 2. P. 296–303.

91. Tian Q. et al. Quantification of the major circulating metabolite of BS1801, an ebselen analog, in human plasma // *J. Pharm. Biomed. Anal.* Elsevier B.V., 2022. Vol. 212, № August 2021. P. 114638.

92. Qiao Z. et al. The Mpro structure-based modifications of ebselen derivatives for improved antiviral activity against SARS-CoV-2 virus // *Bioorg. Chem.* Elsevier Inc., 2021. Vol. 117, № August. P. 105455.

93. Ampornpanai K. et al. Inhibition mechanism of SARS-CoV-2 main protease by ebselen and its derivatives // *Nat. Commun.* Springer US, 2021. Vol. 12, № 1. P. 3061.

94. Kersting B. Self-Assembly of Organo-Sulfur, Selenium and Tellurium Compounds via  $\pi$ - $\pi$ -Stacking and Hydrogen Bonding Interactions // *Zeitschrift für Naturforsch. B.* 2002. Vol. 57, № 10. P. 1115–1119.

95. Kersting B., DeLion M. Synthesis of Benzisochalcogenol and -azole Derivatives via ortho Metalation of Isophthalamides // *Zeitschrift für Naturforsch. B.* 1999. Vol. 54, № 8. P. 1042–1047.

96. Singh V.P. et al. Effect of a Bromo Substituent on the Glutathione Peroxidase Activity of a Pyridoxine-like Diselenide // *J. Org. Chem.* 2015. Vol. 80, № 15. P. 7385–7395.

97. Iwaoka M. et al. Experimental and Theoretical Studies on the Nature of Weak Nonbonded Interactions between Divalent Selenium and Halogen Atoms // *J. Org. Chem.* 2005. Vol. 70, № 1. P. 321–327.

98. Pearson J.K., Boyd R.J. Effect of Substituents on the GPx-like Activity of Ebselen: Steric versus Electronic // *J. Phys. Chem. A.* 2008. Vol. 112, № 5. P. 1013–1017.

99. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratch D.J. *Gaussian 16, Revision C.01.* Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

100. Møller C., Plesset M.S. Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems // *Phys. Rev.* 1934. Vol. 46, № 7. P. 618–622.

101. Dunning T.H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen // *J. Chem. Phys.* 1989. Vol. 90, № 2. P. 1007–1023.

102. Kendall R.A., Dunning T.H., Harrison R.J. Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions // *J. Chem. Phys.* 1992. Vol. 96, № 9. P. 6796–6806.
103. Scuseria G.E., Janssen C.L., Schaefer H.F. An efficient reformulation of the closed-shell coupled cluster single and double excitation (CCSD) equations // *J. Chem. Phys.* 1988. Vol. 89, № 12. P. 7382–7387.
104. Tuma C., Daniel Boese A., Handy N.C. Predicting the binding energies of H-bonded complexes: A comparative DFT study // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 1999. Vol. 1, № 17. P. 3939–3947.
105. Riley K.E. et al. Stabilization and Structure Calculations for Noncovalent Interactions in Extended Molecular Systems Based on Wave Function and Density Functional Theories // *Chem. Rev.* 2010. Vol. 110, № 9. P. 5023–5063.
106. Grimme S. et al. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu // *J. Chem. Phys.* 2010. Vol. 132, № 15. P. 154104.
107. Peng C., Bernhard Schlegel H. Combining Synchronous Transit and Quasi-Newton Methods to Find Transition States // *Isr. J. Chem.* 1993. Vol. 33, № 4. P. 449–454.
108. Gabriel C. *The Dielectric Properties of Biological Materials* // *Radiofrequency Radiation Standards*. Boston, MA: Springer US, 1995. P. 187–196.
109. Gilson M.K., Honig B. Calculation of the total electrostatic energy of a macromolecular system: Solvation energies, binding energies, and conformational analysis // *Proteins Struct. Funct. Genet.* 1988. Vol. 4, № 1. P. 7–18.
110. Ruud K. et al. Hartree–Fock limit magnetizabilities from London orbitals // *J. Chem. Phys.* 1993. Vol. 99, № 5. P. 3847–3859.
111. Zhang J. *Libreta: Computerized Optimization and Code Synthesis for Electron Repulsion Integral Evaluation* // *J. Chem. Theory Comput.* 2018. Vol. 14, № 2. P. 572–587.
112. Lu T., Chen F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer // *J. Comput. Chem.* 2012. Vol. 33, № 5. P. 580–592.
113. Becke A.D., Edgecombe K.E. A simple measure of electron localization in atomic and molecular systems // *J. Chem. Phys.* 1990. Vol. 92, № 9. P. 5397–5403.
114. Politzer P., Laurence P.R., Jayasuriya K. Molecular electrostatic potentials: an effective tool for the elucidation of biochemical phenomena. // *Environ. Health Perspect.*

1985. Vol. 61, № 1. P. 191–202.

115. Bader R.F.W. *Atoms In Molecules. A Quantum Theory*. New York: Clarendon (Oxford University Press), 1990. 438 p.

116. R. Dennington, T.A. Keith J.M.M. *GaussView, Version 6*. Shawnee Mission, KS: Semichem Inc., 2016.

117. MATLAB, R2021b. *The MathWorks*: Natick, 2021.

118. JetBrains. *PyCharm [Электронный ресурс]*. 2017. URL: <https://www.jetbrains.com/pycharm/>.

119. Jensen J.H. Predicting accurate absolute binding energies in aqueous solution: thermodynamic considerations for electronic structure methods // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2015. Vol. 17, № 19. P. 12441–12451.

120. Tomaník L., Muchová E., Slavíček P. Solvation energies of ions with ensemble cluster-continuum approach // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2020. Vol. 22, № 39. P. 22357–22368.

121. Bryantsev V.S., Diallo M.S., Goddard III W.A. Calculation of Solvation Free Energies of Charged Solutes Using Mixed Cluster/Continuum Models // *J. Phys. Chem. B.* 2008. Vol. 112, № 32. P. 9709–9719.

122. Tupikina E.Y., Karpov V. V., Tolstoy P.M. On the influence of water molecules on the outer electronic shells of R–SeH, R–Se(–) and R–SeOH fragments in the selenocysteine amino acid residue // *Phys. Chem. Chem. Phys.* Royal Society of Chemistry, 2021. Vol. 23, № 25. P. 13965–13970.

123. Jeffrey G.A. *An Introduction to Hydrogen Bonding*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1997. 303 p.

124. Ellis P.D. *Nuclear Magnetic Shieldings and Molecular Structure*. Нидерланды: Springer, 1993.

125. Karpov V. V. et al. Hydration of selenolate moiety: Ab initio investigation of properties of O–H···Se(–) hydrogen bonds in CH<sub>3</sub>Se(–)···(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> clusters // *J. Comput. Chem.* 2021. Vol. 42, № 28. P. 2014–2023.

126. Bayse C.A. DFT study of the glutathione peroxidase-like activity of phenylselenol incorporating solvent-assisted proton exchange // *J. Phys. Chem. A.* 2007. Vol. 111, № 37. P. 9070–9075.

127. Bayse C.A. Transition states for cysteine redox processes modeled by DFT and

solvent-assisted proton exchange // *Org. Biomol. Chem.* 2011. Vol. 9, № 13. P. 4748.

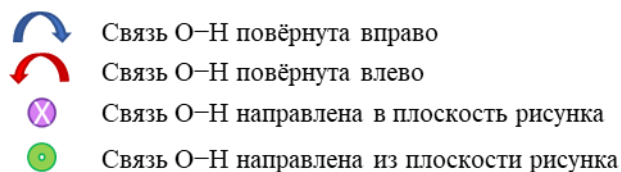


## Приложение А

Оптимизированные структуры различных конформеров кластеров  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$  для  $n = 1, 2, 3, 4$  с указанными значениями разницы полной электронной энергии относительно наиболее низкого по энергии конформера (B3LYP/6-311+G(d,p)).

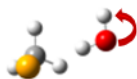
$n = 1$

«1»

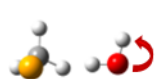


$n = 2$

«1+1»



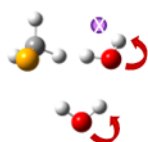
0.00 ккал/моль



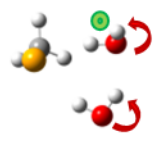
0.02 ккал/моль



«2»



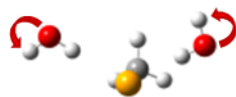
0.00 ккал/моль



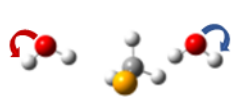
0.01 ккал/моль

$n = 3$

«1+1+1»



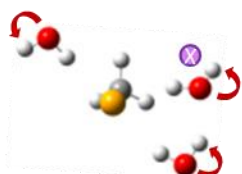
0.00 ккал/моль



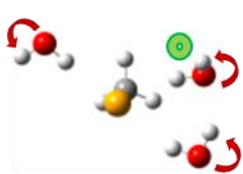
0.01 ккал/моль

Продолжение приложения А

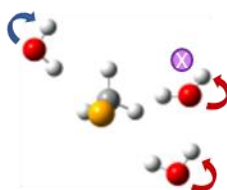
«2+1»



0.00 ккал/моль



0.00 ккал/моль

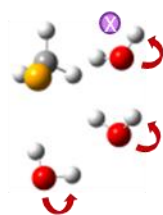


0.01 ккал/моль

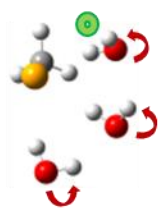


0.00 ккал/моль

«3»

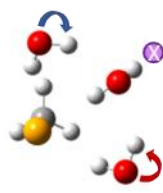


0.00 ккал/моль

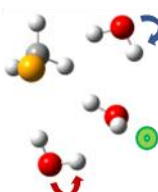


0.00 ккал/моль

«3s»



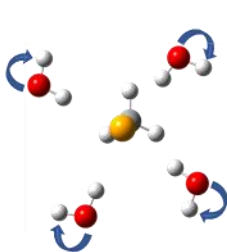
0.00 ккал/моль



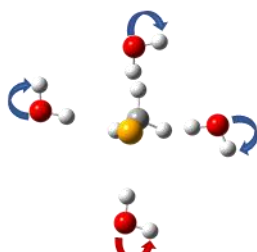
0.30 ккал/моль

$n = 4$

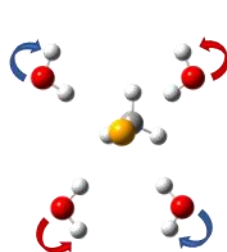
«1+1+1+1»



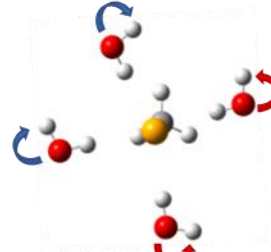
0.00 ккал/моль



0.02 ккал/моль

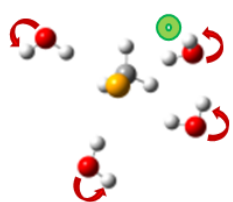


0.03 ккал/моль

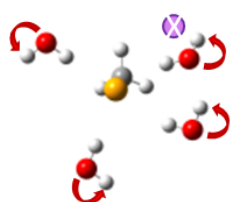


0.07 ккал/моль

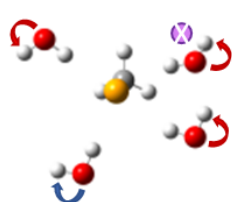
«2+1+1»



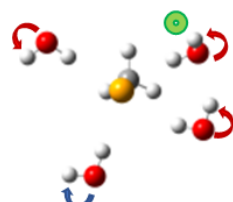
0.00 ккал/моль



0.01 ккал/моль



0.04 ккал/моль



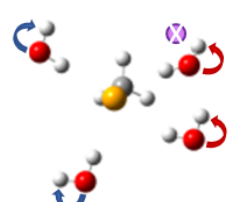
0.03 ккал/моль



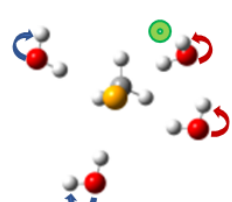
0.03 ккал/моль



0.02 ккал/моль

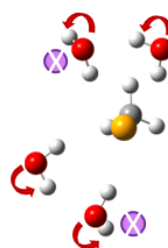


0.04 ккал/моль

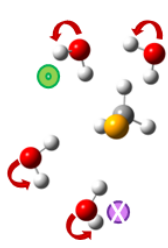


0.03 ккал/моль

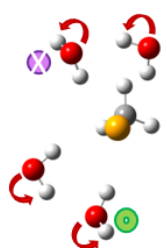
«2+2»



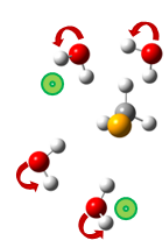
0.01 ккал/моль



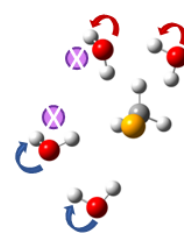
0.01 ккал/моль



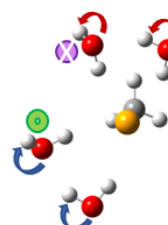
0.01 ккал/моль



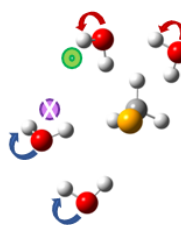
0.01 ккал/моль



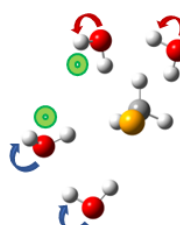
0.01 ккал/моль



0.00 ккал/моль

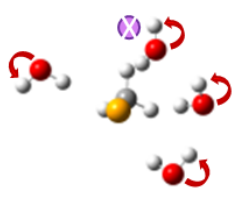


0.00 ккал/моль

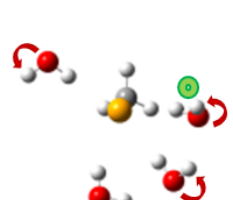


0.02 ккал/моль

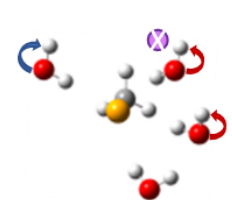
«3+1»



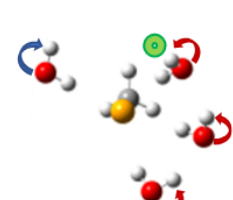
0.02 ккал/моль



0.02 ккал/моль

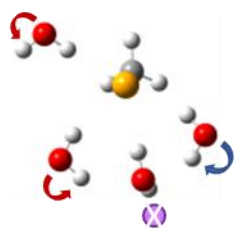


0.03 ккал/моль

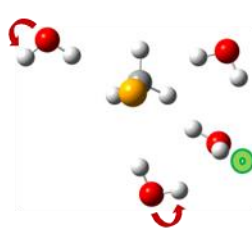


0.00 ккал/моль

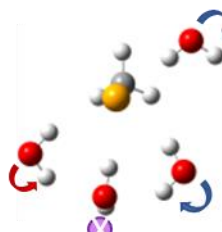
«3s+1»



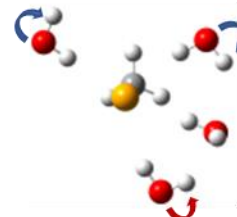
0.00 ккал/моль



0.33 ккал/моль



0.00 ккал/моль



0.33 ккал/моль

## Приложение Б

Параметры QТАИМ в критической точке типа (3, -1), связевые пути которой соединяют атом селена и атом водорода, для всех кластеров типа  $\text{CH}_3\text{Se}(-)\cdot(\text{H}_2\text{O})_n$ . В таблице представлены значения электронной плотности ( $\rho$ ), её лапласиана ( $\nabla^2\rho$ ), а также значения плотности локальной кинетической ( $G$ ) и потенциальной ( $V$ ) энергии.

| Комплекс | Тип молекулы воды | $\rho, e \cdot \text{Å}^{-3}$ | $\nabla^2\rho, e \cdot \text{Å}^{-5}$ | $G, \text{ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ | $ V , \text{ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ |
|----------|-------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| II       | Д                 | 0.0226                        | 0.0428                                | 6.96                                  | 7.21                                    |
| III      | ДА                | 0.0222                        | 0.0421                                | 6.88                                  | 7.17                                    |
|          | 2Д                | 0.0195                        | 0.0380                                | 6.18                                  | 6.41                                    |
| II2      | Д                 | 0.0225                        | 0.0434                                | 7.03                                  | 7.24                                    |
|          | Д                 | 0.0225                        | 0.0434                                | 7.03                                  | 7.24                                    |
| III1     | 2Д                | 0.0202                        | 0.0393                                | 6.34                                  | 6.53                                    |
|          | 2АД               | 0.0226                        | 0.0424                                | 7.01                                  | 7.37                                    |
|          | 2Д                | 0.0202                        | 0.0393                                | 6.34                                  | 6.52                                    |
| III2     | ДА                | 0.0196                        | 0.0391                                | 6.25                                  | 6.38                                    |
|          | 2ДА               | 0.0218                        | 0.0416                                | 6.85                                  | 7.16                                    |
|          | 2Д                | 0.0181                        | 0.0358                                | 5.79                                  | 5.97                                    |
| III3     | ДА                | 0.0210                        | 0.0412                                | 6.64                                  | 6.81                                    |
|          | 2Д                | 0.0188                        | 0.0371                                | 6.01                                  | 6.19                                    |
|          | Д                 | 0.0212                        | 0.0415                                | 6.57                                  | 6.64                                    |
| IV1      | 2Д                | 0.0190                        | 0.0377                                | 6.02                                  | 6.13                                    |
|          | 2АД               | 0.0223                        | 0.0425                                | 6.96                                  | 7.26                                    |
|          | 2Д                | 0.0203                        | 0.0400                                | 6.43                                  | 6.60                                    |
|          | Д                 | 0.0212                        | 0.0421                                | 6.66                                  | 6.73                                    |
| IV2      | ДА                | 0.0213                        | 0.0415                                | 6.71                                  | 6.92                                    |
|          | 2Д                | 0.0179                        | 0.0357                                | 5.76                                  | 5.91                                    |
|          | ДА                | 0.0209                        | 0.0414                                | 6.66                                  | 6.83                                    |
|          | 2Д                | 0.0181                        | 0.0360                                | 5.80                                  | 5.96                                    |
| V1       | 2Д                | 0.0189                        | 0.0379                                | 6.03                                  | 6.11                                    |
|          | 2АД               | 0.0218                        | 0.0422                                | 6.84                                  | 7.06                                    |
|          | 2Д                | 0.0192                        | 0.0382                                | 6.08                                  | 6.18                                    |
|          | ДА                | 0.0204                        | 0.0407                                | 6.48                                  | 6.56                                    |
|          | 2Д                | 0.0178                        | 0.0361                                | 5.78                                  | 5.89                                    |
| V2       | 2Д                | 0.0193                        | 0.0386                                | 6.14                                  | 6.23                                    |
|          | 2ДА               | 0.0218                        | 0.0431                                | 6.96                                  | 7.15                                    |
|          | ДА                | 0.0194                        | 0.0393                                | 6.21                                  | 6.25                                    |
|          | ДА                | 0.0204                        | 0.0408                                | 6.48                                  | 6.57                                    |
|          | 2Д                | 0.0177                        | 0.0359                                | 5.73                                  | 5.84                                    |
| VII      | 2Д                | 0.0173                        | 0.0351                                | 5.58                                  | 5.66                                    |
|          | ДА                | 0.0200                        | 0.0395                                | 6.28                                  | 6.36                                    |
|          | 2Д                | 0.0173                        | 0.0351                                | 5.58                                  | 5.66                                    |
|          | ДА                | 0.0200                        | 0.0395                                | 6.28                                  | 6.36                                    |
|          | 2Д                | 0.0173                        | 0.0350                                | 5.57                                  | 5.65                                    |
|          | ДА                | 0.0200                        | 0.0396                                | 6.30                                  | 6.38                                    |

*Продолжение приложения Б*

|            |     |        |        |      |      |
|------------|-----|--------|--------|------|------|
| <b>VI2</b> | 2Д  | 0.0165 | 0.0336 | 5.38 | 5.50 |
|            | 2АД | 0.0208 | 0.0417 | 6.67 | 6.79 |
|            | 2Д  | 0.0172 | 0.0352 | 5.62 | 5.72 |
|            | 2Д  | 0.0178 | 0.0363 | 5.71 | 5.73 |
|            | 2АД | 0.0202 | 0.0401 | 6.41 | 6.54 |
|            | 2Д  | 0.0168 | 0.0344 | 5.41 | 5.42 |
| <b>VI3</b> | 2Д  | 0.0188 | 0.0373 | 5.92 | 5.99 |
|            | 2ДА | 0.0205 | 0.0414 | 6.57 | 6.65 |
|            | ДА  | 0.0197 | 0.0401 | 6.32 | 6.35 |
|            | 2Д  | 0.0181 | 0.0368 | 5.79 | 5.81 |
|            | 2АД | 0.0207 | 0.0407 | 6.51 | 6.63 |
|            | 2Д  | 0.0180 | 0.0364 | 5.74 | 5.77 |