

Д.В. П'ЯТНИЦЬКИЙ, О.О. ЗДОРЕВСЬКИЙ, С.М. ПЕРЕПЕЛИЦЯ, С.Н. ВОЛКОВ
Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України
(Вул. Метрологічна, 14-б, Київ 03680; e-mail: snvolkov@bitp.kiev.ua)

УТВОРЕННЯ КОМПЛЕКСІВ МОЛЕКУЛ ПЕРОКСИДУ ВОДНЮ З ДНК

УДК 539.199

Досліджено можливість утворення стабільних комплексів фосфатних груп ДНК з молекулами пероксиду водню під час опромінення високоенергетичними іонами середовища біологічних клітин. Енергія комплексів визначалася з урахуванням електростатичних і ван-дер-ваальсівських взаємодій за методом атом-атомних потенціалних функцій. Враховувалася взаємодія з протіонами металу, які в природних умовах нейтралізують заряд фосфатних груп ДНК. Визначено стабільні конфігурації різних комплексів, які складаються з атомів фосфатної групи остова ДНК, молекул H_2O_2 і H_2O , та іона металу Na^+ . Показано, що комплекси молекул пероксиду водню з фосфатними групами ДНК і протіоном є не менш стабільними, ніж відповідні комплекси з молекулами води. Приєднання молекули H_2O_2 до фосфатної групи остова подвійної спіралі може блокувати процеси біологічного функціонування ДНК і призводити до дезактивації генетичного апарату клітини.

Ключові слова: ДНК, пероксид водню, пік Брега, іонна терапія.

1. Вступ

Винайдення дієвих засобів боротьби з раком є одним з найбільших викликів в сучасній науці. Щороку збільшується фінансування на розробку більш ефективних ліків, проте показники захворюваності не скорочуються [1]. Це в значній мірі стимулює розвиток нових методів протипухлинної терапії, в основі яких лежать нефармакологічні механізми дії. Зокрема, останнім часом набув суттєвого розвитку метод терапії ракових пухлин пучками швидких іонів, який ґрунтується на застосуванні ефекту Брега [2–5]. В даному методі іони (як правило $^{12}C^{6+}$ або H^+), прискорені до великих енергій (порядку 100 МеВ і більше), опромінюють злоякісну пухлину. В тканині організму іони гальмуються і віддають майже всю початкову енергію наприкінці траєкторії руху, утворюючи енергетичний пік (пік Брега). Початкова енер-

гія іонів підбирається таким чином, аби пік Брега збігався з положенням пухлини в тілі людини (може становити 10–20 см від поверхні). Енергія, що виділяється в значній кількості в тканині, приводить до загибелі ракових клітин і, як наслідок, до знищення пухлини. У зв'язку з локальною дією піка Брега іонна терапія є значно ефективнішою, ніж терапія рентгенівськими променями, а у випадку важкодоступних областей організму, наприклад мозку, цей метод є унікальним [3–5]. Незважаючи на великий практичний інтерес і на те, що у світі вже побудовано багато спеціалізованих клінік іонної терапії ракових захворювань, молекулярні механізми дії високоенергетичних іонів ще досі далекі від повного розуміння.

Починаючи з перших досліджень [6], було відомо, що дія іонізуючого випромінювання на живий організм пов'язана, перш за все, з пошкодженням молекули ДНК, яке призводить до порушення механізмів збереження та передачі генетичної інформації і до загибелі клітини. Вважається, що

© Д.В. П'ЯТНИЦЬКИЙ, О.О. ЗДОРЕВСЬКИЙ,
С.М. ПЕРЕПЕЛИЦЯ, С.Н. ВОЛКОВ, 2016

ISSN 0372-400X. Укр. фіз. журн. 2016. Т. 61, № 3

руйнування макромолекули ДНК відбувається за рахунок народження великої кількості вторинних електронів і радикалів [7–9]. Водночас розрахунки показали, що кількість пошкоджених ділянок молекули ДНК, утворених вторинними електронами і радикалами, не є достатньою для загибелі клітини [9].

Останніми роками іде інтенсивний пошук додаткових механізмів блокування генетичної активності ДНК в процесах опромінення її високоенергетичними іонами. Так, в роботах авторів [10, 11] запропоновано механізм утворення ударної хвилі, який може пояснити поширення дії іонних пучків в клітинному середовищі. Моделювання методом молекулярної динаміки показують, що така ударна хвиля може призводити до утворення певної кількості дволанцюжкових розривів в подвійній спіралі [12]. Проте, враховуючи наявність в клітині ефективних механізмів відновлення структури ДНК, запропонований механізм не є достатнім для розуміння процесів, що відбуваються в околі піка Брега.

Однак дезактивація молекули ДНК може відбуватися і за рахунок зміни властивостей середовища під дією високоенергетичних іонів. Дійсно, під впливом опромінення в середовищі клітини, яке складається на 80% з води, з'являються нові молекулярні продукти, що треба враховувати при розгляді можливих механізмів дії іонних променів.

В представленій роботі на основі аналізу існуючих експериментів і теоретичних розрахунків обґрунтовано необхідність дослідження процесів утворення комплексів молекулярних продуктів розпаду води з атомними групами подвійної спіралі ДНК. Показана стабільність комплексів молекул пероксиду водню з фосфатними групами ДНК, які є неспецифічними центрами впізнавання макромолекули ферментами. Запропоновано новий механізм дії променів високоенергетичних іонів на клітину.

2. Зміна середовища під дією випромінювання

При проходженні іонів крізь водне середовище відбуваються процеси радіолізу молекул води, різні хімічні та ядерні реакції [13–20]. Дослідження показують, що фрагментація молекул води призводить до суттєвих змін складу і властивостей се-

редовища [3–5, 9]. В процесі радіолізу молекул води виникають вторинні електрони (e^-), радикали (OH^\bullet і HO_2^\bullet), молекули (H_2O_2 і H_2O) та інші продукти (H^\bullet , OH^- , H_3O^+) [16–18].

В області піка Брега слід очікувати утворення великої кількості молекулярних продуктів, оскільки саме там виділяється найбільше енергії. Дані моделювання процесів радіолізу води за умов опромінення іонами вуглецю $^{12}\text{C}^{6+}$ з енергією 250 MeV методом Монте Карло [19] показали, що на початковій стадії радіолізу (час порядку 10^{-12} с) внески вторинних електронів і радикалів є визначальними. Однак, внаслідок проходження реакцій поміж реакційно активними продуктами (радикалами та вторинними електронами) з часом (порядку 10^{-6} с) внесок молекулярних продуктів стає більшим за усі інші [19]. Таким, чином, для біологічних процесів, які є значно повільнішими за 10^{-6} с, молекулярні продукти радіолізу, а саме H_2O_2 і H_2 , стають найбільш важливими.

В даній роботі, використовуючи дані Монте Карло [19, 20], побудовано розподіл кількості продуктів радіолізу води в області піка Брега. Результати аналізу показують, що через 1 мкс після проходження швидкого іона кількість молекул пероксиду водню у внутрішньоклітинному середовищі є найбільшою з усіх продуктів розпаду води. Також високим є вміст молекул H_2 , проте ці молекули не мають високої реакційної здатності, тому не несуть потенційної загрози для біологічних макромолекул. Радикали, які також присутні в значній кількості з часом перетворюються на нейтральні молекули води або пероксиду водню. Таким чином, склад середовища клітини після проходження високоенергетичного іона змінюється. В ньому в значній кількості з'являються нові молекулярні компоненти, зокрема, пероксид водню.

Взаємодія молекули пероксиду водню з молекулою ДНК може відбуватися за рахунок взаємодії з атомними групами подвійної спіралі, розташованими на найбільш доступних для зовнішніх контактів ланцюжках остова ДНК. Як відомо, фосфатні групи остова подвійної спіралі в природних умовах мають від'ємний заряд, який, як правило, нейтралізуються іонами металів (наприклад, Na^+ або K^+) [21]. Тому найбільш імовірним випадком є зв'язування молекули пероксиду водню з фосфатною групою остова ДНК за участю іонів металів. За своєю структурою і зарядами на атомах мо-

лекули пероксиду водню співставні з фосфатними групами остова ДНК і повинні з ними взаємодіяти в першу чергу.

В представленій роботі досліджено взаємодію молекули пероксиду водню з фосфатною групою остова подвійної спіралі ДНК і катіонами натрію та визначено структуру найбільш імовірних комплексів. В наступному розділі описується метод розрахунку енергії взаємодії молекули пероксиду водню з атомами подвійної спіралі ДНК. Результати розрахунків енергії різних комплексів наводяться в четвертому розділі. В п'ятому розділі обговорюються структури найбільш імовірних комплексів молекули пероксиду водню з ДНК та можливі механізми його біологічного впливу.

3. Моделі та методи розрахунку

В даній роботі для визначення характеру взаємодії молекули пероксиду водню з ДНК розраховувалася енергія різних комплексів, що складаються з фосфатної групи ДНК, молекули пероксиду водню та іона Na^+ . Молекули, що формують агрегати, вважалися жорсткими структурами. В розрахунках енергії взаємодії молекул з фосфатною групою до розгляду бралися лише два атоми кисню PO_4 . Врахування внутрішніх ступенів вільності молекул комплексу, а також введення до розгляду інших атомів фосфатної групи є важливим для одержання точних значень енергії, проте не є суттєвим для визначення відносної стабільності досліджуваних молекулярних комплексів. Схематична будова і структурні параметри молекул, що складають комплекси, наведено на рис. 1.

Для розрахунку енергії комплексів використовувався метод атом-атомних потенціальних функцій [22, 23]. Даний метод ґрунтується на застосуванні добре відомих потенціалів, параметри яких оптимально підібрані для опису фізичних властивостей молекулярних систем, що включають ДНК. Розрахунки, виконані в рамках такого методу, забезпечують достатній рівень точності порівняльного аналізу стабільності досліджуваних молекулярних структур.

У рамках методу атом-атомних потенціальних функцій енергія комплексу представляється як сума парних взаємодій між атомами, що належать різним структурним елементам. В загальному вигляді енергія комплексу може бути представлена

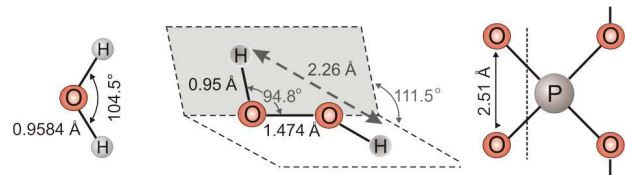


Рис. 1. Схематичне зображення структур молекул води, пероксиду водню і фосфатної групи остова ДНК

у вигляді суми двох внесків:

$$U = \sum_{ij} [U_{\text{el}}(r_{ij}) + U_{\text{vdw}}(r_{ij})], \quad (1)$$

де $U_{\text{el}}(r_{ij})$ і $U_{\text{vdw}}(r_{ij})$ – потенціальна енергія електростатичних і ван-дер-ваальсівських взаємодій між атомами i та j , що знаходяться на відстані r_{ij} .

Електростатичні взаємодії між атомами визначалися за законом Кулона:

$$U_{\text{el}}(r_{ij}) = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon\epsilon_0 r_{ij}}, \quad (2)$$

де q_i і q_j – заряди на атомах i та j , ϵ_0 – діелектрична проникність вакууму, ϵ – діелектрична проникність середовища.

Заряди на атомах молекули води та молекули пероксиду водню було визначено, виходячи з відомих значень дипольних моментів відповідних молекул 2,1 Д (H_2O_2) і 1,86 Д (H_2O) [24]. Сумарний заряд на атомах кисню фосфатної групи взято рівним $-e$, що відповідає природному стану PO_4^- в ДНК (див. таблицю). Для порівняння відносних величин енергії різних комплексів в розрахунках використано значення діелектричної проникності $\epsilon = 1$.

Для визначення енергії ван-дер-ваальсівської взаємодії використовувався потенціал Леннарда-Джонса:

$$U_{\text{vdw}}(r_{ij}) = -A_{ij}r_{ij}^{-6} + B_{ij}r_{ij}^{-12}, \quad (3)$$

де A_{ij} і B_{ij} – константи, що описують притягання та відштовхування між атомами, відповідно (таблиця). Перший доданок в (3) описує ван-дер-ваальсівське притягання, а другий доданок – відштовхування між атомами на малих відстанях.

Для атомів, що утворюють водневі з'язки, притягання розраховувалося по модифікованому потенціалу [23], в якому показник степеня в першому доданку формули (3) замінено на -10 . Такий

Параметри розрахунку

Заряди на атомах		Параметри потенціалу (4) [25, 26]		Параметри потенціалу (3) [22, 23]			
	Н	О		Na ⁺		О-Н	
H ₂ O	+0,33 (e)	-0,66 (e)	q (e)	+1,00	A _{ij} (Å ⁶ ккал/моль)	200	86
H ₂ O ₂	+0,41 (e)	-0,41 (e)	r ₀ (Å)	2,35	B _{ij} (Å ¹² ккал/моль)	12 900	31 300
PO ₄ ⁻	-	-0,50 (e)	b (Å)	0,3			

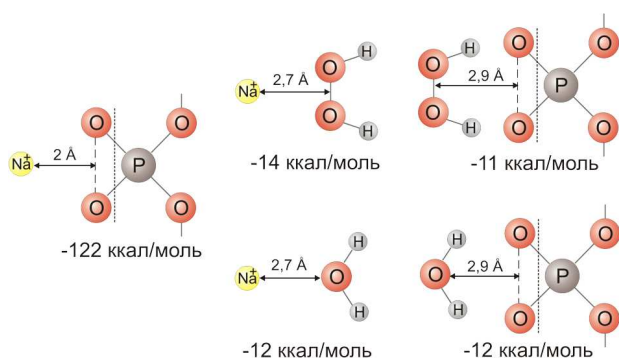


Рис. 2. Найбільш стабільні двокомпонентні комплекси: H₂O₂-PO₄, H₂O-PO₄, Na⁺-PO₄, H₂O₂-Na⁺, H₂O-Na⁺

показник степеня описує короткосяжний характер водневих зв'язків.

Для опису взаємодії іона із зарядженими атомами кисню замість потенціалів (2) і (3) використовувався потенціал Борна-Майєра, який враховує внески від електростатичного притягання та відштовхування на малих відстанях:

$$U_{bm}(r_{ij}) = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon\epsilon_0 r_{ij}} \left[1 - \frac{b r_{ij}}{r_0^2} \exp\left(\frac{r_0 - r_{ij}}{b}\right) \right], \quad (4)$$

де *b* – параметр, що характеризує відштовхування іонів на малих відстанях, *r*₀ – рівноважна відстань (таблиця). Даний потенціал використовується для опису взаємодії протиіонів з фосфатними групами остова подвійної спіралі [25, 26].

Користуючись формулами (1)–(4) з параметрами, наведеними в таблиці, розраховано енергії комплексів фосфатної групи ДНК з молекулами пероксиду водню, води та іоном натрію.

4. Результати

В рамках запропонованого підходу розраховано енергії двокомпонентних (H₂O₂-PO₄, H₂O-PO₄, Na⁺-PO₄, H₂O₂-Na⁺, H₂O-Na⁺) та трикомпонен-

тних (H₂O₂-Na⁺-PO₄, H₂O-Na⁺-PO₄) комплексів. Для кожного комплексу визначено найбільш стабільну конфігурацію.

4.1. Двокомпонентні комплекси

Найбільш стабільним двокомпонентним комплексом є Na⁺-PO₄⁻ у випадку конфігурації, коли відстань між іоном і серединою відрізка O-O становить 2 Å (рис. 2). Даний комплекс відповідає нейтралізації фосфатних груп ДНК протиіонами в реальних умовах. Комплекси іона натрію з пероксидом водню та водою мають приблизно на порядок меншу енергію, ніж з фосфатною групою. У випадку комплексу Na⁺-H₂O₂ іон натрію розташовано на прямій, яка проходить перпендикулярно через центр відрізка O-O, в площині, відносно якої атоми Н розташовано симетрично. Мінімум енергії комплексу реалізується у випадку відстані 2,66 Å від іона натрію до середини відрізка O-O. У випадку комплексу Na⁺-H₂O іон розташовано на прямій (2,74 Å), що проходить через атом О і ділить кут Н-О-Н навпіл. Молекули води в комплексі з Na⁺ в реальних умовах є частиною гідратної оболонки іона.

В комплексі H₂O₂-PO₄ молекула пероксиду водню розташовувалася таким чином, що відрізки O-O в молекулі пероксиду водню і в фосфатній групі збігаються, атоми водню лежать симетрично до площини рисунка (аналогічно до розташування Na⁺-H₂O₂) (рис. 2). Така структура має мінімум енергії на відстані 2,85 Å між серединами відрізків O-O молекул. У випадку комплексу H₂O-PO₄ найстабільніша конфігурація одержана, коли молекула води і фосфатна група лежать в одній площині, атом кисню молекули води розташований на прямій, що проходить через середину відрізка O-O (на відстані 2,9 Å) перпендикулярно до нього, і є бісектрисою кута Н-О-Н (рис. 2).

У випадку комплексів $\text{H}_2\text{O}_2\text{-PO}_4$ і $\text{H}_2\text{O-PO}_4$ рівноважні конфігурації залежать не лише від відстані між молекулами, а також від їхньої взаємної орієнтації. При обертанні молекули H_2O_2 навколо осі, що проходить через центри відрізків O-O , найсильніший зв'язок досягається при повороті на кут близько 60° (енергія $-12,8$ ккал/моль), а найменший – при повороті на кути близько 144° (енергія $-9,6$ ккал/моль) (рис. 3, а). При повороті молекули відносно осі, що проходить через зв'язок O-O , найбільша енергія при значеннях кута 0° , а при 180° зв'язок в комплексі відсутній (рис. 3, б). В околі кутів 70° та 290° з'являються неглибокі мінімуми внаслідок ван-дер-ваальсівського відштовхування та кулонівського притягання (пунктирні криві на рисунку). Для випадку обертання молекули H_2O одержано якісно подібні результати.

Врахування водневих зв'язків, що можуть виникати між атомами H (води або пероксиду водню) і O (фосфатної групи), показали, що вони мало впливають на загальні значення енергії. У випадку найсильнішого водневого зв'язку, коли атоми O-H-O розташовані на прямій лінії, отримано енергії зв'язку менші, порівняно з енергіями найстабільніших комплексів. У конфігурації, коли молекула (H_2O_2 або H_2O) має одночасно два водневі зв'язки з двома відповідними атомами кисню групи PO_4 , на відрізках O-H-O буде перегин на кути більші за 30° , що робить такі водневі зв'язки дуже слабкими.

4.2. Трикомпонентні комплекси

Для комплексів $\text{H}_2\text{O}_2\text{-Na}^+\text{-PO}_4$ і $\text{H}_2\text{O-Na}^+\text{-PO}_4$ проведено розрахунки залежності енергії системи від положення молекули пероксиду водню (води) у випадку фіксованої відстані між іоном та фосфатом. Дана відстань була взята рівною 2 \AA , відповідно до результатів розрахунку структури двокомпонентного комплексу $\text{Na}^+\text{-PO}_4$ (рис. 2). Таке положення іона натрію – найбільш енергетично вигідне, тому інші варіанти розташування іону в даній роботі не розглядалися. Структуру та енергії рівноважних конфігурацій трикомпонентних комплексів наведено на рис. 4.

Розглянуто випадки, коли атоми водню молекули (H_2O_2 або H_2O) повернуті в бік фосфатної групи та від неї. Результати показали, що в першому випадку в системі не утворюється мінімуму енергії.

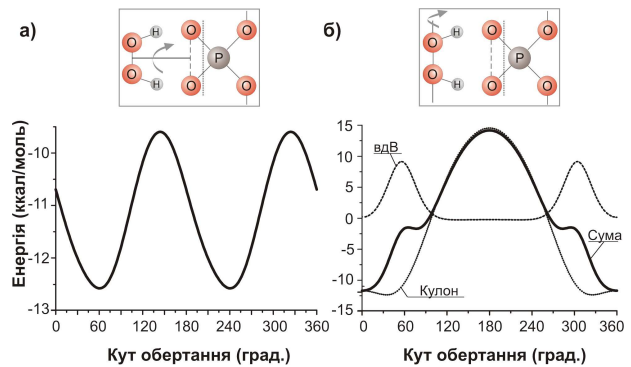


Рис. 3. Залежність енергії комплексу $\text{H}_2\text{O}_2\text{-PO}_4$ від кута повороту відносно різних осей осі: а – відносно горизонтальної осі, б – відносно зв'язку O-O . На вставках зображено осі та напрямок повороту молекули

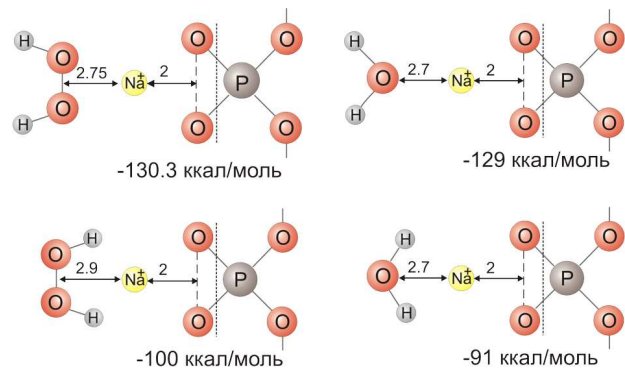


Рис. 4. Структура найбільш стабільних трикомпонентних комплексів: $\text{H}_2\text{O}_2\text{-Na}^+\text{-PO}_4$, $\text{H}_2\text{O-Na}^+\text{-PO}_4$

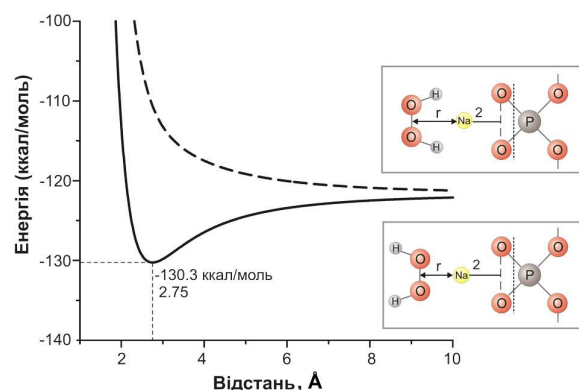


Рис. 5. Залежність енергії зв'язку комплексу $\text{H}_2\text{O}_2\text{-Na}^+\text{-PO}_4$ від відстані між молекулою H_2O_2 та іон-фосфатним комплексом $\text{Na}^+\text{-PO}_4$. На вставках зображено початковий комплекс $\text{H}_2\text{O}_2\text{-Na}^+\text{-PO}_4$, що відповідають різним напрямкам атомів водню молекули H_2O_2

гії, що пов'язано з електростатичним відштовхуванням атомів водню та іона натрію. При віддаленні молекули енергія монотонно зменшується до величини двокомпонентного комплексу Na^+-PO_4 (рис. 5). Натомість, коли атоми водню повернуті в протилежний бік виникає мінімум енергії системи у зв'язку з електростатичним притяганням між іоном і атомами кисню молекули. Обертання молекул пероксиду водню та води навколо осі, що проходить через центр відрізка $\text{O}-\text{O}$ дає дуже незначний внесок у зміну енергії зв'язку, оскільки головним чином на енергію впливає взаємодія іона з атомами кисню, а при такому обертанні вона не змінюється.

5. Обговорення та висновки

Результати розрахунків енергії дво- та трикомпонентних комплексів показали, що найбільш стабільні структури виникають за присутності іона натрію (рис. 4). Протиіон приєднуються до фосфатної групи остова подвійної спіралі, нейтралізуючи від'ємний заряд на атомах кисню, що збільшує імовірність взаємодії молекул пероксиду водню і води з ДНК. В цьому випадку стабільність трикомпонентних комплексів, що містять молекули пероксиду водню та молекули води, майже однакова.

Проведені розрахунки показали, що енергія трикомпонентних комплексів з точністю 5% є сумою енергій відповідних двокомпонентних комплексів. Користуючись адитивним підходом, зроблено оцінки енергії гідратованого іона, які показали, що стабільність систем з молекулами пероксиду водню не менша, ніж з водою. Водночас, за рахунок більшої маси молекули H_2O_2 час життя комплексу з молекулою пероксиду водню буде більшим, ніж з молекулою води. Тому можна вважати, що пероксид водню буде затримуватися на молекулі ДНК значний час. Молекули пероксиду водню, взаємодіючи з активними групами подвійної спіралі, можуть блокувати процеси впізнання подвійної спіралі ДНК ферментами і, відповідно, припиняти біологічне функціонування ДНК. Більше того, у процесах іонної терапії упродовж тривалої дії високоенергетичних іонів молекули пероксиду водню (які знаходяться біля фосфатних груп остова ДНК) можуть розпадатися на радикали $\text{OH}\cdot$ і $\text{HO}_2\cdot$. В цьому випадку утворення радикалів відбу-

ватиметься не в об'ємі клітини, а безпосередньо на ланцюжках цукрово-фосфатного остова. Тому імовірність пошкоджень ланцюжків ДНК і утворення дволанцюжкових розривів значно зростає. Обидва запропоновані механізми дії молекули пероксиду водню на ДНК є досить імовірними в природних умовах.

Таким чином, в представленій роботі показано можливість утворення стабільних комплексів молекули пероксиду водню з ДНК, що може дезактивувати функціонування генетичного апарату клітини.

Дана робота підтримана Програмою фундаментальних досліджень Відділення фізики та астрономії Національної академії наук України (проект № 0112У000056).

1. L. Gravitz, Nature **491**, S49 (2012).
2. A. Brown and S. Herman, Radiol. Oncol. **73**, 265 (2004).
3. G. Kraft, Prog. Part. Nucl. Phys. **45**, S473 (2000).
4. H. Suit *et al.*, Radiother. Oncol. **95**, 3 (2010).
5. C.D. Schlaff, A. Krauze, A. Belard, J.J. O'Connell, and K.A. Camphausen, Radiat. Oncol. **9**, 88 (2014).
6. Н.В. Тимофеев-Ресовский, А.В. Савич, М.И. Шальнов, *Введение в молекулярную радиобиологию* (Медицина, Москва, 1981).
7. B. Boudaouffa, P. Cloutier, D. Hunting, M.A. Huels, and L. Sanche, Science **287**, 1658 (2000).
8. N. Hamada, J. Radiat. Res., **50**, 1 (2009).
9. A.V. Solov'yov, E. Surdutovich, E. Scifoni, I. Mishustin, and W. Greiner, Phys. Rev. E **79**, 011909 (2009).
10. A.V. Yakubovich, E. Surdutovich, and A.V. Solov'yov, Nucl. Instrum. Methods B **279**, 135 (2012).
11. E. Surdutovich, A.V. Yakubovich, and A.V. Solov'yov, Sci. Rep. **3**, 1289 (2013).
12. E. Surdutovich and A.V. Solov'yov, J. Phys.: Conf. Ser. **438**, 012014 (2013).
13. I. Pshenichnov, A. Botvina, I. Mishustin, and W. Greiner, Nucl. Instrum. Methods B **268**, 604 (2010).
14. E. Haettner, H. Iwase, and D. Schardt, Radiat. Prot. Dosim. **122**, 485 (2006).
15. J. Soltani-Nabipour, M. A. Popovici, and Gh. Cata-Danil, Romanian Rep. Phys. **62**, 37 (2010).
16. B. Pastina and J.A. LaVerne, J. Phys. Chem. A **103**, 1592 (1999).
17. S. Le Caer, Water **3**, 235 (2011).
18. V. Wasselin-Trupin, G. Baldacchino, S. Bouffard, and B. Hickel, Radiat. Phys. Chem. **65**, 53 (2002).
19. M.S. Kreipl, W. Friedland, and H.G. Paretzke, Radiat Environ Biophys. **48**, 11 (2009).
20. S. Uehara and H. Nikjoo, J. Radiat. Res. **47**, 69 (2006).

21. W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure* (Springer, New York, 1984).
22. В.Б. Журкин, В.И. Полтев, В.Л. Флорентьев, Молекулярная биология **14**, 1116 (1980).
23. В.И. Полтев, Н.В. Шулюпина, Молекулярная биология **18**, 1549 (1984).
24. *Краткая химическая энциклопедия* (Советская энциклопедия, Москва, Т.1, 1961).
25. S.M. Perepelytsya and S.N. Volkov, Ukr. J. Phys. **49**, 1074 (2004).
26. S.M. Perepelytsya and S.N. Volkov, Eur. Phys. J. E **24**, 261 (2007).

Одержано 11.03.15

*Д.В. Пятницький, А.А. Здоревский,
С.Н. Перепелица, С.Н. Волков*

ОБРАЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСОВ МОЛЕКУЛ ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА С ДНК

Резюме

Исследована возможность образования стабильных комплексов фосфатных групп ДНК с молекулами перекиси водорода при облучении высокоэнергетическими ионами среды биологических клеток. Энергия комплексов определялась с учетом электростатических и ван-дер-ваальсовских взаимодействий методом атом-атомных потенциальных функций. Учитывалось взаимодействие с противоионами металла, которые в природных условиях нейтрализуют заряд фосфатных групп ДНК. Определены стабильные конфигурации различных комплексов, состоящих из атомов фосфатной группы остова ДНК, молекул H_2O_2 и H_2O , и иона металла Na^+ . Показано, что комплексы молекул пе-

рекси водорода с фосфатными группами ДНК и противоионом не менее стабильны, чем соответствующие комплексы с молекулами воды. Присоединение молекулы H_2O_2 к фосфатной группе остова двойной спирали может блокировать процессы биологического функционирования ДНК и приводит к дезактивации генетического аппарата клетки.

*D.V. Piatnytskyi, O.O. Zdorevsky,
S.M. Perepelytsya, S.N. Volkov*

FORMATION OF COMPLEXES OF HYDROGEN PEROXIDE MOLECULES WITH DNA

Резюме

A possibility for hydrogen peroxide molecules to form stable complexes with atomic groups in the DNA backbone under the irradiation of the cell medium with high-energy ions has been studied. The energy of complexes is estimated, by taking the electrostatic and van der Waals interactions into account in the framework of the atom-atom potential function method. The interaction with metal counterions, which neutralize the surface charge of a macromolecule under natural conditions, is also taken into consideration. Stable configurations are determined for various complexes consisting of the atoms belonging to a DNA phosphate group, H_2O_2 and H_2O molecules, and a Na^+ metal ion. The complexes of hydrogen peroxide molecules with DNA phosphate groups and a counterion are shown to be not less stable than their complexes with water molecules. The attachment of an H_2O_2 molecule to a phosphate group of the double helix backbone can block the processes of DNA biological functioning and can deactivate the genetic mechanism of a cell.