

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ L-ГИСТИДИНА С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ МЕТОДОМ УФ-СПЕКТРОСКОПИИ

В.Г. Баделин, Г.Н. Тарасова, Е.Ю. Тюнина, С.А. Бычкова

Валентин Георгиевич Баделин, Галина Николаевна Тарасова, Елена Юрьевна Тюнина *

Лаборатория “Термодинамика растворов неэлектролитов и биологически активных веществ”, Институт химии растворов им. Г.А. Крестова, Российская Академия наук, ул. Академическая, 1, Иваново, Российская Федерация, 153045

E-mail: vgb@isc-ras.ru, gtarasova00@mail.ru, tey@isc-ras.ru *

Светлана Александровна Бычкова

Кафедра аналитической химии, Ивановский государственный химико-технологический университет, Шереметевский пр., 10, Иваново, Российская Федерация, 153000

E-mail: bychkova sv@mail.ru

Взаимодействия между лекарственными средствами и макромолекулярными белками имеют важное значение в многокомпонентных физиологических средах, таких как кровь, клеточные мембраны, внутри и межклеточные флюиды и т.д. Изучение механизмов и движущих сил образования комплексов между ними, молекулярных процессов транспортировки лекарств, доставки их к клеткам-мишеням относится к приоритетным задачам химии, биологии и фармакологии. Необходимым является исследование свойств модельных соединений биомacroмолекул в водных растворах до начала исследования более сложных систем. Особенности их поведения во многом определяют биологическую активность макромолекул. Одним из хорошо известных подходов к изучению молекулярных взаимодействий в жидких средах является использование спектроскопических методов. В рамках долгосрочной задачи по исследованию различных аспектов процессов взаимодействия между модельными соединениями белков и прекурсорами лекарственных средств мы представляем результаты спектроскопического исследования водных растворов, содержащих гетероциклические соединения – L-гистидин, никотиновую кислоту и урацил при фиксированном значении pH. Методом УФ-спектроскопии получены электронные спектры поглощения L-гистидина в присутствии никотиновой кислоты и урацила в водных растворах с pH = 7,3 при 296 К. Определены спектральные характеристики взаимодействия L-гистидина с никотиновой кислотой и урацилом. Рассчитаны константы связывания и стехиометрический состав образующихся комплексов на основе кривых насыщения. Проведен расчет равновесной смеси ионных форм изученной аминокислоты в зависимости от pH среды в соответствии с компьютерной программой RRSU. Определены формы взаимодействующих реагентов в водном растворе с pH = 7,3. Выявлены особенности взаимодействия гистидина с никотиновой кислотой и урацилом. Показано, что взаимодействие гистидина с урацилом приводит к образованию несколько более устойчивых комплексов, чем с никотиновой кислотой.

Ключевые слова: L-гистидин, никотиновая кислота, урацил, константы образования комплексов, водные растворы с pH = 7,3, УФ-спектроскопия

INVESTIGATION OF INTERACTION BETWEEN L-HISTIDINE AND HETEROCYCLIC SUBSTANCES IN AQUEOUS SOLUTIONS BY UV SPECTROSCOPY

V.G. Badelin*, G.N. Tarasova*, E.Yu. Tyunina*, S.A. Bichkova**

Valentin G. Badelin, Galina N. Tarasova, Elena Yu. Tyunina *

Laboratory “Thermodynamics of solutions of non-electrolytes and biologically active substances”, G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the RAS, Akademicheskaya st., 1, Ivanovo, 153045, Russia
E-mail: vgb@isc-ras.ru, gtarasova00@mail.ru, tey@isc-ras.ru *

Svetlana A. Bichkova

Department of Analytical Chemistry, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Sheremetievskiy ave., 10, Ivanovo, 153000, Russia

E-mail: bychkova sv@mail.ru

Drug – macromolecular interactions are an important phenomenon in multicomponents physiological media, such as blood, membranes, intra- and extracellular fluids, etc. The investigation of the mechanisms and driving forces for the molecular processes of the complexes formation, drug transport, and their delivery to target-cells is one of the priority tasks of chemistry, biology and pharmacology. It is imperative that one first investigate the properties of model compounds of macromolecules in an aqueous medium before beginning studies of the more complex systems. The features of their behavior essentially determine the biological activity of macromolecules. One of the well recognized approaches to the study of molecular interactions in fluids is the use of spectroscopic methods. As part of the longer term objective to investigate different aspects of interaction processes between model substances of protein and drug precursor, we report the results of spectroscopic investigation of aqueous solutions containing heterocyclic compounds – L-histidine, nicotinic acid and uracil at fixed pH value. The electronic absorption spectrums of L-histidine were obtained for aqueous solutions with nicotinic acid and uracil at pH = 7.3 and T=296 K by UV spectroscopy. The spectral characteristics of the interaction between L-histidine and nicotinic acid or uracil were determined. The binding constants and the stoichiometry of the complexes were calculated on the basis of the saturation curves. The calculation of the equilibrium mixture of ionic forms of the studied amino acid as a function of the pH of the medium was carried out according to the computer program RRSU. The forms of reagents existence in an aqueous solution with pH = 7.3 have been determined. The specific features of the interactions of histidine with nicotinic acid and uracil were founded. It was shown that the interaction of histidine with uracil leads to the somewhat more stable complex formation than one with nicotinic acid.

Keywords: L-histidine, nicotinic acid, uracil, complex formation constant, aqueous solutions with pH=7.3, UV-spectroscopy

Для цитирования:

Баделин В.Г., Тарасова Г.Н., Тюнина Е.Ю., Бычкова С.А. Исследование взаимодействия L-гистидина с гетероциклическими соединениями в водных растворах методом УФ-спектроскопии. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2018. Т. 61. Вып. 8. С. 10–16

For citation:

Badelin V.G., Tarasova G.N., Tyunina E.Yu., Bichkova S.A. Investigation of interaction between L-histidine and heterocyclic substances in aqueous solutions by UV spectroscopy. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2018. V. 61. N 8. P. 10–16

ВВЕДЕНИЕ

Белки, структурными элементами которых являются аминокислоты, как правило, функционируют в составе тех или иных надмолекулярных ансамблей, которые являются основой молекулярной организации биологических систем [1-5]. Надмолекулярные структуры играют важную роль во многих биохимических процессах (фолдинг белков, транспорт, биосинтез, регуляция активности, стабильность ферментов и т.д.) [5-7]. До сих пор остаются актуальными исследования характера и движущих сил взаимодействия между лекарственными средствами и белками, определение их селективности и предпочтительных типов связывания: π - π стэкинг, образование водородных связей, Ван-дер-ваальсовы или электростатические взаимодействия и др. [7-10]. Процессы с участием биологически активных веществ протекают преимущественно в многокомпонентных растворах, а

взаимодействующие частицы в большинстве своем гетерофункциональны. Изучение природы взаимодействий в растворах модельных соединений белков и прекурсоров лекарственных средств различными методами является важной задачей, так как особенности их поведения во многом определяют биологическую функциональность более сложных биосистем [11-13]. Азотсодержащие гетероциклические соединения играют важную роль во многих химических и биохимических процессах, являясь структурными элементами ДНК, РНК, нуклеотидов, входят в состав множества фармацевтических препаратов. Изучение их взаимодействий с аминокислотами и пептидами в жидких средах с физиологическими значениями pH является одним из перспективных направлений при создании физико-химических основ моделирования процессов, происходящих *in vivo*.

Ранее нами исследованы взаимодействия никотиновой кислоты (NA) и урацила (Ur) с ароматическими аминокислотами (L-фенилаланин

(Phe), L-триптофан (Trp)), содержащими в боковой цепи фенильный и индольный фрагменты [14-16]. Показано, что между ними образуются молекулярные комплексы состава 1:2 в водных растворах с $pH = 7,3$. Целью данной работы является получение спектральных характеристик взаимодействия L-гистидина (His) с никотиновой кислотой (NA) и урацилом (U) в водных растворах с фиксированным значением $pH = 7,3$ при 296 К. Гистидин – одна из незаменимых α -аминокислот, принадлежащая к группе ароматических и гетероциклических аминокислот, обладает слабыми основными свойствами, обусловленными присутствием в боковой цепи молекулы имидазольного кольца. Благодаря резонансной делокализации заряда имидазольное кольцо при протонировании является основным ($pK \sim 6,0$) и протонируется уже при слабнокислых значениях pH и, следовательно, может служить как донором, так и акцептором протонов в химической реакции, связывая протон одним атомом азота и отдавая протон от другого атома азота [1]. Кислотно-основные и координирующие свойства имидазольной боковой цепи данной аминокислоты делают ее важнейшим компонентом активных центров в более 50 окислительно-восстановительных и гидролитических энзимах [17]. Гистидин входит в состав многих витаминных комплексов, используется при лечении ревматоидных артритов, аллергий, язв и анемии. Никотиновая кислота, или пиридин-3-карбоновая кислота, имеет важное фармакологическое значение, является витамином PP [18]. Урацил, или 2,4-диоксо-пиримидин, является основной структурной компонентой РНК, и его производные обладают противоопухолевыми и противовирусными свойствами [19-21].

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В работе использовали L-гистидин (Sigma-Aldrich, CAS 71-00-1), никотиновую кислоту (Sigma-Aldrich, CAS 59-67-6) и урацил (Sigma, CAS 66-22-8), содержание основного вещества в которых составляло 98-99%. Аминокислоту His сушили в вакуумном шкафу при 343 К, NA – при 353 К, Ur – при 410 К в течение 48 ч непосредственно перед использованием. Вода, используемая для приготовления растворов, подвергалась деионизации и двойной дистилляции. Все растворы приготовлены весовым методом (весы Sartorius-ME215S balance с точностью $1 \cdot 10^{-5}$ г). Исследования проводили в водных растворах при $pH = 7,3$, которые близки к условиям реальных биологических систем. Кислотность среды создавали, добавляя 0,1 М раствор NaOH ($I \approx 0$, где I – ионная сила раствора). Значения pH фиксировали с помощью pH -метра Five-Easy, Mettler Toledo.

УФ спектры поглощения исследуемых растворов регистрировали при комнатной температуре (296 К) на спектрофотометре Specord M-40 (Германия) в кварцевых кюветах с длиной оптического пути 0,1 см относительно воды. Взаимодействие аминокислоты с лигандами изучали на максимуме длины поглощения лигандов при постоянной концентрации His ($c = 2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л); концентрации NA и Ur варьировали, соответственно, $c_{NA} = 2,5 \cdot 10^{-4} - 1,6 \cdot 10^{-2}$ моль/л и $c_{Ur} = 2,5 \cdot 10^{-4} - 1,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В задачи спектроскопического исследования входило: регистрация электронных спектров поглощения растворов аминокислоты при $pH 7,3$ как в присутствии, так и в отсутствии лигандов; определение рабочих длин волн (λ_{max}) для His, NA, Ur; определение коэффициентов экстинкции для исследуемых форм веществ на выбранных длинах волн с использованием закона Бугера-Ламберта-Бэра; определение констант связывания аминокислот с гетероциклическими лигандами с использованием компьютерной программы FTMT [14]. Электронные спектры поглощения L-гистидина в присутствии никотиновой кислоты или урацила в водных растворах $pH = 7,3$ представлены на рис. 1.

В данных условиях His имеет электронную полосу поглощения с λ_{max} при 210 нм, а для NA и Ur максимум поглощения приходится на 261 нм и 258 нм, соответственно, что согласуется с литературными данными [22]. Комплексообразование His с Ur и NA при $pH = 7,3$ изучали на максимуме длин волн поглощения лигандов. Добавление избыточных количеств никотиновой кислоты или урацила к водным растворам His не приводит к явному смещению максимума поглощения, но наблюдается значительное увеличение интенсивности поглощения и величины оптической плотности. Полученные данные показывают, что имеют место структурные перестройки, происходящие в растворе, и исследуемая аминокислота может образовывать молекулярные комплексы с лигандами (NA, Ur).

По характеру зависимости оптических плотностей от концентрации лиганда при постоянной концентрации аминокислоты (His) можно судить не только о наличии взаимодействия в рассматриваемых системах, но на основе полученных кривых насыщения определить состав и устойчивость образующихся ассоциатов. Для этого на основе использования закона Бугера-Ламберта-Бера определены молярные коэффициенты экстинкции L-гистидина ($\epsilon^{261(258)} = 1600$), никотиновой кисло-

ты ($\epsilon^{261} = 4080$) и урацила ($\epsilon^{258} = 8240$) на максимуме длин волн лигандов. Вычислена оптическая плотность максимума полосы поглощения комплекса в каждом из растворов, учитывая поглощение исходных компонентов: $\Delta A = |A_{\text{эксп}} - (A_{\text{NA(Ur)}} + A_{\text{His}})|$, где $A_{\text{эксп}}$ – экспериментальное значение оптической плотности смеси при длине волны в максимуме полосы поглощения комплекса; $A_{\text{NA(Ur)}}$ – значение оптической плотности NA ($\lambda_{\text{max}} = 261\text{ нм}$) или Ur ($\lambda_{\text{max}} = 258\text{ нм}$); A_{His} – значение оптической плотности His при 261 нм или 258 нм. Концентрационные зависимости $A = f(c_{\text{NA(Ur)}}$), представленные на рис. 2, после возрастания становятся практически постоянными при дальнейшем увеличении концентрации.

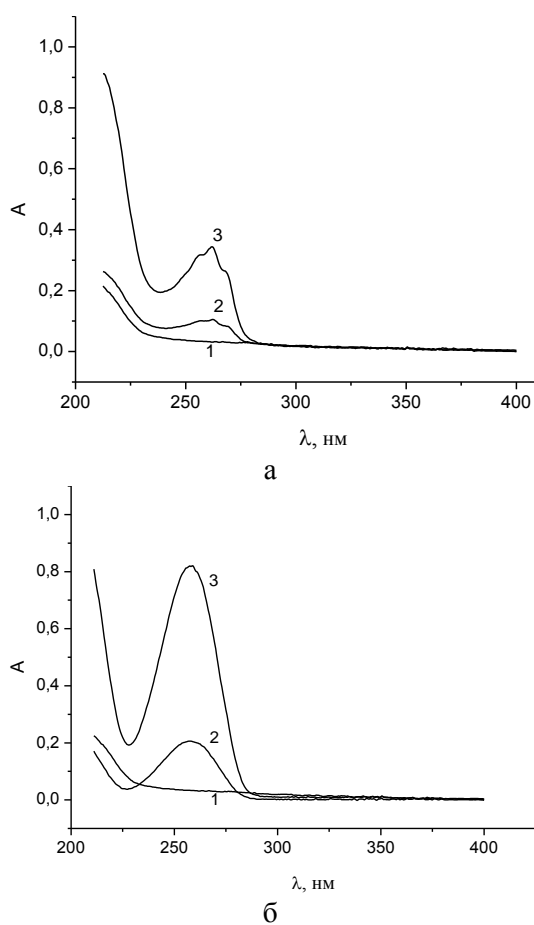


Рис. 1. Электронные спектры поглощения L-гистидина - 1, чистых никотиновой кислоты (а) и урацила (б) - 2 и их смесей - 3 в водных растворах (pH = 7,35, T = 296,15 K; $c_{\text{His}} = 2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $c_{\text{NA(Ur)}} = 2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л; в смеси $c_{\text{NA(Ur)}} = 1,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л)
 Fig. 1. The electron absorption spectra of L-histidine – 1, pure nicotinic acid (a) and uracil (б) – 2 and their mixtures – 3 in aqueous solutions (pH = 7.35, T = 296.15 K; $c_{\text{His}} = 2.5 \cdot 10^{-4}$ mol/l, $c_{\text{NA(Ur)}} = 2.5 \cdot 10^{-4}$ mol/l; in mixture $c_{\text{NA(Ur)}} = 1.0 \cdot 10^{-3}$ mol/l)

Это позволяет предположить существование в исследуемых системах взаимодействий, происходящих при комплексообразовании.

Константы устойчивости образующихся комплексов рассчитаны на основе кривых насыщения с использованием программы FTMT [14] для трех моделей со стехиометрическим составом комплексной частицы 1:1, 1:2 и 1:3.

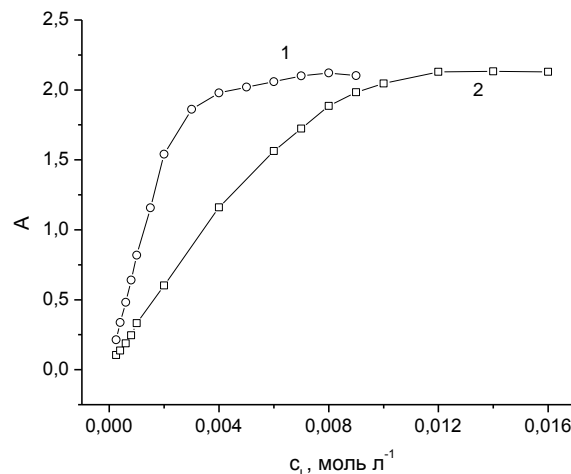
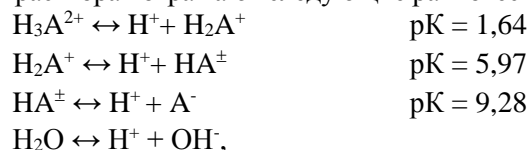


Рис. 2. Зависимости оптической плотности растворов L-гистидина от концентрации лиганда (L): урацила (1) и никотиновой кислоты (2) ($c_{\text{His}} = 2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л, pH = 7,3; $\lambda_{\text{NA}} = 261\text{ нм}$; $\lambda_{\text{Ur}} = 258\text{ нм}$)
 Fig. 2. Dependences of the optical density of L-histidine solutions on the concentration of the ligands (L): uracil (1) and nicotinic acid (2) ($c_{\text{His}} = 2.5 \cdot 10^{-4}$ mol/l, pH = 7.3; $\lambda_{\text{NA}} = 261\text{ нм}$; $\lambda_{\text{Ur}} = 258\text{ нм}$)

Наилучшее согласование экспериментальных и рассчитанных значений наблюдалось для стехиометрии 1:2. Получены значения констант образования комплексов ($\lg K_c$): $3,20 \pm 0,06$ для His:2NA и $3,74 \pm 0,04$ для His:2Ur.

Известно, что His, NA и Ur в водных растворах могут находиться в различных ионных формах в зависимости от pH. Так, полностью ионизированная форма His – катион $[\text{H}_3\text{A}]^{2+}$ имеет три иона водорода, и, следовательно, гистидин может образовывать различные комплексы [17, 18]. В интервале средних значений pH молекула His имеет три потенциальных донорных центра (азот аминокетильной группы, пиридиноподобный азот имидазольного кольца и карбонильный кислород), хотя при высоких значениях pH (>13) пиррольный протон в боковой цепи может ионизироваться, образуя четвертый потенциальный центр координации [1].

Кислотно-основные свойства L-гистидина в водных растворах отражают следующие равновесия:



где pK – константы протолитических равновесий гистидина. Чтобы определить, какие из форм реагентов вступают в процесс образования комплек-

са, проведен расчет равновесного состава растворов исследуемой аминокислоты в зависимости от pH среды, выполненный по программе RRSU, в основу которой заложен модифицированный метод Бринкли [23]. Диаграмма долевого распределения ионизированных форм His в водном растворе в зависимости от pH среды представлена на рис. 3.

Гистидин существует преимущественно в виде цвиттер-иона (HA^\pm) в интервале pH от ~ 5,8 до 9,5, при pH > 9,5 – в форме аниона (A^-), а при значениях pH, меньших 5,8 – в катионных формах (H_2A^+ , H_3A^{2+}). Таким образом, при фиксированном значении pH = 7,3 преобладает цвиттерионная форма L-гистидина (HA^\pm), имеющая диссоциированную карбоксильную группу и протонированную α -аминогруппу, и в этих условиях имидазольная группировка депротонирована [17].

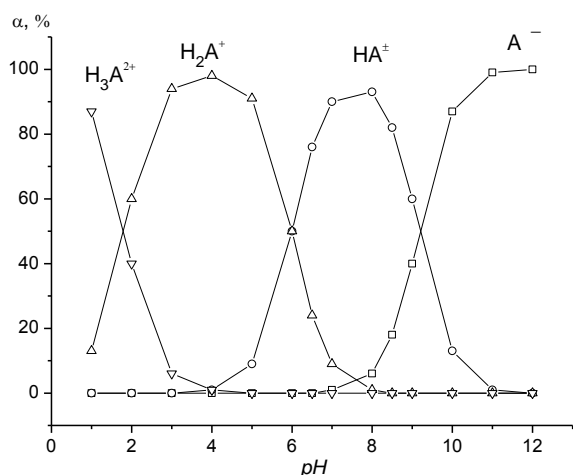


Рис. 3. Диаграмма долевого распределения ионизированных форм гистидина в зависимости от pH раствора

Fig. 3. Diagram of the distribution of the ionized forms of histidine as a function of the solutions pH

Ранее нами было показано [14, 23], что никотиновая кислота и урацил в водных растворах с pH = 7,3 существуют в форме аниона и молекулярной форме, соответственно. При этом, хотя Ur в водном растворе может находиться в двух тау-

томерных формах (кетонной и енольной), в кислых и нейтральных растворах Ur представлен преимущественно кето-формой. Поэтому можно считать, что именно в этой форме он участвует в процессах комплексообразования в исследуемых системах.

Полученные значения констант связывания His с NA и Ur довольно близки. Образование молекулярных комплексов между гистидином и лигандами может осуществляться за счет нековалентных взаимодействий (водородные связи, Ван-дер-Ваальсовы, гидрофобные и электростатические взаимодействия, донорно-акцепторные, стэкинг-эффекты). Взаимодействие His с Ur приводит к образованию несколько более устойчивых комплексов, чем с NA. Известно [6, 15, 24], что взаимодействие пиримидиновых оснований и ароматических аминокислот в воде определяют такие силы как водородные связи между карбонильной группой аминокислоты и NH-группой оснований ($-\text{C}=\text{O}\dots\text{HN}-$), а также между амидным и иминным атомами азота ($-\text{NH}\dots\text{N}-$), наряду со стэкинг-эффектом и взаимодействием с переносом заряда. По-видимому, образование более стойких ассоциатов Ur с His может быть связано с возможным взаимодействием электронодонорной имидазольной системы His с пиримидиновым кольцом Ur посредством π - π перекрывания [6, 25].

ВЫВОДЫ

Проведенные исследования позволили установить, что взаимодействие L-гистидина с никотиновой кислотой и урацилом приводит к образованию молекулярных комплексов состава 1:2, имеющих константы связывания средней силы. Полученные результаты будут способствовать углублению понимания природы межчастичных взаимодействий в более сложных многокомпонентных системах при изменении кислотности среды и могут быть полезны при изучении процесса конъюгации белка с лекарственными препаратами, приводящего к образованию метаболитов различной устойчивости [26, 27].

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. М.: Медицина. 1991. 528 с.
2. Curiel D., Más-Montoya M., Sánchez G. Complexation and sensing of dicarboxylate anions and dicarboxylic acids. *Coord. Chem. Rev.* 2015. V. 284. P. 19–66. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.09.010.
3. Weinbreck F., Nieuwenhuijse H., Robijn G.W., de Kruif C.G. Complexation of whey proteins with carrageenan. *J. Agric. Food Chem.* 2004. V. 52. N 11. P. 3550–3555. DOI: 10.1021/jf034969t.

REFERENCES

1. Tyukavkina N.A., Baukov Yu.I. Bioorganic chemistry. M.: Meditsyna. 1991. 528 p. (in Russian).
2. Curiel D., Más-Montoya M., Sánchez G. Complexation and sensing of dicarboxylate anions and dicarboxylic acids. *Coord. Chem. Rev.* 2015. V. 284. P. 19–66. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.09.010.
3. Weinbreck F., Nieuwenhuijse H., Robijn G.W., de Kruif C.G. Complexation of whey proteins with carrageenan. *J. Agric. Food Chem.* 2004. V. 52. N 11. P. 3550–3555. DOI: 10.1021/jf034969t.

4. **Sharma A., Suhas R., Chandan S., Gowda D.C.** Novel urea and thiourea derivatives of thiazole-glutamic acid conjugate as potential inhibitors of microbes and fungi. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2013. V. 39. N 6. P. 656–664. DOI: 10.1134/S1068162013050130.
5. **Aaron J.J., Seye M.D.G., Trajkovska S., Motohashi N.** Bioactive phenothiazines and benzo[*a*]phenothiazines: Spectroscopic studies, and biological and biomedical properties and applications. *Top. Heterocycl. Chem.: Bioactive Heterocycles VII.* 2009. V. 16. P. 153–231. DOI: 10.1007/7081_2008_125.
6. **Rutledge L.R., Durst H.F., Wetmore S.D.** Evidence for stabilization of DNA/RNA – protein complexes arising from nucleobase – amino acid stacking and T-shaped interactions. *J. Chem. Theory Comput.* 2009. V. 5. N 5. P. 1400–1410. DOI: 10.1021/ct800567q.
7. **Balaban A.T., Oniciu D.C., Kátritzky A.R.** Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry. *Chem. Rev.* 2004. V. 104. N 5. P. 2777–2812. DOI: 10.1021/cr0306790.
8. **Baker Ch.M., Grant G.H.** Modeling aromatic liquids: toluene, phenol, and pyridine. *J. Chem. Theory Comput.* 2007. V. 3. N 2. P. 530–548. DOI: 10.1021/ct600218f.
9. **Semenov V.E., Krylova E.S., Galyametdinova I.V., Chernova A.V., Kharlamov S.V., Latypov S.K., Reznik V.S.** Synthesis and reactivity of acyclic and macrocyclic uracils bridged with five-membered heterocycles. *Tetrahedron.* 2011. V. 67. P. 7370–7378. DOI: 10.1016/j.tet.2011.07.034.
10. **Tureček F., Yao Ch., Fung Y.M.E., Hayakawa Sh., Hashimoto M., Matsubara H.** Histidine-containing radicals in the gas phase. *J. Phys. Chem. B.* 2009. V. 113. N 20. P. 7347–7366. DOI: 10.1021/jp900719n.
11. **Кулапина О.И., Каренко В.А., Кулапина Е.Г.** Исследование состояния некоторых цефалоспориновых антибиотиков в водных средах спектрофотометрическим методом. *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология.* 2016. Т. 16. № 2. С. 130–135. DOI: 10.18500/1816-9775-2016-16-2-130-135.
12. **Солдатенков А.Т., Коледина Н.М., Шидрин И.В.** Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Мир; Бинوم: Лаборатория знаний. 2007. 191 с.
13. **Усачева Т.Р., Шарнин В.А.** Молекулярное комплексообразование эфира 18-краун-6 с аминокислотами в водно-органических растворителях. *Журн. общей химии.* 2014. Т. 84. № 2. С. 234–241. DOI: 10.1134/S1070363214020121.
14. **Баделин В.Г., Тарасова Г.Н., Тюнина Е.Ю.** Исследование взаимодействия ароматических аминокислот с никотиновой кислотой и урацилом в водных растворах. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2014. Т. 57. Вып. 3. С. 34–37.
15. **Тюнина Е.Ю., Баделин В.Г., Тарасова Г.Н.** Исследование взаимодействия ароматических аминокислот с гетероциклическими лигандами методом ИК-спектроскопии. *Журн. физ. химии.* 2015. Т. 89. № 9. С. 1407–1410. DOI: 10.1134/S0036024415080300.
16. **Баделин В.Г., Тюнина Е.Ю., Межевой И.Н., Тарасова Г.Н.** Термодинамические характеристики взаимодействия никотиновой кислоты и фенилаланина в водном буферном растворе при 298 К. *Журн. физ. химии.* 2013. Т. 87. № 8. С. 1316–1319. DOI: 10.1134/S0036024413070078.
17. **Чернова Р.К., Варыгина О.В., Березкина Н.С.** Избирательное определение гистидина в смешанных растворах α -аминокислот. *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология.* 2015. Т. 15. № 4. С. 15–21. DOI: 10.18500/1816-9775-2015-15-4-15-21.
18. **Gille A., Bodor E.T., Ahmed K.** Offermanns S. Nicotinic acid: Pharmacological effects and mechanisms of action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2008. V. 48. P. 79–106. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094746.
4. **Sharma A., Suhas R., Chandan S., Gowda D.C.** Novel urea and thiourea derivatives of thiazole-glutamic acid conjugate as potential inhibitors of microbes and fungi. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2013. V. 39. N 6. P. 656–664. DOI: 10.1134/S1068162013050130.
5. **Aaron J.J., Seye M.D.G., Trajkovska S., Motohashi N.** Bioactive phenothiazines and benzo[*a*]phenothiazines: Spectroscopic studies, and biological and biomedical properties and applications. *Top. Heterocycl. Chem.: Bioactive Heterocycles VII.* 2009. V. 16. P. 153–231. DOI: 10.1007/7081_2008_125.
6. **Rutledge L.R., Durst H.F., Wetmore S.D.** Evidence for stabilization of DNA/RNA – protein complexes arising from nucleobase – amino acid stacking and T-shaped interactions. *J. Chem. Theory Comput.* 2009. V. 5. N 5. P. 1400–1410. DOI: 10.1021/ct800567q.
7. **Balaban A.T., Oniciu D.C., Kátritzky A.R.** Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry. *Chem. Rev.* 2004. V. 104. N 5. P. 2777–2812. DOI: 10.1021/cr0306790.
8. **Baker Ch.M., Grant G.H.** Modeling aromatic liquids: toluene, phenol, and pyridine. *J. Chem. Theory Comput.* 2007. V. 3. N 2. P. 530–548. DOI: 10.1021/ct600218f.
9. **Semenov V.E., Krylova E.S., Galyametdinova I.V., Chernova A.V., Kharlamov S.V., Latypov S.K., Reznik V.S.** Synthesis and reactivity of acyclic and macrocyclic uracils bridged with five-membered heterocycles. *Tetrahedron.* 2011. V. 67. P. 7370–7378. DOI: 10.1016/j.tet.2011.07.034.
10. **Tureček F., Yao Ch., Fung Y.M.E., Hayakawa Sh., Hashimoto M., Matsubara H.** Histidine-containing radicals in the gas phase. *J. Phys. Chem. B.* 2009. V. 113. N 20. P. 7347–7366. DOI: 10.1021/jp900719n.
11. **Kulapina O.I., Karenko V.A., Kulapina E.G.** Research of a state of some Cephalosporin Antibiotics in water environments by spectrophotometry. *Izv. Sarat. Un-ta. Nov. ser. Ser. Khimiya. Biologiya. Ekologiya.* 2016. V. 16. N 2. P. 130–135 (in Russian). DOI: 10.18500/1816-9775-2016-16-2-130-135.
12. **Soldatenkov A.T., Koledina N.M., Shidrin I.V.** Fundamentals of organic chemistry of medicinal substances. M: Mir. 2007. 191 p. (in Russian).
13. **Usacheva T.R., Sharnin V.A.** Formation of molecular complexes between 18-crown-6 and amino acids in aqueous –organic media. *Russ. J. Cen. Chem.* 2014. V. 84. N 2. P. 227–234 (in Russian). DOI: 10.1134/S1070363214020121.
14. **Badelin V.G., Tarasova G.N., Tyunina E.Yu.** Investigation of interaction between aromatic amino acids and nicotinic acid and uracil in aqueous solutions. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2014. V. 57. N 3. P. 34–37 (in Russian).
15. **Tyunina E.Yu., Badelin V.G., Tarasova G.N.** Interactions of aromatic amino acids with heterocyclic ligand: an IR spectroscopic study. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2015. V. 89. N 9. P. 1595–1598. DOI: 10.1134/S0036024415080300.
16. **Badelin V.G., Tyunina E.Yu., Mezhevoi I.N., Tarasova G.N.** Thermodynamic characteristics of the interaction between nicotinic acid and phenylalanine in an aqueous buffer solution at 298 K. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2013. V. 87. N 8. P. 1306–1309. DOI: 10.1134/S0036024413070078.
17. **Chernova R.K., Varygina O.V., Bereskina N.S.** Selective determination of histidine in mixed solutions of α -amino acids. *Izv. Saratov. un-ta. Nov. ser. Ser. Chem. Biol. Ecol.* 2015. V. 15. N 4. P. 15–21 (in Russian). DOI: 10.18500/1816-9775-2015-15-4-15-21.
18. **Gille A., Bodor E.T., Ahmed K.** Offermanns S. Nicotinic acid: Pharmacological effects and mechanisms of action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2008. V. 48. P. 79–106. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094746.

- Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2008. V. 48. P. 79–106. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094746.
19. **Watanabe T., Tashiro R., Sugiyama H.** Photoreaction at 5'-(G/C)AABrUT-3' Sequence in duplex DNA: Efficient generation of uracil-5-yl radical by charge transfer. *J. Am. Chem. Soc.* 2007. V. 129. N 26. P. 8163–8168. DOI: 10.1021/ja0692736.
 20. **Sulkowska A., Równicka J., Bujko B., Sulkowski W.** Interaction of anticancer drugs with human and bovine serum albumin. *J. Mol. Struct.* 2003. V. 651. P. 133–140. DOI: 10.1016/S0022-2860(02)00642-7.
 21. **Yang Z., Rodgers M.T.** Influence of halogenation on properties of uracil and its noncovalent interactions with alkali metal ions. Threshold collision-induced dissociation and theoretical studies. *J. Am. Chem. Soc.* 2004. V. 126. N 49. P. 16217–16226. DOI: 10.1021/ja045375p.
 22. **Stephenson H.P., Sponer H.** Near ultraviolet absorption spectra of the pyridine monocarboxylic acids in water and ethanol solutions. *J. Am. Chem. Soc.* 1957. V. 79. N 9. P. 2050–2056. DOI: 10.1021/ja01566a008.
 23. **Баделин В.Г., Тюнина Е.Ю., Межевой И.Н., Тарасова Г.Н.** Термодинамические характеристики молекулярных взаимодействий L-триптофана с никотиновой кислотой и урацилом в водных буферных растворах при 298 К. *Журн. физ. химии.* 2015. Т. 89. № 12. С. 1884–1888. DOI: 10.7868/S0044453715120031.
 24. **Dąbkowska I., Rak J., Gutowski M.** Computational study of hydrogen-bonded complexes between the most stable tautomers of glycine and uracil. *J. Phys. Chem. A.* 2002. V. 106. N 32. P. 7423–7433. DOI: 10.1021/jp020947i.
 25. **Hunter K.C., Millen A.L., Wetmore S.D.** Effects of hydrogen-bonding and stacking interactions with amino acids on the acidity of uracil. *J. Phys. Chem. B.* 2007. V. 111. N 7. P. 1858–1871. DOI: 10.1021/jp066902p.
 26. **Zielenkiewicz W., Szterner P.** Vapor pressures, molar enthalpies of sublimation, and molar enthalpies of solution in water of 5-(trifluoromethyl)uracil. *J. Chem. Eng. Data.* 2004. V. 49. P. 1197–1200. DOI: 10.1021/je030231w.
 27. **Hanus M., Kabeláč M., Nachtigallová D., Hobza P.** Mutagenic properties of 5-halogenuracils: Correlated quantum chemical ab Initio study. *Biochemistry.* 2005. V. 44. P. 1701–1707. DOI: 10.1021/bi048112g.
 19. **Watanabe T., Tashiro R., Sugiyama H.** Photoreaction at 5'-(G/C)AABrUT-3' Sequence in duplex DNA: Efficient generation of uracil-5-yl radical by charge transfer. *J. Am. Chem. Soc.* 2007. V. 129. N 26. P. 8163–8168. DOI: 10.1021/ja0692736.
 20. **Sulkowska A., Równicka J., Bujko B., Sulkowski W.** Interaction of anticancer drugs with human and bovine serum albumin. *J. Mol. Struct.* 2003. V. 651. P. 133–140. DOI: 10.1016/S0022-2860(02)00642-7.
 21. **Yang Z., Rodgers M.T.** Influence of halogenation on properties of uracil and its noncovalent interactions with alkali metal ions. Threshold collision-induced dissociation and theoretical studies. *J. Am. Chem. Soc.* 2004. V. 126. N 49. P. 16217–16226. DOI: 10.1021/ja045375p.
 22. **Stephenson H.P., Sponer H.** Near ultraviolet absorption spectra of the pyridine monocarboxylic acids in water and ethanol solutions. *J. Am. Chem. Soc.* 1957. V. 79. N 9. P. 2050–2056. DOI: 10.1021/ja01566a008.
 23. **Badelin V.G., Tyunina E.Yu., Mezhevoi I.N., Tarasova G.N.** Thermodynamic characteristics of molecular interactions between L-tryptophan and nicotinic acid and uracil in aqueous buffer solutions at 298 K. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2015. V. 89. N 12. P. 2229–2233. DOI: 10.7868/S0044453715120031.
 24. **Dąbkowska I., Rak J., Gutowski M.** Computational study of hydrogen-bonded complexes between the most stable tautomers of glycine and uracil. *J. Phys. Chem. A.* 2002. V. 106. N 32. P. 7423–7433. DOI: 10.1021/jp020947i.
 25. **Hunter K.C., Millen A.L., Wetmore S.D.** Effects of hydrogen-bonding and stacking interactions with amino acids on the acidity of uracil. *J. Phys. Chem. B.* 2007. V. 111. N 7. P. 1858–1871. DOI: 10.1021/jp066902p.
 26. **Zielenkiewicz W., Szterner P.** Vapor pressures, molar enthalpies of sublimation, and molar enthalpies of solution in water of 5-(trifluoromethyl)uracil. *J. Chem. Eng. Data.* 2004. V. 49. P. 1197–1200. DOI: 10.1021/je030231w.
 27. **Hanus M., Kabeláč M., Nachtigallová D., Hobza P.** Mutagenic properties of 5-halogenuracils: Correlated quantum chemical ab Initio study. *Biochemistry.* 2005. V. 44. P. 1701–1707. DOI: 10.1021/bi048112g.

Поступила в редакцию 29.01.2018

Принята к опубликованию 12.07.2018

Received 29.01.2018

Accepted 12.07.2018