

УДК 277.3

## ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВОДНЕВИХ ЗВ'ЯЗКІВ У МОДЕЛЬНИХ БІЛКОВО-НУКЛЕЇНОВИХ КОМПЛЕКСАХ ЗА УЧАСТІ ТАУТОМЕРІВ УРАЦИЛУ ТА ТИМІНУ. РЕЗУЛЬТАТИ КВАНТОВО-ХІМІЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ

Юренко Є.П.

*Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, відділ молекулярної та квантової біофізики,  
Київ, Україна  
e-mail: yevgen.yurenko@gmail.com*

Надійшла до редакції 14.03.2010

Квантово-хімічними методами на рівні теорії V3LYP/6-311++G(d,p) досліджено водневі зв'язки в подвійних та потрійних модельних комплексах таутомерів урацилу та тиміну з  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  та з  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  і  $:\text{Na}^+$ . За допомогою аналізу NBO встановлено, що при Н-зв'язуванні відбувається міграція електронної густини з неподіленої електронної пари атому У на незв'язуючу орбіталь  $\sigma^*$  групи Х-Н. Значення електронної густини та Лапласіану електронної густини в критичних точках (3,-1) деяких водневих зв'язків перевищують допустимі межі Коха і Попельє, що вказує на високу енергію зв'язування. Вперше показано, що енергія орбітальної взаємодії  $E_{(2)}$  для водневих зв'язків тісно пов'язана з ентальпією-ДН, а, отже, може використовуватися для оцінки їхньої енергії.

**Ключові слова:** модельні білково-нуклеїнові комплекси, прототропна таутомерія, урацил, тимін.

### ВСТУП

Білково-нуклеїнове впізнавання лежить в основі ключових процесів, що відбуваються на молекулярному рівні в живій клітині: реплікації, транскрипції, трансляції та репарації. Одним з основних чинників впізнавання певної послідовності ДНК білками є наявність донорів та акцепторів водневих (Н) зв'язків у парах основ, що взаємодіють з "впізнавальними" (комплементарними) амінокислотами в районі малої та великої борозенки [1]. Крім того, експериментально встановлено, що у високоспецифічних білково-нуклеїнових комплексах кількість Н-зв'язків значно більша в порівнянні з неспецифічними [2].

Згідно із сучасними уявленнями [3], Н-зв'язок є переважно електростатичною взаємодією, яка супроводжується частковим перенесенням заряду (електронної густини) та поляризацією [4]. На відміну від інших нековалентних взаємодій [5] (наприклад, Ван-дер-Ваальсівських сил), Н-зв'язки є спрямованими і специфічними. Саме ці характеристики Н-зв'язків зумовлюють їх центральну роль в біомолекулярному впізнаванні. В літературі [2] впізнавання інколи поділяють на пряме (хімічне), основними факторами якого є просторова орієнтація та комплементарність хімічних груп, та непряме, в основі якого лежить взаємна конформаційна адаптація.

Як відомо, урацил (Ura) та тимін (Thy) є канонічними основами РНК та ДНК відповідно. Проте існують винятки – у деяких вірусів [6] та клітинах еукаріот [7] дезоксиуридин (dU) є основним нуклеотидом ДНК замість тимідину (Т). Загалом же присутність Ura в ДНК є джерелом мутагенезу. Так, дезамінування цитозину (Cyt) до Ura, а також помилкова інкорпорація 2'-дезоксиуридинмонофосфату (dUMP) в ДНК, можуть призвести до утворення неправильних пар основ G:T і A:U відповідно [8-10].

Завдяки наявності численних донорно-акцепторних сайтів, Ura та Thy можуть утворювати Н-зв'язки з амінокислотами [11]. Так, зокрема встановлено, що в комплексах білок - РНК Ura утворює велику кількість зв'язків із залишками аспарагінової (Asn) та глютамінової (Glu) кислот [12]. В роботі Германа та ін. [13] було показано, що нуклеотидні основи мають схильність до взаємодії з бічними групами амінокислот, хоча останні також можуть взаємодіяти з фосфатними залишками [2].

В нашій попередній статті [14] ми експериментально (методами УФ, ІЧ та ЯМР спектроскопії в розчині диметилсульфоксиду-ДМСО) дослідили модельні білково-нуклеїнові контакти таутомерів урацилу (Ura) й тиміну (Thy) з карбоксилат-іоном (який моделює негативно заряджений залишок цвіттер-іонів глютаміну й аспарагіну) та координуючим іоном натрію. Квантово-хімічна інтерпретація отриманих результатів дозволила встановити, що основні дикето-

форми Ura і Thy в розчині ДМСО співіснують з 2-енол-4-кето-1-іміно таутомерами. Оскільки в активних центрах ферментів середовище є менш полярним (діелектрична константа  $\epsilon$  складає лише декілька одиниць [15]), ніж у ДМСО ( $\epsilon=48$ ), то є всі підстави вважати, що *in vivo* рівновага дикето $\leftrightarrow$ енол Ura (Thy) може бути ще більше зміщеною вправо у порівнянні з дослідженою модельною системою. Отже, ці результати переконливо підтвердили гіпотезу про біологічне значення високоенергетичних рідкісних таутомерів нуклеотидних основ (так званих "прихованих структур" [16]), які не можуть бути виявлені експериментально в ізольованому стані, але виникають при їх взаємодіях із амінокислотними залишками та іонами металів. Ця стаття є логічним продовженням попередньої [14]. Щоб зрозуміти, як стабілізуються рідкісні таутомери, ми досліджуємо характер та енергетику Н-зв'язків у комплексах Ura та Thy, використовуючи різні теоретичні підходи – топологічний аналіз електронної густини [17], аналіз коливальних спектрів та комплексну оцінку міцності Н-зв'язків за критерієм Грабовського  $\Delta_{\text{com}}$  [18].

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Геометрії подвійних та потрійних комплексів на рівні теорії DFT (гібридний обмінно-кореляційний функціонал електронної густини в узагальненому градієнтному наближенні B3LYP) з використанням Гаусівського набору функцій 6-311++G(d,p), були отримані в попередній роботі [14]. Подвійними вважались комплекси, в яких таутомери Ura (або Thy) взаємодіють за допомогою двох Н-зв'язків з карбоксилат-йонном  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ , який моделює негативно заряджені залишки аспарагінової та глютамінової кислот (комплекси  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ : таутомер Ura(Thy)). Щоб дослідити координаційний вплив іонів  $\text{Na}^+$ , ми розраховали [14] потрійні комплекси  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ : таутомер Ura(Thy): $\text{Na}^+$ . Наявність локальних мінімумів на гіперповерхні потенціальної енергії перевірялася відсутністю уявних частот в коливальних спектрах.

Енергії взаємодії подвійних та потрійних комплексів Ura (Thy) оцінювалися з урахуванням похибки суперпозиції базисного набору (BSSE) за методом, описаним у роботі [19].

Н-зв'язки в подвійних та потрійних комплексах ідентифікувалися за допомогою топологічного аналізу електронної густини, який ґрунтується на квантовій теорії атомів у молекулах (QTAIM) [17], вперше розроблений Річардом Бейдером. Наявність критичної точки (3,-1) - bond critical point (BCP) і градієнтного шляху електронної густини, а також позитивне значення Лапласіану електронної густини вважали необхідними умовами існування Н-зв'язку [20]. Хвильові функції обчислювали на тому ж рівні теорії, що й оптимізували геометрію, з використанням програмного пакету "Gaussian 03" для платформи Win32. Аналіз топології електронної густини

проводили за допомогою програмного пакету AIMPROS.

Міцність ОН...О та NH...О водневих зв'язків у комплексах оцінювалася за комплексним показником Грабовського  $\Delta_{\text{com}}$  [18], який оперує геометричними та топологічними параметрами валентного зв'язку Х-Н (зокрема, у нашому випадку Х=О, N):

$$\Delta_{\text{com}} = \left\{ \left[ \frac{(r_{\text{X-H}} - r_{\text{X-H}}^0)}{r_{\text{X-H}}^0} \right]^2 + \left[ \frac{(\rho_{\text{X-H}}^0 - \rho_{\text{X-H}})}{\rho_{\text{X-H}}^0} \right]^2 + \left[ \frac{(\nabla^2 \rho_{\text{X-H}} - \nabla^2 \rho_{\text{X-H}}^0)}{\nabla^2 \rho_{\text{X-H}}^0} \right]^2 \right\}^{1/2} \quad (1)$$

де  $r_{\text{H-X}}$ ,  $\rho_{\text{H-X}}$  та  $\nabla^2 \rho_{\text{X-H}}$  - параметри валентного зв'язку, який є донором протона при Н-зв'язуванні (довжина зв'язку Х-Н, електронна густина в критичній точці (3,-1) зв'язку та Лапласіан електронної густини відповідно), а  $r_{\text{X-H}}^0$ ,  $\rho_{\text{X-H}}^0$ ,  $\nabla^2 \rho_{\text{X-H}}^0$  - ці ж самі параметри для незбуреного зв'язку Х-Н у вільному мономері.

Абсолютні значення енергії Н-зв'язків оцінювалися двома методами – на основі спектральних та електронно-топологічних характеристик. Перший метод ґрунтується на використанні емпіричної формули Йогансена [21]

$$-\Delta H = 0.33(\Delta\nu - 40)^{1/2} \quad (2)$$

де  $-\Delta H$  – ентальпія Н-зв'язку в ккал/моль,  $\Delta\nu$  – зсув частоти (в  $\text{cm}^{-1}$ ) валентного коливання  $\nu(\text{OH})$  або  $\nu(\text{NH})$  в червону область при наявності Н-зв'язку.

Інший метод [22] (Еспінози-Молінса-Леконта, надалі – ЕМЛ) дозволив нам оцінити енергію Н-зв'язку на основі розподілу електронної густини в його критичній точці (3,-1) за формулою:

$$E_{\text{НВ}} = 0,5V(r), \quad (3)$$

де  $V(r)$  – значення локальної потенціальної енергії в критичній точці.

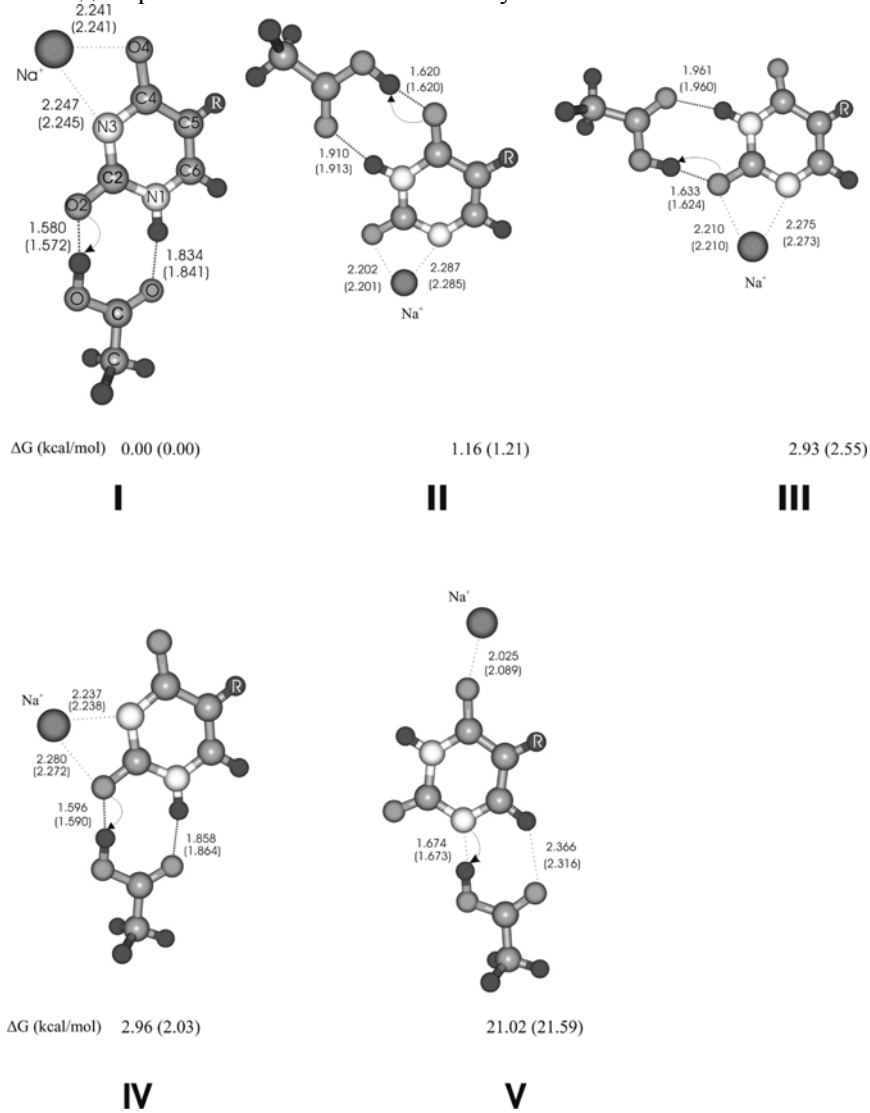
Природа та характеристики Н-зв'язків також досліджувалися за допомогою аналізу заселеностей молекулярних орбіталей NBO [23] (natural bond orbitals).

Лінійні кореляції між значеннями  $\Delta_{\text{com}}$ ,  $-\Delta H$  та  $E_{\text{НВ}}$  досліджувалися з використанням стандартної процедури, закладеної в програмному пакеті MS Excel 2003 (регресійні прямі будувалися за методом найменших квадратів).

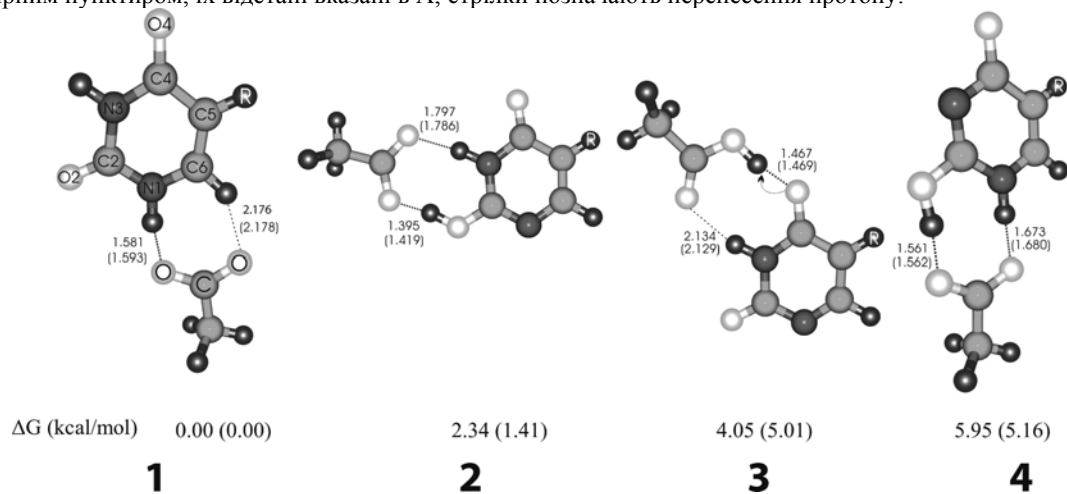
## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати для Ura та Thy виявилися дуже близькими, тому надалі ми будемо їх обговорювати разом (значення для комплексів таутомерів Thy наводитимуться в дужках). На рис. 1 та 2 зображено потрійні та подвійні комплекси таутомерів Ura та Thy, які розташовані у порядку зростання відносної енергії Гіббса. При розрахунку бралися до уваги лише таутомери, що здатні утворювати з карбоксилат-йонном два Н-зв'язки. Оскільки карбоксилат-йон містить два сайти-акцептори протонів (C=O), то нами моделювалися точкові контакти за участі

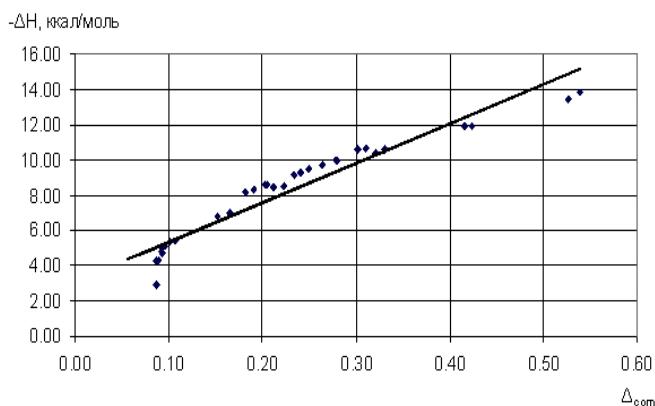
розташованих поруч сайтів-донорів Н-зв'язків в Ura та Thy.



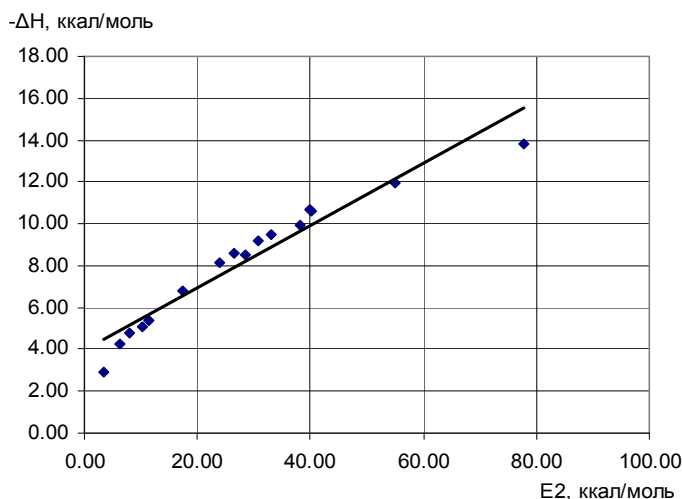
**Рис. 1.** Потрійні комплекси Ura (Thy) з  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  та  $\text{Na}^+$ .  $\Delta G$ : значення відносних енергій Гіббса в ккал/моль [14]. Н-зв'язки позначені жирним пунктиром, їх відстані вказані в Å; стрілки позначають перенесення протону.



**Рис. 2.** Подвійні комплекси Ura (Thy) з  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ .  $\Delta G$ : значення відносних енергій Гіббса в ккал/моль [14]. Н-зв'язки позначені жирним пунктиром, їх відстані вказані в Å; стрілки позначають перенесення протону.



**Рис. 3.** Лінійна кореляція між комплексним показником Грабовського для міцності водневих зв'язків  $\Delta_{\text{com}}$  та енергією Н-зв'язків, розрахованою за емпіричною формулою Йогансена. Регресійна пряма будувалася за методом найменших квадратів. Рівняння прямої має такий вигляд:  $-\Delta H = 22,387 \Delta_{\text{com}} + 3,101$ .



**Рис. 4.** Лінійна кореляція між орбітальною енергією взаємодії  $E_2$  для Н-зв'язків та їх енергією  $-\Delta H$ . Регресійна пряма будувалася за методом найменших квадратів. Рівняння прямої має такий вигляд:  $-\Delta H = 0,149 E_2 + 3,712$ .

Аналіз Н-зв'язків у комплексах за електронно-топологічними критеріями Коха та Попельє [20] на основі хвильових функцій, отриманих на рівні теорії  $V3LYP/6-311++G(d,p)$  засвідчив, що діапазони значень електронної густини  $\rho_{\text{BCP}}$  та Лапласіану електронної густини  $\nabla^2 \rho_{\text{BCP}}$  в критичних точках зв'язків (3,-1) перевищують граничні межі 0,002–0,035 атомних одиниць (а.о.) (для  $\rho_{\text{BCP}}$ ) та 0,024–0,139 а.о. (для  $\nabla^2 \rho_{\text{BCP}}$ ), запропоновані в роботі [20]. Так, у випадку потрійних комплексів Ura (Thy) межі для електронної густини й Лапласіану електронної густини (табл. 1 та 2) складають 0,012–0,060 а.о. (0,013–0,061 а.о.) та 0,039–150 а.о. (0,043–0,150 а.о.) відповідно. Що стосується подвійних комплексів Ura (Thy), то відповідні інтервали  $\rho_{\text{BCP}}$  та  $\nabla^2 \rho_{\text{BCP}}$  (табл. 3 та 4) є такими: 0,017–0,101 а.о. (0,017–0,095 а.о.) та 0,057–0,152 а.о. (0,057–0,152 а.о.)

Це досить цікавий результат, який свідчить про те, що межі Коха-Попельє для електронної густини та Лапласіану є досить умовними, оскільки встановлювалися на основі невеликої кількості модельних Н-зв'язків, і, отже, мають бути розширеними.

Відстані Н-зв'язування (табл. 3-4) у подвійних комплексах Ura (Thy) лежать в межах 1,395–2,176 Å (1,419–2,178 Å), а в потрійних (табл. 1-2) – 1,580–2,366 Å (1,572–2,316 Å), що значно менше за суму Ван-дер-Ваальсівських радіусів Бонді Н...О (2,72 Å) та Н...N (2,75 Å). Як і очікувалося, найкоротші відстані між атомом водню та атомом-акцептором відповідають Н-зв'язкам ОН...О (в середньому 1,551 Å), дещо довші – ОН...N (1,674 Å) та NH...О (1,845 Å) (оскільки NH-група та атом азоту N є слабшими донором та акцептором протону відповідно у порівнянні з ОН-групою та киснем О) і найдовші – неklasичним зв'язкам СН...О (2,259 Å). Це повністю узгоджується з результатами, наведеними у монографії [24], які свідчать, що серед усіх Н-зв'язків, відомих у біологічних структурах, найкоротшими відстанями взаємодії характеризуються саме ОН...О. Середні значення електронної густини  $\rho_{\text{BCP}}$  в критичній точці ВСР (3,-1) для ОН...О, ОН...N, NH...О та СН...О зв'язків складають 0,068; 0,057; 0,036; 0,015 а.о. відповідно. Близькість відстаней  $d_{\text{H...Y}}$  та значень  $\rho$  для ОН...О та ОН...N взаємодій свідчить, що міцність Н-зв'язків у модельних білково-нуклеїнових комплексах Ura (Thy) в значно більшій мірі залежить від полярності групи-донора, ніж від електронегативності акцептора. Загалом же спостерігається дуже гарна кореляція між усіма значеннями  $d_{\text{H...Y}}$  та  $\rho$  (коефіцієнт кореляції складає -0,94). Регресійна пряма кореляції, розрахована за методом найменших квадратів, має такий вигляд:  $d_{\text{H...Y}} = -10,349 \rho_{\text{BCP}} + 2,263$ . Що стосується довшин зв'язків ХН, то вони також подовжуються для всіх типів взаємодій, крім СН...О. Величини подовжень  $\Delta d_{\text{XH}}$  корелюють зі значеннями  $\rho_{\text{BCP}}$  та  $\nabla^2 \rho_{\text{BCP}}$  (коефіцієнти кореляції складають 0,93 та 0,94).

Привертає увагу факт, що в потрійних комплексах **СНЗСОО<sup>-</sup>: таутомер Ura(Thy):Na<sup>+</sup>** відстані між атомами водню та атомами-акцепторами Н-зв'язків дещо подовжуються в порівнянні з подвійними комплексами. Це можна пояснити тим, що йон  $\text{Na}^+$  утворює сильні координаційні зв'язки з нуклеотидними основами, зміщуючи таким чином таутомерні рівноваги [14], зокрема, за рахунок ослаблення Н-зв'язків між основами та карбоксильною групою. Але найбільш різочим ефектом, який справляє йон  $\text{Na}^+$  на потрійні комплекси Ura (Thy), є перенесення протону з гідроксильної групи енольних таутомерів основ на карбоксилат-йон (рис.1), який перетворюється на молекулу оцтової кислоти. В подвійних комплексах перенесення протону відбувається лише у випадку 4-енол-2-кето-3-іміно таутомерів Ura (Thy) (комплекс 3 на рис. 2).

Таблиця 1.

Геометричні, коливальні та електронно-топологічні характеристики Н-зв'язків у потрійних комплексах СНЗСОО<sup>-</sup>: таутомер Ura:Na<sup>+</sup>.

Потрійні комплекси СНЗСОО <sup>-</sup> : таутомер Ura:Na <sup>+</sup>														
Номери комплексів як на рис.1	XH...Y	$d_{X...Y}^a$	$d_{H...Y}^b$	$\angle XH...Y^c$	$\Delta d_{XH}^d$	$-\Delta v_{str}^e$	$\Delta\tau(XH)^f$	$\Delta\tau(XH)^g$	$I_{str}/I_{0str}^h$	$-\Delta H^i$	$\rho_{BCP}^j$	$\nabla^2\rho_{BCP}^k$	$E_{EML}^l$	$\Delta_{com}^m$
I	OH...O2	2.594	1.580	174.7	0.047	872	1032	391	37.1	9.52	0.060	0.150	19.15	0,250
	N1H...O	2.852	1.834	170.4	0.018	307	839	278	20.2	5.39	0.033	0.110	8.26	0,107
II	OH...O4	2.626	1.620	175.5	0.038	717	991	350	33.1	8.59	0.053	0.146	16.58	0,203
	N3H...O	2.916	1.910	165.5	0.015	247	871	208	23.0	4.75	0.027	0.095	6.30	0,092
III	OH...O2	2.632	1.633	173.2	0.034	650	992	351	29.1	8.15	0.052	0.148	16.07	0,182
	N3H...O	2.963	1.961	165.1	0.013	207	851	188	18.7	4.26	0.024	0.085	5.33	0,087
IV	OH...O2	2.604	1.596	173.4	0.043	811	1028	387	34.5	9.16	0.058	0.150	18.32	0,234
	N1H...O	2.871	1.858	169.1	0.017	280	806	278	17.5	5.11	0.031	0.106	7.60	0,095
V	OH...N1	2.694	1.674	178.1	0.051	951	1072	431	51.7	9.96	0.057	0.098	16.49	0,278
	C6H...O	3.226	2.366	134.8	-0.002	-42	995	41	0.22	-	0.012	0.039	2.26	-

Примітки (тут і далі): <sup>a</sup>  $d_{X...Y}$  - відстань між атомами X та Y (Å). <sup>b</sup>  $d_{H...Y}$  - відстань між воднем H та атомом-акцептором (Å). <sup>c</sup>  $\angle XH...Y$  - кут Н-зв'язку (град). <sup>d</sup>  $\Delta d_{XH}$  - подовження хімічного зв'язку ХН у комплексі у порівнянні з вільним мономером (Å). <sup>e</sup>  $\Delta v_{str}$  - зсув частоти валентного коливання ХН у порівнянні з мономером (см<sup>-1</sup>). <sup>f</sup>  $\tau(XH)$  - значення частоти неплосинного (out-of-plane) коливання (см<sup>-1</sup>).

<sup>g</sup>  $\Delta\tau(XH)$  - зсув частоти неплосинного коливання в порівнянні з вільним мономером (см<sup>-1</sup>). <sup>h</sup>  $I_{str}/I_{0str}$  - співвідношення між інтенсивністю валентного коливання  $\nu(XH)$  у комплексі та інтенсивністю цього ж коливання у вільному мономері. <sup>i</sup>  $-\Delta H$  - ентальпія Н-зв'язку, розрахована за формулою Йогансена (ккал/моль). <sup>j</sup>  $\rho_{BCP}$  - значення електронної густини в критичній точці ВСР (3,-1) Н-зв'язку (а.о.) <sup>k</sup>  $\nabla^2\rho_{BCP}$  - значення Лапласіану електронної густини в критичній точці ВСР (3,-1) Н-зв'язку (а.о.) <sup>l</sup>  $E_{EML}$  - енергія Н-зв'язку, розрахована за методом ЕМЛ (ккал/моль). <sup>m</sup>  $\Delta_{com}$  - комплексний показник Грабовського для оцінки міцності Н-зв'язку.

Таблиця 2.

Геометричні, коливальні та електронно-топологічні характеристики Н-зв'язків у потрійних комплексах СНЗСОО<sup>-</sup>: таутомер Thy:Na<sup>+</sup>.

Потрійні комплекси СНЗСОО <sup>-</sup> : таутомер Thy:Na <sup>+</sup>														
Номери комплексів як на рис.1	XH...Y	$d_{X...Y}^a$	$d_{H...Y}^b$	$\angle XH...Y^c$	$\Delta d_{XH}^d$	$-\Delta v_{str}^e$	$\Delta\tau(XH)^f$	$\Delta\tau(XH)^g$	$I_{str}/I_{0str}^h$	$-\Delta H^i$	$\rho_{BCP}^j$	$\nabla^2\rho_{BCP}^k$	$E_{EML}^l$	$\Delta_{com}^m$
I	OH...O2	2.587	1.572	174.6	0.049	904	1037	396	39.4	9.70	0.061	0.150	19,69	0,264
	N1H...O	2.857	1.841	169.9	0.018	300	831	274	20.7	5.32	0.032	0.109	8,08	0,101
II	OH...O4	2.625	1.620	175.3	0.038	721	999	358	34.5	8.61	0.054	0.146	16,64	0,205
	N3H...O	2.920	1.913	165.7	0.015	246	868	207	23.2	4.74	0.027	0.094	6,24	0,093
III	OH...O2	2.625	1.624	173.2	0.036	679	1001	361	30.4	8.34	0.053	0.150	16,58	0,191
	N3H...O	2.962	1.960	165.0	0.013	210	843	183	19.3	4.30	0.024	0.086	5,35	0,089
IV	OH...O2	2.599	1.590	173.2	0.045	833	1032	391	36.5	9.29	0.059	0.151	18,74	0,241
	N1H...O	2.876	1.864	168.8	0.016	272	800	277	18.0	5.03	0.030	0.105	7,43	0,092
V	OH...N1	2.694	1.673	177.5	0.051	958	1065	425	52.4	10.00	0.057	0.098	16,51	0,279
	C6H...O	3.194	2.316	136.3	-0.003	-48	976	38	0.49	-	0.013	0.043	2,51	-

Таблиця 3.

Геометричні, коливальні та електронно-топологічні характеристики Н-зв'язків у подвійних комплексах СНЗСОО': таутомер Ura

Подвійні комплекси СНЗСОО': таутомер Ura.														
Номери комплексів як на рис.2	XH...Y	$d_{X...Y}^a$	$d_{H...Y}^b$	$\angle XH...Y^c$	$\Delta d_{XH}^d$	$-\Delta v_{str}^e$	$\Delta\tau(XH)^f$	$\Delta\tau(XH)_i^g$	$I_{str} / I_{0str}^h$	$-\Delta H^i$	$\rho_{BCP}^j$	$\nabla^2 \rho_{BCP}^k$	$E_{EML}^l$	$\Delta_{com}^m$
1	N1H...O	2.646	1.581	168.6	0.068	1071	1102	566	28.65	10.60	0.064	0.135	20.02	0,331
	C6H...O	3.128	2.176	144.6	0.007	77.6	1013	79	49.99	-	0.018	0.057	3.41	-
2	O2H...O	2.462	1.395	169.7	0.114	1801	1157	948	29.26	13.85	0.101	0.113	37.00	0,539
	N3H...O	2.832	1.797	172.2	0.028	464	953	378	43.28	6.79	0.037	0.111	9.51	0,152
3	OH...O4	2.506	1.467	170.6	0.077	1346	1132	475	57.21	11.93	0.081	0.152	28.15	0,424
	N3H...O	3.116	2.134	161.1	0.006	117	793	151	29.2	2.90	0.017	0.058	3.28	0,087
4	O2H...O	2.579	1.561	173.9	0.058	1085	1007	859	14.85	10.67	0.065	0.145	20.90	0,311
	N1H...O	2.724	1.673	177.0	0.043	707	909	589	64.03	8.52	0.051	0.130	14.91	0,223

Таблиця 4.

Геометричні, коливальні та електронно-топологічні характеристики Н-зв'язків у подвійних комплексах СНЗСОО': таутомер Thy

Подвійні комплекси СНЗСОО': таутомер Thy														
Номери комплексів як на рис.2	XH...Y	$d_{X...Y}^a$	$d_{H...Y}^b$	$\angle XH...Y^c$	$\Delta d_{XH}^d$	$-\Delta v_{str}^e$	$\Delta\tau(XH)^f$	$\Delta\tau(XH)_i^g$	$I_{str} / I_{0str}^h$	$-\Delta H^i$	$\rho_{BCP}^j$	$\nabla^2 \rho_{BCP}^k$	$E_{EML}^l$	$\Delta_{com}^m$
I	N1H...O	2.654	1.593	168.2	0.065	1027	1085	572	28.98	10.37	0.062	0.135	19.21	0,320
	C6H...O	3.139	2.178	145.7	0.007	78	982	106	26.06	-	0.018	0.057	3.39	-
II	O2H...O	2.476	1.419	169.9	0.103	1699	1129	988	32.21	13.44	0.095	0.126	34.04	0,527
	N3H...O	2.824	1.786	172.7	0.030	490	952	384	50.27	7.00	0.038	0.113	9.87	0,165
III	OH...O4	2.508	1.469	170.7	0.077	1341	1135	457	59.10	11.90	0.080	0.152	27.98	0,416
	N3H...O	3.112	2.129	161.4	0.008	117	796	158	29.38	2.90	0.017	0.059	3.33	0,086
IV	O2H...O	2.580	1.562	173.9	0.058	1078	1001	851	15.56	10.63	0.065	0.145	20.79	0,302
	N1H...O	2.730	1.680	177.3	0.042	693	934	605	68.67	8.43	0.050	0.129	14.55	0,212

Популяційні характеристики Н-зв'язків у потрійних та подвійних комплексах Ura, отримані за допомогою NBO та Малікенівського аналізів заселеності

Комплекс	Н-зв'язок	$E_2^a$	$Q(NBO)^b$	$Q(Mull)^c$
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura:Na <sup>+</sup> (I)	OH...O2	33,12	-0,729 (0,513)	-0,529 (0,504)
	N1H...O	11,50	-0,677 (0,450)	-0,327 (0,510)
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura:Na <sup>+</sup> (II)	OH...O4	26,45	-0,695 (0,518)	-0,441 (0,495)
	N3H...O	7,95	-0,662 (0,455)	-0,315 (0,544)
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura:Na <sup>+</sup> (III)	OH...O2	23,96	-0,851 (0,514)	-0,717 (0,527)
	N3H...O	6,31	-0,645 (0,452)	-0,314 (0,530)
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura:Na <sup>+</sup> (IV)	OH...O2	30,90	-0,849 (0,515)	-0,698 (0,535)
	N1H...O	10,13	-0,667 (0,449)	-0,325 (0,502)
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura:Na <sup>+</sup> (V)	OH...N1	38,05	-0,649 (0,512)	-0,522 (0,684)
	C6H...O	1,02	-0,657 (0,221)	-0,340 (0,208)
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura (1)	N1H...O	40,20	-0,794 (0,472)	-0,427 (0,628)
	C6H...O	3,38	-0,767 (0,256)	-0,460 (0,240)
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura (2)	O2H...O	77,70	-0,774 (0,497)	-0,478 (0,560)
	N3H...O	17,33	-0,736 (0,457)	-0,396 (0,580)
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura (3)	OH...O4	55,11	-0,758 (0,510)	-0,561 (0,571)
	N3H...O	3,53	-0,655 (0,434)	-0,327 (0,426)
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura (4)	O2H...O	39,84	-0,779 (0,505)	-0,458 (0,503)
	N1H...O	28,47	-0,766 (0,452)	-0,415 (0,578)

<sup>a</sup> Енергія орбітальної взаємодії (ккал/моль) <sup>b</sup> NBO часткові заряди атомів-акцепторів Н-зв'язку та воднів (у дужках). <sup>c</sup> Малікенівські часткові заряди

Таблиця 6.

Повні електронні енергії ( $E_T$ , а.о.), енергії взаємодії з урахуванням поправки BSSE ( $BSSE$ ,  $E_{I+BSSE}$ , ккал/моль) та сумарні енергії Н-зв'язків ( $-\Sigma\Delta H$  та  $\Sigma E_{EML}$ , ккал/моль) у подвійних і потрійних комплексах Ura (Thy) (Рис. 1, 2). Всі характеристики отримані на рівні теорії B3LYP/6-311++G(d,p).

	$E_T$	BSSE	$E_{I+BSSE}$	$-\Sigma\Delta H$	$\Sigma E_{EML}$
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura:Na <sup>+</sup> (I)	-805,8895741	1,64	163,94	14,91	27,41
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura:Na <sup>+</sup> (II)	-805,8878059	1,48	148,04	13,34	22,88
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura:Na <sup>+</sup> (III)	-805,8844880	1,57	147,80	12,41	21,40
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura:Na <sup>+</sup> (IV)	-805,8841462	1,69	162,26	14,27	25,92
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura:Na <sup>+</sup> (V)	-805,8533494	1,27	126,98	9,96	18,75
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura (1)	-643,6055583	0,70	39,69	10,60	23,43
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura (2)	-643,5963888	1,07	58,97	20,64	46,51
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura (3)	-643,5957406	0,68	22,00	14,83	31,43
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Ura (4)	-643,5913381	1,00	61,25	19,19	35,81
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Thy:Na <sup>+</sup> (I)	-845,2181974	1,66	164,17	15,02	27,77
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Thy:Na <sup>+</sup> (II)	-845,2159235	1,48	148,95	13,35	22,88
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Thy:Na <sup>+</sup> (III)	-845,2132679	1,56	149,34	12,64	21,93
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Thy:Na <sup>+</sup> (IV)	-845,2135630	1,71	162,94	14,32	26,17
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Thy:Na <sup>+</sup> (V)	-845,1808197	1,26	127,68	10,00	19,02
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Thy (1)	-682,9329336	0,68	38,13	10,37	22,60
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Thy (2)	-682,9244074	1,04	56,61	20,44	43,91
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Thy (3)	-682,9222175	0,71	21,79	14,80	31,31
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> : таутомер Thy (4)	-682,9202316	1,00	59,86	19,06	35,34

Аналіз Н-зв'язків у комплексах Ura(Thy) за спектрально-коливальними характеристиками засвідчив, що всі вони, за винятком СН...О, характеризуються значними зсувами частот валентних коливань  $\nu(\text{XH})$  в червону область (табл.1-4). На основі зсувів ми розрахували енергії Н-зв'язків за формулою Йогансена (2). Так, середня енергія ОН...О зв'язків у комплексах Ura (Thy) складає 10,27 (10,28) ккал/моль, NH...О зв'язків – 6,01 (6,03) ккал/моль, енергії ж ОН...N1 зв'язку в потрійному комплексі V Ura (Thy) (рис. 1) за участі дикето-таутомера складають 9,96 (10,00) ккал/моль. Для всіх вищезгаданих типів Н-зв'язків також спостерігаються істотне збільшення інтенсивності  $I_{str}/I_{0str}$  валентних коливань в порівнянні з незбуреними мономерами, а також зміщення позаплощинних (out-of-plane) коливань в синю область спектру. Осібно стоїть С6Н...О зв'язок в потрійному комплексі V (рис. 1) та подвійному I (рис. 2). На відміну від інших взаємодій, він характеризується зсувом частоти валентного коливання  $\nu(\text{С6Н})$  в синю область, а довжина групи С6Н при Н-зв'язуванні майже не змінюється (зміна довжини лежить у межах -0,003-0,007). Щодо інтенсивності валентного коливання  $\nu(\text{С6Н})$ , то у подвійних комплексах таутомерів Ura (Thy) вона збільшується, а у потрійних – зменшується. Слід зазначити, що частота позаплощинного коливання  $\tau(\text{С6Н})$ , як і у випадку традиційних Н-зв'язків, зростає. При цьому С6Н...О має всі геометричні (характерний кут  $\angle \text{XH...Y}$ , відстані  $d_{\text{X...Y}}$ ,  $d_{\text{H...Y}}$ ) та електронно-топологічні ознаки Н-зв'язку (наявність критичної точки ВСП (3,-1) та градієнтного шляху між воднем і акцептором, достатньо великі значення  $\rho_{\text{ВСП}}$  та  $\nabla^2 \rho_{\text{ВСП}}$  тощо). Це дозволяє його віднести до категорії blue-shifting Н-зв'язків [25]. Цей термін вказує на те, що їх утворення супроводжується зсувом частоти валентного коливання в синю область (blue-shift). Існує точка зору [26], що всі Н-зв'язки ХН...У перебувають під впливом двох протилежних факторів: 1) електронна афінність атому Х служить причиною накопичення електронної густини в районі зв'язку Х-Н у присутності акцептору У, що сприяє скороченню зв'язку Х-Н; 2) притягання між позитивно зарядженим воднем Н та акцептором У, що є причиною подовження Х-Н. У випадку традиційних Н-зв'язків з полярними групами Х-Н (Х=О, N) останній фактор завжди переважає. Що стосується зв'язків з неполярними групами С-Н, то в їх поведінці перший фактор може відігравати вирішальну роль. Інколи два чинники урівноважують один одного. Як наслідок, ця теорія пояснює і наявність червоного або синього зсуву (чи його відсутність) в ІЧ спектрах та зміни інтенсивності валентних коливань. На нашу думку, наявність зміщення в синю область може також зумовлюватися впливом сильного сусіднього Н-зв'язку в комплексі, який впливає на перерозподіл електронної густини в гетероциклічному кільці.

Щоб краще дослідити природу Н-зв'язків у потрійних та подвійних комплексах таутомерів Ura

(для комплексів за участю Thy ситуація буде аналогічною), ми провели аналіз заселеностей молекулярних орбіталей NBO [23]. Результати аналізу наведені в табл. 5. У всіх випадках (включаючи нетрадиційні зв'язки С6Н...О) ми спостерігали перенесення електронної густини з неподіленої електронної пари атому У на незв'язуючу орбіталь  $\sigma^*$  групи Х-Н. Аналізуючи значення енергії орбітальної взаємодії  $E_{(2)}$  (табл. 5,6), можна прийти до висновку, що вона дуже сильно залежить від природи атомів, що беруть участь в Н-зв'язку. Так, середнє значення  $E_{(2)}$  для ОН...О взаємодій складає 41,2 ккал/моль, в той час як для NH...О – 15,68 ккал/моль, для ОН...N – 38,05 ккал/моль та для СН...О - 2,2 ккал/моль. У всі ці взаємодії залучена неподілена електронна пара акцептору Н-зв'язку У (У=О, N) та незайнята молекулярна орбіталь (С), (N), (O)-Н. Цікаво також порівняти значення часткових зарядів на атомах, отримані за допомогою NBO та Малікенівського аналізів. Майже у всіх випадках величини Q (NBO) більші, проте між ними та Q (Mull) існує непогана кореляція, коефіцієнт якої складає 0,78.

Крім оцінки ентальпії за Йогансеном, ми використали два інших підходи для встановлення міцності Н-зв'язків: метод ЕМЛ, що використовує значення локальної потенціальної енергії в критичній точці ВСП (3,-1) та оцінка за комплексним показником Грабовського  $\Delta_{\text{com}}$ , який оперує змінами довжини зв'язку Х-Н та значень  $\rho_{\text{ВСП}}$  і  $\nabla^2 \rho_{\text{ВСП}}$ . Як виявилось, енергія  $E_{\text{ЕМЛ}}$  у всіх випадках суттєво перевищує ентальпію  $-\Delta\text{H}$ , що дозволяє її розглядати як верхню енергетичну межу певного Н-зв'язку. Проте  $-\Delta\text{H}$  та  $E_{\text{ЕМЛ}}$  взаємопов'язані (коефіцієнт кореляції складає 0,97). Також існує тісний зв'язок між  $-\Delta\text{H}$  та показником Грабовського  $\Delta_{\text{com}}$  (коефіцієнт кореляції – 0,96, рис. 3). Раніше ми на прикладі всіх можливих конформерів канонічного нуклеозиду тимідину [27] вже продемонстрували адекватність  $\Delta_{\text{com}}$  для оцінки міцності Н-зв'язків. Коефіцієнт кореляції між  $\Delta_{\text{com}}$  та  $E_{\text{ЕМЛ}}$  складає 0,98, що не дивно, оскільки обидва параметри оперують величинами, пов'язаними з розподілом електронної густини в критичній точці ВСП (3,-1). Несподівано сильний взаємозв'язок (рис.) встановлено між енергією орбітальної взаємодії  $E_{(2)}$  та ентальпією  $-\Delta\text{H}$  (коефіцієнт кореляції-0,97). Раніше в науковій літературі залежність між  $E_{(2)}$  та міцністю Н-зв'язку не досліджувалася.

Нарешті, ми оцінили (табл. 6) енергії взаємодії в потрійних та подвійних комплексах таутомерів Ura (Thy) з урахуванням похибки суперпозиції набору базисних функцій (BSSE) та порівняли їх з сумарними енергіями Н-зв'язків  $-\Sigma\Delta\text{H}$  та  $\Sigma E_{\text{ЕМЛ}}$ . Виявилось, що в потрійних комплексах енергії взаємодії  $E_{\text{I+BSSE}}$  суттєво перевищують  $-\Sigma\Delta\text{H}$  та  $\Sigma E_{\text{ЕМЛ}}$ , що не дивно, беручи до уваги наявність координаційних зв'язків між  $\text{Na}^+$  та таутомерами Ura (Thy). Значення  $E_{\text{I+BSSE}}$  для подвійних комплексів менші, але все одно перевищують  $-\Sigma\Delta\text{H}$  та  $\Sigma E_{\text{ЕМЛ}}$  (за винятком подвійного



комплексу **3** (рис. 2), в якому  $\Sigma E_{\text{EML}} > E_{\text{I+BSSE}}$ ). Отже, питання фізичної природи стабілізації модельних білково-нуклеїнових комплексів залишається відкритим і потребує подальшого дослідження.

## ВИСНОВКИ

На рівні теорії ВЗЛР/6-311++G(d,p) досліджено Н-зв'язки в подвійних та потрійних модельних комплексах таутомерів урацилу та тиміну **CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>: таутомер Ura(Thy)** та **CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>: таутомер Ura(Thy):Na<sup>+</sup>**. За допомогою NBO аналізу з'ясовано природу взаємодій. Встановлено, зокрема, що при Н-зв'язуванні відбувається міграція електронної густини з неподіленої електронної пари атому Y на незв'язуючу орбіталь  $\sigma^*$  групи X-H. Деякі Н-зв'язки виявилися настільки сильними, що значення електронної густини та Лапласіану електронної густини в їх критичних точках ВСР (3,-1) перевищують допустимі межі Коха і Попельє. Проведено оцінку енергії Н-зв'язків та спектрально-коливальними, електронно-топологічними та геометричними параметрами. Продемонстровано сильний взаємозв'язок між комплексним показником Грабовського та ентальпією за Йогансеном  $\Delta H$ . Вперше встановлено, що енергія орбітальної взаємодії  $E_{(2)}$  для Н-зв'язків тісно пов'язана з ентальпією  $\Delta H$ , а, отже, може використовуватися для оцінки їх енергії.

## Література

1. Seeman N.C., Rosenberg J.M., Rich A. Sequence-specific recognition of double helical nucleic acids by proteins. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1976. – Vol.73. – P. 804-808.
2. Coulocheri S.A.; Pigis D.G.; Papavassiliou K.A.; Papavassiliou A.G. Hydrogen bonds in protein-DNA complexes: where geometry meets plasticity. // Biochimie. – 2007. – Vol.89. – P. 1291-1303.
3. Steiner T., Saenger W. Role of CH...O hydrogen bonds in the coordination of water molecules. Analysis of neutron diffraction data. // J. Am. Chem. Soc. – 1993. – Vol.115. – P. 4540-4547.
4. Umeyama H., Morokuma H.T. The origin of hydrogen bonding. An energy decomposition study. // J. Am. Chem. Soc. – 1977. – Vol.99. – P. 1316-1332.
5. Steiner T., Desiraju G.R. Distinction between the weak hydrogen bond and the van der Waals interaction. // Chem. Commun. – 1998. – Vol.8. – P. 891-892.
6. Takahashi I., Marmur J. Replacement of thymidylic acid by deoxyuridylic acid in the deoxyribonucleic acid of a transducing phage for Bacillus subtilis // Nature. – 1963. – Vol.197. – P. 794-795.
7. Dekker C.A., Todd A.R. Uracil deoxyriboside. // Nature. – 1950. – Vol.166. – P. 557-558.
8. Hagen L., Pena-Diaz, J., Kavli B., Otterlei M., Slupphaug G., Krokan H.E. Genomic uracil and human disease. // Exp. Cell. Res. – 2006. – Vol.312. – P. 2666-2672.
9. Liu P., Burdzy A., Sowers L.C. Substrate recognition by a family of uracil-DNA glycosylases: UNG, MUG, and TDG. // Chem. Res. Toxicol. – 2002. – Vol.15. – P. 1001-1009.
10. Kavli B., Otterlei M., Slupphaug G., Krokan H.E. Uracil in DNA-general mutagen, but normal intermediate in acquired immunity. // DNA Repair. – 2007. – Vol.6. – P. 505-516.
11. Vázquez M.E., Caamaño A.M., Mascareñas, J.L. From transcription factors to designed sequence-specific DNA-binding peptides. // Chem. Soc. Rev. – 2003. – Vol.32. – P. 338-349.
12. Jones S, Daley DT, Luscombe NM, Berman HM, Thornton J.M. Protein-RNA interactions: a structural analysis. // Nucleic Acids Res. – 2001. – Vol.29. – P. 943-954.
13. Hermann T. Strategies for the design of drugs targeting RNA and RNA-protein complexes. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2000. – Vol.39. – P. 1890-1904.
14. Samijlenko S.P., Yurenko Y.P., Stepanyugin A.V., Hovorun D.M. Tautomeric equilibrium of uracil and thymine in model protein-nucleic acid contacts. Spectroscopic and quantum chemical approach. // J. Phys. Chem. B. – 2010. – Vol.114. – P. 1454-1461.
15. Mertz E., Krishtalik L. Low dielectric response in enzyme active site. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – T.97. – P. 2081-2086.
16. Kondratyuk I.V., Samijlenko S.P., Kolomiets I.M., Hovorun D.M. Prototropic molecular-zwitterionic tautomerism of xanthine and hypoxanthine. // J. Mol. Struct. – 2000. – Vol.523. – P. 109-118.
17. Бейдер П. Атомы в молекулах. Квантовая теория. – Москва: Мир, 2001. – 532 с.
18. Grabowski S.J. Ab initio calculations on conventional and unconventional hydrogen bonds – study of the hydrogen bond strength. // J. Phys. Chem. A. – 2001. – Vol.105. – P. 10739-10746.
19. Boys S.F., Bernardi F. Calculation of small molecular interactions by differences of separate total energies – some procedures with reduced errors. // Mol. Phys. – 1970. – Vol.19. – P. 553-557.
20. Koch U., Popelier P.L.A. Characterization of C-H-O hydrogen bonds on the basis of the charge density // J. Phys. Chem. – 1995. – Vol.99. – P. 9747-9754.
21. Йогансен А.В. Инфракрасная спектроскопия и спектральное определение энергии водородной связи. // Водородная связь / Ред. Н. Д. Соколова. М.: Наука, 1981. – 286 с.
22. Espinosa E., Molins E., Lecomte C. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. // Chem. Phys. Lett. – 1998. – Vol.285. – P. 170-173.
23. Reed A.E., Weinhold F. Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint // Chem. Rev. – 1988. – Vol.88. – P. 899-926.
24. Geffrey G.A., Saenger W. Hydrogen bonding in biological structures – Berlin: Springer, 1991.
25. Hobza P., Havlas Z. Blue-shifting hydrogen bonds. // Chem. Rev. – 2000. – Vol.100. – P. 4253-4264.
26. Joseph J., Jemmis E.D. Red-, blue-, or no-shift in hydrogen bonds: a unified explanation. // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – Vol.129. – P. 4620-4632.
27. Yurenko Y.P., Zhurakivsky R.O., Samijlenko S.P., Ghomi M., Hovorun D.M. The whole of intramolecular H-bonding in the isolated DNA nucleoside thymidine. AIM electron density topological study. // Chem. Phys. Lett. – 2007. – Vol.447. – P. 140-146.

---

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВОДОРОДНЫХ СВЯЗЕЙ В МОДЕЛЬНЫХ БЕЛКОВО-НУКЛЕИНОВЫХ КОМПЛЕКСАХ С УЧАСТИЕМ ТАУТОМЕРОВ УРАЦИЛА И ТИМИНА. РЕЗУЛЬТАТЫ КВАНТОВО-МЕХАНИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**

**Юренко Е.П.**

Квантово-химическими методами на уровне теории B3LYP/6-311++G(d,p) исследованы водородные связи в двойных и тройных модельных комплексах таутомеров урацила и тимина и  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  и  $\text{CH}_3\text{COO}^-\text{Na}^+$ . С помощью анализа NBO установлено, что при H-связывании происходит миграция электронной плотности с неразделенной электронной пары атома Y на несвязывающую орбиталь  $\sigma^*$  группы X-H. Значения электронной плотности и Лапласиана в критических точках (3,-1) некоторых водородных связей превышают допустимые границы Коха и Попелье, что свидетельствует о высокой энергии связывания. Впервые показано, что энергия орбитального взаимодействия  $E_{(2)}$  для водородных связей тесно связана с энтальпией  $\Delta H$  и может быть использована для оценки их прочности.

**Ключевые слова:** модельные белково-нуклеиновые комплексы, прототропная таутомерия, урацил, тимин.

**PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERISTICS OF HYDROGEN BONDS IN MODEL PROTEIN-NUCLEIC ACID COMPLEXES INVOLVING TAUTOMERS OF URACIL AND THYMINE. RESULTS OF QUANTUM-MECHANICAL MODELLING**

**Yurenko Ye.P.**

H-bonds in double and triple model protein-nucleic acid complexes of uracil and thymine tautomers with  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  and  $\text{CH}_3\text{COO}^-\text{Na}^+$  were investigated by means of *ab initio* quantum chemical calculations at the B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory. Results of NBO analysis evidence that electron density migrates from a lone electronic pair of the Y atom to antibonding orbital  $\sigma^*$  of the X-H group upon H-bonding. Some values of electron density and Laplacian of electron density at BCP exceed the Koch and Popelier limits which points to high H-bonding energy. It was shown that orbital interaction energy  $E_{(2)}$  correlates satisfactorily with the enthalpy  $\Delta H$  and thus can be used for estimating H-bond strength.

**Key words:** model protein-nucleic acid complexes, prototropic tautomerism, uracil, thymine.

---