

1081 УДК 547.25:541.12.4/145.2

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
МОНОМЕТИЛОВОГО КАТИОНА РТУТИ С АМИНОКИСЛОТАМИ G, H, S И Y**

© 2010 В.А. Шагун*, В.И. Смирнов, Л.Г. Шагун

*Учреждение Российской академии наук Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН**Статья поступила 29 января 2010 г.**С доработки — 26 апреля 2010 г.*

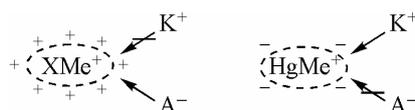
В рамках методов DFT(B3LYP) проведено исследование потенциальной поверхности взаимодействия монометилового катиона ртути с аминокислотами G, H, S и Y, входящими в состав активной полости ацетилхолинэстеразы. Исследована предпочтительность различных центров аминокислот для взаимодействия с атомом металла. Проанализирована принципиальная возможность S_{α} -депротонирования аминокислоты в результате взаимодействия с электроотрицательным углеродным центром метилртути. Показано, что эффект депротонирования способен привести к деметилированию метилртути. Сделано предположение о, возможно, итерационном действии в биохимических объектах Hg(II) и MeHg⁺, объясняющим их высокую микроконцентрационную токсичность.

Ключевые слова: квантово-химический расчет, монометилловый катион ртути, аминокислота, механизм реакции.

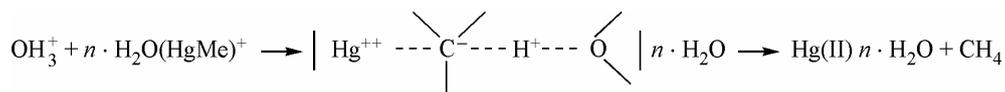
ВВЕДЕНИЕ

Монометилловый катион ртути MeHg⁺ (I) относится к классу суперэкоотоксикантов, в частности, по отношению к большому количеству биомолекул ДНК [1]. Катион I отличается разнообразием механизмов естественного образования в зависимости от биохимических и физико-химических свойств среды, содержащей Hg(II); кроме того, для него характерна аномально высокая устойчивость в сравнении с алкилированными катионами других металлов [2–4]. В водных и физиологических средах образование I может быть результатом жизнедеятельности микроорганизмов [5, 6], химических реакций и фотохимических превращений [7, 8], взаимодействия элементной ртути с биохимическими объектами донорами метильных групп (холин, метилкобаламин, бетаин, фермент трансметилазы и т.д.) [9–11]. Причина аномальной устойчивости катиона метилртути кроется в особенностях электронного строения атома ртути. Как отмечено в [12], высокая устойчивость катионов ртути обусловлена резким сокращением $5d-6s$ энергетической щели. По оценке [13] величина $s-d$ слоевого разделения может уменьшаться более чем в 2 раза. На этом основании в [14] даже предполагается трактовать $5d$ -электроны как валентные, допуская их при образовании химических связей к гибридизации с $6s$. Это свойство атома ртути кардинальным образом влияет на механизм формирования ближнесферной полигидратной оболочки в I [15]. В отличие от алкилированных катионов других металлов, где взаимодействие с полигидратным окружением приводит к переносу электронной плотности от полигидратного окружения на катион, в I наблюдается обратная картина. Монометилловый катион ртути донирует ближнесферное окружение, в результате чего оно приобретает черты, характерные для сольватированных анионов.

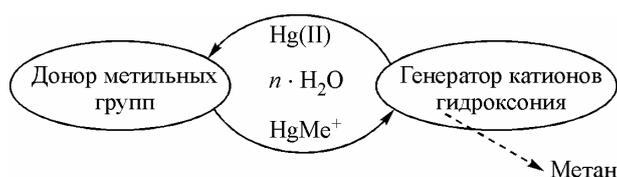
* E-mail: shagun@irioc.irk.ru



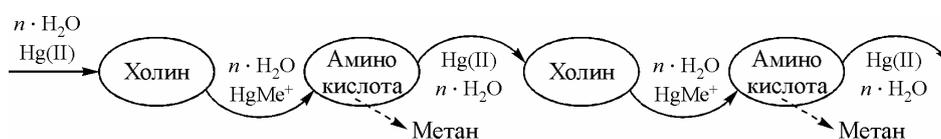
По-видимому, эффект самоэкранирования метилртути от взаимодействия с противоионом и приводит к аномальному увеличению времени его жизни [2—4]. Это свойство, наряду с высокой растворимостью в липидах, позволяет I легко проникать через гистогематические барьеры и клеточные мембраны, что делает I особенно опасным. Отрицательно заряженная полигидратная оболочка метилртути является привлекательной для катионных агентов, в первую очередь для лабильного катиона гидроксония (OH_3^+). Это, вероятно, является причиной прекращения метилирования ртути и активизации процесса деметилирования в средах с низким pH (до 5,0 [16]). В [17] с использованием методов квантово-химического моделирования (B3LYP/LANL2DZ) проанализирован механизм взаимодействия OH_3^+ с полигидратированным I. Катион гидроксония, взаимодействуя с полигидратной оболочкой метилртути, не способен вытеснить из нее молекулу воды. Внедрение OH_3^+ происходит за счет цепочки коллективных прототропных сдвигов, после чего катион гидроксония, координируя с атомом углерода метильного радикала, образует интермедиат с пентакоординированным атомом углерода.



Интермедиат с низким активационным барьером (≈ 10 кДж/моль) легко переходит в термодинамически более устойчивое сольваторазделенное состояние. Тепловой баланс реакции составляет 132 кДж/моль. (Способность I к эффективному взаимодействию с H_3O^+ может быть использована для направленного конструирования детоксикантов I [18, 19].) Свойство Hg(II) к "легкому" метилированию и деметилированию в случае благоприятных свойств биохимической среды (наличие легко отщепляемых метильных радикалов, возможность к генерации катионов гидроксония и отсутствие активных фрагментов, способных связывать метилртуть, таких, например, как сульфгидрильные группы), вероятно, может инициировать итерационный процесс токсического действия ртути. Это, возможно, является одним из факторов, определяющих наноконцентрационное влияние ртути на жизнедеятельность различных звеньев трофических цепей и высокую продолжительность жизни I.



В частности, высокая нейротоксичность метилртути [1, 20], затрагивающая функциональную деятельность нейрона, может быть связана с ее итерационной деструкцией в активной полости ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Как уже отмечалось выше, Hg(II) легко метилируется за счет взаимодействия с холином или ацетилхолином, а аминокислотные центры АХЭ (G, S, Y и H), отвечающие за расщепление медиатора передачи нервного импульса (ацетилхолина), могут служить источниками катионов гидроксония как результат взаимодействия C_α -протона кислоты с полигидратным окружением I.



Судя по имеющимся в литературе данным, посвященным исследованиям образования комплексов I с аминокислотами ДНК, основная часть которых проанализирована в обзорах [1, 21], к настоящему времени однозначное доказательство возможности депротонирования аминокислот за счет взаимодействия с I отсутствует. Проведенное исследование является теоретической проверкой гипотезы. В данной работе в рамках методов квантово-химического моделирования проанализированы поверхности потенциальной энергии (ППЭ) взаимодействия изолированной и полигидратированной метилртути с аминокислотами АХЭ (G, S, Y и H) с целью локализации оптимальных каналов реакции, оценки вероятности депротонирования кислот и определения кинетических и термодинамических характеристик процесса.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Расчет молекулярных систем и отдельных структур и исследование градиентных каналов проводили в рамках теории функционала плотности (DFT) с трехпараметрическим функционалом B3LYP [22] с использованием базиса LANL2DZ, что позволило корректно проанализировать результаты, полученные в [15, 17—19]. Полную оптимизацию геометрии молекулярных систем проводили до величины 10^{-5} ат. ед./бор. При анализе плоских участков ППЭ значения градиента устанавливались на уровне 10^{-6} ат. ед./бор. Стационарные точки идентифицировали анализом матрицы Гессе. Поиск и локализацию переходных состояний (TS) проводили методом линейного синхронного транзита QST2 [23]. С его помощью устанавливали приблизительную структуру TS с последующим ее уточнением методом квадратичного синхронного транзита QST3 [23]. Проводили анализ частот колебаний в седловой точке и доказывали соответствие критических точек градиентной линии, их соединяющей, методом внутренней координаты реакции (IRC). Все расчеты были выполнены в рамках программного комплекса GAUSSIAN-98 [24].

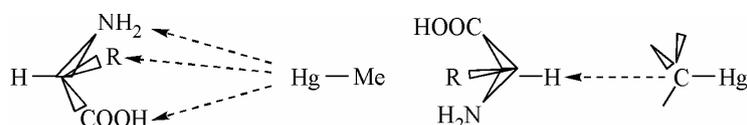
Исследование динамики формирования полигидратного окружения аминокислот проводили следующим образом. Рассчитывали оптимальные состояния ассоциатов (кислота $\cdot n\text{H}_2\text{O}$) путем поэтапного увеличения n от 1 до 8. Теплоту образования ближнесферного окружения ΔH оценивали как разность полных энергий оптимальных состояний и суммы полных энергий изолированных структур в пересчете на одну молекулу растворителя: $\Delta H = \{E_{\text{tot}}[(\text{кислота}) \cdot (\text{H}_2\text{O})_n] - [E_{\text{tot}}(\text{кислота}) + nE_{\text{tot}}(\text{H}_2\text{O})]\}/n$. Как показал анализ, начиная с $n = 5$ —6, полигидратному окружению более выгодно вытеснение одной молекулы растворителя из ближнесферного окружения кислоты с образованием самоассоциатов H_2O димерного типа. Учитывая полученные результаты, во всех модельных расчетах полигидратное окружение строили с помощью шести молекул воды. Тепловой эффект образования полигидратного окружения монометилового катиона ртути ($n = 6$) превосходит таковой в аминокислоте (в 1,4—1,6 раза), что близко к соотношению для тиазинохинолиниевой соли и I [19]. Структурная реорганизация кислот в динамике формирования сольватного окружения незначительна. Длины связей варьируются в пределах 0,001—0,012 Å, углы — 3—8°. Торсионные искажения атомов более существенны и достигают 10—18°.

Полигидратированные кислоты не способны генерировать катион гидроксония за счет межмолекулярного прототропного сдвига. Попытка локализации кластера с наличием в гидратном окружении OH_3^+ закончилась безрезультатно, система безбарьерно скатывается в исходное состояние. С целью оценки инвариантности полученных результатов исследование взаимодействия метилртути с аминокислотами проводили с использованием двух подходов: рассматривали взаимодействие I с полигидратированной аминокислотой и инвертированный вариант (аминокислота + I $\cdot 6\text{H}_2\text{O}$). Как показали расчеты, конечные результаты в пределах 1 ккал/моль не зависят от стартового характера взаимодействия, хотя в расчетном плане более предпочтительным (в смысле уменьшения астрономического времени счета) является первый подход. Это связано с более высокой прочностью полигидратного окружения I по сравнению с таковым в аминокислотах. Взаимодействие аминокислот с сольватным окружением зачастую (в результате межмолекулярных или внутримолекулярных прототропных сдвигов) приводит

к переходу аминокислоты из нейтрального в высокорекреационное цвиттер-ионное состояние, стабилизированное системой водородных связей и противоионом. В анализируемой молекулярной системе (аминокислота + I)·6H₂O генерацию цвиттер-ионного состояния не наблюдали. Попытки получить стабильную предреакционную молекулярную систему, включающую цвиттер-ионную форму, закончились безрезультатно. Аминокислота практически безбарьерно переходит в нейтральное состояние, повышая устойчивость системы в целом на 12—14 ккал/моль.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первоначально было проведено исследование ППЭ газофазного взаимодействия аминокислот с монометилловым катионом ртути. Лишенный защитного гидратного окружения монометилловый катион ртути способен практически безбарьерно атаковать аминокислоту как атомом металла, так и метильным радикалом. В первом случае наиболее привлекательными фрагментами являются amino- и карбоксильная группы, а также электроотрицательные атомы ненасыщенных гетероциклов боковой цепи. Во втором — центром преимущественной атаки является протон α-углерода.



В газофазном состоянии во всех рассмотренных случаях атом металла отдает предпочтение как центру координации карбоксильной группе. Комплексы с координацией по NH₂-фрагменту уступают им по относительной устойчивости 12—16 ккал/моль. (Для примера на рис. 1 и в табл. 1 приведен комплекс (I—Y)'' с координацией металла по атому азота и его электронные характеристики.)

Как будет показано ниже, переход к фазовым состояниям (с учетом молекул воды в качестве растворителя) приводит к инверсии в предпочтительности центров координации металла. В полигидратном окружении ртуть координирует исключительно по азотному центру. Видимому, это связано с тем, что полярный растворитель создает более прочные сольватные связи с атомами кислорода, блокируя их от взаимодействия с внешним агентом. Вероятно, смена растворителя на менее полярный или неполярный способна приводить к смещению равновесия заселенности N и O координированных комплексов. Результаты эксперимента по изучению

Т а б л и ц а 1

Полная энергия ($-E_{\text{tot}}$, ат. ед.)*, энергия нулевых гармонических колебаний (ZPVE, ат. ед.), теплота образования (ΔH , ккал/моль), наименьшая гармоническая частота (ω_1) и значение дипольного момента (μ , Д) оптимальных состояний изолированных аминокислот, комплексов образованных ими с I и молекулярных систем $[X^- + \text{CH}_4 + \text{Hg}(\text{II})]$ (X = G, H, S, Y) по данным B3LYP/LANL2DZ

Структура	$-E_{\text{tot}}$	ZPVE	ω_1	μ	$-\Delta H$	Структура	$-E_{\text{tot}}$	ZPVE	ω_1	μ	$-\Delta H$
I	82,35771	0,03556	355	2,34	—	G ⁻ + CH ₄ + Hg(II)	633,97006	0,18585	4	17,29	48,14
G	551,53543	0,15008	13	2,85	—	(I—H)	631,14398	0,19917	33	6,69	72,53
H	548,66714	0,16007	42	5,04	—	H ⁻ + CH ₄ + Hg(II)	631,14011	0,19526	4	16,34	72,56
S	398,89403	0,11220	43	5,23	—	(I—S)	481,33816	0,14987	19	5,52	52,91
Y	629,91272	0,19319	36	5,93	—	S ⁻ + CH ₄ + Hg(II)	481,32190	0,14678	12	23,30	44,64
(I—G)	633,98657	0,18911	29	7,50	56,45	(I—Y)	712,35212	0,22994	14	7,64	50,51
						(I—Y)''	712,33406	0,23126	7	6,01	38,35
						Y ⁻ + CH ₄ + Hg(II)	712,35201	0,22848	9	8,23	51,36

* 1 ат. ед. = 627,506 ккал/моль.

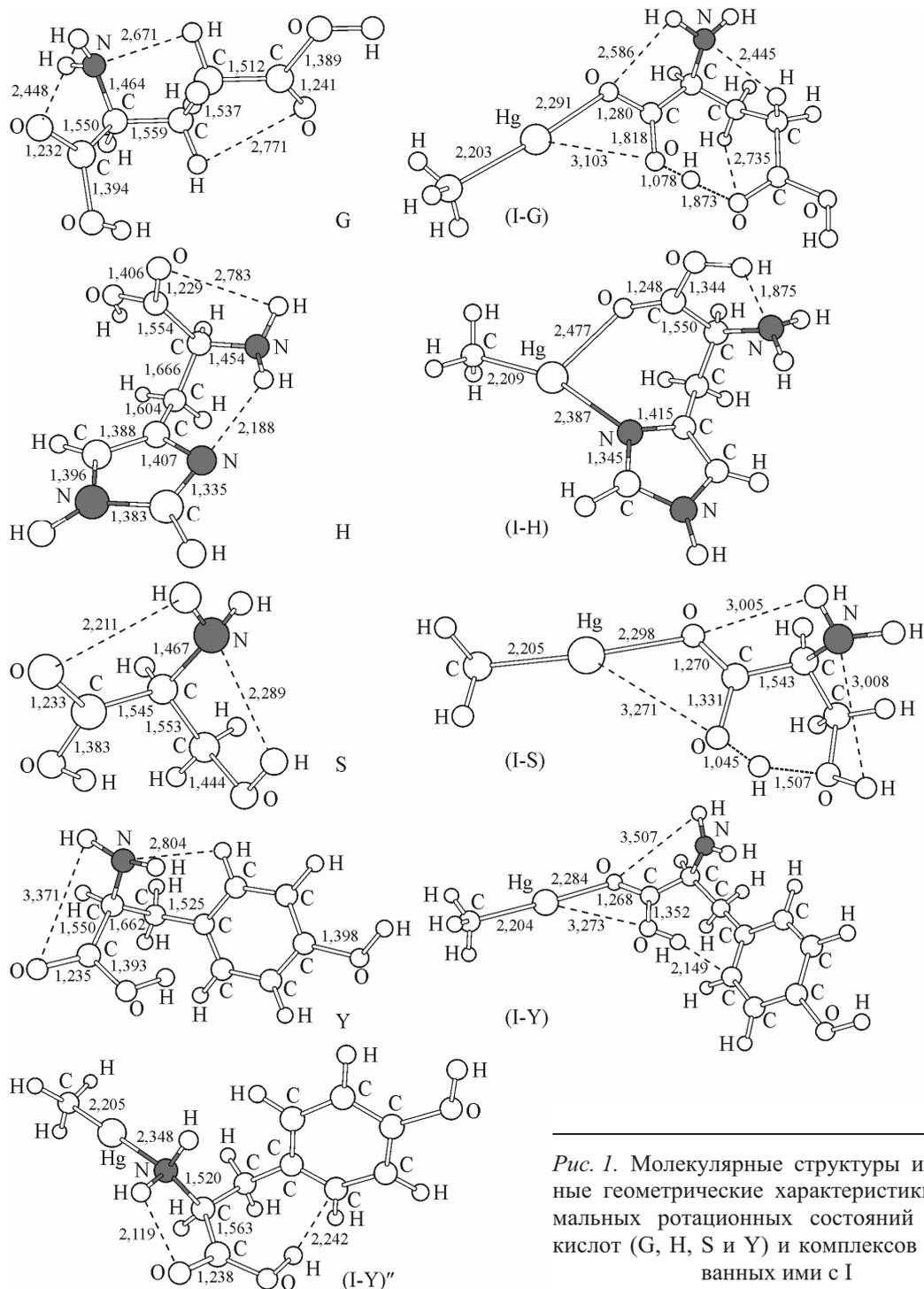


Рис. 1. Молекулярные структуры и основные геометрические характеристики оптимальных ротационных состояний аминокислот (G, H, S и Y) и комплексов образованных ими с I

взаимодействия I с G и (G)₂ показывают, что добавление этанола активизирует для комплексообразования кислородный центр [25, 26].

Термодинамическая выгодность образования газофазных комплексов I с G, H, S и Y (оцененная как разность полных энергий, с учетом энергии нулевых гармонических колебаний, изолированных оптимальных состояний исходных соединений и образуемого ими комплекса) лежит в интервале 50—72 ккал/моль (см. табл. 1). Наиболее стабильным является комплекс

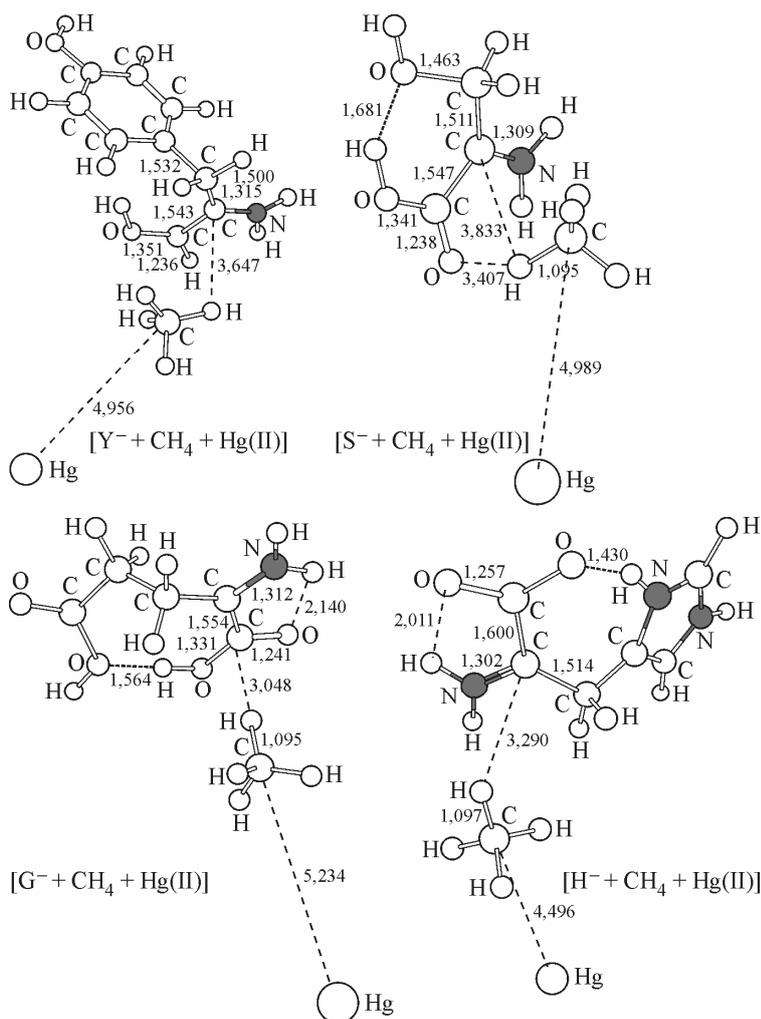


Рис. 2. Молекулярные структуры и основные геометрические характеристики молекулярных систем $[X^- + CH_4 + Hg(II)]$ ($X = S, Y, H$ и G)

(I—H) с $\Delta H = 72,53$ ккал/моль, что сопоставимо с энергией ковалентного связывания. Комплекс представляет собой структуру с конденсированными гетероциклами. Атом ртути в комплексе имеет координационное число, равное трем (см. рис. 1). Комплексы (I—G), (I—S) и (I—Y) в оптимальном состоянии связаны преимущественно только с одним атомом кислорода, слегка координируя с соседней енольной группой, что приводит к уменьшению их стабильности относительно (H—I) (см. рис. 1 и табл. 1). Теплоты образования комплексов близки и имеют значения 56,45, 53,91 и 50,51 ккал/моль соответственно.

Градиентный канал атаки электроотрицательным углеродным атомом метильного радикала I C_α-протона аминокислоты (в отличие от взаимодействия кислоты с металлом) имеет невысокий активационный барьер (1,5—

2,2 ккал/моль). Без полигидратного окружения, способного частично блокировать предпочтительные для атаки металлом центры аминокислоты, небольшой телесный угол, в котором I однозначно (без точек ветвления) атакует C_α-протон. Угловое смещение в 7—12° относительно прямой, соединяющей связь Hg—C с C_α-протоном, приводит к инверсии I и продолжению атаки аминокислоты атомом металла. Сольватное окружение, как будет показано ниже, стабилизирует канал депротонирования аминокислоты. Тепловой баланс перегруппировок $(Y + I) \rightarrow [Y^- + CH_4 + Hg(II)]$, $(S + I) \rightarrow [S^- + CH_4 + Hg(II)]$, $(G + I) \rightarrow [G^- + CH_4 + Hg(II)]$ и $(H + I) \rightarrow [H^- + CH_4 + Hg(II)]$ составляет 51,36, 44,64, 48,14 и 72,56 ккал/моль соответственно. С термодинамической точки зрения образование молекулярных систем $[Y^- + CH_4 + Hg(II)]$ и $[H^- + CH_4 + Hg(II)]$ в пределах 1 ккал/моль равновероятно образованию соответствующих комплексов (I—Y)₁ и (I—H)₁, а системы $[S^- + CH_4 + Hg(II)]$ и $[G^- + CH_4 + Hg(II)]$ уступают по относительной устойчивости комплексам (I—S)₁ и (I—G)₁ на 8,27 и 8,31 ккал/моль соответственно (см. табл. 1, рис. 1 и 2).

Анализ депротонирования других центров исследуемых аминокислот (OH или NH₂) при взаимодействии с I дает отрицательный результат. Как показали расчеты, проведенные с использованием метода "фиксированного скана", депротонирование центров O или N термодинамически невыгодно. Различие в депротонировании фрагментов O—H, N—H и C_α—H связано с различной структурной реорганизацией образующегося аниона аминокислоты. В первом случае структурная перестройка затрагивает практически все геометрические параметры молекулы, во втором серьезно меняется только характер атома N (из третичного в кватернизованное)

Рис. 3. Схематическое представление каналов взаимодействия I с аминокислотами H, Y, S и G при участии шести молекул воды. Энергетические соотношения приведены в табл. 2

и торсионная составляющая (переход центрального скелета аминокислоты в плоское состояние).

Включение гидратного окружения в процесс взаимодействия аминокислот AXЭ с I по сравнению с вышерассмотренным газофазным механизмом значительно меняет термодинамические и кинетические характеристики образования комплексов (I—X) и молекулярных систем [X⁻ + CH₄ + Hg(II)] (рис. 3).

В градиентных каналах взаимодействия как атома металла, так и метильного радикала I с аминокислотами появляются значительные активационные барьеры, связанные с преодолением защитного действия сольватного окружения. В молекулярной системе (I + Y)·6H₂O координация металла по атому азота связана с преодолением барьера в 22,21 ккал/моль (см. табл. 2). При атаке металлом атома кислорода карбоксильной группы барьер возрастает более чем в 1,5 раза (39,17 ккал/моль). Такое увеличение активационного параметра связано с более высокой прочностью межмолекулярной водородной связи (=O---H—OH) по сравнению с электростатическим взаимодействием атомов воды и NH₂-группы. С термодинамической точки зрения образующийся комплекс (I—Y)·6H₂O с координацией металла по атому азота (рис. 4) уступает по относительной устойчивости исходной молекулярной системе (Y + I)·6H₂O (6,56 ккал/моль, табл. 2), что делает его накопление в биохимической среде маловероятным.

Альтернативный канал формирования связи O—Hg является экзотермическим процессом, стабилизирующим систему на 19,20 ккал/моль, однако по причине высокого активационного барьера в сравнении с каналом депротонирования аминокислоты (см. рис. 3, табл. 2) также маловероятен. Взаимодействие I с C_α-протоном аминокислоты может протекать по двум каналам.

Т а б л и ц а 2

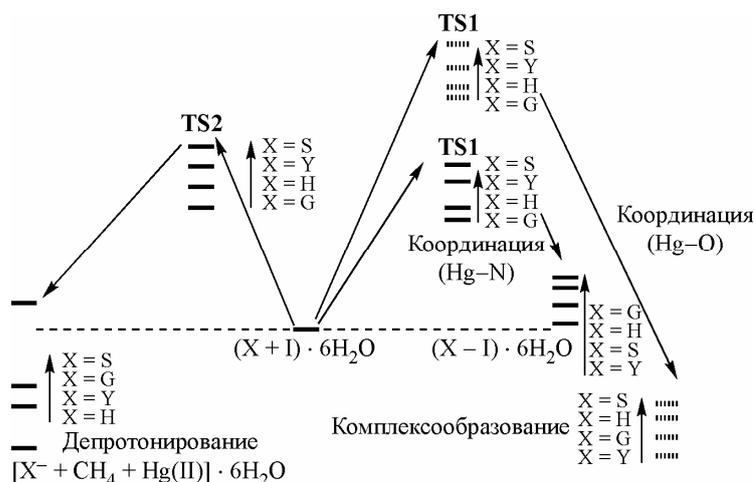
Термодинамические и кинетические характеристики каналов взаимодействия аминокислот AXЭ (X) с монометилловым катионом ртути (ккал/моль) в полигидратном окружении (6H₂O), по данным метода B3LYP/LANL2DZ

Аминокислота	(I + X)*	TS1**	(I—X)	TS2**	[X ⁻ + CH ₄ + Hg(II)]
X = Y	0,00	22,21 (39,17)***	6,56 (-19,20)	25,85	-9,39
X = H	0,00	19,97 (38,02)	3,24 (-16,52)	23,15	-21,89
X = S	0,00	27,28 (43,39)	5,67 (-11,44)	29,32	7,19
X = G	0,00	19,11 (37,41)	1,01 (-17,31)	20,87	-7,08

* Значение полных энергий оптимальных состояний исходных молекулярных систем, содержащих аминокислоты Y, H, S и G (I + X + 6H₂O), принятых за начало отсчета, имеют значение 1171,00919, 1089,79129, 940,03856 и 1092,65049 ат. ед. соответственно.

** Активационные барьеры образования комплексов I—X с координацией металла по атому азота (TS1) и депротонирования аминокислот при взаимодействии с метильным радикалом (TS2).

*** В скобках приведены значения активационных параметров и относительной устойчивости комплексов I—X с координацией металла по атому кислорода.



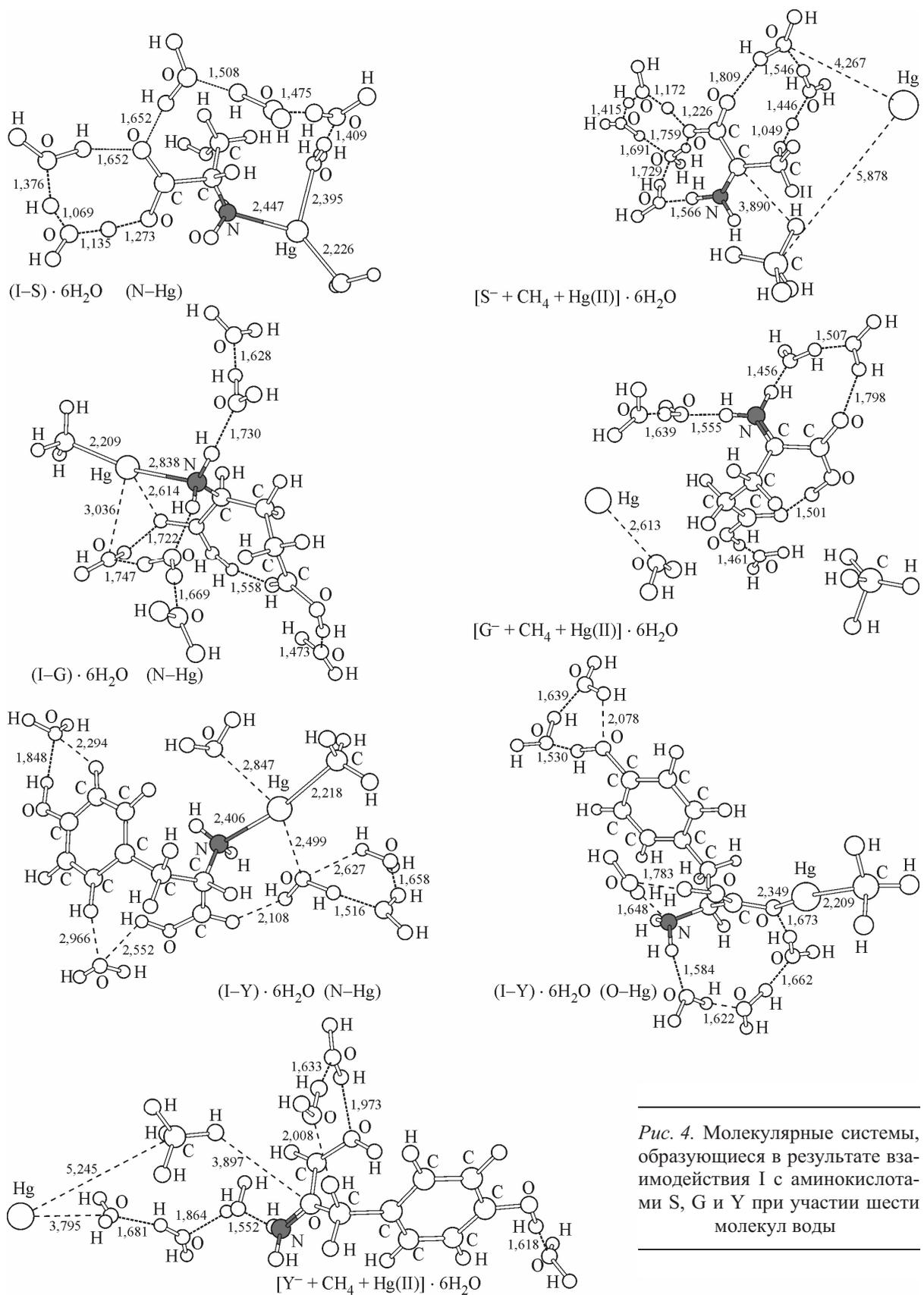
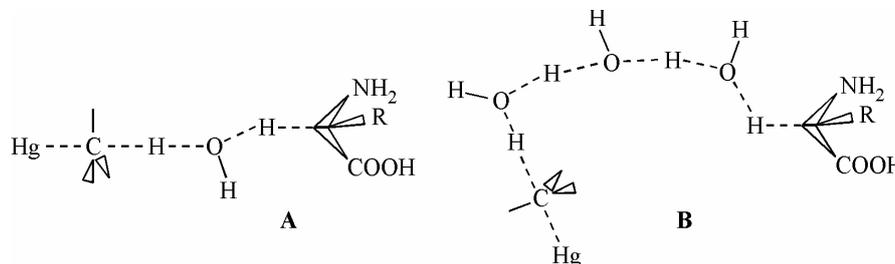


Рис. 4. Молекулярные системы, образующиеся в результате взаимодействия I с аминокислотами S, G и Y при участии шести молекул воды

Первый, как и в газофазном варианте, связан с прямой атакой электроотрицательным углеродным центром метильного радикала I C_{α} -протона. Второй предполагает участие молекул медиаторов (воды) в цепочке межмолекулярных прототропных сдвигов с промежуточным образованием катионов гидроксония.



Как показали расчеты энергии активации этих каналов (в пределах 2 ккал/моль) равновероятны. Вариант В более предпочтителен, так как не требует узконаправленного действия I. Активационный барьер (см. TS2 в табл. 2) деметилирования I лежит в интервале 24—26 ккал/моль (в табл. 2 приведено значение для прямого канала). Экзотермичность процесса деметилирования I имеет значение 9,39 ккал/моль и, хотя она уступает по относительной устойчивости комплексу ($Y-I$) со связью $O-Hg$, существенно более низкая энергия активации делает процесс депротонирования аминокислоты в системе $(Y + I) \cdot 6H_2O$ наиболее вероятным.

Характерным для молекулярной системы $(H + I) \cdot 6H_2O$ является как кинетическая, так и термодинамическая предпочтительность деметилирования I. Система $[H^+ + CH_4 + Hg(II)] \cdot 6H_2O$ (рис. 5) по относительной устойчивости превосходит как комплекс со связью $N-Hg$ (более чем на 25 ккал/моль), так и комплекс со связью $O-Hg$ (на 6 ккал/моль, см. табл. 2). Поведение молекулярной системы $(G + I) \cdot 6H_2O$ во многом аналогично поведению системы $(Y + I) \cdot 6H_2O$.

По относительной устойчивости наиболее стабильным является комплекс со связью $O-Hg$, однако, как и в варианте с участием Y, энергия активации его образования значительно превышает барьеры образования комплексов с $N-Hg$ и депротонирования аминокислоты. По относительной устойчивости исходная система $(G + I) \cdot 6H_2O$ и комплекс со связью $N-Hg$ примерно равновероятны. Экзотермичность образования ассоциата $[H^+ + CH_4 + Hg(II)] \cdot 6H_2O$ имеет значение 7,08 ккал/моль, уступая комплексу с $O-Hg$ более 10 ккал/моль (см. табл. 2). Наиболее низкое сродство к активным центрам аминокислоты проявляет монометильный катион ртути в системе с участием S. Активационные параметры процессов комплексообразования и деметилирования имеют самые высокие значения среди анализируемых систем (см. табл. 2). Взаимодействие металла с N и депротонирование C_{α} -центра в S эндотермично, а экзотермичность взаимодействия металла с атомом кислорода минимальна среди рассматриваемых кислот.

Активационные параметры депротонирования центров NH_2 или OH аминокислот при взаимодействии с I, как и в газофазном варианте, являются эндотермичными процессами.

Таким образом, максимальную активность в процессах деметилирования I среди аминокислот АХЭ потенциально способна проявлять H аминокислота. Уступая H, деметилирующие способности аминокислот Y и G примерно равновероятны, S активности не проявляет. Известно [1—3, 27], что сульфгидрильные группы биомолекул имеют высокое сродство к I. Можно сравнить полученные активационные параметры депротонирования аминокислот с имеющимися квантово-химическими данными (B3LYP/LANL2DZ [18, 19]) депротонирования тиольных групп тиазинохинолиниевой соли и производного *гем*-дитиола под действием полигидратного окружения I. Активационные параметры депротонирования тиольных групп в этих соединениях имеют более низкие значения, чем для аминокислот АХЭ, и лежат в пределах (14—16 ккал/моль).

Естественно, в живых организмах существует большое количество биомолекул, способных отщеплять протон под действием отрицательного потенциала ближнесферного окружения, по-

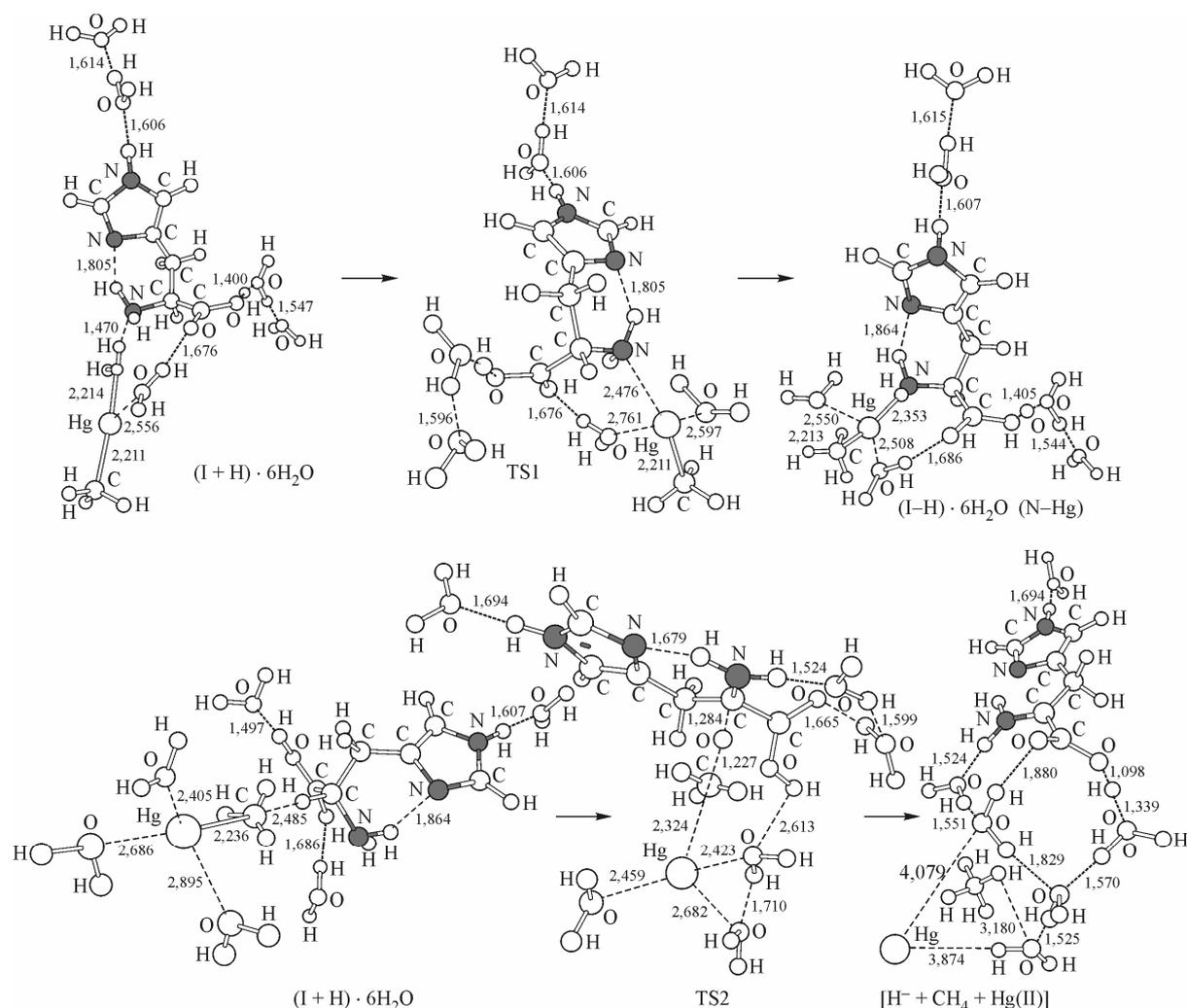


Рис. 5. Реорганизация молекулярной системы в реакционных каналах $(I + H) \rightarrow (I-H)$ и $(I + H) \rightarrow [I^- + CH_4 + Hg(II)]$ в полигидратном окружении ($6 \cdot H_2O$)

этому деструктивное итерационное действие I и Hg(II) может носить многогранный и разноплановый характер. С этой точки зрения исследование механизмов наноконцентрационного влияния ртути (на уровне цепочек элементарных стадий) может оказаться весьма полезным для понимания природы токсического действия ртути и направленного моделирования детоксикационных препаратов.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 05-05-64191-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Onyido I., Norris A.R., Buncl E. // Chem. Rev. – 2004. – **104**, N 12. – P. 5911.
2. Кузубова Л.И., Шубаева О.В., Аношин Г.Н. Метилртуть в окружающей среде. Распространение, образование в природе, методы определения. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2000.
3. Сухенко С.А. Ртуть в водохранилищах. Новый аспект антропогенного загрязнения биосферы. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 1995.
4. Леменовский Д.А. // Сорос. образоват. журн. – 1997. – № 9. – С. 48.
5. Berman M., Bartho R. // Bul. Environ. Contamin. Toxicol. – 1986. – **36**, N 3. – P. 401.
6. Leemarkers M., Elsken M., Panutrakul S. // Neth. J. Aquat. Ecol. – 1993. – **27**, N 2-4. – P. 267.
7. Akagi H., Fujita Y., Takabatake E. // Chem. Lett. – 1974. – **3**, N 7. – P. 761.

8. *Rogers R.D.* // *J. Environ. Qual.* – 1977. – **6**, N 4. – P. 463.
9. *Craig P.J., Moreton P.A.* // *Environ. Pollut. Ser. B.* – 1985. – **10**, N 3. – P. 141.
10. *Fitzgerald W.I., Watras C.J.* // *Sci. Total Environ.* – 1989. – **87/88**. – P. 223.
11. *Смирнов В.А., Двуреченская С.Я., Юферова Е.Ю.* Проблемы метилирования ртути в донных осадках и в толще воды. Поведение ртути и других тяжелых металлов в экосистемах. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 1989.
12. *Pyykkö P.* // *Chem. Rev.* – 1988. – **88**, N 3. – P. 563.
13. *Singh P.P.* // *Phys. Rev. B.* – 1994. – **49**, N 7. – P. 4954.
14. *Singh P.P.* // *Phys. Rev. Lett.* – 1994. – **72**, N 15. – P. 2446.
15. *Шагун В.А., Шевченко С.Г., Фролов Ю.Л.* // *Журн. структур. химии.* – 2003. – **44**, № 5. – С. 805; *J. Struct. Chem.* – 2003. – **44**, N 5. – P. 736.
16. *Jackson T.A. Canad.* // *J. Fish. Aquat. Sci.* – 1986. – **48**, N 10. – P. 1873.
17. *Шагун В.А., Фролов Ю.Л., Шевченко С.Г. и др.* // *Журн. структур. химии.* – 2004. – **45**, № 1. – С. 39; *J. Struct. Chem.* – 2004. – **45**, N 1. – P. 36.
18. *Шагун В.А., Смирнов В.И., Шагун Л.Г. и др.* // *Журн. структур. химии.* – 2006. – **47**, № 5. – P. 845; *J. Struct. Chem.* – 2006. – **47**, N 5. – P. 831.
19. *Шагун В.А., Смирнов В.И., Шагун Л.Г.* // *Журн. структур. химии.* – 2006. – **47**, № 6. – С. 1053; *J. Struct. Chem.* – 2006. – **47**, N 6. – P. 1042.
20. *Faro L.F.R., do Nascimento J.L.M., Alfonso M., Duran R.* // *Neurochem. Int.* – 2002. – **40**, N 5. – P. 455.
21. *Kyuko Miura.* // *Jpn. J. Toxicol. and Environ. Health.* – 1998. – **44**. – P. 393.
22. *Becke A.D.J.* // *Chem. Phys.* – 1993. – **98**, N 7. – P. 5648.
23. *Scott A.P., Radom L.J.* // *Phys. Chem.* – 1996. – **100**, N 41. – P. 16502.
24. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Zakrzewski V.G., Montgomery J.A., Stratmann R.E., Burant J.C., Dapprich S., Millam J.M., Daniels A.D., Kudin K.N., Strain M.C., Farkas O., Tomasi J., Barone V., Cossi M., Mennucci B., Pomelli C., Adamo C., Clifford S., Ochterski J., Petersson G.A., Ayala P.Y., Cui Q., Morokuma K., Malick D.R., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Cioslowski J., Ortiz J.V., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Gomperts R., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Gonzalez C., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B.G., Chen W., Wong M.W., Andres J.L., Head-Gordon M., Replogle E.S., Pople J.A.* (1998) *Gaussian 98*. Rev. A.6. Pittsburgh.
25. *Corbeil M.-C., Beauchamp A.L., Alex S. et al.* // *Canad. J. Chem.* – 1986. – **64**, N 9. – P. 1876.
26. *Alex S., Savoie R., Corbeil M.-C. et al.* // *Canad. J. Chem.* – 1986. – **64**, N 1. – P. 148.
27. *Melnick J.G., Perkin G.* // *Science.* – 2007. – **317**. – P. 225.