

## НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 544.18 И 544.431.132

**МНОГОКОНФИГУРАЦИОННЫЕ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ  
РАСЧЕТЫ ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНА ДЛЯ ОПИСАНИЯ  
ФОТОИНДУЦИРОВАННОЙ РЕПАРАЦИИ ДНК****Константин Викторович Одинцов, Татьяна Михайловна Домрачева**Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
химический факультет, Москва, Россия**Автор, ответственный за переписку:** Татьяна Михайловна Домрачева,  
domrachevatm@my.msu.ru

**Аннотация.** Методом многоконfigurационного взаимодействия CASSCF с поправкой по теории возмущений ХМCQDPT2 рассчитаны спектры состояний и дипольные моменты переходов для молекулярной кластерной модели активного центра фермента (6–4) фотолиазы, взаимодействующего с (6–4) фотопродуктом ДНК. Рассмотрен набор моделей, в которых энергии электронных состояний изменяются в широком диапазоне, вследствие включения в состав моделей анионных фосфатных групп фотопродукта и кофактора флавин аденин динуклеотида. Показано, что использование модели поляризуемого континуума растворителя позволяет эффективно учитывать экранирование анионных фосфатных групп в активном центре ферментативного комплекса. Исследованы границы применения двухуровневой модели для оценки матричных элементов неадиабатических переходов, описывающих перенос электрона в комплексе. Выявлена причина существенной их переоценки, связанная с особенностями спектра возбуждений флавина.

**Ключевые слова:** ДНК фотолиаза, (6–4) фотопродукт, перенос электрона, квантово-химические расчеты. ХМCQDPT2, континуальная модель растворителя РСМ, недиагональные матричные элементы неадиабатического перехода, теория Маркуса, обобщенная схема Малликена – Хуша

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2025-66-4-292-302

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект N 22-23-00418).

**Для цитирования:** Одинцов К.В., Домрачева Т.М. Многоконfigurационные квантово-химические расчеты переноса электрона для описания фотоиндуцированной репарации ДНК // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2025. Т. 66. № 4. С. 292–302.

ORIGINAL ARTICLE

MULTICONFIGURATION QUANTUM CHEMISTRY CALCULATIONS  
FOR DESCRIBING PHOTOINDUCED DNA REPAIR

Konstantin V. Odintsov, Tatiana M. Domratcheva

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Tatiana M. Domratcheva, domrachevatm@my.msu.ru

**Abstract.** Electronic excitation energies and dipole moments have been computed using multiconfiguration CASSCF method further corrected to the second order perturbation theory XMCQDPT2 for a molecular cluster modeling the active site of (6–4) photolyase containing a thymine-thymine (6–4) photoproduct. A set of models is considered in which the excitation energies change in a wide range since anionic phosphate groups of the photoproduct and cofactor flavin adenine dinucleotide (FADH<sup>−</sup>) are included in the models. The results demonstrate that account for solvent effects using a PCM model reproduces the shielding of negative charges of the phosphate groups by the environment of the active site. The limits of the two-state model for estimating the electronic coupling matrix elements of the electron transfer reactions are investigated. The electronic coupling matrix elements may become overestimated due to the presence of a bright excited state in the flavin excitation spectrum.

**Keywords:** DNA photolyase, (6–4) photoproduct, electron transfer, quantum-chemistry calculations XMCQDPT2, solvent model PCM, electronic coupling, Marcus theory, generalized Mulliken–Hush scheme

**Financial Support.** The work has been supported by the Russian Science Foundation through RSF N 22-23-00418.

**For citation:** Odintsov K.V., Domratcheva T.M. Multiconfiguration Quantum Chemistry Calculations for Describing Photoinduced DNA Repair // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Khimiya. 2025. T. 66. N 4. S. 292–302.

Облучение молекулы ДНК ультрафиолетовым светом приводит к образованию фотодимеров – ковалентных аддуктов между соседними пиримидиновыми азотистыми основаниями [1]. Наиболее распространенными фотодимерами

являются цикlobутановые димеры (ЦБД) и пиримидин-пиримидон (6–4) фотопродукты ((6–4) ФП). В некоторых организмах репарация фотодимеров осуществляется ферментами фотолиазами, специфически связывающими и репариру-

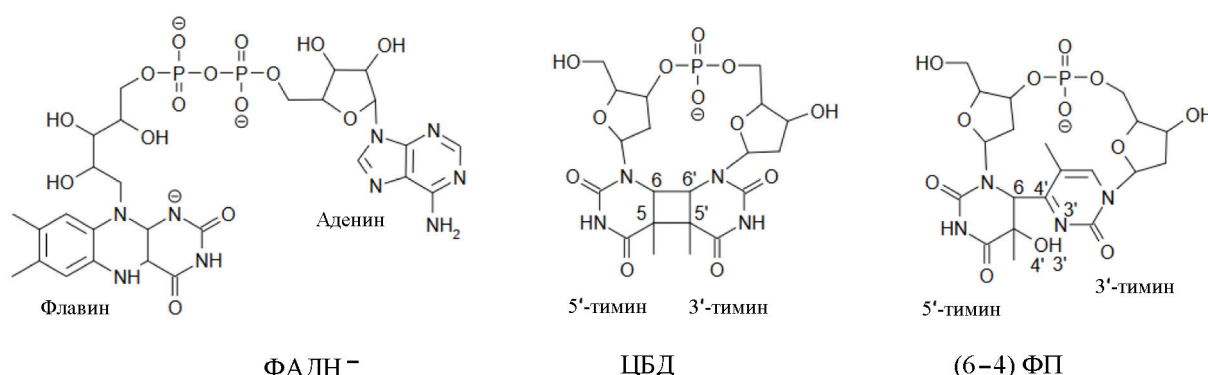


Рис. 1. Химическое строение кофактора ФАДН<sup>−</sup> и фотопродуктов ЦБД и (6–4) ФП, образованных парой соседних тиминов (5'-тимин и 3'-тимин) в ДНК. ЦБД образуется в результате реакции циклоприсоединения с участием связей С6=С5. В (6–4) ФП образуется ковалентная связь С6–С4' и происходит перенос атомов О4' и Н3' от 3'-тимина на 5'-тимин

ющими либо ЦБД, либо (6–4) ФП [2]. Активация фототиазы происходит в результате фотовозбуждения их кофактора флавинадениндинуклеотида (ФАДН<sup>+</sup>). Химическое строение ФАДН<sup>+</sup>, ЦБД и (6–4) ФП представлено на рис. 1. Реакция репарации инициируется переносом электрона от возбужденного флавина ФАДН<sup>+</sup> на фотодимер ДНК [3]. Таким образом, химическое превращение фотодимера в исходную пару пиримидиновых оснований происходит в радикальном электронном состоянии. Реакция репарации завершается обратным переносом электрона с радикального интермедиата ДНК фотопродукта на флавин ФАДН<sup>+</sup>.

Основными характеристиками процесса репарации, определяемыми экспериментально, являются времена жизни возбужденного и радикального состояний кофактора ФАДН<sup>+</sup> [4, 5], что позволяет судить о скорости переноса электрона между ферментом и ДНК. Несмотря на активные исследования, молекулярный механизм репарации (6–4) ФП соответствующей (6–4) фототиазой остается не вполне выясненным [6]. Сложности в установлении механизма обусловлены в том числе низким квантовым выходом реакции репарации [4, 7]. На основании экспериментальных и расчетных исследований были предложены несколько взаимоисключающих схем реакции репарации (6–4) ФП, в которых предметом дискуссии является структура радикального интермедиата, образующегося в результате прямого фотоиндуцированного переноса электрона [6]. Распад этого интермедиата осуществляется преимущественно путем обратного переноса электрона на флавин, который конкурирует с реакцией репарации. Лишь небольшая доля интермедиата вступает в реакцию перестройки ковалентных связей, приводящую к восстановлению структуры пиримидиновых оснований ДНК. Для окончательного установления химической структуры интермедиата и, соответственно, механизма репарации необходимо сравнение скоростей реакций переноса электрона, полученных на основании молекулярного моделирования, с экспериментальными данными.

Цель настоящей работы – развитие подходов, использующих данные квантово-химических расчетов для оценки констант скорости переноса электрона между ФАДН<sup>+</sup> и (6–4) ФП. Оценка константы скорости в рамках теории Маркуса [8] предполагает получение оценок для недиагональных матричных элементов неадиабатических переходов  $V_{ij}$  [9, 10]. В настоящей работе предложен

подход, основанный на использовании многоконфигурационных квантово-химических расчетов энергий электронных возбуждений и матричных элементов дипольного момента. Сложности оценки  $V_{ij}$  для переноса электрона в комплексе ФАДН<sup>+</sup> и (6–4) ФП связаны с необходимостью расчета и отнесения большого числа электронных состояний в спектре. Мы рассматриваем серию молекулярных кластерных моделей, в которых энергии электронных возбуждений меняются в широких пределах за счет включения в модели анионных фосфатных групп. Анализ результатов расчетов позволяет установить качественное согласие с ранее опубликованными результатами [11], полученными в рамках нестационарной теории функционала плотности, а также определить границы применимости двухуровневой схемы Малликена – Хуша для оценки  $V_{ij}$  в рамках многоконфигурационных расчетов комплекса ФАДН<sup>+</sup> и (6–4) ФП. Полученные величины  $V_{ij}$  позволяют предположить, что аденин в составе кофактора ФАДН<sup>+</sup> может участвовать как в прямом фотоиндуцированном переносе электрона, инициирующем репарацию, так и в обратном переносе электрона, снижающем квантовый выход реакции репарации. В то же время, на основании полученных оценок участие 3'-тимина в снижении квантового выхода репарации может быть исключено.

### Методика расчета

Изучение закономерностей реакций переноса электрона в биомолекулярных комплексах может проводиться в рамках теории Маркуса, где рассматривается неадиабатический переход в двухуровневой электронной системе между состояниями  $|i\rangle$  и  $|j\rangle$ . Константа скорости переноса электрона определяется следующим выражением [8]:

$$k_{ET} = \frac{2\pi}{\hbar} |V_{ij}|^2 \frac{1}{\sqrt{4\pi\lambda k_B T}} \exp\left(-\frac{E_{ij}^2}{4\lambda k_B T}\right), \quad (1)$$

где  $\lambda$  – энергия реорганизации электронных состояний (предполагается, что значение  $\lambda$  одинаково для обоих электронных состояний),  $V_{ij}$  – матричный элемент неадиабатического перехода,  $E_{ij}$  – вертикальная разность энергий. Матричные элементы  $V_{ij}$  можно оценить по обобщенной схеме Малликена – Хуша, которая опирается на модель слабой связи между состояниями в приближении Франка – Кондона [9].

$$V_{ij} = \frac{\mu_{ij}\Delta E}{\sqrt{(\mu_i - \mu_j)^2 + 4\mu_{ij}^2}}, \quad (2)$$

где  $\mu_{ij}$  – дипольный момент перехода между адиабатическими состояниями  $|i\rangle$  и  $|j\rangle$ ,  $\mu_i$  и  $\mu_j$  – дипольные моменты этих состояний,  $E_{ij}$  – вертикальная разница энергий состояний  $|i\rangle$  и  $|j\rangle$ . Важно то, что обобщенная схема Малликена – Хуша может быть применена и в том случае, когда рассчитываются более двух электронных состояния [9]. Однако, если в спектре содержится несколько состояний, локализованных на доноре или акцепторе, то для сохранения вида формулы (2) необходимо условие, чтобы эти состояния не смешивались друг с другом (приближение локальной адиабатичности). Наличие или отсутствие смешивания состояний определяли путем визуального анализа натуральных МО, изменения электронной плотности, а также путем сравнения дипольных моментов переходов и матричных элементов  $V_{ij}$ , рассчитанных в наборе моделей.

В настоящей работе представлен подход, позволяющий оценить влияние размера и состава модели на величины  $E_{ij}$  и  $V_{ij}$ . На основании кристаллической структуры (6–4) фотолиазы (pdb 3CVU) [12] была построена модель активного

центра, включающая кофактор – донор электрона ФАДН<sup>+</sup>, (6–4) ФП, боковые цепи остатков гистидин 365 (H365), гистидин 369 (H369) и глутамин 299 (Q299). Выбранная кластерная модель состоит из 182 атомов. Ее электронная плотность в двухэкспоненциальном атомном базисе *ss*-PVDZ [13], использованном нами для всех расчетов, описывается 1982 базисными функциями. Общий заряд молекулярного кластера равен –3. Координаты ядер оптимизированы для основного электронного состояния методом функционала плотности с функционалом B3LYP [14, 15] и поправкой на дисперсионные взаимодействия D3 [16]. Из полученной таким образом модели 1 путем последовательного удаления фрагментов были построены представленные на рис. 2 модели 2–5. Модели 1S–5S имеют ту же геометрию и состав, что и соответствующие модели 1–5, однако квантово-химический расчет в них проводился с использованием континуальной модели растворителя D-PCM [17]. В моделях 1S–5S в качестве растворителя использовали параметризацию для воды, а при расчете энергии электронных

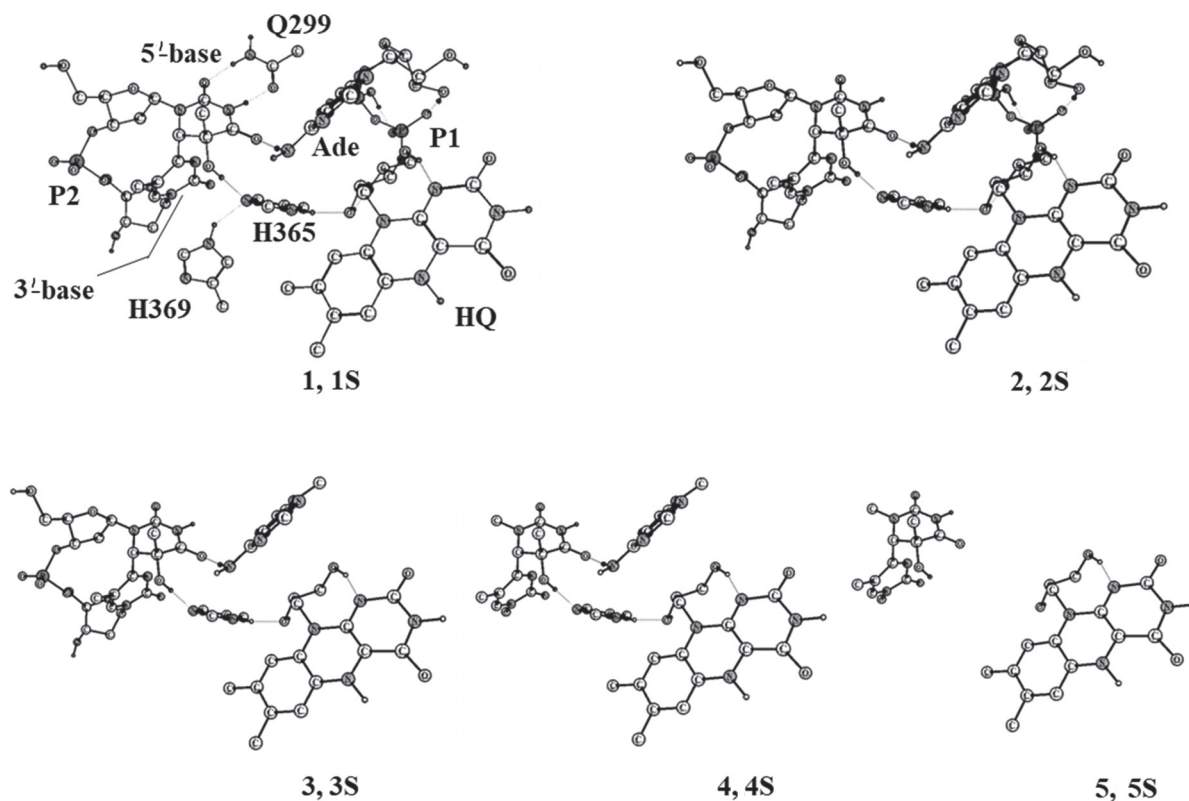


Рис. 2. Набор моделей, в котором проводился расчет энергий возбуждения и дипольных моментов для оценки электронных матричных элементов  $V_{ij}$ . В моделях 1–5 расчет проводили без использования модели растворителя. В моделях 1S–5S, имеющих такую же геометрию, как и модели 1–5, расчет проводили с использованием континуальной модели растворителя D-PCM. Фрагменты, составляющие кластерную модель, указаны для модели 1 и 1S

возбуждений учитывали только электростатический вклад в энергию сольватации.

Расчеты спектра электронных состояний и моментов переходов проводили методом многоконфигурационного взаимодействия CASSCF [18] с последующим расчетом поправок к энергиям состояний согласно многоконфигурационной теории возмущений XMCQDPT2 [19]. В активное пространство молекулярных орбиталей (МО) включались одна занятая МО, локализованная на флаине, и несколько свободных МО, локализованных на флаине или на акцепторах электрона аденине ФАДН<sup>+</sup> и тиминах (6–4) ФП [20]. Таким образом, в CASSCF-расчетах использовали серию активных пространств (2e, Nmo) для расчета N электронных состояний. Число и природа рассчитываемых возбужденных состояний выбирали таким образом, чтобы в спектре присутствовали интересующие нас состояния, описывающие перенос электрона, в особенности перенос электрона на 5'-тимин (6–4) ФП, но при этом рассчитывалось не более 8 состояний. Оптимизацию МО проводили с усреднением энергии по всем рассчитываемым состояниям SAN-CASSCF(2e, Nmo), значения N и состав активного пространства для каждой из моделей приведены в табл. П1 (см. приложение по ссылке: [http://\\*www.chem.msu.ru/rus/vmgu/254/292.html](http://*www.chem.msu.ru/rus/vmgu/254/292.html)).

Отнесение электронных состояний проводили на основании визуального анализа натуральных МО, разностей электронных плотностей состояний, а также по величине изменения дипольного момента. Все квантово-химические расчеты были выполнены в программном пакете Firefly 8.2.0 [21]. Разность рассчитанных энергий состояний  $E_{ij}$ , их дипольные моменты  $\mu_{ii}$ ,  $\mu_{jj}$  и дипольные моменты переходов  $\mu_{ij}$  использовали для оценки матричных элементов  $V_{ij}$  по формуле (2).

### Результаты расчетов

Кластерная модель активного центра, рассмотренная в работе, представлена на рис. 3. В активном центре фотолиазы конформация кофактора ФАДН<sup>+</sup> такова, что флаин (HQ) находится на минимальном удалении от аденина (Ade). В модели фосфатная группа в составе (6–4) ФП (P1) и один из двух фосфатов ФАДН<sup>+</sup> (P2) присутствуют в анионной форме. С помощью серий моделей 1–5 и 1S–5S, представленных на рис. 2, в работе охарактеризовано влияние анионных фосфатов на энергии возбуждения и дипольные моменты состояний и переходов.

Изменение энергий возбуждения и дипольных моментов состояний, а также переходов в

рассмотренных моделях представлено на рис. 4. В моделях 1–5, не учитывающих экранирование отрицательных зарядов флаина и фосфатов полярным окружением, спектр возбуждения претерпевает существенные изменения при появлении в моделях фосфатных групп. Учет влияния растворителя в моделях 1S–5S приводит к существенному уменьшению диапазона изменений энергий состояний. Среди рассчитанных состояний, как правило, находятся два возбужденных состояния гидрохинона флаина (состояния типа local excitation, LE-HQ). Основными электронными конфигурациями этих состояний являются пара однократно занятых МО флаина – высшая занятая ВЗМО и низшая свободная НСМО (состояние LE-HQ1) и ВЗМО и НСМО+1 (состояние LE-HQ2). Энергии LE-состояний изменяются в моделях в диапазоне 0,3 эВ и в среднем составляют соответственно 2,6 и 3,3 эВ. Включение РСМ в модели приводит к увеличению разности энергий LE состояний вследствие небольшого снижения и увеличения энергий LE-HQ1 и LE-HQ2 соответственно. Возбуждение из основного состояния (HQ) в состояние LE-HQ1 имеет небольшой дипольный момент перехода (среднее значение 0,26 а.е.). В электронном спектре флаина этому переходу соответствует плечо 460 нм (энергия 2,7 эВ) [4]. Напротив, переход между состояниями HQ и LE-HQ2 имеет большой дипольный момент перехода (среднее значение 2,09 а.е.). В спектре поглощения (6–4) фотолиазы этот переход представлен полосой с максимумом 380 нм (энергия 3,3 эВ) [4]. Таким образом, рассчитанные для моделей энергии состояний LE-HQ1 и LE-HQ2 находятся в хорошем согласии с энергиями, соответствующими экспериментальному спектру фотолиазы.

Кроме возбужденных состояний гидрохинона флаина, в спектре присутствуют состояния, отвечающие переносу электрона с флаина на акцепторы электрона (состояния типа electron transfer, ET). ET-состояния описываются электронной конфигурацией с однократно заселенной парой МО, принадлежащей донору и акцептору электрона. В рассмотренных моделях к акцепторам относятся аденин в составе ФАДН<sup>+</sup> (состояние ET-Ade), 5'-тимин и 3'-тимин, образующие (6–4) ФП, (состояния ET-5'-base и ET-3'-base). Спектры состояний моделей 4 и 5 демонстрируют, что 5'-тимин и аденин имеют меньшее сродство к электрону, чем 3'-тимин, поскольку состояния ET-5'-base и ET-Ade лежат выше по энергии, чем состояние ET-3'-base. В моделях 1–3 энергии ET-состояний возрастают, а состояние ET-5'-base

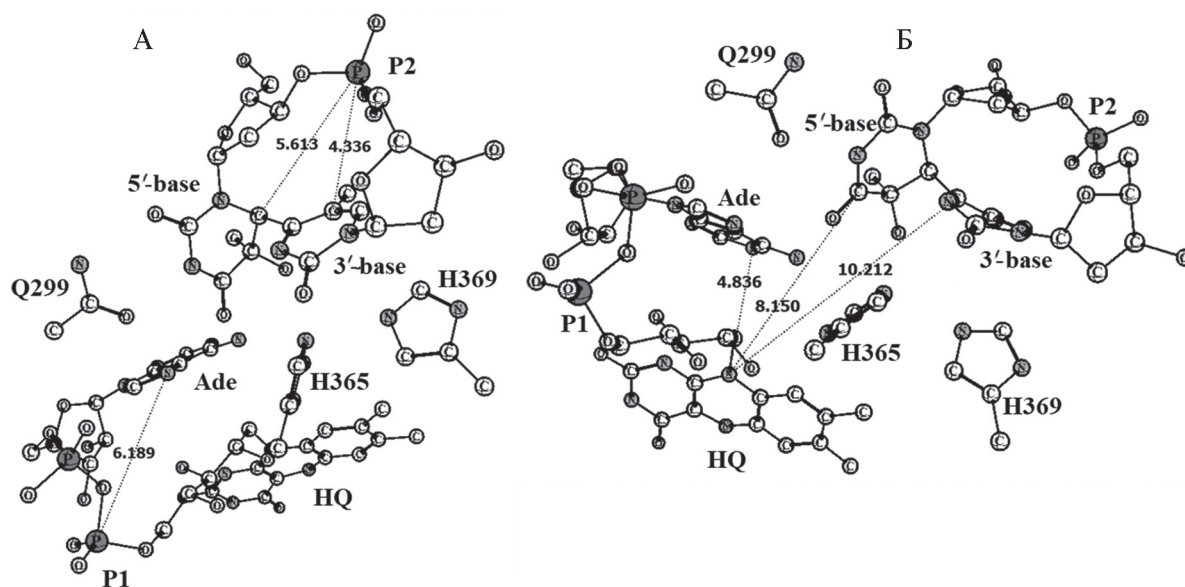


Рис. 3. Кластерная модель активного центра (6–4) фотолиазы. Модель включает следующие фрагменты: HQ – гидрохинон изоаллоксазинового кольца ФАДН<sup>–</sup>, Ade – остаток аденина ФАДН<sup>–</sup>, 3'-base и 5'-base – 3'- и 5'-тимины (6–4) ФП, P1 – депротонированный фосфат в составе ФАДН<sup>–</sup>, P2 – депротонированный фосфат в составе (6–4) ФП, H365 – фрагмент гистидина 365, H369 – фрагмент гистидина 369, Q299 – фрагмент глутамина 299. Показаны расстояния (А) от фрагментов P1 и P2 до аденина и тимина (6–4) ФП, (Б) от изоаллоксазинового кольца ФАДН<sup>–</sup> до аденина и тимина (6–4) ФП

из-за его высокой энергии отсутствует в рассчитанном спектре. Вследствие влияния анионных фосфатных групп в моделях 1–5 изменение энергий ET-3'-base и ET-Ade составляет 1,4 и 0,6 эВ соответственно. Состояние ET-5'-base появляется в спектре только при удалении фосфатов (модели 4, 5, 4S и 5S) или при экранировании фосфатов растворителем (модели 1S–3S). В моделях 1S–5S энергии состояний типа ET меняются в существенно меньшем диапазоне по сравнению с моделями 1–5. Максимальное изменение в моделях 1S–5S получено для энергии состояния ET-3'-base и составляет 0,4 эВ. Таким образом, добавление в модели фосфатов без учета их экранирования приводит к переоценке энергий состояний типа ET. Возбуждения из основного состояния в состояния типа ET характеризуются малыми величинами момента перехода  $\mu_{0j}$  (табл. П4, см. приложение по ссылке <http://www.chem.msu.ru/rus/vmgu/254/292.html>), поэтому данные переходы не наблюдаются в электронном спектре фотолиазы.

Состояния типа ET характеризуются значительными изменениями дипольного момента относительно основного состояния  $\mu_{00}-\mu_{jj}$  (рис. 4, Г), что связано с полным переносом отрицательного заряда с флавина на акцептор электрона. Увеличение величины  $\mu_{00}-\mu_{jj}$  наблюдается с увеличением расстояния между донором и акцептором электрона (рис. 3). Уменьшение вели-

чин  $\mu_{ii}-\mu_{jj}$  в некоторых моделях по сравнению с остальными указывает на замешивание состояний типа ET и LE, которые близки по энергии. Например, в моделях 3S и 4S происходит замешивание состояний ET-5'-base и LE-HQ2, что приводит к уменьшению величины  $\mu_{ii}-\mu_{jj}$  для пар состояний LE-HQ1/ET-5'-base, HQ/ET-5'-base и ET-Ade/ET-5'-base.

На основании результатов квантово-химических расчетов была проведена оценка недиагональных матричных элементов  $V_{ij}$  между состояниями типа ET и состояниями донора электрона гидрохинона флавина по формуле (2). Для моделирования переноса электрона, протекающего при фотовозбуждении фотолиазы, важны три элементарные реакции: прямой перенос электрона с возбужденного флавина на акцептор, для которого рассматривается состояние типа ET в комбинации с состоянием LE-HQ1, обратный перенос электрона – состояние типа ET с основным состоянием HQ и перенос электрона между различными акцепторами – пара состояний типа ET. Изменения полученных величин  $V_{ij}$  в моделях представлены на рис. 5 и в табл. П6 (см. приложение по ссылке <http://www.chem.msu.ru/rus/vmgu/254/292.html>). Матричные элементы  $V_{ij}$  увеличиваются в ряду акцепторов 3'-тимин, 5'-тимин и аденин, что соответствует уменьшению расстояния от этих акцепторов до донора

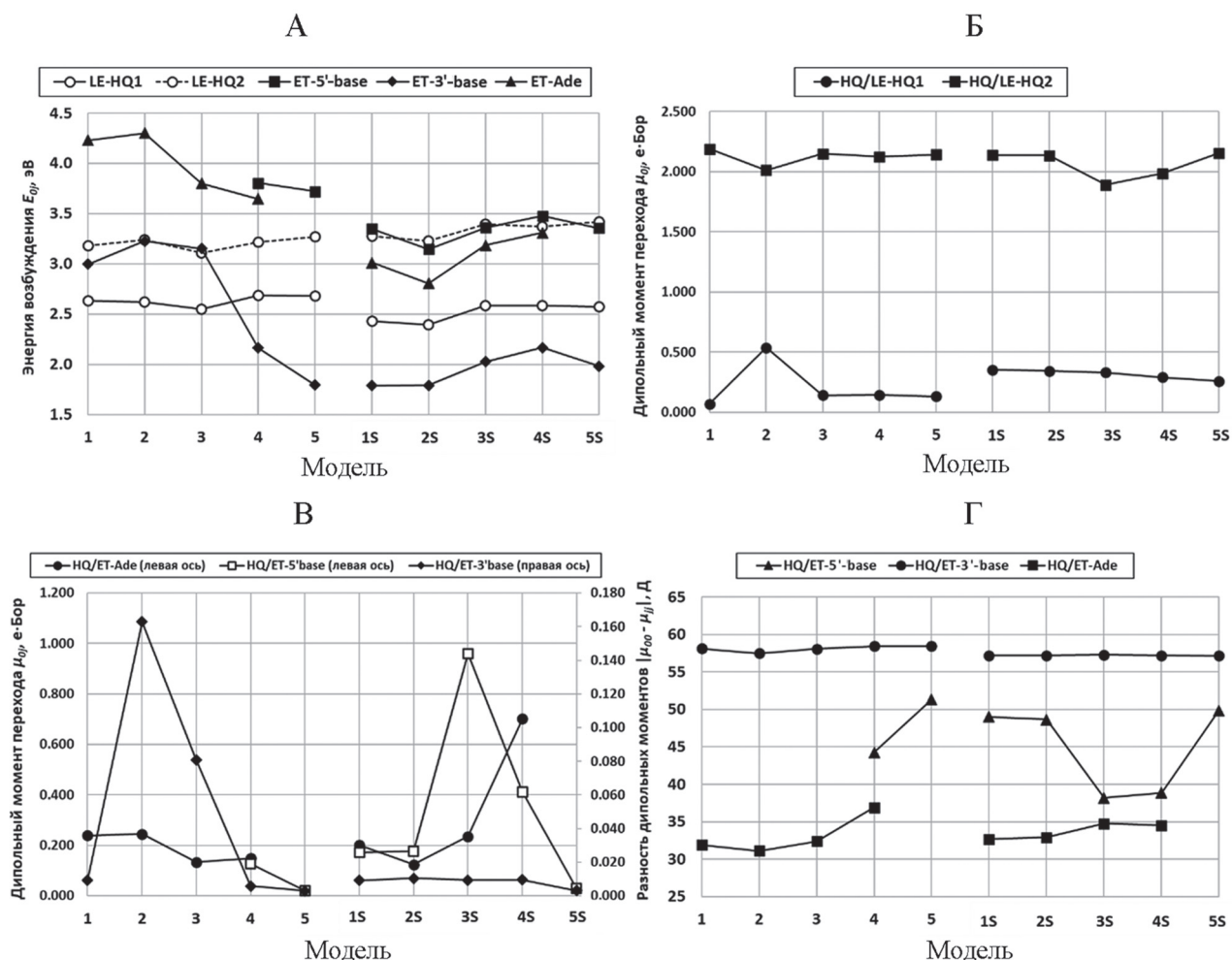


Рис. 4. Результаты расчетов спектра состояний активного центра 6-4 фотолиазы. (А) Энергии возбуждения  $E_{0j}$  (эВ), (Б, В) длины дипольных моментов перехода  $\mu_{0j}$  (а.е.) и (Г) длины разности дипольных моментов основного состояния и состояний с переносом заряда  $\mu_{00} - \mu_{jj}$  (Д), рассчитанные в моделях 1-5 и 1S-5S. Численные значения энергий возбуждения  $E_{0j}$ , абсолютных энергий, дипольных моментов перехода  $\mu_{ij}$ , и разностей дипольных моментов  $\mu_{ii} - \mu_{jj}$  представлены в табл. П2-П5 (см. приложение по ссылке <http://www.chem.msu.ru/rus/vmgu/254/292.html>)

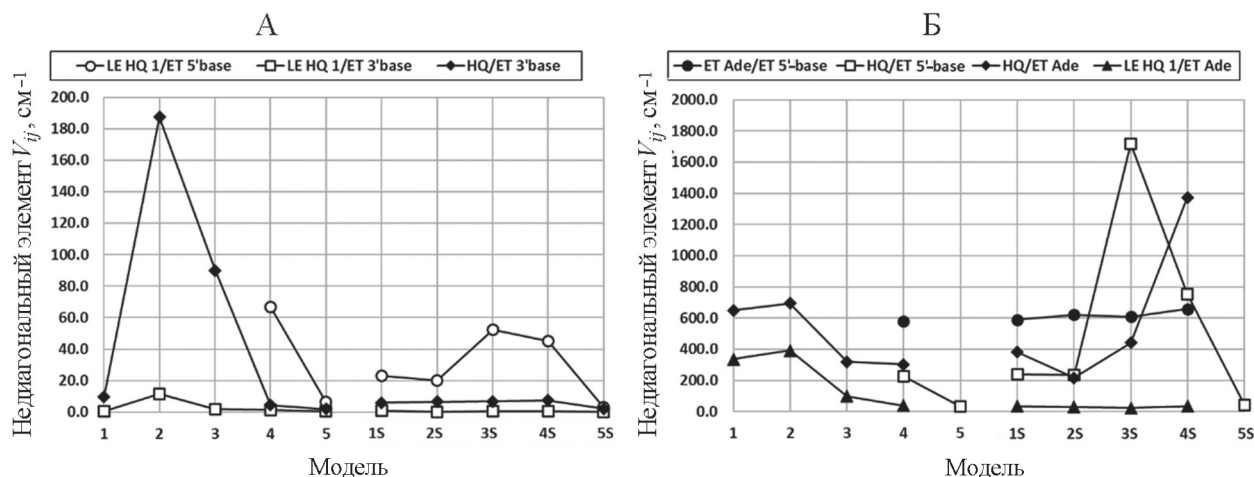


Рис. 5. Величины недиагональных электронных матричных элементов  $V_{ij}$  (см<sup>-1</sup>), рассчитанные по формуле (2). Полученные значения  $V_{ij}$  по величине разделены на две группы (А, Б). Численные значения  $V_{ij}$  представлены в табл. П6 (см. приложение по ссылке <http://www.chem.msu.ru/rus/vmgu/254/292.html>)

электрона фламина (рис. 3). Для всех акцепторов значения  $V_{ij}$  несколько возрастают в случае обратного переноса электрона по сравнению с прямым переносом электрона. Благодаря малому расстоянию между акцепторами аденином и 5'-тиминном  $V_{ij}$  матричный элемент перехода между состояниями ET-Ade и ET-5'-base имеет большое значение. Также стоит отметить некоторое уменьшение  $V_{ij}$  в моделях 5 и 5S, что указывает на недооценку взаимодействий между донором и акцептором в самых маленьких по размеру моделях.

Важно отметить, что в некоторых моделях наблюдается существенное увеличение матричных элементов, в особенности для акцепторов 5'-тимина и аденина, что указывает на проблемы с применимостью двухуровневой модели. Причиной увеличения  $V_{ij}$  является увеличение моментов переходов  $\mu_{ij}$ , что демонстрируют соответствующие высокие коэффициенты корреляции (таб. П7 (см. приложение по ссылке <http://www.chem.msu.ru/rus/vmgu/254/292.html>). В то же время корреляция величин  $V_{ij}$  с энергиями возбуждения  $E_{ij}$  и нормой разности дипольных моментов  $\mu_{ii}-\mu_{jj}$  менее выражена, а для некоторых пар состояний отсутствует (таб. П7). Полученные корреляции указывают на то, что проблемы с применимостью двухуровневой модели в первую очередь связаны с увеличением  $\mu_{ij}$  из-за присутствия в рассчитанном спектре состояния типа LE с высоким дипольным моментом перехода. Данное LE-состояние не рассматривается при переносе электрона, но появляется в рассчитанном спектре состояний потому, что его энергия ниже, чем энергия рассматриваемого состояния типа ET. Замешивание состояний, обусловленное их энергетической близостью, проявляется в снижении  $\mu_{ij}$  «яркого» перехода и одновременном увеличении  $\mu_{ij}$  «темного» перехода, что и приводит к увеличению матричных элементов  $V_{ij}$ . Поскольку переход из основного состояния в LE-HQ2 имеет большую величину  $\mu_{ij}$ , переоценка  $V_{ij}$  происходит для обратного переноса электрона с аденина и 5'-основания в тех моделях, где состояния ET-Ade и ET-5'-base близки по энергии к LE-HQ2. Завышение  $V_{ij}$  существенно, поскольку величины  $\mu_{ij}$  для перехода в LE-HQ2 и ET-Ade (или ET-5'-base) отличаются на несколько порядков. Переоценка может возникать в том случае, когда состояния типа ET имеют энергию возбуждения выше, чем энергия LE-HQ2, и поэтому ET-состояние не может быть включено в расчетный спектр без включения состояния LE-HQ2. Матричные элементы с состоянием LE-HQ1, описывающие фотоинду-

цированный прямой перенос электрона, в меньшей степени подвержены переоценке из-за присутствия в спектре состояния LE-HQ2, поскольку дипольный момент перехода между состояниями LE-HQ1 и LE-HQ2 имеет среднее значение 0,21 а.е. (табл. П4, (см. приложение по ссылке <http://www.chem.msu.ru/rus/vmgu/254/292.html>)).

### Обсуждение результатов

Для установления механизмов репарации ДНК необходимо сравнивать скорости переноса электрона между кофактором ФАДН<sup>+</sup> и фотопродуктом ДНК (рис. 1), что позволит сравнить предсказания моделей с экспериментальными данными. Такие оценки можно получить в рамках теории Маркуса по формуле (1), согласно которой максимальная скорость определяется матричными элементами неадиабатического перехода  $V_{ij}$ . На практике задача сводится к проведению квантово-химических расчетов спектра состояний и дипольных моментов, которые позволяют оценить недиагональные матричные элементы по формуле (2). В настоящей работе расчеты проводили многоконфигурационным методом CASSCF с последующей поправкой энергий состояний во втором порядке теории возмущений XMCQDPT2. Пространство активных МО выбирали исходя из того, что возбужденные состояния описываются одной занятой и одной вакантной МО. Занятой МО для всех рассмотренных возбужденных состояний является МО, локализованная на флаине, а свободная МО в зависимости от состояния относится либо к флаину, либо другому молекулярному фрагменту кластерной модели. Соответственно выбранным МО, в рассчитанном спектре присутствуют два типа возбужденных состояний: состояния возбуждения флаина и состояния переноса электрона с флаина на другой молекулярный фрагмент – акцептор электрона. Для оценки матричного элемента  $V_{ij}$ , характеризующего фотоиндуцированный перенос электрона, необходимо рассмотреть первое возбужденное состояние флаина (LE-HQ1) и одно из состояний переноса электрона, а для оценки  $V_{ij}$  обратного переноса электрона – основное состояние (HQ) и состояние переноса электрона.

Особенностью активного центра фотолиаз является ионизированное (анионное) состояние донора электрона гидрохинона флаина, а также присутствие анионных фосфатных групп в составе ФАДН<sup>+</sup> кофактора и ДНК субстрата. Включение анионных фосфатных групп в кластерную модель активного центра фермента существенно

увеличивает энергии состояний переноса электрона, поскольку фосфатные группы расположены близко к акцепторам электрона (рис. 3). В ферменте фотолиаза электростатические заряды ионизированных групп экранируются посредством взаимодействий с полярными и ионизированными аминокислотными остатками белка и молекулами воды. Это приводит к снижению отталкивания между перенесенным электроном и заряженным окружением акцептора электрона и, как следствие, к понижению энергии соответствующего состояния переноса электрона. В настоящей работе эффект экранирования зарядов ионизированных групп учитывали, используя континуальную модель полярного растворителя. Учет экранирования приводит к существенному понижению энергий состояний переноса электрона (рис. 4), что связано с электростатическим вкладом в энергию сольватации. По результатам расчетов модели 1S, энергии переноса электрона на 3'-тимин, аденин и 5'-тимин составляют соответственно 1,8; 3,0 и 3,4 эВ, а энергия возбужденного флавина составляет 2,4 эВ.

Дипольные моменты переходов, соответствующих переносу электрона, близки к нулю, в то время как дипольный момент возбуждения флавина равен 0,35 а.е. Кроме того, в спектре состояний присутствует второе возбужденное состояние флавина (LE-HQ2), переход в которое из основного состояния имеет дипольный момент 2,14 а.е., и энергия которого (3,3 эВ) близка к энергиям переноса электрона на аденин и 5'-тимин (рис. 4). Замешивание состояния LE-HQ2 с состояниями переноса электрона из-за близости энергий приводит к уменьшению дипольного момента перехода из основного состояния в LE-HQ2 и увеличению момента перехода для переноса электрона из основного состояния. Таким образом, описанный эффект приводит к существенной переоценке значений  $V_{ij}$ , рассчитанных по формуле (2) для обратного переноса электрона в фотолиазе.

С учетом описанного выше ограничения применения двухуровневой схемы модель 1S позволяет сделать следующие выводы о максимальных скоростях прямого и обратного переноса электрона в активном центре фотолиазы. Для фотоиндуцированного переноса электрона предпочтительными акцепторами электрона являются аденин и 5'-тимин (соответствующие значения  $V_{ij}$  равны 35 и 23  $\text{см}^{-1}$ ), в то время как максимальная скорость переноса электрона на 3'-тимин согласно формуле (1) должна быть

на три порядка ниже ( $V_{ij} < 1 \text{ см}^{-1}$ ). Кроме того, можно предположить перенос электрона на (6–4) ФП через аденин, так как перенос электрона с аденина на 5'-тимин может протекать с очень высокой скоростью ( $V_{ij} = 589 \text{ см}^{-1}$ ). Для всех акцепторов максимальная скорость обратного переноса электрона выше, чем соответствующая скорость прямого переноса электрона. В частности, увеличение на порядок величины  $V_{ij}$  для аденина и 5'-тимина (381 и 239  $\text{см}^{-1}$  соответственно), указывает на возможность быстрой реакции обратного переноса электрона на флавин с их участием. Эта реакция конкурирует с реакцией репарации фотопродукта и соответственно снижает квантовый выход репарации. Несмотря на увеличение  $V_{ij}$ , обратный перенос электрона с 3'-тимина на флавин не может протекать с высокой скоростью ( $V_{ij} = 6 \text{ см}^{-1}$ ).

Полученные в рамках модели 1S оценки энергий и недиагональных матричных элементов в целом хорошо согласуются с данными работы [11], несмотря на существенные различия в расчетных методиках. В работе [11] геометрии описывались в рамках силового поля, а расчеты спектра состояний проводили методом нестационарной теории функционала плотности с использованием усреднения вдоль молекулярно-динамической траектории в рамках гибридной квантово-механической/молекулярно-механической (КМ/ММ) схемы, с КМ-подсистемой, близкой по размеру к моделям 4 и 4S. Полученные таким образом энергии возбуждения флавина и переноса электрона на аденин (соответствующие максимумам распределений вдоль молекулярно-динамической траектории) практически совпадают с энергиями модели 1S. В то же время, энергии переноса электрона на 3'-тимин и 5'-тимин ниже на 0,4 и 0,7 эВ соответственно по сравнению с результатами модели 1S, что, вероятно, обусловлено использованием силового поля для описания геометрии фотопродукта в работе [11]. Средние медианные значения  $V_{ij}$  для переноса электрона на 3'-тимин и 5'-тимин составляют соответственно 3 и 20  $\text{см}^{-1}$  в работе [11], что практически совпадает с оценками модели 1S, хотя для переноса электрона на аденин величина 216  $\text{см}^{-1}$  [11] в разы превосходит величину, полученную в нашем расчете, а для переноса электрона с аденина на 5'-тимин значение 398  $\text{см}^{-1}$  [11] несколько ниже, чем полученное для модели 1S. Заметим, что в работе [11] тоже использовалась двухуровневая схема оценки  $V_{ij}$ , но вместо дипольных моментов рассматривалось перераспределение электрического заряда [22].

Важно подчеркнуть, что расчеты кластерной модели являются существенно менее трудоемкими по сравнению с расчетами, представленными в работе [11], но при этом позволяют сделать схожие выводы об относительно низких скоростях переноса электрона на 3'-тимин, что исключает роль последнего в снижении квантового выхода реакции репарации (6–4) фотолиазы.

### Заключение

В рамках многоконфигурационных квантово-химических расчетов рассмотрено влияние состава кластерной модели активного центра (6–4) фотолиазы на энергии электронных возбуждений и величины недиагональных матричных элементов  $V_{ij}$ . Предложенная серия моделей позволяет описать существенные изменения энергий пере-

носа электрона с флавина на акцепторы электрона (аденин и (6–4) фотопродукт) при включении в кластерные модели депротонированных фосфатных групп, а также при учете электростатического экранирования анионных групп в белковой системе. Протестирована применимость двухуровневой модели для оценки недиагональных матричных элементов и, соответственно, максимальных скоростей переноса электрона. Показано, что присутствие в спектре второго (высоколежащего) состояния возбужденного флавина может приводить к переоценке недиагональных матричных элементов. Представленные результаты позволяют предположить участие аденина в прямом и обратном переносах электрона и исключить участие 3'тимина в обратном переносе электрона, который ответственен за снижение квантового выхода реакции репарации (6–4) фотолиазы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Douki T. // Photochem. Photobiol. Sci. 2013. Vol. 12. N 8. P. 1286–1302.
2. Sancar A. // Chem. Rev. 2003. Vol. 103. N 6. P. 2203–2237.
3. Sancar A. // J. Biol. Chem. 2008. Vol. 283. N 47. P. 32153–32157.
4. Li J. et al. // Nature. 2010. Vol. 466. N 7308. P. 887–890.
5. Brettel K., Müller P., Yamamoto J. // ACS Catal. 2022. Vol. 12. N 5. P. 3041–3045.
6. Yamamoto J., Plaza P., Brettel K. // Photochem. Photobiol. 2017. Vol. 93. N 1. P. 51–66.
7. Yamamoto J. et al. // Angew. Chem/ Int. Ed. 2013. Vol. 52. N 29. P. 7432–7436.
8. Marcus R.A., Sutin N., Amos A. // Biochim. Biophys. Acta. 1985. Vol. 811. P. 265–322.
9. Cave R.J., Newton M.D. // Chem. Phys. Lett. 1996. Vol. 249. N 1–2. P. 15–19.
10. Hsu C.P. // Acc. Chem. Res. 2009. Vol. 42, N 4. P. 509–518.
11. Osswald M., Fingerhut B.P. // J. Phys. Chem. B. 2021. Vol. 125. N 31. P. 8690–8702.
12. Maul M.J. et al. // Angew. Chem. Int. Ed. 2008. Vol. 47. N 52. P. 10076–10080.
13. Dunning T.H. // J. Chem. Phys. 1989. Vol. 90, N 2. P. 1007–1023.
14. Lee C., Yang W., Parr R.G. // Phys. Rev. B. 1988. Vol. 37. P. 785.
15. Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98, N 7. P. 5648–5652.
16. Grimme S. et al. // J. Chem. Phys. 2010. Vol. 132, N 15. P. 154104.
17. Miertus S., Scrocco E., Tomasi J. // Chem. Phys. 1981. Vol. 55. P. 117–129.
18. Roos B.O., Taylor P.R., Sigbahn P.E.M. // Chem. Phys. 1980. Vol. 48. N 2. P. 157–173.
19. Granovsky A.A. // J. Chem. Phys. 2011. Vol. 134. N 21. P. 214113.
20. Domratcheva T. // J. Am. Chem. Soc. 2011. Vol. 133. N 45. P. 18172–18182.
21. Granovsky A.A. Firefly version 8.0.0. [www http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html](http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html) accessed 24.02.2025.
22. Voityuk A.A., Rösch N. // J. Chem. Phys. 2002. Vol. 117. N 12. P. 5607–5616.

### Информация об авторах

Константин Викторович Одинцов – аспирант химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, инженер 1-й категории химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова ([konstantin.odintsov@chemistry.msu.ru](mailto:konstantin.odintsov@chemistry.msu.ru));

Татьяна Михайловна Домрачева – ст. науч. сотр. кафедры физической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. хим. наук ([domrachevatm@my.msu.ru](mailto:domrachevatm@my.msu.ru)).

**Вклад авторов**

К.В. Одинцов выполнял расчеты и анализ результатов, подготовку рисунков и таблиц и написание исходного варианта статьи. Т.М. Домрачева осуществляла постановку задачи, анализ результатов и написание окончательного варианта статьи.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 07.06.2024;

Одобрена после рецензирования 17.09.2024;

Принята к публикации 11.02.2025.