

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

д.х.н. Рябухін Сергій Вікторович

Протокол № ____ засідання кафедри

від “ ____ ” _____ 20__ р.

**КВАНТОВО-ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ БАР'ЄРІВ
ТАУТОМЕРИЗАЦІЇ ДЛЯ ОСНОВИ - НУКЛЕОЗИДА - НУКЛЕОТИДА
АДЕНІНА**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра
студента спеціальності

102 Хімія

ОП «Хімія та наноматеріали»

Лук'янчука Дениса

Науковий керівник від кафедри
асистент кафедри молекулярної біології та
біоінформатики

к.ф.-м.н. **Войтешенко Іван Сергійович**

Оцінка захисту роботи

ЗМІСТ

ЗМІСТ	1
Анотація.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1.	8
1.1. Хімічна структура молекули ДНК	8
1.2. Мутації геному в молекулі ДНК.....	11
1.3. Система нумерації атомів.....	13
1.4. Конформація цукрового кільця. Цикл псевдообертання	15
1.5. Конформаційний аналіз	17
1.6. Водневі зв'язки, їх дослідження та властивості.....	18
1.7. Загальний опис використаних квантово-хімічних методів. Теорія функціоналу густини.	21
РОЗДІЛ 2	23
Матеріали та методи дослідження: методологія квантово-механічного обчислювального експерименту	23
2.1. Квантово-хімічні розрахунки.....	23
2.2. Розрахунок перехідних станів між таутомерами	24
2.3. Ідентифікація специфічних міжмолекулярних взаємодій та розрахунок їхньої енергії, геометричних властивостей.	24
РОЗДІЛ 3.	26
Практична частина. Аналіз результатів	26
3.1. Квантово-механічне дослідження таутомерів аденіну та його внутрішньомолекулярних водневих зв'язків	26
3.2. Квантово-механічне дослідження таутомерів аденозину та його внутрішньомолекулярних водневих зв'язків	27

3.3. Квантово-механічне дослідження нуклеотиду аденіну та його внутрішньомолекулярних водневих зв'язків	34
3.4. Квантово-механічне дослідження перехідних станів та їхніх внутрішньомолекулярних водневих зв'язків	40
3.5. Дослідження зміни бар'єрів таутомеризації для переходів таутомерів у ряду від основа-основа до нуклеозид-нуклеозид та до нуклеотид- нуклеотид.....	55
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ВИСНОВКИ	63
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	64
Додатки.....	68
1. Код комп'ютерної програми для аналізу вихідних файлів програми AIMAll на мові програмування C#	68

Анотація

В данній роботі проведено квантово-хімічне дослідження залежності бар'єрів таутомеризації в ряду основа – нуклеозид – нуклеотид аденіну. У ній показано, що у більшості випадків бар'єр таутомеризації зменшується або залишається незмінним, в деяких випадках спостерігається зростання бар'єру таутомеризації, що пояснюється участю атому водню, який задіяний у таутомерному переході, в внутрішньомолекулярних водневих зв'язках або через значні перебудови в геометрії молекули.

Ключові слова: основа, нуклеозид, нуклеотид, аденін, таутомеризація, квантово-хімічне дослідження.

In this work, a quantum chemical study of the dependence of tautomerization barriers in a number of bases - nucleoside - adenine nucleotide. It shows that in most cases the tautomerization barrier decreases or remains unchanged, in some cases the increase in the tautomerization barrier is due to the participation of a hydrogen atom involved in the tautomeric transition, in intramolecular hydrogen bonds or due to significant rearrangements in geometry of the molecule.

ВСТУП

Таутомерія – це особливий випадок ізомерії органічних сполук. Таутомери відрізняються лише положенням атомів водню, тому таутомерія обумовлена переходом атома водню між різними місцями зв'язування. Це призводить до зміни порядку зв'язку ковалентних зв'язків. Одинарний зв'язок перетворюється на подвійний, й водночас інший подвійний зв'язок перетворюється на одинарний. Таутомери знаходяться в хімічній рівновазі, на яку впливають багато фізичних та хімічних факторів, таких як рН, температура, наявність зовнішніх електростатичних полів (присутність заряджених іонів) та властивості розчинника. В основах нуклеїнових кислот найбільш важливі переноси протонів призводять до утворення ОН та NH₂ груп з кето (=O) та іміно (=NH) груп відповідно. Ці таутомерні зрушення називаються кето-енол та іміно-амінольною таутомеризацією [1]. Таутомеризація відіграє важливу роль для поєднання основ нуклеїнових кислот. Енольні таутомери утворюють різні Н-зв'язки порівняно з канонічними кето-таутомерами. Тому, коли утворюється енольний таутомер основи, ця основа не може утворювати водневий зв'язок з комплементарною основою, але стабільні Н-зв'язки з іншою ("неправильною") основою можуть бути встановлені, що призводить до точкової мутації. Навколишнє середовище істотно впливає на хімічну рівновагу між таутомерами. Різні розчинники можуть стабілізувати різні таутомери [2]. Зміна положення протону при таутомерному переході піримідинів (цитозин, тимін та урацил) та пуринів (аденін та гуанін) відіграє життєво важливу роль, викликаючи точкові хромосомні мутації через зміну нуклеотидної послідовності в ДНК [3]. Таутомерні перебудови змінюють розподіл протонів та електронів на атомно-молекулярному рівні та спричиняють зміну функціональних груп: аміно на іміно, кето на енольні, це спричиняє поміху для утворення комплексів молекули ДНК з комплементарними основами [4]. Згадані проблеми були розглянуті на основі напівемпіричних та емпіричних розрахунків для виявлення інформації про перенос заряду всередині 3Д поверхні молекули [5]. В даній роботі розрахунки проводилися для аденіну, так як в нього присутня велика кількість таутомерів на основі, що дає можливість зробити

більшу кількість розрахунків та краще проаналізувати вплив різних факторів на зміну в бар'єрах таутомеризації основи-нуклеозиду-нуклеотиду.

Актуальність теми. Розрахунок повної картини переходів таутомерів є важливою міждисциплінарною задачею, яка дає можливість подивитися на нагальні, прикладні та фундаментальні потреби. Розуміння процесів спонтанних точкових мутацій на основі таутомерних перетворень дає поштовх у дослідженнях управління геному. Розрахунок таутомерних перетворень дає розуміння фізико-хімічних причин еволюції, ДНК, можливості в розробці антивірусних та антиканцерогенних ліків, а також можливість більш впевнено модифікувати нуклеїнові кислоти.

Однією з найбільш важливих проблем біохімії, квантової фармакології, молекулярної біофізики є розуміння процесів таутомеризації, які призводять до точкових молекулярних мутацій. На сьогодні накопичено багато експериментальних даних таутомерних перетворень, отриманих методами рентгеноструктурного аналізу та ЯМР-спектроскопією для таутомерів основ, нуклеозидів та нуклеотидів [6, 7].

Мета роботи – Дослідити залежність між енергетичними бар'єрами в перехідних станах між таутомерами основи-нуклеозиду-нуклеотиду аденіну. Виявити та описати міжмолекулярні водневі зв'язки, які стабілізують таутомери у кожному з випадків під час переходів між таутомерними формами.

Завдання дослідження – розрахувати всі можливі таутомери у ряду основа-нуклеозид-нуклеотид аденіну в 2'-endo, 3'-endo конформаціях дезоксирибози в anti та syn положеннях основи відносно дезоксирибози, знайти та розрахувати між ними перехідні стани, проаналізувати енергетичні, геометричні та електронно-топологічні характеристики цих структур.

Об'єкт дослідження – всі можливі таутомери аденіну в структурних ланках нуклеїнових кислот: аденіну, аденозину, аденозинової кислоти.

Предмет дослідження – енергетична ієрархія сімейства таутомерів та таутомерних перехідних станів аденіну, аденозину та аденозинової кислоти, міжмолекулярні водневі зв'язки, які їх стабілізують.

Методи дослідження – квантово-механічний розрахунок, який ґрунтується на теорії функціоналу густини (DFT), квантова теорія «Атомів у молекулах» (QTAIM), аналіз топології електронної густини, конформаційний аналіз.

Практичне значення одержаних результатів. Розраховане сімейство таутомерів може бути відправною точкою для аналізу набагато складніших біологічних структур, а саме – пар основ, пар нуклеозидів, пар нуклеотидів, олігонуклеотидів тощо, з'ясування причин порушення водневих зв'язків з комплементарними основами, причин точкових молекулярних мутацій в молекулах ДНК. Результати можуть дати можливість подальшого аналізу для з'ясування фізичних причин порушення спіральності під час таких реакцій. Багато нуклеозидів, як модифікованих, так і канонічних є лікарськими засобами протипухлинними та противірусними, тому ці розрахунки можуть дати фундаментальне розуміння до деяких механізмів їх дії, отримані результати також можна використовувати для пошуку та докінгу потрібних основ, нуклеозидів та нуклеотидів, які можуть більш ефективно взаємодіяти з біологічними мішенями, краще зв'язуватися з активними центрами ферментів, аніж звичайні, канонічні форми.

РОЗДІЛ 1.

Огляд літературних джерел

1.1. Хімічна структура молекули ДНК

Дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) — один із двох типів природних нуклеїнових кислот, що забезпечує зберігання, передачу з покоління в покоління і реалізацію генетичної програми розвитку й функціонування живих організмів. Основна роль ДНК в клітинах — довготривале зберігання інформації про структуру РНК і білків.

Дезоксирибонуклеїнова кислота є біополімером (поліаніон), мономер якого є нуклеотидом [8, 9]. Кожен нуклеотид складається з залишку фосфорної кислоти, приєднаного за 5'-положенням до цукру дезоксирибози, до якого також відноситься глікозидний зв'язок (C-N) за 1'-положенням приєднано одну з чотирьох азотистих основ. Виявлено наявність цього цукру, який становить одну з основних груп ДНК та характер ДНК, зафіксовану в назві нуклеїнових кислот (до складу РНК входить цукрова рибоза) [10].

ДНК може існувати в різних конформаціях. На даний момент ідентифіковано та описано: А-ДНК, В-ДНК, С-ДНК, D-ДНК [11], Е-ДНК [12], Н-ДНК [13], L-ДНК [11], Р-ДНК [14] і Z-ДНК [15] [16]. Однак у природних біологічних системах спостерігалися лише А-, В- і Z-форми ДНК див рис 1.1. Конформація, яку приймає ДНК, залежить від послідовності ДНК, величини та напрямку згортання цукру, хімічної модифікації основ і концентрації хімічних речовин у розчині, особливо від концентрації іонів металів та поліамінів [17]. В-форма, є найбільш поширеною [18]. А-подібна форма - більш широка права спіраль, з ширшим мінорним жолобом, і більш вузьким і глибшим мажорним жолобом. Ця форма зустрічається в нефізіологічних умовах у зневоднених зразках ДНК, крім того, ймовірно, зустрічається в живих клітинах у гібридних комплексах ланцюгів ДНК і РНК, а також у комплексах ферментативної ДНК [19] [20]. Сегменти ДНК з хімічно модифікованими (метильованими) основами можуть зазнавати великих конформаційних змін і приймати Z-форму. Тут ланцюги вкручені в ліву подвійну спіраль, на відміну від правої В-подібної

спіралі [21]. Ці структури можуть бути розпізнані специфічними білками, що зв'язують Z-ДНК, і можуть брати участь у регуляції транскрипції.

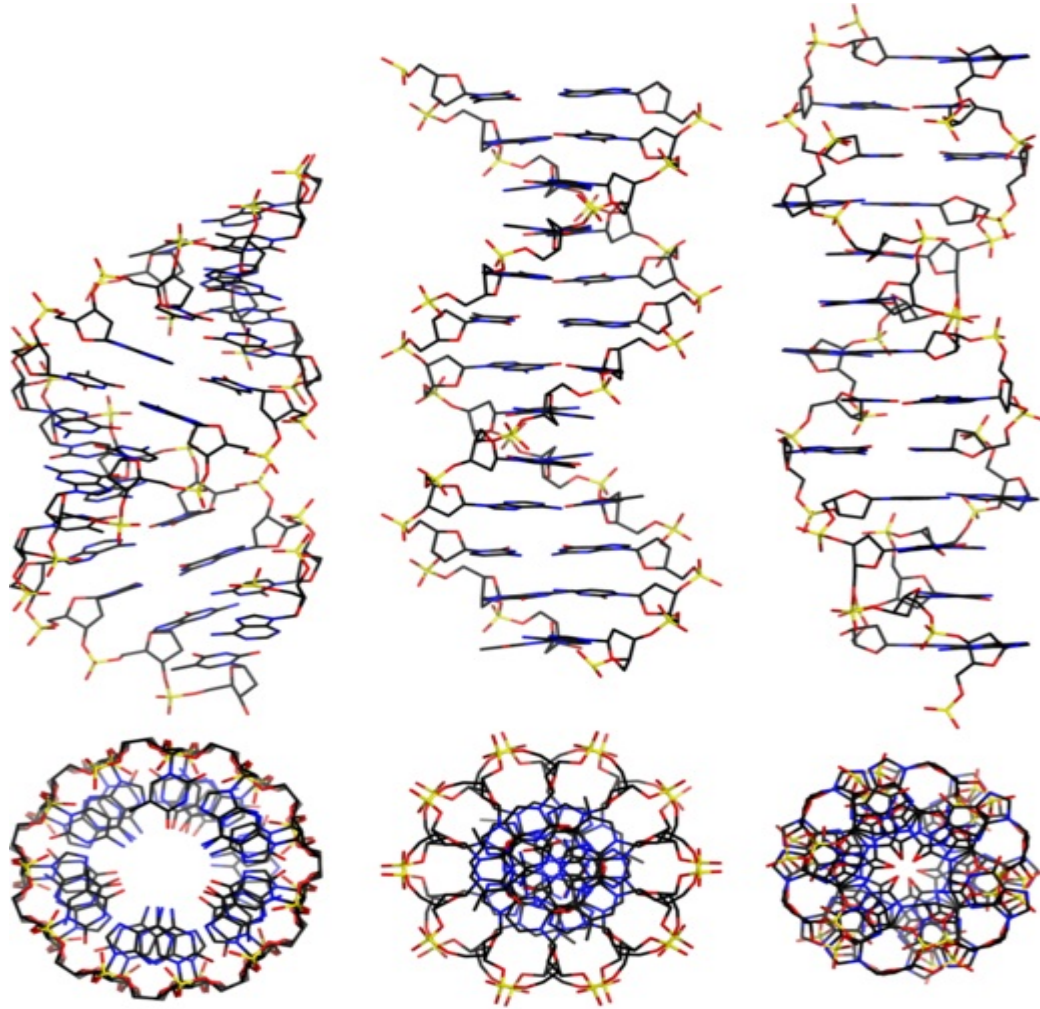


Рис.1.1. А-, В- та Z-форми ДНК (зліва направо)

Нуклеозиди — це глікозилами́ни, які можна розглядати як нуклеотиди без фосфатної групи. Нуклеозид складається просто з нуклеотидної основи (також званої азотистою основою) і п'ятивуглецевого цукру (рибози або 2'-дезоксирибози), тоді як нуклеотид складається з нуклеотидної основи, п'ятивуглецевого цукру та однієї або кількох фосфатних груп. У нуклеозиді аномерний вуглець пов'язаний глікозидним зв'язком з N9 пурину або N1 піримідину.

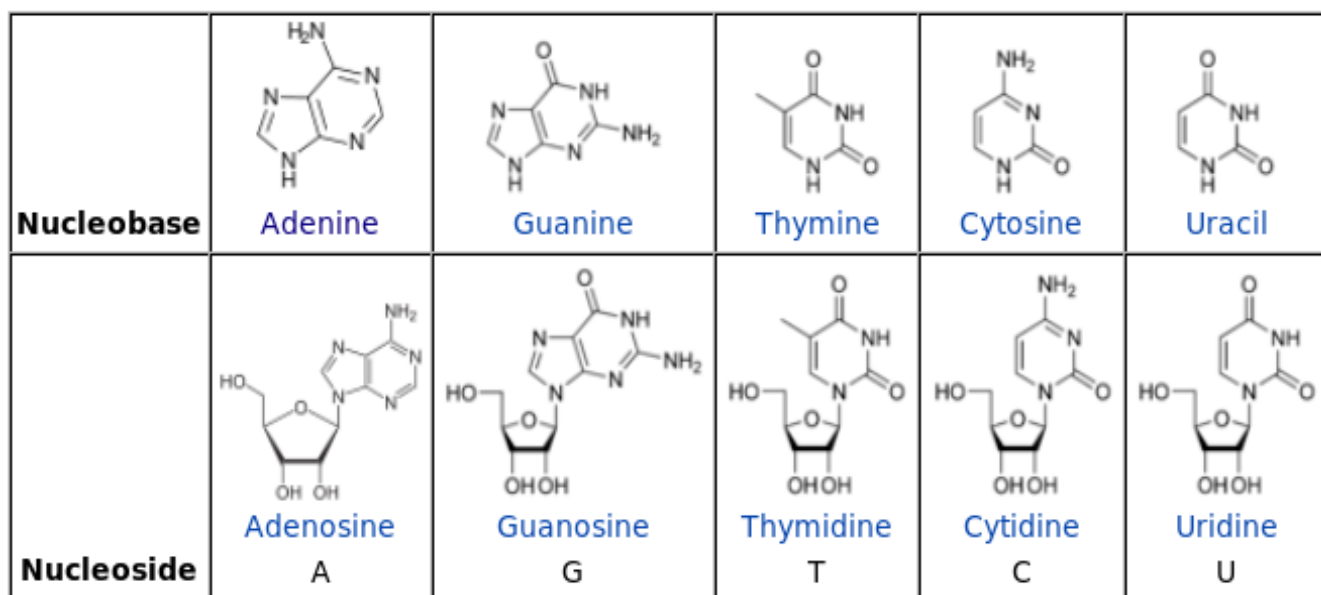


Рис.1.2. Основи та нуклеозиди, що входять в молекулу ДНК

Нуклеотиди - це органічні молекули, що складаються з нуклеозиду і фосфату. Вони служать мономерними одиницями полімерів нуклеїнових кислот – дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) і рибонуклеїнової кислоти (РНК), обидві з яких є незамінними біомолекулами в усіх формах життя на Землі. Нуклеотиди отримуються з їжею, а також синтезуються печінкою із звичайних поживних речовин [22].

На основі рентгенівських дифракційних зображень Вотсон та Крік [23] припустили, що полімер ДНК є подвійною спіраллю з антипаралельними ланцюгами, пов'язаними водневими зв'язками між комплементарними основами: гуаніном і цитозином та аденіном і тиміном відповідно. Вотсон і Крік показали,

що кожен окремий ланцюг молекули ДНК є комплементарною матрицею для іншого ланцюга. При розподілі клітини ланцюга поділяються і кожному будується новий, ідентичний вихідному зразку, напівконсервативний спосіб поділу. Таким чином, ДНК може відтворювати себе без зміни своєї структури – за винятком випадкових мутацій (помилки). Незабаром після відкриття Вотсона-Кріка Левдін вперше спробував відповісти на запитання. «Як виникають мутагенні таутомери основ ДНК?» [24]. Було зазначено, що модель спонтанних точкових мутацій у ДНК Вотсона-Кріка «знаходиться у повній відповідності до загальних уявлень, висловлених Дельбрюком та Шредінгером», які пояснюють походження мутацій як квантовий стрибок у молекулі ДНК [25].

1.2. Мутації геному в молекулі ДНК

Мутація (лат. *mutatio* "Зміна") - стійка (тобто така, яка може бути успадкована нащадками даної клітини або організму) зміна геному. Термін запропонований Гуго де Фрізом у 1901 році. Мутагенез – процес виникнення мутацій.

Мутації поділяються на спонтанні та індуковані. Спонтанні мутації виникають мимоволі протягом усього життя організму в нормальних для нього умовах довкілля з частотою близько 10^{-9} - 10^{-12} на нуклеотид за клітинну генерацію організму. Індукованими мутаціями називають успадковані зміни геному, що виникають у результаті тих чи інших мутагенних впливів у штучних (експериментальних) умовах або за несприятливих впливів навколишнього середовища. Мутації виникають постійно під час процесів, які проходять у живій клітині. Основні процеси, що призводять до виникнення мутацій - реплікація ДНК, порушення репарації ДНК, транскрипції та генетична рекомбінація.

Багато спонтанних хімічних змін нуклеотидів призводять до мутацій, що виникають при реплікації. Наприклад, через дезамінування цитозину навпроти гуаніну в ланцюг ДНК може включатися урацил (утворюється пара У-Г замість канонічної пари Ц-Г). При реплікації ДНК, напроти урацилу в новий ланцюг

включається аденін, утворюється пара У-А, а при наступній реплікації вона замінюється на пару Т-А, тобто відбувається транзиція (точкова заміна піримідину на інший піримідин або пурину на інший пурин).

З процесів, пов'язаних з рекомбінацією, найчастіше призводить до мутацій нерівний кросинговер. Він відбувається зазвичай у випадках, як у хромосомі є кілька дуплікованих копій вихідного гена, зберегли схожу послідовність нуклеотидів. В результаті нерівного кросинговеру в одній з рекомбінантних хромосом відбувається дуплікація, а в іншій - делеція.

Спонтанні ушкодження ДНК зустрічаються досить часто, такі події мають місце у кожній клітині. Для усунення наслідків подібних пошкоджень є спеціальні репараційні механізми (наприклад, хибна ділянка ДНК вирізається і на цьому місці відновлюється вихідна). Мутації виникають лише тоді, коли репараційний механізм із якихось причин не працює або не справляється з усуненням пошкоджень. Мутації, що виникають у генах, що кодують білки, відповідальні за репарацію, можуть призводити до багаторазового підвищення (мутаторний ефект) або зниження (антимутаторний ефект) частоти мутування інших генів. Так, мутації генів багатьох ферментів системи ексцизійної репарації призводять до різкого підвищення частоти соматичних мутацій у людини, а це, у свою чергу, призводить до розвитку пігментної ксеродерми та злоякісних пухлин покривів. Мутації можуть з'являтися не тільки при реплікації, але і при репарації - ексцизійної репарації або постреплікативної [26] [27].

Уотсон і Крік припустили, що в основі спонтанного мутагенезу лежить здатність основ ДНК переходити за деяких умов у неканонічні таутомерні форми, що впливають на характер спарювання основ. Ця гіпотеза привертала себе увагу і активно розвивалася. Виявлено рідкісні таутомерні форми цитозину в кристалах основ нуклеїнових кислот, опромінених ультрафіолетовим світлом. Результати численних експериментальних та теоретичних досліджень однозначно свідчать, що основи у ДНК можуть переходити з канонічних

таутомерних форм у рідкісні таутомерні стани. Було виконано багато робіт, присвячених дослідженням рідкісних таутомерних форм основ ДНК. За допомогою квантовомеханічних розрахунків і методу Монте-Карло було показано, що таутомерна рівновага в цитозині - містять димерах і в гідраті цитозину зсунуто у напрямку їх іміно форм як в газовій фазі, так і у водному розчині. На цій основі пояснюється ультрафіолетовий мутагенез[28]. У парі гуанін - цитозин стійким буде лише один рідкісний таутомерний стан, в якому атоми водень перших двох водневих зв'язків, що відповідають за спарювання основ, одночасно змінюють свої положення. А оскільки при цьому змінюються положення атомів водню, що беруть участь у Уотсон-Криківському спарюванні основ, то наслідком може бути утворення мутацій заміни основ, транзицій від цитозину до тиміну або утворення гомологічних трансверсій від цитозину до гуаніну.

1.3. Система нумерації атомів

На представленому нижче рис. 1.3. показано прийняту для нуклеотидів систему нумерації атомів. Символи, що позначають атоми цукрового залишку, відрізняються від символів атомів азотистих основ значком «штрих» - «'». Основу полінуклеотида описують в напрямі $P \rightarrow O5' \rightarrow C5' \rightarrow C4' \rightarrow C3' \rightarrow O3' \rightarrow P$. У цукровому кільці нумерація така: $C1' \rightarrow C2' \rightarrow C3' \rightarrow C4' \rightarrow O4' \rightarrow C5'$.

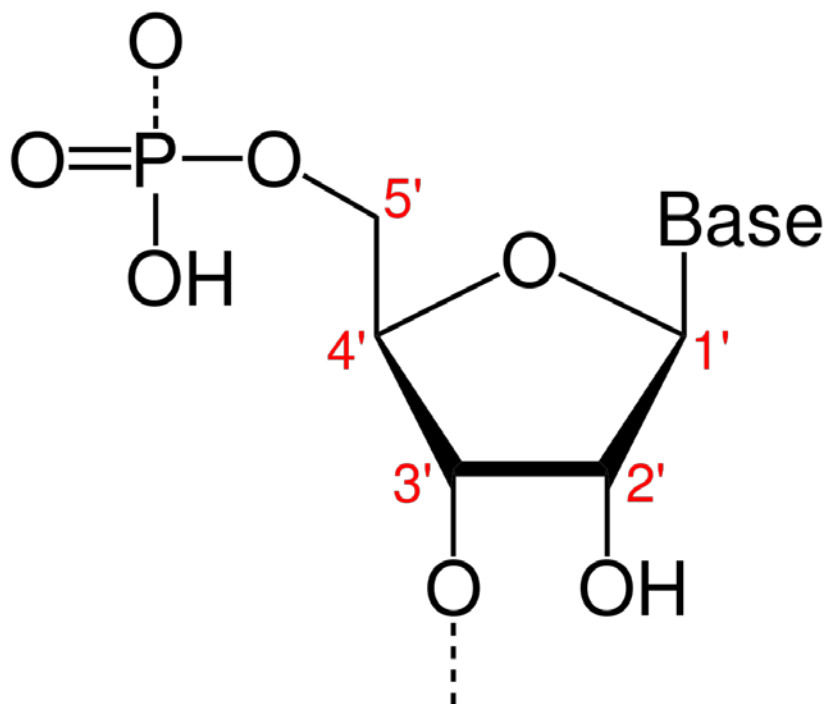


Рис.1.3. Система нумерації атомів в нуклеотиді

Визначення торсійних кутів для опису конформацій молекул у тривимірному просторі можна використовувати як логічне продовження більш звичних параметрів. Так, будову молекул зазвичай описують довжинами зв'язків - відстанню між двома атомами (ядрами атомів), валентними кутами - кутом між трьома атомами (ядрами або точкою у просторі). А торсійні кути обертання груп атомів навколо зв'язків зазвичай становлять чотири послідовні атоми. Торсійні кути, що описують обертання навколо зв'язку В-С, задаються послідовністю чотирьох атомів ABCD. Кут кручення ϕ_{ABCD} див. мал. 1.4 - кут між проекціями зв'язків А-В та С-Д на площину, перпендикулярну до зв'язку В-С. Торсійний кут відповідає накладенню зв'язків А-В та С-Д один на одного при проектуванні. Торсійний кут вважається позитивним, якщо дальній від спостерігача зв'язок, що дивиться у бік зв'язку С-Д, повернуто за годинниковою стрілкою щодо ближнього зв'язку. Приклади торсійних кутів у нуклеозиді показано на рисунку 1.4.

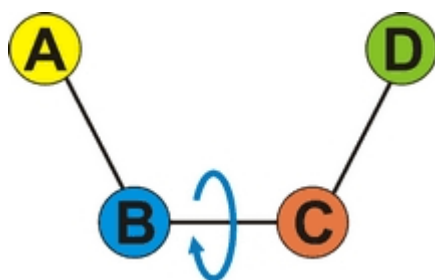


Рис. 1.4. Визначення торсійного кута

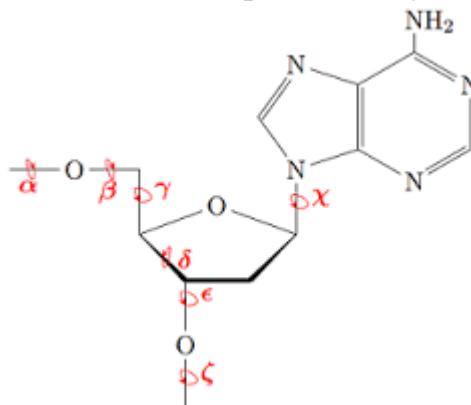


Рис. 1.5. Торсійні кути в нуклеозиді.

1.4. Конформація цукрового кільця. Цикл псевдообертання

П'ятичленне фуранозне кільце зазвичай непласке. Воно може приймати конвертоподібну конформацію (Envelope, від англ. конверт), в якій чотири з п'яти атомів знаходяться в одній площині, а один виходить з неї на відстань до $0,5 \text{ \AA}$, або конформацію twist (Twist, від англ. крутить), при якому будь-які два сусідні атоми зміщені в різні боки від площини, побудованої на трьох атомах цукрового кільця, що залишилися, див. рис. 1.6. В обох випадках атоми, що виходять з площини в тому ж напрямку, що і атом $C5'$, називаються ендоатомами, а атоми, зміщені у протилежному напрямку, називаються екзоатомами. Відповідно помічені конформації цукрових кілець. Ці конформації кільця відбуваються під впливом нековалентних взаємодій між одним з атомів та рештою чотирьох атомів кільця, причому найбільш енергетично стійка конформація виникає тоді, коли між незв'язаними атомами найбільша відстань. Таким чином, різноманітність атомів може створювати різні типи конформацій. Конформацію цукру можна описати кількома способами: точний опис конформації зморщеного кільця дезоксирибози, що використовується в даній

роботі, визначається наявністю п'яти ендоциклічних торсійних кутів. рис. 1.7.

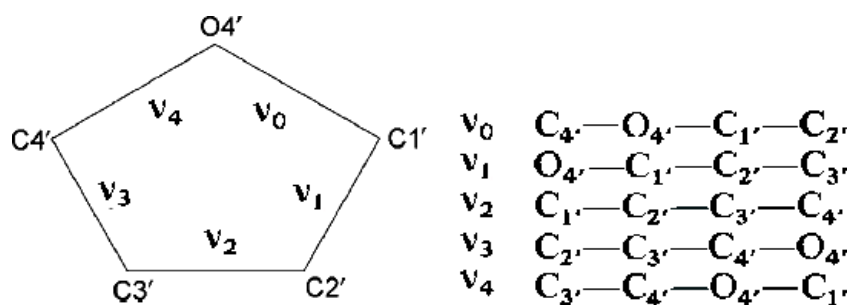


Рис.1.6. Внутрішні торсійні кути, які наявні в молекулі дезоксирибози.

Загалом, існує велика кількість взаємозмінних конформацій, що розділені енергетичними бар'єрами. Ці різні конформації залежать від систематичних змін двогранних кутів кільця. При цьому для точного опису достатньо визначити параметри P та τ_{\max} . Значення параметра P або кута фазового псевдообертання, вказує на тип конформації оскільки він однозначно визначається в термінах п'яти торсійних кутів $\tau_0 - \tau_4$:

$$\tan P = \frac{(\tau_4 + \tau_1) - (\tau_3 + \tau_0)}{2\tau_2(\sin 36^\circ + \sin 72^\circ)} \quad (1.1)$$

а максимальний кут τ_{\max} при цьому є:

$$\tau_{\max} = \frac{\tau_2}{\cos P} \quad (1.2)$$

Фазовий кут псевдообертання може приймати будь-яке значення в діапазоні від 0 до 360 град. При цьому варто зауважити, якщо τ_{\max} приймає від'ємні значення, то до P потрібно додати 180° . Кут псевдообертання зазвичай графічно можна представити у вигляді кола, що також свідчить про безперервність циклу конформаційних перетворень див. рис. 1.7 [29].

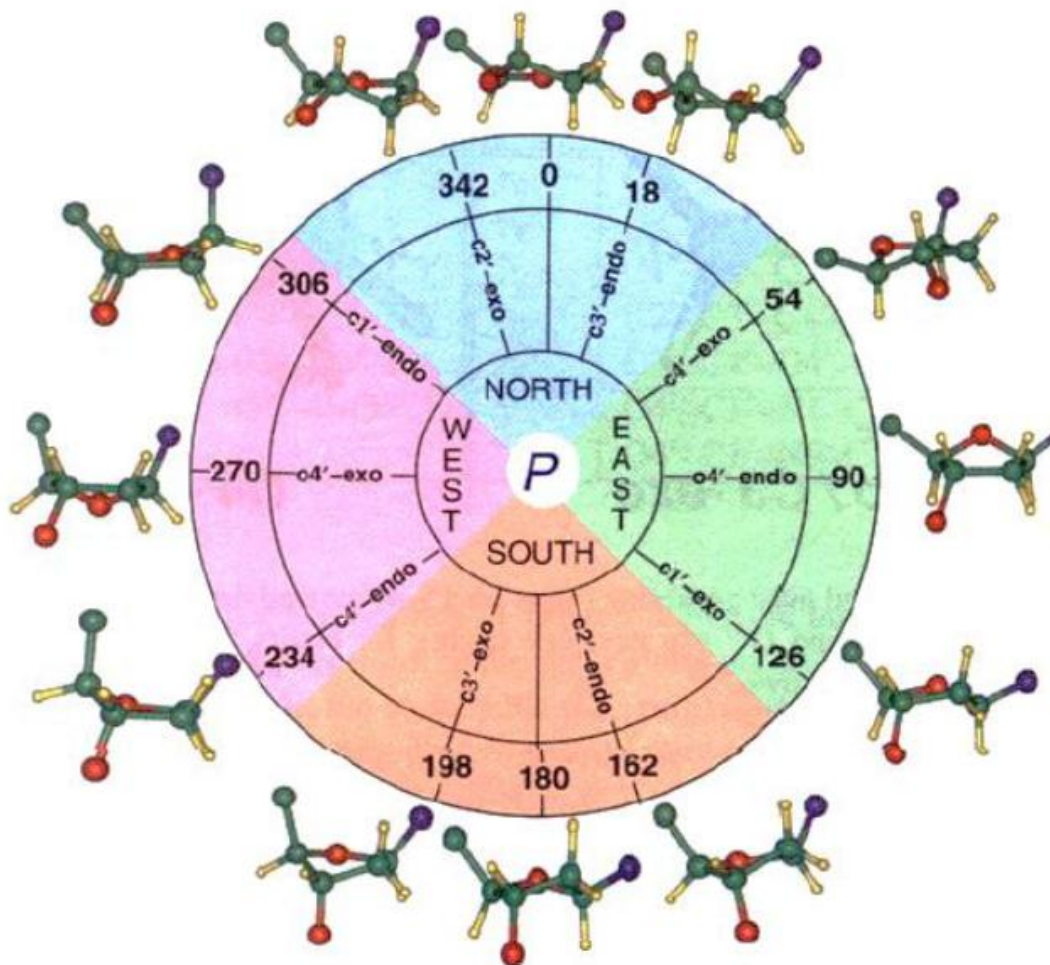


Рис. 1.7. Кільце псевдообертання для дезоксирибози.

1.5. Конформаційний аналіз

Конформаційний аналіз – це розділ стереохімії, що вивчає конформації молекул та їх зв'язок із фізичними та хімічними властивостями речовин. Голландський хімік Дж. Х. Вант Гофф заснував стереохімічну гіпотезу, яку він сформулював (1874–1875), на двох основних постулатах: (1) валентності насиченого атома вуглецю орієнтовані в просторі до вершин тетраедрів і (2) атоми або групи атомів (замісників) у молекулі можуть вільно обертатися навколо одинарних зв'язків, не розриваючи їх (на відміну від подвійних зв'язків, жорсткість яких викликає утворення геометричних ізомерів). Згодом тетраедрична модель атома вуглецю була підтверджена прямим рентгенівським аналізом. Перегляду було піддано припущення щодо вільного обертання

одинарних зв'язків, оскільки було встановлено, що обертання щодо одинарних зв'язків не є цілком «вільним»; під час такого обертання виникають енергетично нерівні геометричні форми — конформації — або ротаційні ізомери, одні з яких енергетично вигідніші за інші. Більшість молекул існує переважно в одній або кількох стабільних (переважних) конформаціях. Енергетичні бар'єри, які розділяють різні конформації однієї і тієї ж речовини, зазвичай дорівнюють 20,9–62,7 кілоджоулів на моль (5–15 кілокалорій на моль); окремі конформації постійно перетворюються одна в іншу. Особливе значення мали дослідження, проведені англійським хіміком Д. Бартоном щодо конформацій циклогексанового ряду; Бартон у 1950 році також ввів термін «конформаційний аналіз».

Крім хімічних, у конформаційному аналізі широко використовуються також фізичні методи, зокрема метод ядерного магнітного резонансу. Отримані дані про конформації органічних сполук служать важливою основою для інтерпретації та прогнозування властивостей сполук. Конформаційні уявлення набули великого значення в хімії синтетичних і природних високомолекулярних сполук, а також у галузі фізіологічно активних речовин [30].

1.6. Водневі зв'язки, їх дослідження та властивості

Водневий зв'язок – форма асоціації між електронегативним атомом та атомом водню Н, пов'язаним ковалентно з іншим електронегативним атомом. Як електронегативні атоми можуть виступати N, O або F. Водневі зв'язки можуть бути міжмолекулярними або внутрішньомолекулярними.

Часто водневий зв'язок розглядають як електростатичну взаємодію, посилену невеликим за розміром водню, що дозволяє близькість взаємодіючих диполів. Тоді про це говорять як про різновид донорно-акцепторного зв'язку, невалентну взаємодію між атомом водню Н, ковалентно пов'язаним з атомом групи А-Н молекули RA-Н і електронегативним атомом В іншої молекули (або

функціональної групи тієї ж молекули) BR' . Результатом таких взаємодій є комплекси $RA-H \cdots BR'$ різного ступеня стабільності, у яких атом водню виступає у ролі «мосту», що зв'язує фрагменти RA та BR' .

Особливостями водневого зв'язку, якими її виділяють в окремий вид, є її не дуже висока міцність, її поширеність і важливість, особливо в органічних сполуках, а також деякі побічні ефекти, пов'язані з малими розмірами та відсутністю додаткових електронів у атомі водню.

В даний час у рамках теорії молекулярних орбіталей водневий зв'язок розглядається як окремий випадок ковалентної з ділокалізацією електронної щільності по ланцюгу атомів та утворенням трицентрових чотириелектронних зв'язків (наприклад, $-H \cdots [F-H \cdots F]-$).

Водневий зв'язок значною мірою визначає властивості і таких біологічно важливих речовин, як білки та нуклеїнові кислоти. Зокрема, елементи вторинної структури (наприклад, α -спіралі, β -складки) та третинної структури в молекулах білків, РНК та ДНК стабілізовані водневими зв'язками. У цих макромолекулах водневі зв'язки зчіплюють частини тієї ж макромолекули, змушуючи її згортатися в певну форму. Наприклад, подвійна спіральна структура ДНК визначається значною мірою наявністю водневих зв'язків, що зчеплюють пари нуклеотидів, які пов'язують одну комплементарну нитку з іншого.

Багато можливостей для аналізу водневих зв'язків надає застосування методу QTAIM [31], тобто розгляд топології розподілу електронної густини в системі. Квантова теорія атомів у молекулах (Quantum Theory of Atoms in Molecules, QTAIM) розроблена Річардом Бейдером на початку 90-х років ХХ сторіччя. Основне завдання теорії – надати критерій для однозначного поділу об'єму молекул на сукупність атомів та визначення наявності чи відсутності хімічних зв'язків між атомами. Окрім того метод надає зручні критерії для визначення наявності міжмолекулярних та внутрішньомолекулярних Н-зв'язків.

У рамках теоретичних представлень методу QTAIM при утворенні міжатомного зв'язку в просторі між двома атомами на поверхні функції $\rho(r)$

виникає критична точка типу (3, -1) з координатами r_c , у якій градієнт функції r рівний 0 (нулеві). У цій точці поверхня r може бути представлена трьома компонентами кривизни: однієї вздовж лінії зв'язку (λ_3) та двома вздовж напрямків, перпендикулярних лінії зв'язку (λ_1 та λ_2). Компонента кривизни функції r вздовж лінії взаємодії атомів (λ_3) завжди додатна, оскільки електронна густина вздовж цієї лінії має мінімум в точці r_c . Перпендикулярні компоненти (λ_1 та λ_2), навпаки, є від'ємними, отже електронна густина в точці r_c локально сконцентрована у порівнянні з іншими точками міжатомної поверхні. Характер хімічного зв'язку і пов'язаної з ними міжатомної поверхні $\rho(r)$ визначається результатом взаємодії двох процесів:

- стиснення електронної густини перпендикулярно напрямку лінії зв'язку, що приводить до збільшення концентрації густини в міжатомному просторі;
- розширення електронної густини в сторону від поверхні та концентрації її в навколоатомних просторах атомів, що утворюють зв'язок.

Знак лапласіану $\nabla^2\rho(r)$ у критичній точці та його величина визначають, який з цих двох факторів переважає. У областях, де $\nabla^2\rho(r)$ від'ємний, електронна густина міцніше зв'язана і стиснена у порівнянні з її середнім розподілом, а в областях з додатними величинами лапласіану електронна густина є розрідженою. Отже при використанні теорії AIM задача зводиться до наступних етапів:

- знаходження розподілу електронної густини в досліджуваній структурі;
- аналіз функції розподілу електронної густини на наявність критичних точок, особливо точок типу (3,-1);
- аналіз значень електронної густини та її лапласіану в цих точках.

Енергії Н-зв'язків може коливатись в широких межах: по різних оцінках від 0,2 до 40 ккал/моль. Якщо для міжмолекулярних зв'язків їх енергію можна визначити прямим виміром зміни ентальпії системи при утворенні зв'язку, то для внутрішньомолекулярних зв'язків така процедура не підходить. Для визначення енергії Н-зв'язків за результатами QTAİM аналізу можна використовувати формулу:

$$E_{NB} = 0,5V(r), \quad (1.3)$$

де E_{NB} – енергія Н-зв'язку, ккал/моль, а $V(r)$ – значення локальної потенціальної енергії у критичній точці зв'язку [32].

1.7. Загальний опис використаних квантово-хімічних методів. Теорія функціоналу густини.

Наближення Борна - Оппенгеймера - варіація адіабатичного наближення рівняння Шредінгера в квантовій механіці, метод аналізу молекулярних систем, що полягає в тому, що в системі роздільно описують ядра атомів та електрони, для яких характерні часи зміни стану сильно різняться. Маса ядра значно перевищує масу електрона, унаслідок чого швидкість руху ядер мала щодо швидкості руху електронів. В результаті ядра, що повільно рухаються, утворюють електростатичне поле, в якому з набагато більшою швидкістю рухаються електрони, що встигають миттєво підлаштуватися до будь-якої зміни координат ядер. Тому наближення вважають ядра фіксованими і розглядають лише рух електронів. На мові квантової механіки це еквівалентно припущенню, що повна хвильова функція молекули може бути виражена у вигляді добутку електронної та ядерної функцій.

Практично від початку використання квантової механіки для вирішення атомних і молекулярних завдань виникла ідея знайти такі рівняння, які містили б не багатоелектронні хвильові функції, а простіші функції, що залежать від змінних одного або двох електронів. Підставою для можливості побудови таких рівнянь було те, що електронний оператор Гамільтона можна записати у вигляді суми двох та одноелектронних членів та міжядерного потенціалу, який залежить від електронних змінних. В основі теорії функціоналу густини лежить твердження про те, що для основного стану системи енергія є функціоналом лише від розподілу електронної густини $\rho(r)$, доведене Хохенбергом та Коном:

$$E=E[\rho(r)] \quad (1.4.)$$

Цей метод став дуже популярним, оскільки теоретично дозволяє

вирішувати завдання практично незалежно від числа електронів, крім того, метод може бути використаний як для довгих молекулярних систем, так і для систем з важкими атомами. Методи DFT реалізовані в багатьох програмах квантово-хімічних розрахунків, включаючи Gaussian [33].

РОЗДІЛ 2

Матеріали та методи дослідження: методологія квантово-механічного обчислювального експерименту

2.1. Квантово-хімічні розрахунки

Розрахунки в роботі були проведені з використанням методів квантової хімії, яка базується на постулатах квантової механіки і оперує хвильовою функцією Ψ , яка є розв'язком рівняння Шредінгера:

$$H \cdot \Psi = E \cdot \Psi, \quad (2.1.)$$

де H – оператор Гамільтона, E – загальна енергія системи.

Розрахунки геометричної та електронної будови молекул проводилися з використанням комп'ютерної програми «Gaussian'09» з використанням методу `rb3lyp` базису `6-311++g(d,p)`, який добре зарекомендували себе для подібного кола задач об'єктів. Розрахунки проведено у вакуумі (діелектрична стала $\epsilon=1$), що характерно для гідрофобних білковонуклеїнових взаємодій, абсолютна енергія Гіббса розраховувалася за стандартних умов ($T=298,15$ К, $p = 1$ атм).

Похибка обчислень енергії для данного методу та базису не більше 2,4 ккал/моль [34]. Якщо розраховувати різницю енергій між конформерами або таутомерами однієї і тієї ж молекули, то похибка дуже мала і менша за 0,1 ккал/моль.

Вільну енергію Гіббса G для усіх комплексів розраховували за формулою:

$$G = E_{el} + E_{corr}, \quad (2.2.)$$

де E_{el} – загальна електронна енергія молекули, E_{corr} – термальна поправка до вільної енергії Гіббса.

2.2. Розрахунок перехідних станів між таутомерами

Після розрахунку стаціонарної точки можна подивитися коливальний спектр розрахованої молекули, в ньому за наявності чи відсутності уявних частот можна сказати чи ця точка являється мінімумом. Уявна частота відрізняється від звичайної тим, що вона має від'ємне значення частоти коливання у герцах. Якщо стаціонарна точка має лише одну уявну частоту, то це і є перехідним станом. Пошук перехідних станів між таутомерами молекули робили за допомогою методу STQN (Synchronous Transit-guided Quasi-Newton) - TS, QST2, QST3.

2.3. Ідентифікація специфічних міжмолекулярних взаємодій та розрахунок їхньої енергії, геометричних властивостей.

Для аналізу топології електронної густини застосовано так звану теорію Бейдера «Атомів у молекулах» [31] із використанням програмного пакету AIMAll зі стандартними опціями. При цьому використовувалися хвильові функції, отримані на рівні теорії, на якому оптимізували геометрії. Наявність критичної точки зв'язку (3,-1) та шляху зв'язку між акцептором та донором Н-зв'язку, а також додатне значення Лапласіану в критичній точці зв'язку (3,-1) ($\Delta\rho > 0$) розцінювалися як критерії Н-зв'язку АН...В (А, В – атоми С, N, O, H).

Вихідні файли AIMAll аналізувалися авторською програмою, написаною на мові програмування C#, наведеною в додатку 1.

Енергії всіх зв'язків міжмолекулярних Н-зв'язків та притягувальних вандер-ваальсових контактів А...В при дослідженні їхніх енергій визначали за формулою 1.3. Еспінози-Молінса-Лекомте: [32].

Для пошуку, аналізу критичних точок типу (3, -1), побудови та візуалізації молекулярного графа у роботі використовували програмний пакет AIMALL [35].

Об'єкти досліджень наведені на рис. 2.1.

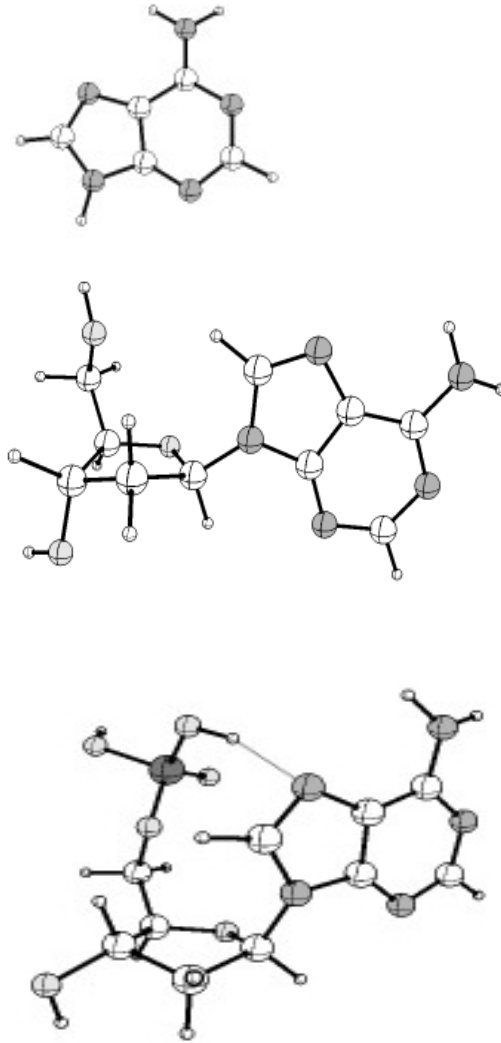


Рис. 2.1. Об'єкти дослідження: аденін, аденозин, аденозинові кислота

РОЗДІЛ 3.

Практична частина. Аналіз результатів

3.1. Квантово-механічне дослідження таутомерів аденіну.

По перше було знайдено всі можливі таутомери аденіну, у яких був наявний атом водню біля N9, по якому приєднується дезоксирибоза, тобто ті, які можуть утворювати нуклеозиди. У ході дослідження було знайдено 8 таутомерів, які мали відносні енергії від 0.00 до 44.91 ккал/моль. Енергетичні характеристики та дипольні моменти цих таутомерів наведені на в таблиці 3.1. Унікальні номери таутомерів зберігаються та використовуються в ході всієї роботи.

Таблиця 3. 1. Енергетичні характеристики та дипольний момент таутомерів тиміну (№ - є унікальним номером таутомера і зберігається у всій роботі, таблицях та малюнках)

№	Відносна енергія, ккал/моль	Дипольний момент, Д
1	0.000	2.455
2	13.624	3.879
3	19.770	4.671
4	44.915	11.233
5	35.649	8.580
6	30.873	3.243
7	41.931	2.595
8	42.922	5.188

Найбільш вигідної конформацією аденіну є основна таутомерна форма (див. рис. 3.1).

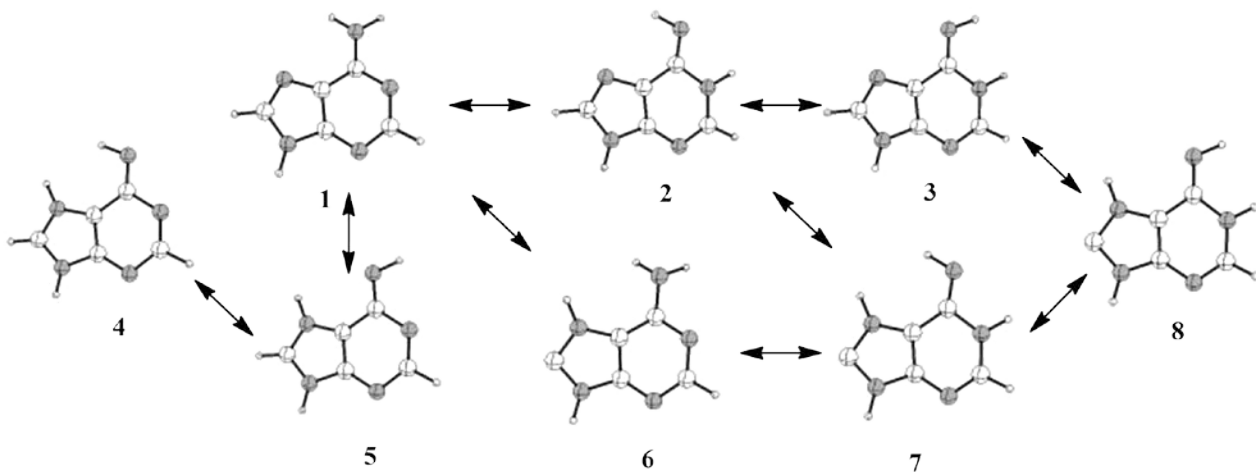


Рис. 3.1. Таутомерні форми аденіну відповідно до таблиці 3.1, стрілками позначені можливі перехідні шляхи.

Також було досліджено всі геометричні характеристики отриманих структур, але ніяких суттєвих змін у геометрії внаслідок зміни таутомерізації не замічено, тому зміна енергії у менш вигідних таутомерів пов'язана з розподілом заряду по молекулі, що, відповідно має кореляцію з дипольними моментами кожної структури.

Аналіз водневих зв'язків на основі теорії атомів в молекулах показав, що внутрішньомолекулярні водневі зв'язки у всіх таутомерах відсутні.

Маємо 9 перехідних станів: 1-2, 1-5, 1-6, 2-3, 2-7, 3-8, 4-5, 6-7, 7-8, які були досліджені та описані далі.

3.2. Квантово-механічне дослідження таутомерів аденозину та його внутрішньомолекулярних водневих зв'язків

Наступним кроком було дослідження всіх таутомерних форм нуклеозиду аденозину. Конформації дезоксирибози було взято C2'-endo (A), C3'-endo (B) у anti (така геометрія притаманна А та В формам ДНК) та syn положеннях відносно основи. В ході розрахунків було отримано 32 оптимізовані геометрії з відносними енергіями в межах від -4.213 до 41.394 ккал/моль. Енергетичні

характеристики та дипольні моменти наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3. 2. Енергетичні характеристики та дипольний момент таутомерів аденозину, нумерація відповідно до таблиці 3.1

№	Форма ДНК	Положення відносно основи	Відносна енергія, ккал/моль	Дипольний момент, Д
1	A	Anti	0.000	6.535
		Syn	-4.213	3.511
	B	Anti	0.656	4.638
		Syn	-0.380	3.942
2	A	Anti	12.579	7.245
		Syn	9.430	8.084
	B	Anti	13.651	6.929
		Syn	12.839	5.617
3	A	Anti	18.758	6.222
		Syn	15.796	8.925
	B	Anti	20.045	6.805
		Syn	19.020	3.952
4	A	Anti	40.973	5.726
		Syn	37.336	0.680
	B	Anti	40.025	3.382
		Syn	41.924	3.394
5	A	Anti	32.060	3.693
		Syn	28.014	9.399
	B	Anti	31.219	1.574
		Syn	32.620	1.304
6	A	Anti	27.919	7.368
		Syn	26.870	3.812
	B	Anti	26.872	2.942
		Syn	29.212	5.073
7	A	Anti	36.337	1.973
		Syn	38.555	2.410
	B	Anti	38.089	2.454
		Syn	40.580	1.247
8	A	Anti	37.086	1.872
		Syn	39.503	5.026
	B	Anti	39.047	2.804
		Syn	41.394	2.799

Енергетично найбільш вигідною формою є аденозин у основній таутомерній формі з конформацією кільця C2'-endo у син положенні (див. рис. 3.2). Всі геометричні характеристики отриманих нуклеозидів було детально

досліджено та показано, що найменш енергетично вигідні мають найменший максимальний кут у цукрі та велике відхилення від теоретичного кута псевдообертання для даної конформації, але є винятки, на енергію яких сильно впливають внутрішньомолекулярні водневі зв'язки, які будуть розглянуті далі.

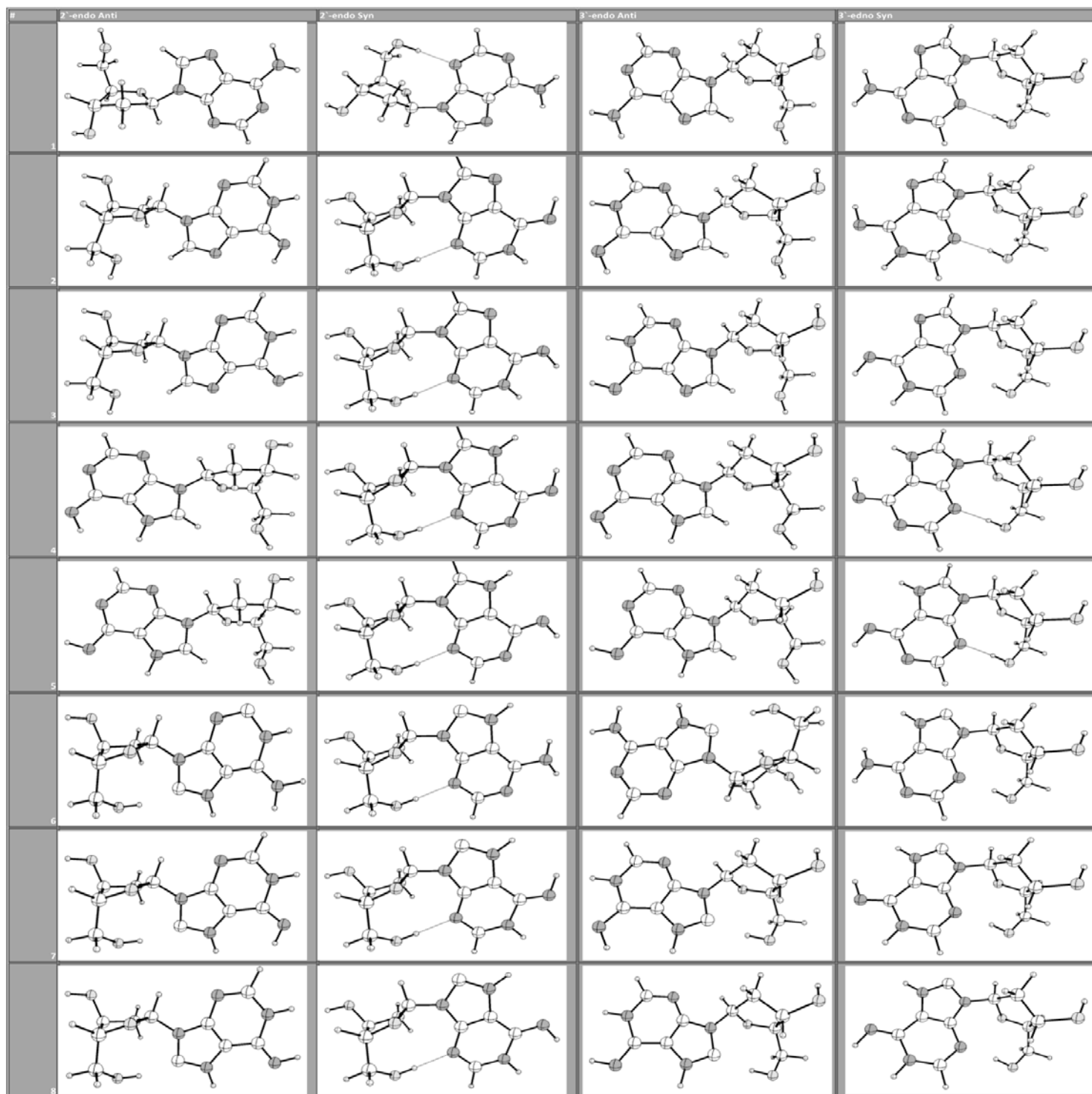


Рис. 3.2. Таутомерні форми аденозину відповідно до таблиці 3.2.

Таблиця 3.3. Структурно-геометричні характеристики таутомерів тимідину, позначення атомів загальноприйняте нумерація атомів та структур відповідно до табл. 3.1

№	Конформація цукру	Положення відносно основи	Торсійний глікозидний кут, град	псевдообертання цукру, град	максимальний кут у цукрі, град
1	C2'-endo	Anti	56.996	171.197	32.511
		Syn	-119.655	168.840	34.290
	C3'-endo	Anti	34.446	10.944	32.729
		Syn	-131.359	33.714	27.356
2	C2'-endo	Anti	58.475	171.942	32.630
		Syn	-120.759	164.824	34.462
	C3'-endo	Anti	36.368	11.130	32.468
		Syn	-130.923	37.216	28.254
3	C2'-endo	Anti	59.647	172.389	32.656
		Syn	-120.951	163.927	34.423
	C3'-endo	Anti	37.596	11.078	32.347
		Syn	-130.695	37.736	28.381
4	C2'-endo	Anti	43.794	172.573	31.166
		Syn	-116.922	171.980	34.766
	C3'-endo	Anti	15.921	7.709	33.729
		Syn	-123.570	35.263	23.596
5	C2'-endo	Anti	46.036	173.019	31.299
		Syn	-117.657	171.877	34.666
	C3'-endo	Anti	17.220	7.971	33.688
		Syn	-125.516	33.125	24.801
6	C3'-exo	Anti	57.044	198.385	30.059
	C2'-endo	Syn	-122.777	161.023	34.066
	C2'-exo	Anti	35.941	349.904	29.000
	C3'-endo	Syn	-131.620	43.152	27.846
7	C3'-exo	Anti	59.576	200.700	30.709
	C2'-endo	Syn	-124.036	157.297	34.349
	C2'-exo	Anti	37.847	349.143	28.567
	C4'-exo	Syn	-131.096	45.757	28.859
8	C3'-exo	Anti	60.235	201.733	30.842
	C2'-endo	Syn	-124.602	156.715	34.299
	C2'-exo	Anti	38.210	347.838	28.374
	C4'-exo	Syn	-132.486	44.893	29.323

За даними цієї таблиці можна побачити, що псевдообертання дезоксирибози майже всіх структур збігається зі значенням, яке повинно бути

теоретично для даної форми (А чи В), відхилення спостерігаються тільки в таутомерах 6, 7 та 8.

На основі теорії атомів у молекулах аналіз водневих зв'язків показав, що у досліджених структурах наявна значна кількість водневих зв'язків, яка утворена протоном на спиртовій групі цукру, який легко утворює водневі зв'язки з N9 у син формі та з карбоном C8 у структурах №6,7,8 у анти формі. Невеликий вплив мають водневі зв'язки з атомами водню, які ковалентно зв'язані з атомами карбону у дезоксирибозі, такі зв'язки є на всіх таутомерах аденозину.

Табл. 3.4. Геометричні та електронно-енергетичні характеристики внутрішньомолекулярних водневих зв'язків таутомерів аденозину

№	Форма ДНК	Положення відносно основи	Н-зв'язки	$d_{АН}, \text{Å}$	$d_{НВ}, \text{Å}$	$\angle АНВ Н, ^\circ$	$E_{НВ}, \text{ккал/моль}$
1	А	Anti	C8-H...O5`	1.080	2.571	143.868	2.836
			C2`-H...O5`	1.090	2.602	108.090	3.538
		Syn	O5`-H...N6	0.981	1.891	172.138	15.935
			C2`-H-N6	1.089	2.755	120.055	2.524
			C2`-H-O5`	1.089	2.653	109.512	3.537
	В	Anti	C8-H...O5`	1.080	2.321	156.704	4.460
Syn		O5`-H...N6	0.977	1.966	164.873	12.217	
2	А	Anti	C8-H...O5`	1.079	2.575	143.166	2.831
			C2`-H-O5`	1.090	2.590	108.284	3.611
		Syn	O5`-H...N6	0.978	1.915	171.327	14.605
			C2`-H-N6	1.090	2.734	119.995	2.578
			C2`-H-O5`	1.090	2.693	108.781	3.312
	В	Anti	C8-H...O5`	1.079	2.327	156.506	4.418
		Syn	O5`-H...N6	0.974	1.999	161.903	10.930
			C3`-H...N6	1.089	2.978	113.529	1.734
3	А	Anti	C8-H...O5`	1.079	2.586	142.614	2.790
			C2`-H-O5`	1.090	2.585	108.363	3.651
		Syn	O5`-H...N6	0.978	1.921	171.151	14.287
			C2`-H-N6	1.090	2.726	119.794	2.611
			C2`-H-O5`	1.090	2.706	108.523	3.252
	В	Anti	C8-H...O5`	1.079	2.336	156.313	4.348
		Syn	O5`-H...N6	0.974	2.009	161.379	10.585
			C3`-H...N6	1.089	2.972	113.333	1.744
4	А	Anti	C8-H...O5`	1.077	2.401	140.946	3.876

		Syn	C2`-H...O5`	1.091	2.666	106.829	3.241
			O5`-H...N6	0.986	1.831	172.703	19.659
			C2`-H...N6	1.089	2.662	121.860	3.006
			C2`-H...O5`	1.089	2.608	110.293	3.814
	B	Anti	C8-H...O5`	1.078	2.246	145.862	5.268
		Syn	O5`-H...N6	0.979	1.932	165.749	13.667
			C3`-H...N6	1.088	2.885	112.754	2.147
5	A	Anti	C8-H...O5`	1.077	2.396	142.036	3.909
			C2`-H...O5`	1.090	2.651	107.087	3.313
		Syn	O5`-H...N6	0.986	1.830	172.764	19.746
			C2`-H...N6	1.089	2.687	121.794	2.863
			C2`-H...O5`	1.089	2.613	110.230	3.781
	B	Anti	C8-H...O5`	1.077	2.245	146.889	5.269
		Syn	O5`-H...N6	0.980	1.920	166.054	14.255
			C3`-H...N6	1.088	2.884	114.022	2.122
6	A	Anti	O5`-H...C8	0.985	1.995	164.491	13.233
			C2`-H...O5`	1.089	2.675	106.506	3.563
		Syn	O5`-H...N6	0.978	1.916	172.206	14.560
			C2`-H...N6	1.090	2.751	118.741	2.569
			C2`-H...O5`	1.090	2.748	107.569	3.071
	B	Anti	O5`-H...C8	0.985	1.990	165.851	13.581
		Syn	O5`-H...N6	0.974	2.011	163.368	10.425
	7	A	Anti	O5`-H...C8	0.986	1.979	164.290
C2`-H...O5`				1.089	2.649	106.897	3.721
Syn			O5`-H...N6	0.976	1.936	171.145	13.525
			C2`-H...N6	1.090	2.737	118.856	2.585
B		Anti	O5`-H...C8	0.985	1.983	166.239	13.836
		Syn	O5`-H...N6	0.972	2.038	160.626	9.589
8	A	Anti	O5`-H...C8	0.987	1.973	164.316	14.307
			C2`-H...O5`	1.089	2.644	106.902	3.758
		Syn	O5`-H...N6	0.976	1.943	170.983	13.185
			C2`-H...N6	1.090	2.754	118.781	2.502
	B	Anti	O5`-H...N6	0.976	1.943	170.983	13.185
			C2`-H...N6	1.090	2.754	118.781	2.502
		Syn	O5`-H...C8	0.986	1.978	166.254	14.137

Маємо 36 перехідних станів: 1-2, 1-5, 1-6, 2-3, 2-7, 3-8, 4-5, 6-7, 7-8, (C2'-endo/C3'-endo, Anti/Syn) які були досліджені та описані далі.

3.3. Квантово-механічне дослідження нуклеотиду аденіну та його внутрішньомолекулярних водневих зв'язків

Останнім етапом конформаційного аналізу було дослідження всіх таутомерних форм нуклеотиду аденіну з конформаціями дезоксирибози C2'-endo, C3'-endo, така геометрія притаманна А та В формам ДНК, у anti та syn положеннях відносно основи. В ході розрахунків було отримано 32 оптимізовані геометрії з відносними енергіями в межах від -1.776 до 41.394 ккал/моль. Енергетичні характеристики та дипольні моменти наведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3. 5. Енергетичні характеристики та дипольний момент таутомерів нуклеотиду аденіну, нумерація відповідно до таблиці 3.1

№	Форма ДНК	Положення відносно основи	Відносна енергія, ккал/моль	Дипольний момент, Д
1	А	Anti	0.000	3.535
		Syn	-1.776	3.697
	В	Anti	1.711	2.424
		Syn	0.636	2.419
2	А	Anti	13.769	6.753
		Syn	10.710	3.577
	В	Anti	14.063	6.178
		Syn	13.759	6.185
3	А	Anti	17.899	6.004
		Syn	16.584	5.622
	В	Anti	18.962	6.252
		Syn	19.286	7.320
4	А	Anti	42.305	6.702
		Syn	40.309	0.846
	В	Anti	42.129	5.000
		Syn	43.544	11.045
5	А	Anti	33.138	1.039
		Syn	30.162	1.412
	В	Anti	33.277	8.630
		Syn	35.674	8.918
6	А	Anti	21.510	0.817
		Syn	29.224	8.819

7	B	Anti	22.972	1.654
		Syn	31.200	4.461
	A	Anti	31.445	2.041
		Syn	39.618	2.393
B	Anti	34.319	1.440	
	Syn	42.224	4.900	
8	A	Anti	34.123	9.858
		Syn	39.740	3.441
	B	Anti	35.048	10.996
		Syn	42.871	5.745

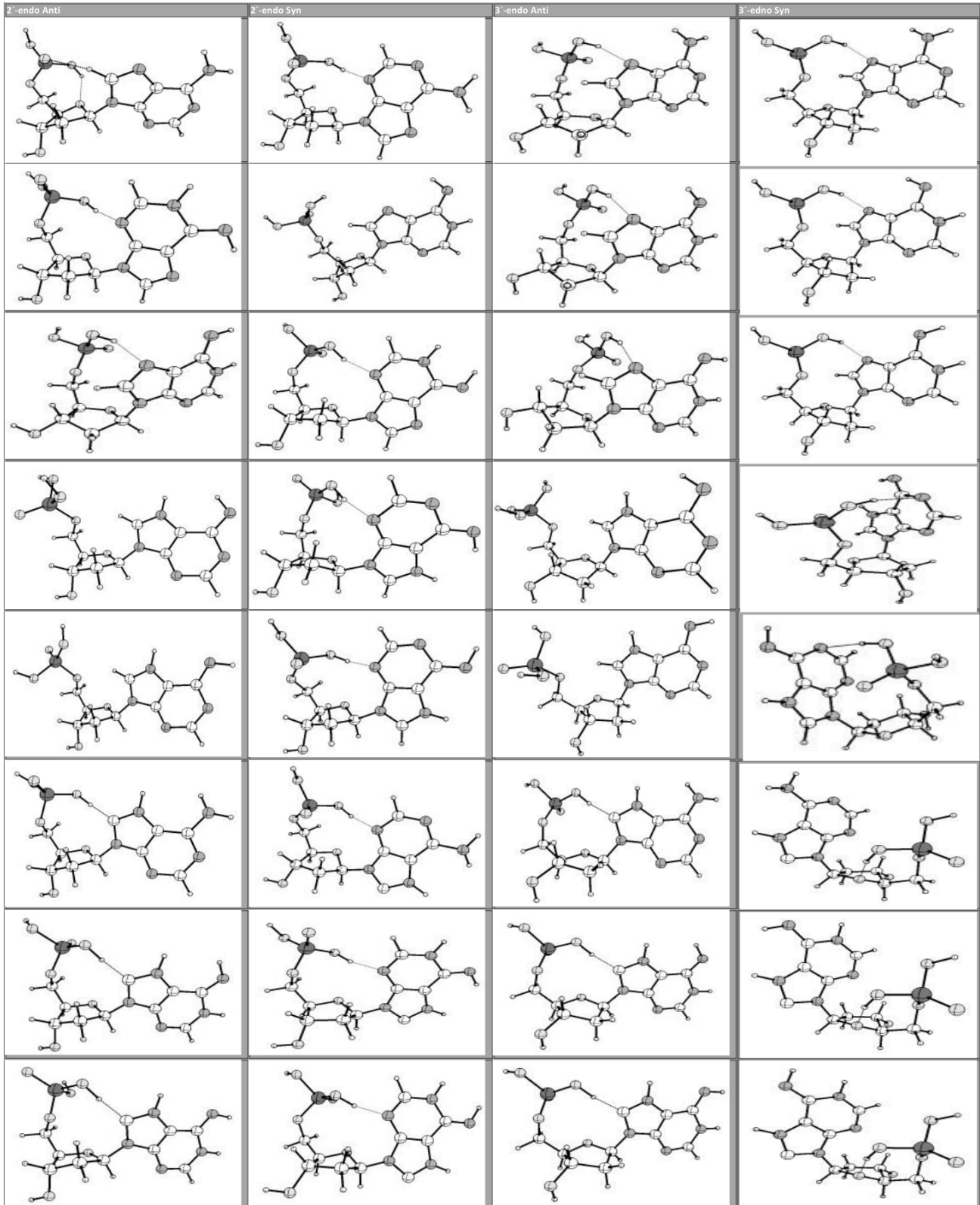
Енергетично найбільш вигідною формою є аденозин у основній таутомерій формі з конформацією кільця C2'-endo у син положенні (див. рис. 3.3). Всі геометричні характеристики отриманих нуклеозидів було детально досліджено та показано, що найменш енергетично вигідні мають найменший максимальний кут у цукрі та велике відхилення від теоретичного кута псевдо обертання для даної конформації, але є винятки, на енергію яких сильно впливають внутрішньомолекулярні водневі зв'язки, які будуть розглянуті далі.

Таблиця 3.6. Структурно-геометричні характеристики таутомерів нуклеотиду аденіну, позначення атомів загальноприйняте, нумерація атомів та структур відповідно до табл. 3.1

№	Конформація цукру	Положення відносно основи	Торсійний глікозидний кут, град	псевдообертання цукру, град	максимальний кут у цукрі, град
1	C1'-exo	Anti	72.410	123.265	40.470
		Syn	-138.475	129.634	41.672
	C2'-exo	Anti	77.945	333.494	27.151
		Syn	-20.623	341.935	34.257
2	C3'-exo	Anti	70.889	184.518	31.326
	C2'-endo	Syn	-130.671	139.206	41.310
	C2'-exo	Anti	80.805	333.189	27.328
		Syn	-19.980	341.871	34.220
3	C1'-exo	Anti	82.943	123.345	40.05
		Syn	-118.106	142.742	34.113
	C2'-exo	Anti	82.845	330.586	27.623
		Syn	-19.965	340.328	34.593
4	C2'-endo	Anti	43.793	168.129	30.768
		Syn	-98.599	155.087	37.795

	C2'-exo	Anti	12.495	368.809	34.204
		Syn	-66.298	341.590	26.493
5	C2'-endo	Anti	47.836	166.953	31.042
		Syn	-134.638	132.822	41.329
	C2'-exo	Anti	13.741	369.647	34.021
		Syn	-69.983	345.962	26.705
6	C2'-endo	Anti	43.688	166.494	34.307
		Syn	-142.064	121.192	42.817
	C3'-endo	Anti	34.824	35.106	32.915
		Syn	-99.697	36.368	34.942
7	C2'-endo	Anti	64.906	162.226	34.812
		Syn	-133.47	129.767	41.398
	C3'-endo	Anti	36.029	35.914	32.726
		Syn	-105.432	42.353	35.215
8	C2'-endo	Anti	98.936	171.486	33.169
		Syn	-125.562	107.959	43.995
	C3'-endo	Anti	37.487	38.217	32.521
		Syn	-106.284	43.280	35.559

За даними цієї таблиці можна побачити, що псевдо обертання дезоксирибози майже всіх структур відхиляється від значення, яке повинно бути теоретично для даної форми (А чи В), правильна конформація дезоксирибози спостерігається тільки в формі А таутомера 4, а також в В формі в таутомерах 6, 7 та 8.



досліджених структурах наявна значна кількість водневих зв'язків, яка утворена кислим протоном ортофосфорній групі, який легко утворює водневі зв'язки з N9 у син формі та з карбоном C8 у структурах №6,7,8 у анти формі. Невеликий вплив мають водневі зв'язки з атомами водню, які ковалентно зв'язані з атомами карбону у дезоксирибозі, такі зв'язки є на всіх таутомерах нуклеотиду аденіну.

Табл. 3.8. Геометричні та електронно-енергетичні характеристики внутрішньомолекулярних водневих зв'язків таутомерів аденозинового нуклеотиду

№	Форма ДНК	Положення відносно основи	H-зв'язки	$d_{AH}, \text{Å}$	$d_{HB}, \text{Å}$	$\angle ANB H, ^\circ$	$E_{HB}, \text{ккал/моль}$
1	A	Anti	P-O-H...O4'	0.977	1.950	141.288	13.123
			C2'-H...P-O	1.091	2.641	136.374	2.713
			C8-H...P-O	1.081	2.255	150.270	5.334
		Syn	P-O-H...N6	1.021	1.629	170.535	37.922
	C2'-H...P-O		1.092	2.438	143.576	3.903	
	B	Anti	P-O-H...N7	0.988	1.884	162.826	15.189
Syn		C2'-H...N6	1.087	2.367	126.999	4.855	
		P-O-H...N7	0.985	1.937	160.854	12.568	
2	A	Anti	C8-H...O5'	1.078	2.706	130.475	2.392
			C2'-H...O5'	1.089	2.664	106.691	3.297
			C8-H...P-O	1.078	2.611	148.101	2.544
		Syn	P-O-H...N6	1.002	1.727	166.830	27.200
	B	Anti	P-O-H...N7	0.986	1.910	160.683	13.850
		Syn	C2'-H...N6	1.087	2.362	126.661	4.894
P-O-H...N7			0.985	1.951	158.898	11.957	
3	A	Anti	P-O-H...N7	0.990	1.872	157.463	15.935
		Syn	C2'-H...N6	1.091	2.782	120.110	2.254
			P-O-H...N6	1.000	1.726	160.273	27.348
	B	Anti	P-O-H...N7	0.989	1.884	157.015	15.274
		Syn	C2'-H...N6	1.087	2.355	126.486	4.981
			P-O-H...N7	0.988	1.926	155.605	13.092
4	A	Anti	C8-H...O5'	1.076	2.455	141.191	3.384
			C2'-H...O5'	1.091	2.763	105.471	3.040
			C2'-H...P-O	1.091	2.834	151.673	1.624
		Syn	C2'-H...N6	1.088	2.562	125.125	3.328
			C2'-H...O5'	1.088	2.570	107.654	4.111
			P-O-H...N6	1.006	1.724	167.488	26.812

	B	Anti	C8-H...O5`	1.076	2.309	143.322	4.790
			C3`-H...P-O	1.091	2.540	144.311	3.100
		Syn	C2`-H...N6	1.087	2.502	107.474	4.612
			C3`-H...N6	1.087	2.490	121.127	4.056
			P-O-H...N1	0.983	2.047	165.467	8.339
5	A	Anti	C8-H...O5`	1.076	2.471	142.024	3.259
			C2`-H...O5`	1.091	2.736	105.725	3.077
			C3`-H...P-O	1.094	2.824	135.829	1.792
		Syn	P-O-H...N6	1.043	1.546	171.664	49.150
			C2`-H...P-O	1.092	2.362	144.070	4.575
	B	Anti	C8-H...O5`	1.076	2.321	144.311	4.622
			C3`-H...P-O	1.091	2.552	143.767	3.027
		Syn	C2`-H...N6	1.087	2.528	107.186	4.372
			C3`-H...N6	1.088	2.486	122.042	4.048
			P-O-H...N1	0.977	2.184	170.522	5.386
6	A	Anti	C2`-H...O5`	1.090	2.602	108.846	3.948
			P-O-H...C8	1.060	1.633	176.938	41.122
		Syn	P-O-H...N6	1.010	1.679	167.853	32.188
			C2`-H...P-O	1.092	2.535	136.799	3.296
	B	Anti	P-O-H...C8	1.043	1.670	169.571	36.781
		Syn	C3`-H...N6	1.089	2.603	120.720	3.191
			C2`-H...N6	1.088	2.705	102.440	3.362
7	A	Anti	C2`-H...O5`	1.090	2.620	108.478	3.767
			P-O-H...C8	1.052	1.652	174.964	38.927
		Syn	P-O-H...N6	0.996	1.769	163.888	23.506
	B	Anti	P-O-H...C8	1.045	1.662	169.867	37.489
		Syn	C3`-H...N6	1.089	2.649	119.231	2.928
			P-O-H...O4`	0.980	1.823	161.496	17.779
8	A	Anti	C2`-H...O5`	1.089	2.513	108.633	4.542
			P-O-H...C8	1.046	1.685	174.297	35.153
		Syn	P-O-H...N6	1.001	1.699	164.623	30.140
	B	Anti	P-O-H...C8	1.048	1.656	170.331	38.146
		Syn	C3`-H...N6	1.089	2.670	119.196	2.798
			P-O-H...O4`	0.980	1.828	161.186	17.488

Таким чином ми можемо очікувати, за аналогією з аденозином, на отримання 36 перехідних стани, а саме 1-2, 1-5, 1-6, 2-3, 2-7, 3-8, 4-5, 6-7, 7-8, (A/B, Anti/Syn) які були досліджені та описані далі.

3.4. Квантово-механічне дослідження перехідних станів та їхніх внутрішньомолекулярних водневих зв'язків

Після знаходження всі оптимізованих геометрій основи, нуклеозиду та нуклеотиду наступним кроком було знаходження перехідних станів між ними, енергетичних бар'єрів та геометричних параметрів та знаходження поведінки у ряду аденін => аденозин => нуклеотид аденозину.

Для аденіну, як було вказано раніше, є 9 перехідних станів: 1-2, 1-5, 1-6, 2-3, 2-7, 3-8, 4-5, 6-7, 7-8, які було розраховані та досліджені. (див табл. 3.9)

Таблиця 3.9. Енергетичні характеристики та дипольний момент перехідних станів таутомерів основи тиміну, нумерація типу переходу відповідно до таблиці 3.1

Тип переходу	Енергетичний бар'єр прямий, ккал/моль	Енергетичний бар'єр зворотній, ккал/моль	Дипольний момент, Д
1-2	46.716	33.092	2.618
1-5	54.161	18.512	4.214
1-6	70.111	39.238	2.339
2-3	23.279	17.133	2.525
2-7	74.132	45.825	0.755
3-8	68.146	44.994	3.561
4-5	17.618	26.884	9.788
6-7	43.710	32.652	2.069
7-8	18.803	17.812	4.276

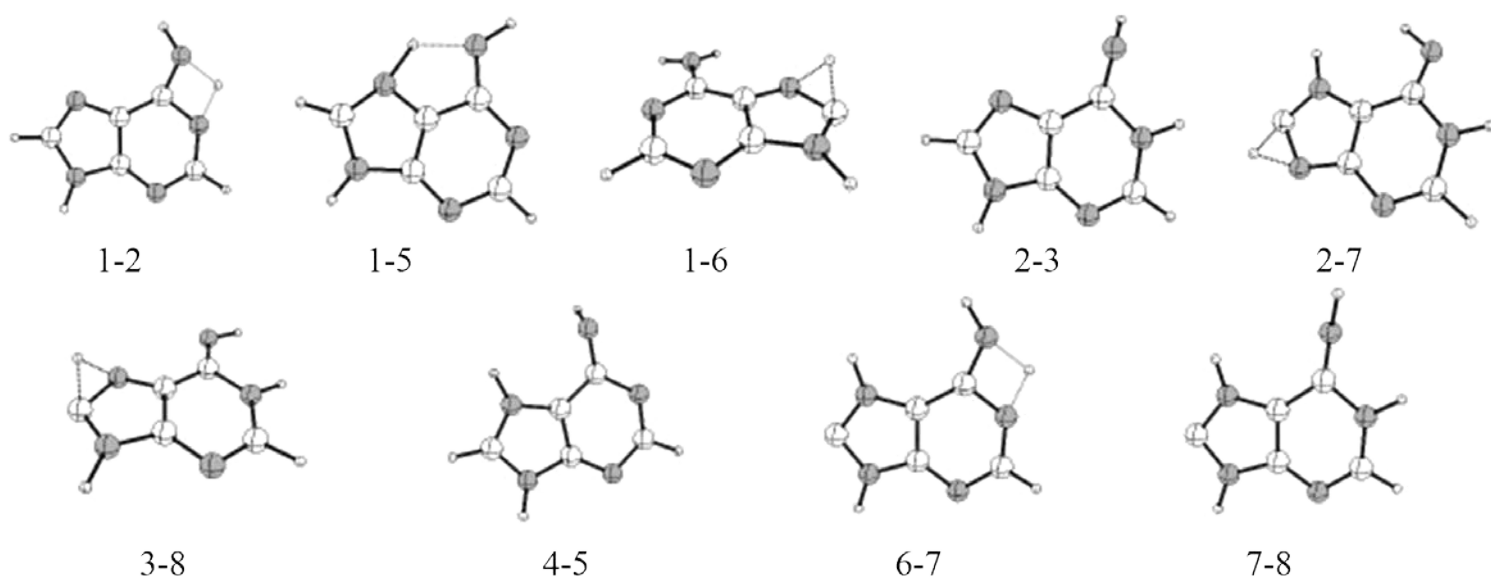


Рис. 3.4. Усі перехідні стани таутомерів порядок відповідно до табл. 3.9.

Для аденозину було прогнозовано 36 перехідних станів: 1-2, 1-5, 1-6, 2-3, 2-7, 3-8, 4-5, 6-7, 7-8. Енергетичні бар'єри та дипольні моменти можна побачити на таблиці 3.9.

З цих даних видно, що найнижчий бар'єр має таутомеризація водню з аміно-групи -NH₂, а також бар'єри інверсії цієї аміногрупи, коли на ній один протон. Найбільшими за енергією виявилася таутомеризація протону з атому вуглецю 8 на атом азоту 7, так як внаслідок цього від'ємний заряд локалізується на атомі карбону і молекула набуває досить високого дипольного моменту.

Наступними були розраховані та досліджені всі 36 (C2'-endo, C3'-endo, syn, anti) перехідних станів між таутомерами аденозину. Енергетичні бар'єри та дипольні моменти отриманих перехідних станів можна побачити в таблиці 3.10, геометрії отриманих структур можна побачити на рисунку 3.5.

Таблиця 3.10. Енергетичні характеристики та дипольний момент перехідних станів між таутомерами аденозину, нумерація типу переходу відповідно до таблиці 3.1

Тип переходу	Форма ДНК	Положення відносно основи	Енергетичний бар'єр прямий, ккал/моль	Енергетичний бар'єр зворотній, ккал/моль	Дипольний момент, Д
1-2	A	Anti	45.559	32.980	6.445
		Syn	46.308	32.665	2.452
	B	Anti	45.744	32.748	4.721
		Syn	46.002	32.783	4.215
1-5	A	Anti	51.277	19.217	8.625
		Syn	50.431	18.204	4.162
	B	Anti	50.493	19.930	6.741
		Syn	50.830	17.829	8.215
1-6	A	Anti	23.475	17.297	1.818
		Syn	23.273	16.907	2.391
	B	Anti	23.506	17.112	1.620
		Syn	23.164	16.982	4.799
2-3	A	Anti	17.787	26.701	5.981
		Syn	17.695	27.017	3.543
	B	Anti	17.910	26.717	5.378
		Syn	17.727	27.031	4.193
2-7	A	Anti	66.238	38.319	1.705
		Syn	69.694	38.611	1.973
	B	Anti	67.090	40.873	4.428

		Syn	68.907	39.315	2.163
3-8	A	Anti	65.568	41.811	3.404
		Syn	69.553	40.427	3.789
	B	Anti	66.284	41.846	7.262
		Syn	66.144	38.403	1.074
4-5	A	Anti	64.719	46.391	5.428
		Syn	68.776	45.068	9.513
	B	Anti	65.577	46.576	2.564
		Syn	67.727	45.353	1.558
6-7	A	Anti	41.242	32.824	2.136
		Syn	44.062	32.376	1.851
	B	Anti	43.882	32.666	4.499
		Syn	43.988	32.620	3.432
7-8	A	Anti	18.616	17.867	3.411
		Syn	18.729	17.782	3.818
	B	Anti	18.684	17.727	6.957
		Syn	18.656	17.842	2.465

Енергії перехідних станів у нуклеозиді корелюють з енергіями перехідних станів у основі, найнижчі бар'єри для таутомеризації по аміно групі $-NH_2$, а також інверсія цієї аміногрупи, коли вона має один протон, найвищі бар'єри таутомеризації протону з атому вуглецю 8 на атом азоту 7.

Для всіх знайдених перехідних станів були досліджені внутрішньомолекулярні водневі зв'язки, їхні геометричні та енергетичні характеристики наведені в табл. 3.13 та 3.14.

Таблиця 3.13. Геометричні та електронно-енергетичні характеристики внутрішньомолекулярних водневих зв'язків перехідних станів між таутомерами аденозину

Тип переходу	Форма ДНК	Положення відносно основи	Н-зв'язки	$d_{AH}, \text{Å}$	$d_{HB}, \text{Å}$	$\angle ANB H, ^\circ$	$E_{HB}, \text{ккал/моль}$
1-2	A	Anti	C8-H...O5'	1.079	2.563	144.106	2.890
			C2'-H...O5'	1.090	2.599	108.131	3.558
		Syn	O5'-H...N6	0.980	1.896	171.951	15.652
			C2'-H...N6	1.089	2.719	120.076	2.682

	B	Anti	C2`-H...O5`	1.089	2.672	109.134	3.431
		Syn	O5`-H...N6	0.975	1.983	162.920	11.532
			C3`-H...N6	1.089	2.962	113.244	1.810
1-5	A	Anti	C8-H...O5`	1.078	2.442	145.183	3.563
			C2`-H...O5`	1.090	2.620	107.713	3.456
			O5`-H...N6	0.984	1.852	170.859	18.317
			C2`-H...O5`	1.090	2.608	110.439	3.811
	B	Anti	C8-H...O5`	1.078	2.240	153.954	5.299
Syn		O5`-H...N6	0.982	1.887	167.605	16.101	
1-6	A	Anti	O5`-H...C8	0.978	2.091	160.724	9.341
			C2`-H...O5`	1.089	2.644	107.430	3.713
		Syn	O5`-H...N6	0.979	1.909	173.146	14.962
			C2`-H...N6	1.090	2.782	118.600	2.431
			C2`-H...O5`	1.090	2.720	108.144	3.193
	B	Anti	O5`-H...C8	0.976	2.125	158.797	8.522
Syn		O5`-H...N6	0.974	2.003	162.868	10.799	
2-3	A	Anti	C8-H...O5`	1.079	2.582	143.212	2.803
			C2`-H...O5`	1.090	2.590	108.268	3.613
		Syn	O5`-H...N6	0.979	1.911	171.622	14.809
			C2`-H...N6	1.089	2.722	119.773	2.645
			C2`-H...O5`	1.089	2.697	108.673	3.298
	B	Anti	C8-H...O5`	1.080	2.335	156.492	4.348
		Syn	O5`-H...N6	0.974	1.999	161.791	10.922
2-7	A	Anti	O5`-H...C8	0.979	2.071	161.242	10.099
			C2`-H...O5`	1.089	2.637	107.544	3.751
		Syn	O5`-H...N6	0.976	1.938	170.047	13.449
			C2`-H...N6	1.090	2.726	119.102	2.641
			C2`-H...O5`	1.090	2.767	107.268	2.989
	B	Anti	O5`-H...C8	0.978	2.078	161.820	9.877
		Syn	O5`-H...N6	0.976	1.938	170.044	13.446
			C2`-H...N6	1.090	2.726	119.096	2.640
			C2`-H...O5`	1.090	2.767	107.265	2.989
3-8	A	Anti	O5`-H...C8	0.979	2.068	161.195	10.204
			C2`-H...O5`	1.089	2.633	107.527	3.775
		Syn	O5`-H...N6	0.976	1.945	169.690	13.140
			C2`-H...N6	1.090	2.721	118.976	2.662
	B	Anti	O5`-H...C8	0.977	2.103	160.328	9.089
		Syn	O5`-H...N6	0.972	2.046	159.037	9.418
			C3`-H...N6	1.089	3.003	111.908	1.648
4-5	A	Anti	C8-H...O5`	1.077	2.381	142.182	4.037

		Syn	C2`-H...O5`	1.090	2.654	106.982	3.305
			O5`-H...N6	0.985	1.842	172.363	18.958
			C2`-H...N6	1.089	2.697	121.720	2.810
			C2`-H...O5`	1.089	2.611	110.293	3.791
	B	Anti	C8-H...O5`	1.078	2.241	146.820	5.338
			O5`-H...N6	0.979	1.932	166.030	13.685
		Syn	C3`-H...N6	1.088	2.903	113.848	2.052
6-7	A	Anti	O5`-H...C8	0.986	1.986	164.363	13.692
			C2`-H...O5`	1.089	2.654	106.890	3.685
		Syn	O5`-H...N6	0.978	1.916	171.814	14.564
			C2`-H...N6	1.090	2.725	118.804	2.676
	B	Anti	O5`-H...C8	0.985	1.988	165.842	13.642
			O5`-H...N6	0.973	2.018	161.693	10.242
		Syn	C3`-H...N6	1.089	3.007	111.172	1.680
7-8	A	Anti	O5`-H...C8	0.987	1.977	164.252	14.094
			C2`-H...O5`	1.089	2.645	106.967	3.748
		Syn	O5`-H...N6	0.976	1.940	171.280	13.332
			C2`-H...N6	1.090	2.750	118.643	2.534
	B	Anti	O5`-H...C8	0.986	1.982	166.316	13.916
		Syn	O5`-H...N6	0.972	2.035	161.088	9.659

На основі теорії атомів у молекулах аналіз водневих зв'язків показав, що у досліджених структурах перехідних станів наявна значна кількість водневих зв'язків, яка утворена спиртовим протоном, який легко утворює водневі зв'язки з N9 у син формі та з карбоном C8 у структурах №6,7,8 у анти формі. Невеликий вплив мають водневі зв'язки з атомами водню, які ковалентно зв'язані з атомами карбону у дезоксирибозі, такі зв'язки є на всіх перехідних станах таутомерів нуклеозиду аденіну.

Таблиця 3.14. Структурно-геометричні характеристики перехідних станів між таутомерами аденозину, позначення атомів загальноприйняте [1]

№	Конформація цукру	Положення відносно основи	Торсійний глікозидний кут, град	псевдообертання цукру, град	максимальний кут у цукрі, град
1-2	C2'-endo	Anti	57.116	171.274	32.551
		Syn	-119.78	166.673	34.390
	C3'-endo	Anti	34.791	11.352	32.581
		Syn	-129.407	36.137	27.412
1-5	C2'-endo	Anti	51.507	172.384	31.950
		Syn	-118.67	173.473	34.300
	C3'-endo	Anti	24.899	9.414	33.159
		Syn	-135.999	28.558	27.332
1-6	C3'-exo	Anti	59.868	195.275	30.648
	C2'-endo	Syn	-125.936	163.649	34.027
	C2'-exo	Anti	34.72	356.003	29.380
	C3'-endo	Syn	-127.813	40.073	27.773
2-3	C2'-endo	Anti	58.682	171.831	32.643
		Syn	-120.732	164.784	34.371
	C3'-endo	Anti	37.183	11.239	32.428
		Syn	-130.203	37.110	28.080
2-7	C3'-exo	Anti	53.997	195.670	30.846
	C2'-endo	Syn	-119.082	158.780	34.415
	C2'-exo	Anti	29.472	354.127	29.274
		Syn	-119.095	352.222	31.231
3-8	C3'-exo	Anti	54.351	196.403	30.884
	C2'-endo	Syn	-118.716	158.007	34.386
	C2'-exo	Anti	39.894	353.544	28.485
	C4'-exo	Syn	-126.248	43.193	28.946
4-5	C2'-endo	Anti	45.36	165.193	28.946
		Syn	-118.642	171.854	34.731
	C3'-endo	Anti	16.72486	7.758	33.657
		Syn	-126.732	33.564	24.806
6-7	C3'-exo	Anti	58.619	199.540	30.556
	C2'-endo	Syn	-123.225	159.342	34.135
	C2'-exo	Anti	36.245	350.051	28.818
	C4'-exo	Syn	-130.087	44.091	28.189
7-8	C3'-exo	Anti	59.574	200.866	30.775
	C2'-endo	Syn	-124.884	157.350	34.278
	C2'-exo	Anti	38.162	348.795	28.416
	C4'-exo	Syn	-132.55	44.976	29.060

За даними цієї таблиці можна побачити, що псевдообертання дезоксирибози майже всіх структур відхиляється від значення, яке повинно бути теоретично для даної форми (А чи В), правильна конформація дезоксирибози є тільки для переходів 1-2, 1-5, 2-3, 4-5.

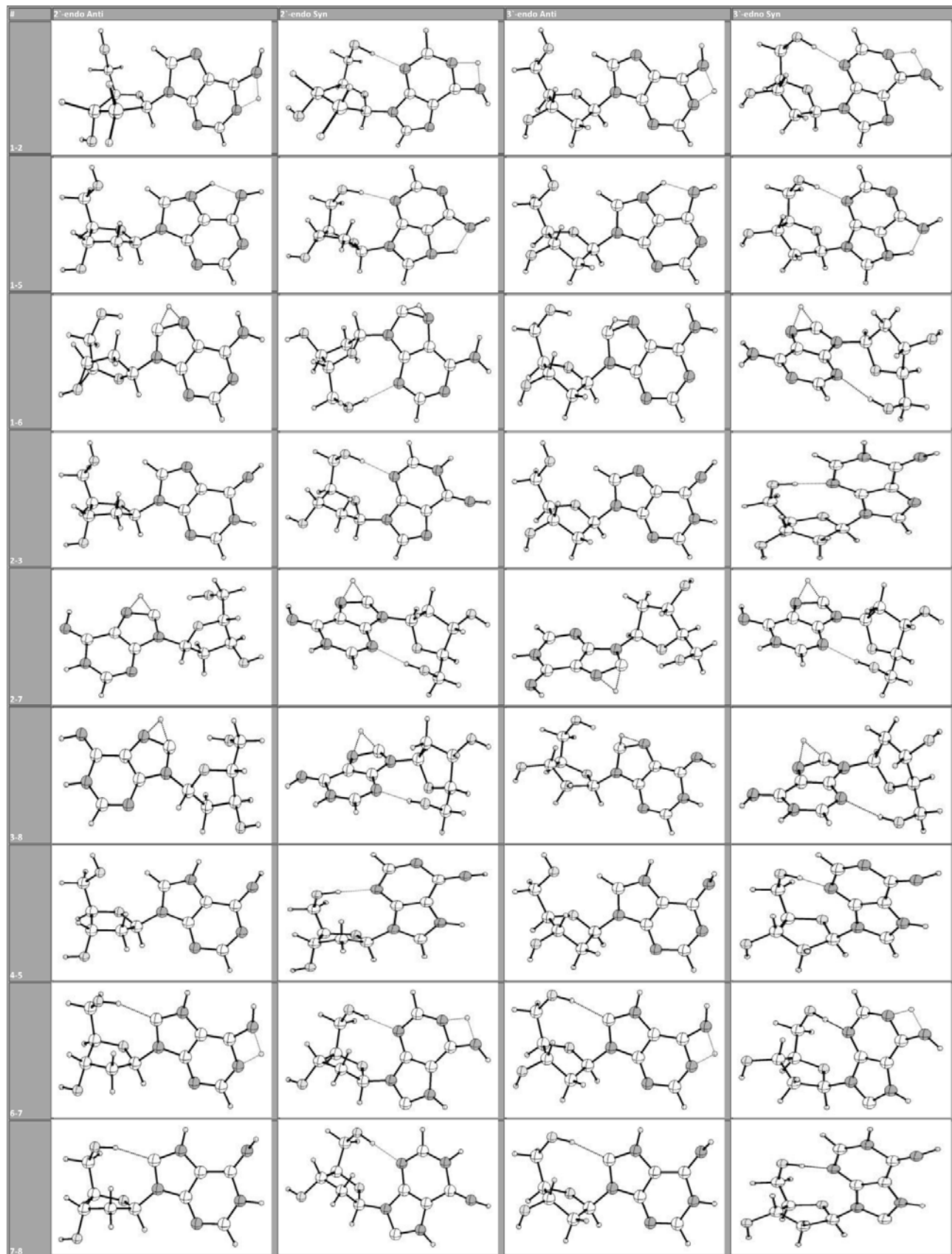


Рис. 3.5. Усі перехідні стани таутомерів аденозину порядок відповідно до табл. 3.9.

Для нуклеотиду аденіну було прогнозовано 36 перехідних станів: 1-2, 1-5, 1-6, 2-3, 2-7, 3-8, 4-5, 6-7, 7-8, (C2'-endo/C3'-endo, Anti/Syn). Енергетичні бар'єри та дипольні моменти можна побачити на таблиці 3.15.

Таблиця 3.15. Енергетичні характеристики та дипольний момент перехідних станів таутомерів аденінової кислоти, нумерація типу переходу відповідно до таблиці 3.1

Тип переходу	Форма ДНК	Положення відносно основи	Енергетичний бар'єр прямий, ккал/моль	Енергетичний бар'єр зворотній, ккал/моль	Дипольний момент, Д
1-2	А	Anti	46.510	32.742	5.079
		Syn	45.194	32.708	4.229
	В	Anti	45.388	33.036	4.311
		Syn	45.933	32.810	4.176
1-5	А	Anti	52.060	18.922	9.442
		Syn	49.142	17.203	6.153
	В	Anti	51.294	19.728	5.225
		Syn	54.233	19.196	6.012
1-6	А	Anti	21.347	17.217	2.140
		Syn	22.447	16.573	4.064
	В	Anti	22.075	17.176	3.303
		Syn	22.529	17.003	4.563
2-3	А	Anti	17.610	26.778	4.072
		Syn	17.065	27.213	5.076
	В	Anti	17.833	26.685	7.116
		Syn	18.085	25.955	7.100
2-7	А	Anti	64.934	43.424	4.572
		Syn	69.962	38.961	2.727
	В	Anti	64.198	42.937	6.621
		Syn	65.275	34.711	6.669
3-8	А	Anti	62.582	44.906	8.139
		Syn	69.121	40.213	3.020
	В	Anti	62.854	42.598	5.230
		Syn	63.615	35.150	7.393
4-5	А	Anti	65.371	49.147	4.107
		Syn	67.887	44.731	9.877
	В	Anti	65.509	49.423	0.531
		Syn	68.846	45.261	9.803
6-7	А	Anti	43.939	34.005	3.966

		Syn	43.818	33.424	3.052
	B	Anti	42.375	31.028	5.972
		Syn	40.911	29.886	2.313
7-8	A	Anti	20.753	18.075	8.536
		Syn	18.120	17.998	2.925
	B	Anti	18.474	17.745	9.204
		Syn	16.797	16.151	5.897

Енергії перехідних станів у нуклеотиді корелюють з енергіями перехідних станів у основі, найнижчі бар'єри для таутомеризації по аміно групі $-NH_2$, а також інверсія цієї аміногрупи, коли вона має один протон, найвищі бар'єри таутомеризації протону з атому вуглецю 8 на атом азоту 7.

Для всіх знайдених перехідних станів були досліджені внутрішньомолекулярні водневі зв'язки, їхні геометричні та енергетичні характеристики наведені в табл. 3.13 та 3.14.

Таблиця 3.16. Геометричні та електронно-енергетичні характеристики внутрішньомолекулярних водневих зв'язків таутомерів аденозинової кислоти

Тип переходу	Форма ДНК	Положення відносно основи	Н-зв'язки	$d_{АН}, \text{Å}$	$d_{НВ}, \text{Å}$	$\angle АНВ Н, ^\circ$	$E_{НВ}, \text{ккал/моль}$
1-2	А	Anti	P-O-H...O4'	0.979	1.869	156.805	15.667
			C8-H...O-P	1.079	2.878	110.079	1.704
		Syn	P-O-H...N6	1.005	1.708	167.315	28.991
	В	Anti	P-O-H...N7	0.987	1.900	160.758	14.369
			C2'-H...N6	1.087	2.355	126.506	5.009
		Syn	P-O-H...N7	0.985	1.939	159.053	12.463
1-5	А	Anti	C8-H...O5'	1.077	2.535	143.907	2.864
			N7-H...N'	1.229	1.561	125.614	45.685
			C2'-H...O5'	1.091	2.692	106.636	3.267
		Syn	C3'-H...O-P	1.094	2.943	135.915	1.393
			N7-H...N'	1.225	1.552	125.406	47.158
			P-O-H...N6	1.041	1.554	175.085	48.420
	В	Anti	C2'-H...O-P	1.093	2.277	150.609	5.408
			C8-H...O5'	1.077	2.345	151.962	4.272
			N7-H...N'	1.233	1.553	125.755	46.796
		Syn	C3'-H...O-P	1.091	2.627	140.317	2.609
			N7-H...N'	1.229	1.562	125.614	45.705
			C2'-H...N6	1.088	2.454	129.184	3.925
			P-O-H...N7	0.968	2.565	151.321	2.361
			C8-H...P-O	1.077	2.534	126.247	3.303
1-6	А	Anti	C2'-H...O5'	1.091	2.642	108.000	3.686
			P-O-H...C8	1.008	1.841	173.672	21.165
		Syn	C2'-H...O-P	1.092	2.499	140.643	3.481
			P-O-H...N6	1.013	1.667	168.608	33.492
	В	Anti	C2'-H...O5'	1.091	2.734	106.496	3.112
			P-O-H...C8	1.004	1.857	178.931	19.821
		Syn	C2'-H...N6	1.088	2.690	103.060	3.398
			C3'-H...N6	1.089	2.566	122.188	3.394
2-3	А	Anti	P-O-H...N7	0.992	1.848	159.124	17.302
			C2'-H...N6	1.090	2.777	120.101	2.287
		Syn	P-O-H...N6	1.003	1.712	160.652	28.722
	В	Anti	P-O-H...N7	0.991	1.857	158.990	16.781
			C2'-H...N6	1.087	2.358	126.330	4.959
		Syn	P-O-H...N7	0.988	1.923	156.883	13.227
2-7	А	Anti	C2'-H...N6	1.087	2.363	126.213	4.905
			P-O-H...N7	0.988	1.923	156.887	13.234
		Syn	P-O-H...N6	0.996	1.765	164.543	23.978

	B	Anti	C2`-H...O5`	1.090	2.601	108.303	3.909
			P-O-H...C8	1.005	1.868	174.352	19.700
		Syn	C3`-H...N6	1.089	2.636	119.884	2.988
			P-O-H...O4`	0.980	1.811	162.556	18.551
3-8	A	Anti	C2`-H...O5`	1.089	2.521	108.264	4.455
			P-O-H...C8	1.004	1.883	177.574	18.082
		Syn	C2`-H...N6	1.092	2.935	116.031	1.855
			P-O-H...N6	1.003	1.685	167.533	31.716
	B	Anti	C2`-H...P-O	1.092	2.842	130.109	1.814
			P-O-H...N7	0.989	1.913	158.596	14.667
		Syn	C3`-H...N6	1.089	2.665	118.990	2.845
			P-O-H...O4`	0.980	1.816	162.439	18.160
4-5	A	Anti	C8-H...O5`	1.076	2.456	142.304	3.364
			C2`-H...O5`	1.091	2.734	105.785	3.090
			C3`-H...O-P	1.094	2.811	135.481	1.845
		Syn	P-O-H...N6	1.039	1.561	171.879	46.986
	C2`-H...O-P		1.092	2.338	144.773	4.806	
	B	Anti	C8-H...O5`	1.076	2.317	143.726	4.682
			C3`-H...O-P	1.091	2.549	144.149	3.043
		Syn	C2`-H...N6	1.087	2.534	107.076	5.737
P-O-H...N`			0.980	3.338	140.646	22.422	
6-7	A	Anti	C2`-H...O5`	1.090	2.599	108.900	3.973
			P-O-H...C8	1.059	1.634	177.116	40.959
		Syn	P-O-H...N6	1.009	1.684	165.892	31.642
			C2`-H...O-P	1.093	2.541	140.252	3.204
	B	Anti	C2`-H...O5`	1.090	2.642	107.996	3.607
			P-O-H...C8	1.041	1.683	174.797	35.576
		Syn	C3`-H...N6	1.089	2.629	119.422	3.066
			C2`-H...N6	1.088	2.729	101.337	3.292
7-8	A	Anti	P-O-H...O4`	0.980	1.823	161.239	17.809
			C2`-H...O5`	1.089	2.519	108.555	4.493
		Syn	P-O-H...C8	1.044	1.690	174.168	34.648
	B	Anti	P-O-H...N6	1.002	1.697	164.855	30.298
			P-O-H...C8	1.046	1.661	170.096	37.595
		Syn	C3`-H...N6	1.089	2.669	119.066	2.811
			P-O-H...O4`	0.980	1.824	161.585	17.724

На основі теорії атомів у молекулах аналіз водневих зв'язків показав, що у досліджених структурах перехідних станів наявна значна кількість водневих зв'язків, яка утворена кислим протоном ортофосфорній групі, який легко утворює водневі зв'язки з N9 у син формі та з карбоном C8 у структурах №6,7,8

у анти формі. Невеликий вплив мають водневі зв'язки з атомами водню, які ковалентно зв'язані з атомами карбону у дезоксирибозі, такі зв'язки є на всіх перехідних станах таутомерів нуклеозиду аденіну.

Таблиця 3.17. Структурно-геометричні характеристики таутомерів аденінової кислоти, позначення атомів загальноприйняте [1]

№	Конформація цукру	Положення відносно основи	Торсійний глікозидний кут, градус	псевдообертання цукру, градус	максимальний кут у цукрі, градус
1-2	C1'-exo	Anti	70.538	110.528	41.667
		Syn	-128.556	139.740	41.298
	C2'-exo	Anti	79.245	332.858	26.992
		Syn	-19.745	341.900	34.242
1-5	C2'-endo	Anti	49.948	165.839	31.966
	C1'-exo	Syn	-144.894	134.544	40.687
	C3'-endo	Anti	21.820	13.483	33.246
	C2'-exo	Syn	-27.191	348.439	32.536
1-6	C2'-endo	Anti	42.388	160.693	34.896
	C1'-exo	Syn	-138.706	124.666	42.566
	C2'-exo	Anti	68.308	356.654	34.112
	C3'-endo	Syn	-97.714	29.732	34.087
2-3	C2'-endo	Anti	81.277	152.702	27.535
	C1'-exo	Syn	-117.953	129.895	42.070
	C2'-exo	Anti	81.492	330.983	27.541
		Syn	-19.354	340.712	34.463
2-7	C2'-endo	Anti	60.419	156.375	35.599
	C1'-exo	Syn	-129.023	132.929	41.214
	C3'-endo	Anti	64.047	10.321	31.123
		Syn	-107.942	30.222	30.940
3-8	C2'-endo	Anti	76.168	171.380	32.882
	C1'-exo	Syn	-129.088	116.812	44.051
	C2'-exo	Anti	81.925	332.419	27.334
	C4'-exo	Syn	-110.030	42.173	35.252
4-5	C2'-endo	Anti	47.077	167.400	31.064
	C1'-exo	Syn	-135.876	132.470	41.314
	C3'-endo	Anti	12.743	9.214	34.077
	C1'-exo	Syn	-68.671	342.955	26.412
6-7	C2'-endo	Anti	43.512	166.367	34.428
	C1'-exo	Syn	-142.969	123.533	43.733
	C3'-endo	Anti	65.036	12.324	36.001
	C4'-exo	Syn	-102.990	40.540	35.192
7-8	C2'-endo	Anti	69.611	171.178	33.138
	C1'-exo	Syn	-124.922	107.760	43.947
	C4'-exo	Anti	38.192	38.118	32.474
		Syn	-106.012	42.957	35.468

За даними цієї таблиці можна побачити, що псевдообертання дезоксирибози майже всіх структур відхиляється від значення, яке повинно бути теоретично для даної форми (А чи В).

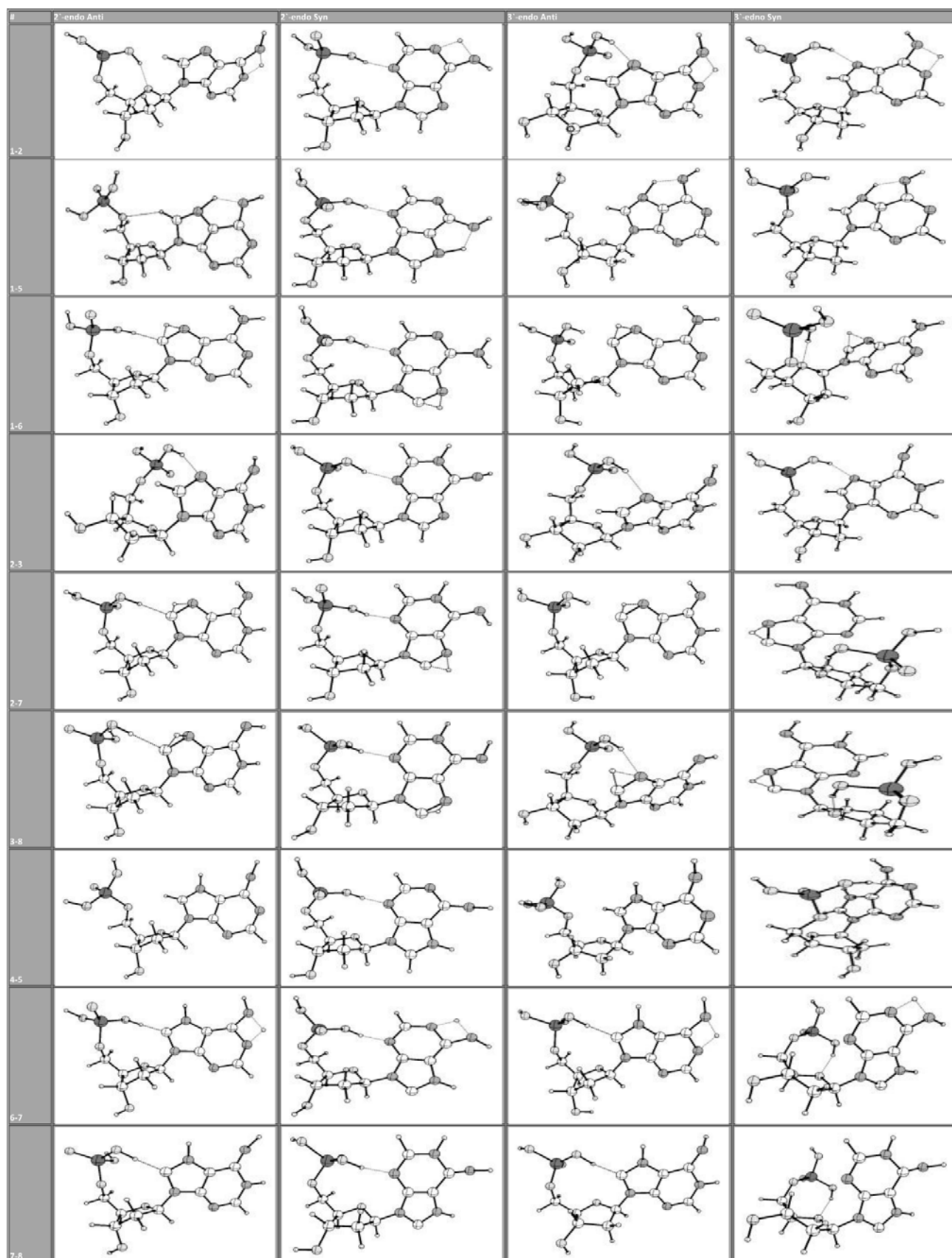


Рис. 3.6. Усі перехідні стани таутомерів аденінової кислоти порядок відповідно до табл. 3.9.

3.5. Дослідження зміни бар'єрів таутомеризації для переходів таутомерів у ряду від основа-основа до нуклеозид-нуклеозид та до нуклеотид- нуклеотид

Наступним кроком досліджень стало безпосередньо дослідження бар'єрів таутомеризації у прямому та зворотньому напрямках.

Власне бар'єри таутомеризації можна оцінити порівнявши відносні енергії таутомерів та відповідних перехідних станів. Енергії таутомерів та перехідних станів описані та наведені у підрозділах 3.1-3.3. Результати порівняння наведено у таблицях 3.18 та табл. 3.19. Переглянувши дані енергетичних бар'єрів можна побачити, що у ряду: аденін -> аденозин -> аденозинова кислота бар'єри таутомеризації зменшуються та збільшуються або майже не змінними (відносна зміна від -19.325% до 11.754%), див. рис.3.8.

Зростання бар'єрів таутомеризації спостерігалось лише у випадках коли атом водню, що бере участь у переході, також є учасником внутрішньомолекулярного водневого зв'язку або при перерозподілі електронної густини в молекулі та утворення міцних водневих зв'язків, стабілізуючих таутомери.

Значне зростання енергії спостерігалось у випадках зворотного бар'єру 1-5 A Anti, 1-5 B Anti, 1-6 B Anti, 3-8 A Anti, 3-8 B Anti, значне зниження прямого та таутомеризації спостерігалось всіх переходів 1-5, всіх Anti 1-6, 3-8 та 6-7 A Anti, значне зниження і прямого, і зворотного бар'єру таутомеризації спостерігалось для всіх переходів 2-7.

Пояснимо ці випадки:

- Зростання енергії зворотного бар'єра 1-5 A Anti, 1-5 B Anti та зменшення прямого пов'язано з тим, що таутомер 5 в Анти положенні нуклеозиду має нижчу відносну енергію, ніж цей таутомер в основі, це може бути пов'язано з підвищенням енергії водневого зв'язку C8-H...O5' в таутомеру №5 відносно таутомеру

№1 (3.909 – 2.836 для А форми та 5.296 – 4.460 для В форми).

- У випадках 1-6 В, 3-8 А,В Анти зростання зворотного та зниження прямого бар'єру пов'язано з утворенням у таутомері №8 Анти міцного водневого зв'язку O5`-Н...С8, на якому локалізується вільна електронна пара внаслідок таутомеризації.
- Для всіх переходів 2-7 значне зниження і прямого, і зворотного бар'єру таутомеризації пов'язане з такими факторами: прямий бар'єр понижується через те, що в під час переходу утворюється досить міцний водневий зв'язок O5`-Н...С8, зворотній бар'єр понижується за рахунок того, що у всі таутомери №7 мають невігідну конформацію дезоксирибози, що значно підвищує відносну енергію таутомерів №7 нуклеозиду.
- Зниження прямого бар'єру у випадку переходу 6-7 А Анти можна пояснити тим, що водневі зв'язки O5`-Н...С8 та С2`-Н...O5` у таутомері №7 більш міцні, ніж у таутомері №6, тобто вони стають міцнішими в ході таутомеризації, що понижує її бар'єр.

При переході від нуклеозиду до нуклеотиду спостерігається, що бар'єри таутомеризації зростаються і знижуються, причому досить хаотично та нерівномірно. Зростання бар'єрів таутомеризації спостерігалось лише у випадках коли атом водню, що бере участь у переході, також є учасником внутрішньомолекулярного водневого зв'язку або при перерозподілі електронної густини в молекулі та утворення міцних водневих зв'язків, які стабілізують таутомери.

Спостерігаємо зниження прямого та зворотного бар'єру 1-5 А Син, зростання прямого бар'єру 1-5 В Син, значне зниження прямого бар'єру у всіх переходах 2-3, дуже значне зростання прямого бар'єру 1-6 А та В Анти, значне зниження прямого бар'єру 1-6 В форми та зворотного у випадку 1-6 В Син, різке зростання енергетичного бар'єру зворотного переходу 2-7 А Анти, зниження

бар'єрів майже у всіх інших 2-7, зростання зворотних бар'єрів у 3-8 Анти, зростання прямих бар'єрів 6-7 А Анти та 7-8 А Анти, значне пониження енергії переходів прямого та зворотного бар'єрів таутомеризації у 6-7 В форми та у 7-8 В Син форми.

Пояснимо ці випадки:

- В 1-5 А Син переході понижується прямий та зворотній бар'єр, на прямий бар'єр впливає водневий зв'язок N6...H-O-P, який стає більш міцнішим у таутомері №5, тобто збільшує свою енергію під час таутомеризації. Зворотній бар'єр понижується так як конформація дезоксирибози у таутомері №5 менш вигідна, ніж у таутомері №1, що підвищує відносну енергію таутомера 5 В Син.
- В 1-5 В Син переході прямий бар'єр таутомеризації понижується внаслідок розриву водневого зв'язку N7...H-O-P, так як по цьому азоту приєднується протон.
- Зниження прямих бар'єрів таутомеризації в усіх переходах 2-3 можна пояснити тим, що протон на аміно групі перестає просторово заважати протону на фосфорній групі утворювати водневий зв'язок між N7...H-O-P.
- Значне зростання прямого бар'єру в 1-6 А та В в анти формі можна пояснити тим, що в ході таутомеризації починає розриватися міцний водневий зв'язок P-O-N...O4`.
- Зниження прямого і зворотного бар'єрів 1-6 В Син форми можна пояснити так: прямий бар'єр зменшується внаслідок того, що C8 утворює водневий зв'язок з кислим протоном фосфорної групи, зворотній бар'єр зменшується внаслідок того, що 6 В син має менш вигідну конформацію дезоксирибози, ніж таутомер 1 В син, що підвищує його відносну енергію. Цим також можна пояснити зниження бар'єрів в 2-7 В Син.
- Різке зростання зворотного енергетичного бар'єру таутомеризації 2-

7 А Анти можна пов'язати з тим, що в ході таутомеризації розривається міцний водневий зв'язок С8...Н-О-Р.

- В 3-8 А та В Анти спостерігаємо значне зростання зворотного бар'єру, яке можна пояснити утворенням тим, що внаслідок зворотного переходу відбувається розрив міцного водневого зв'язку С8...Н-О-Р, який значно знижує енергію таутомеру 8 А та В Анти.
- Зростання прямих бар'єрів 6-7 А Анти та 7-8 А Анти пов'язане з тим, що енергія водневого зв'язку С8...Н-О-Р зменшується в ряду 6-7-8 А Анти, що підвищує бар'єр активації.
- Значне пониження енергії переходів прямого та зворотного бар'єрів таутомеризації у 6-7 В форми та у 7-8 В Син форми пов'язано з тим, що конформація дезоксирибози в момент перехідного стану змінюється з С3`-endo на С4`-exo, що підвищує енергію водневого зв'язку С3`-Н...N6, тим самим знижуючи бар'єр таутомеризації.

Табл. 3.18. Зміни бар'єрів таутомеризації для переходу таутомерів основа-основа та таутомерів нуклеозид-нуклеозид

Тип переходу	Конформація цукру	Положення відносно основи	Зміна прямого бар'єру, %	Зміна зворотного бар'єру, %
1-2	C2'-endo	Anti	-2.540	-0.341
		Syn	-0.882	-1.308
	C3'-endo	Anti	-2.126	-1.052
		Syn	-1.552	-0.944
1-5	C2'-endo	Anti	-5.624	3.670
		Syn	-7.396	-1.689
	C3'-endo	Anti	-7.265	7.116
		Syn	-6.554	-3.826
1-6	C2'-endo	Anti	-5.847	-2.396
		Syn	-0.599	-1.624
	C3'-endo	Anti	-4.503	4.002
		Syn	-1.747	0.198

2-3	C2'-endo	Anti	0.837	0.947
		Syn	-0.024	-1.336
	C3'-endo	Anti	0.966	-0.121
		Syn	-0.496	-0.887
2-7	C2'-endo	Anti	-13.061	-9.599
		Syn	-6.583	-13.350
	C3'-endo	Anti	-11.840	-9.507
		Syn	-12.077	-19.325
3-8	C2'-endo	Anti	-5.295	3.011
		Syn	0.915	0.164
	C3'-endo	Anti	-3.918	3.395
		Syn	-0.619	0.791
4-5	C2'-endo	Anti	0.953	-0.686
		Syn	0.436	0.492
	C3'-endo	Anti	1.633	-0.625
		Syn	0.616	0.546
6-7	C2'-endo	Anti	-5.984	0.524
		Syn	0.798	-0.853
	C3'-endo	Anti	0.392	0.040
		Syn	0.632	-0.098
7-8	C2'-endo	Anti	-1.001	0.306
		Syn	-0.392	-0.173
	C3'-endo	Anti	-0.635	-0.485
		Syn	-0.784	0.165

Табл. 3.19. Зміни бар'єрів таутомеризації для переходу таутомерів нуклеозид-нуклеозид та таутомерів нуклеотид-нуклеотид

Тип переходу	Конформація цукру	Положення відносно основи	Зміна прямого бар'єру, %	Зміна зворотного бар'єру, %
1-2	C2'-endo	Anti	2.045	-0.728
		Syn	-2.463	0.132
	C3'-endo	Anti	-0.783	0.874
		Syn	-0.150	0.082
1-5	C2'-endo	Anti	1.504	-1.559
		Syn	-2.624	-5.818
	C3'-endo	Anti	1.562	-1.024
		Syn	3.739	-0.357
1-6	C2'-endo	Anti	-2.008	11.754
		Syn	0.383	0.900
	C3'-endo	Anti	-4.505	4.805
		Syn	-5.565	-13.264
2-3	C2'-endo	Anti	-9.968	-0.463
		Syn	-3.682	-2.018
	C3'-endo	Anti	-6.481	0.373
		Syn	-2.816	0.122
2-7	C2'-endo	Anti	-4.773	6.892
		Syn	-0.625	-0.532
	C3'-endo	Anti	-5.456	1.766
		Syn	-3.975	-9.255
3-8	C2'-endo	Anti	0.996	5.608
		Syn	-1.309	-0.753
	C3'-endo	Anti	-0.104	5.761
		Syn	1.625	-0.204
4-5	C2'-endo	Anti	-1.005	0.288
		Syn	-3.692	0.719
	C3'-endo	Anti	-0.433	-0.120
		Syn	1.944	-4.172
6-7	C2'-endo	Anti	6.137	3.471
		Syn	-0.556	3.135
	C3'-endo	Anti	-3.557	-5.276
		Syn	-7.522	-9.148
7-8	C2'-endo	Anti	10.296	1.149
		Syn	-3.363	1.203
	C3'-endo	Anti	-1.138	0.103
		Syn	-11.069	-10.471

Графіки зміни бар'єрів таутомеризації від основи до нуклеозиду та від нуклеозиду до основи у відсотках наведено на рис 3.8. В загальному випадку більшість бар'єрів зменшуються, що говорить про те, що це може пришвидшити такі процеси, як мутації, збільшити їх частоту, а також впливати на багато інших процесів в організмі, які можуть порушитися внаслідок зміни основного таутомеру.

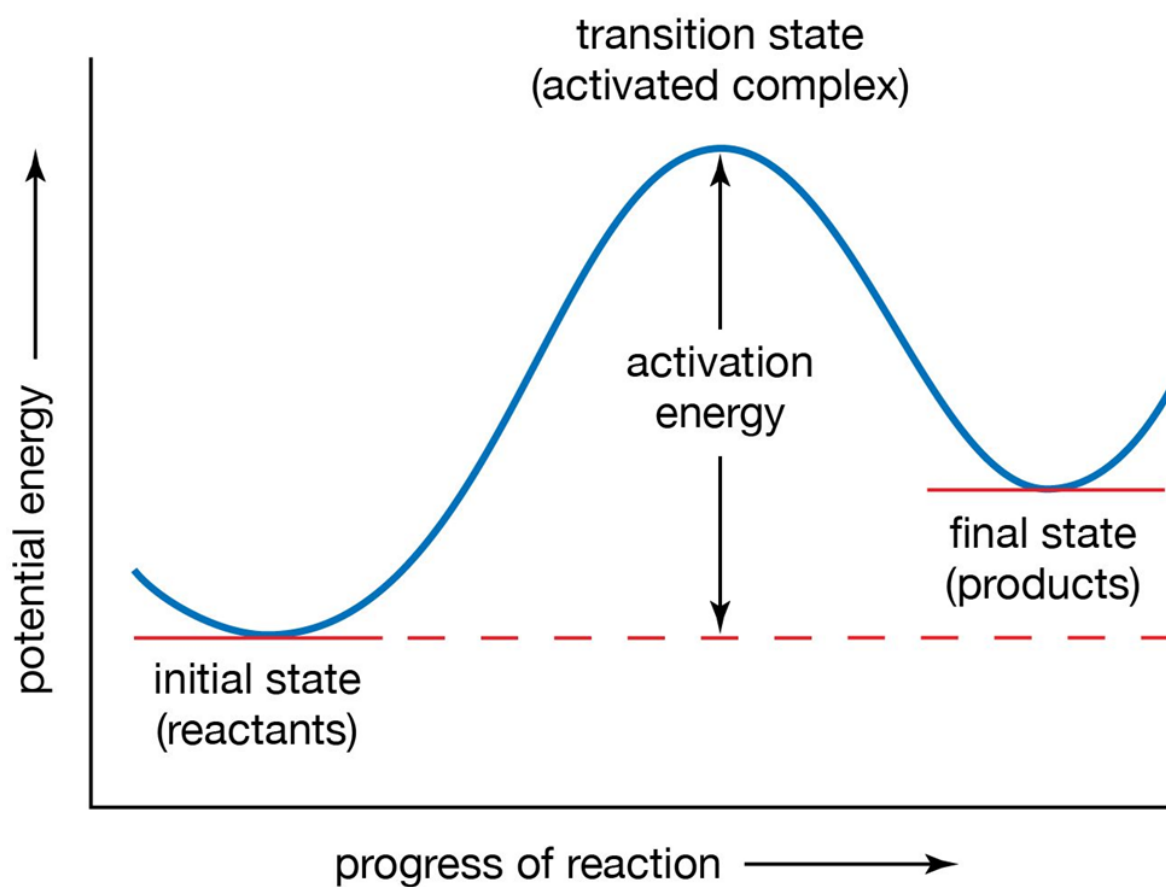


Рис. 3.7. Схематичне зображення предметів дослідження: прямого та зворотного бар'єрів

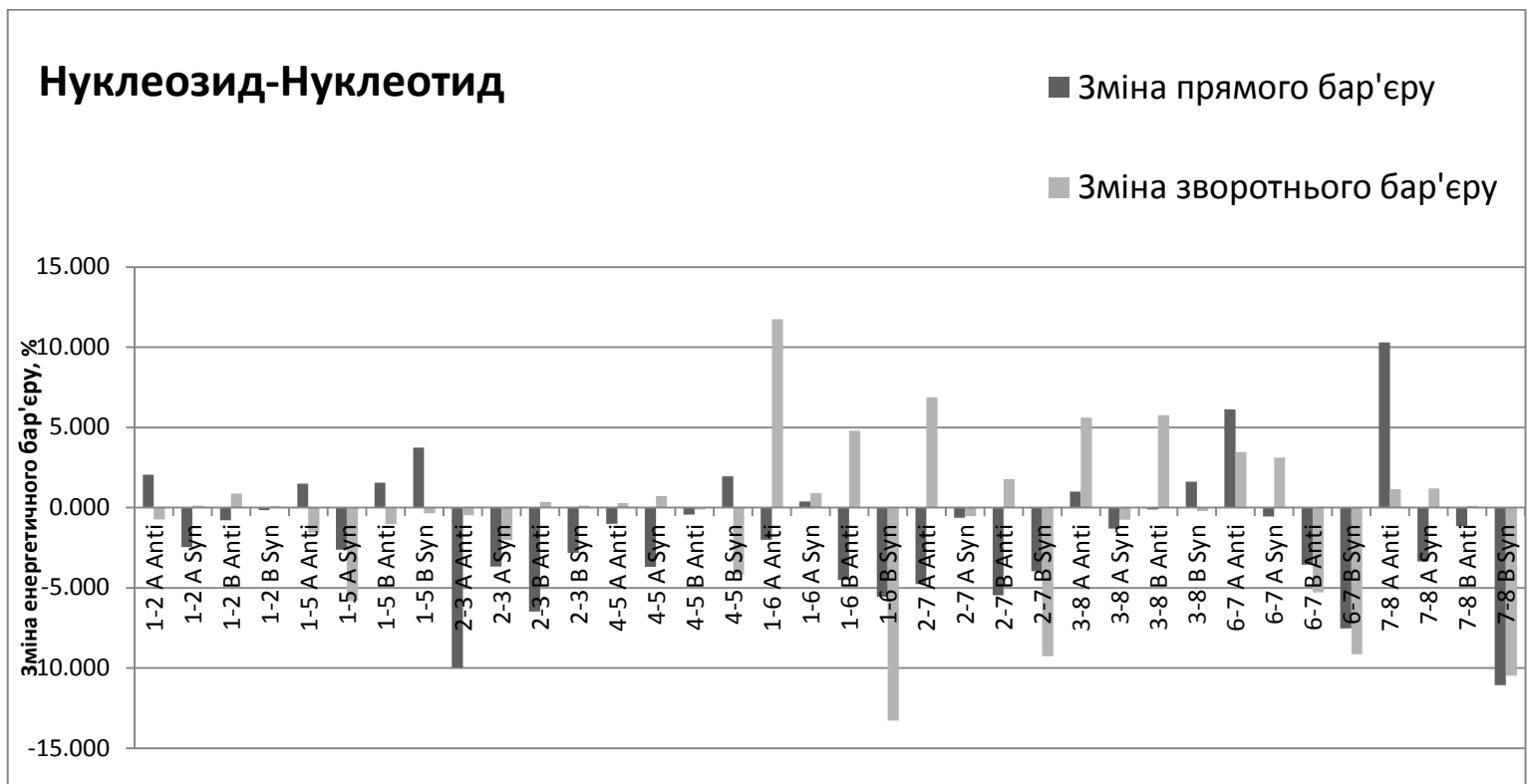
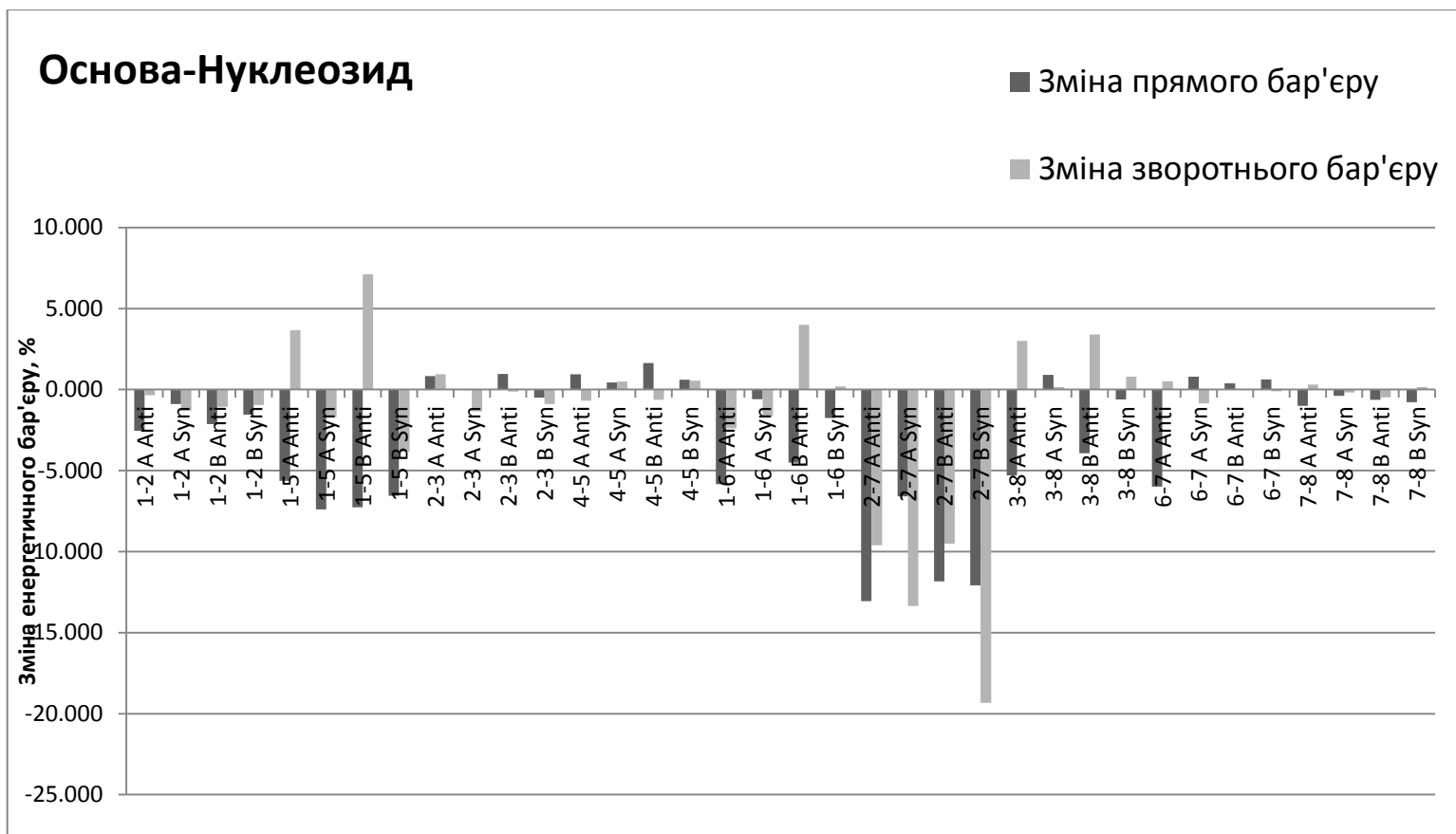


Рис. 3.8. Зміни бар'єрів таутомеризації для: а) переходу таутомерів основа-основа та таутомерів нуклеозид-нуклеозид, б) переходу таутомерів нуклеозид-нуклеозид та таутомерів нуклеотид-нуклеотид

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ВИСНОВКИ

1. Опановано метод прикладного квантово-механічного моделювання таутомерних сімейств та метод пошуку внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, що стабілізують таутомерні сімейства.
2. Отримано повні таутомерні сімейства: аденін, аденозин, аденозинової кислоти, описано їхні геометричні та електронно-топологічні характеристики з внутрішньомолекулярними водневими зв'язками.
3. Показано, що у ряду: аденін \rightarrow аденозин \rightarrow аденозинова кислота бар'єри таутомеризації переважно залишаються майже не змінними або зменшується (відносна зміна від -19.325% до 11.754%). У ряду аденін \rightarrow аденозин зменшився бар'єр таутомеризації у 20 випадках, залишився незмінним у 47 випадках, збільшився 5 випадках. У ряду аденозин \rightarrow аденозинова кислота зменшився бар'єр таутомеризації у 25 випадках, залишився незмінним у 37 випадках, збільшився 10 випадках
4. Проаналізовані причини, які призводять до зміни енергії активації перехідного стану реакції таутомеризації виходячи з просторової будови та геометрії вихідних таутомерів, перехідних станів та водневих зв'язків, які у них наявні.
5. Зростання бар'єрів таутомеризації спостерігалось лише у випадках коли атом водню, що бере участь у переході, також є учасником внутрішньомолекулярного водневого зв'язку або при розриві міцних водневих зв'язків та конформаційних перетворень у дезоксирибозі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. / Зенгер В. - Москва: Мир, 1987. - 584с.
2. Rejnek J., Hanus M., Kabeláč M., Ryjáček F., Hobza P., Phys. Chem. Chem.Phys.,2005, 7, 2006-2017
3. A. D. McLaren D. Shugar, Editors: P. Alexander Z. M. Bacq, Photochemistry of Proteins and Nucleic Acids, 1st Edition, International Series of Monographs on Pure and Applied Biology, Volume 22, 1964, 462 p.
4. О.О. Броварець Автореферат дисертації на присудження наукового ступеню доктора наук, «Мікроструктурні механізми виникнення спонтанних точкових мутацій», Київ, 2015 р.
5. Youcef Oumhani, THESE Présentée par Doctorat En Sciences, Universite Mohamed Khider Biskra Soutenue Le: 18/06/2016.
6. Thibaudeau C. Stereoelectronic Effects in Nucleosides and Nucleotides and their Structural Implications / C. Thibaudeau, P. Acharya, J. Chattopadhyaya - Uppsala University Press, 2005. - 166p.
7. Alberts, Bruce; Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walters (2002). Molecular Biology of the Cell (вид. Fourth). New York and London: Garland Science. ISBN 0-8153-3218-1. Архів оригіналу за 18 жовтня 2007. Процитовано 3 листопада 2007.
8. Butler, John M (2001). Forensic DNA Typing. Elsevier. с. 14-15. ISBN 978-0-12-147951-0.
9. Berg J., Tymoczko J. and Stryer L (2002). Biochemistry. W. H. Freeman and Company. ISBN 0-7167-4955-6.
10. Hayashi G, Hagihara M, Nakatani K (2005). Application of L-DNA as a

- molecular tag. *Nucleic Acids Symp Ser (Oxf)* 49: 261–262. PMID 17150733.
11. Vargason JM, Eichman BF, Ho PS (2000). The extended and eccentric E-DNA structure induced by cytosine methylation or bromination. *Nature Structural Biology* 7: 758–761. PMID 10966645.
 12. Wang G, Vasquez KM (2006). Non-B DNA structure-induced genetic instability. *Mutat Res* 598 (1–2): 103–119. PMID 16516932.
 13. Allemand, et al (1998). Stretched and overwound DNA forms a Pauling-like structure with exposed bases. *PNAS* 24: 14152–14157. PMID 9826669.
 14. Ghosh A, Bansal M (2003). A glossary of DNA structures from A to Z. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 59 (Pt 4): 620–6. PMID 12657780.
 15. Palecek E (1991). Local supercoil-stabilized DNA structures. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 26 (2): 151–226. PMID 1914495.
 16. Basu H, Feuerstein B, Zarling D, Shafer R, Marton L (1988). Recognition of Z-RNA and Z-DNA determinants by polyamines in solution: experimental and theoretical studies. *J Biomol Struct Dyn* 6 (2): 299–309. PMID 2482766.
 17. Leslie AG, Arnott S, Chandrasekaran R, Ratliff RL (1980). Polymorphism of DNA double helices. *J. Mol. Biol.* 143 (1): 49–72. PMID 7441761.
 18. Wahl M, Sundaralingam M (1997). Crystal structures of A-DNA duplexes. *Biopolymers* 44 (1): 45–63. PMID 9097733.
 19. Lu XJ, Shakked Z, Olson WK (2000). A-form conformational motifs in ligand-bound DNA structures. *J. Mol. Biol.* 300 (4): 819–40. PMID 10891271.
 20. Rothenburg S, Koch-Nolte F, Haag F. DNA methylation and Z-DNA formation as mediators of quantitative differences in the expression of alleles. *Immunol Rev* 184: 286–98. PMID 12086319.

21. Zaharevitz DW, Anderson LW, Malinowski NM, Hyman R, Strong JM, Csyk RL (November 1992). "Contribution of de-novo and salvage synthesis to the uracil nucleotide pool in mouse tissues and tumors in vivo". *European Journal of Biochemistry*. 210 (1): 293–6. doi:10.1111/j.1432-1033.1992.tb17420.x. PMID 1446677.
22. Watson J. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribosenucleic acid / J.D. Watson & F.H.C. Crick // *Nature* – 1953. – V. 171. – P. 737–738.
23. Löwdin P.-O. Proton tunneling in DNA and its biological implications / P.-O. Löwdin // *Rev. Mod. Phys.* – 1963. – V. 35, N 3. – P. 724-732.
- 24.19. Löwdin P.-O. Quantum genetics and the aperiodic solid. Some aspects of the biological problems of heredity, mutations, aging and tumors in view of the quantum theory of the DNA molecule / P.-O. Löwdin // *Adv. Quant. Chem.* – 1966. – V. 2. – P. 213-360.
25. Schrödinger E. What is life? The physical aspect of the living cell / E. Schrödinger. – Cambridge: The University Press, 1944. – 194 p.
26. Banerjee S. K., Borden A., Christensen R. B., LeClerc J. E., Lawrence C. W. SOS-dependent replication past a single trans-syn T-T cyclobutane dimer gives a different mutation spectrum and increased error rate compared with replication past this lesion in uniduced cell // *J. Bacteriol.* — 1990. — 172. — P. 2105—2112. doi:10.1128/jb.172.4.2105-2112.1990.
27. Jonczyk P., Fijalkowska I., Ciesla Z. Overproduction of the subunit of DNA polymerase III counteracts the SOS-mutagenic response of *Escherichia coli* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1988. — 85. — P. 2124—2127. doi:10.1073/pnas.85.23.9124.
28. Danilov V. I., Les A., Alderfer J. L. A theoretical study of the cis-syn pyrimidine dimers in the gas phase and water cluster and a tautomer —

- bypass mechanism for the origin of UV-induced mutations // *J. Biomol. Struct. Dyn.* — 2001. — 19. — P. 179—191.
doi:10.1080/07391102.2001.10506730.
29. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. / Зенгер В. - Москва: Мир, 1987. - 584с.
30. Konformatsionnyi analiz. Moscow, 1969. (Translated from English.)
Eliel, E. *Osnovy stereokhimii*. Moscow, 1971. (Translated from English.)
Terent'ev, A. P., and V. M. Potapov. *Osnovy stereokhimii*. Moscow-Leningrad, 1964.
31. Bader R. The characterization of atomic interactions / R.F.W. Bader and H. Essen // *J. Chem. Phys.* – 1984. – V. 80, № 5. – P. 1943–1960.
32. Espinosa E. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities / E. Espinosa, E. Molins and C. Lecomte // *Chemical Physics Letters.* – 1998. – V. 285, № 3-4. – P. 170-173
33. Gaussian 03, Revision C.02 / M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel [et al.]. -Wallingford:Gaussian, Inc., 2004.
34. Thibaudeau C. Stereoelectronic Effects in Nucleosides and Nucleotides and their Structural Implications / C. Thibaudeau, P. Acharya, J. Chattopadhyaya - Uppsala University Press, 2005. - 166p.
35. Keith T.A. AIMAll (Version 10.05.04). – 2010. – Resource access mode : <http://aim.tkgristmill.com>.

Додатки

1. Код комп'ютерної програми для аналізу вихідних файлів програми AIMAll на мові програмування C#

```
using System;
using System.Collections.Generic;
using System.IO;
using System.Linq;

namespace ExtoutParser
{
    internal class Program
    {
        static const string path = @" ";
        static const string path2 = @"";
        static Dictionary<string, string> map = new Dictionary<string, string>
        {
            {"C10", "C8" },
            {"C7", "C2`" },
            {"O1", "O5`" },
            {"N17", "N6" },
            {"C5", "C3`" },
            {"N11", "N7" },
            {"N14", "N" },
            {"N15", "N1" },
            {"O32", "P-O" },
            {"O33", "P-O" },
            {"O34", "P-O" },
            {"O35", "P-O" },
            {"O36", "P-O" },
            {"O4", "O4`" },
        };

        static void Main(string[] args)
        {
            DirectoryInfo dir = Directory.CreateDirectory(path);
            FileInfo[] extoutFiles = dir.GetFiles().Where(x => x.Name.Contains(".extout") ||
x.Name.Contains(".crt")).Select(x => x).ToArray();
            FileInfo[] outFiles = dir.GetFiles().Where(x => x.Name.Contains(".out") ||
x.Name.Contains(".log")).Select(x => x).ToArray();
            if (extoutFiles.Length != outFiles.Length)
                throw new Exception(".extout count non equal .out count");
            string result = "";
            for(int k = 0; k < extoutFiles.Length; k++)
```

```

{
    float delSq = 0;

    StreamReader reader = new StreamReader(extoutFiles[k].FullName);
    string text = reader.ReadToEnd();
    reader.Close();
    string[] lines = text.Split(new string[] { "\r\n", "\r", "\n" },
StringSplitOptions.None);
    Dictionary<string, Atom> atoms;
    using (StreamReader outReader = new StreamReader(outFiles[k].FullName))
    {
        atoms = GetAtomsCoordinate(outReader.ReadToEnd().Split("\n"));
    }

    List<Bond> bonds = new();
    for(int i = 0; i < lines.Length; i++)
    {
        if (lines[i].StartsWith(" DelSq(Rho(r))"))
        {
            string[] parts = lines[i].Split(" ",
StringSplitOptions.RemoveEmptyEntries);
            delSq = float.Parse(parts[1]);
            if (lines[i + 14].StartsWith(" Point is a Bond Critical Point (BCP)"))
            {
                Bond bond;
                string atom1 = lines[i + 16].Split(" ",
StringSplitOptions.RemoveEmptyEntries).Last();
                string atom2 = lines[i + 16 + 14].Split(" ",
StringSplitOptions.RemoveEmptyEntries).Last();
                float energy = -float.Parse(lines[i + 5].Split(" ",
StringSplitOptions.RemoveEmptyEntries).Last());
                try
                {
                    if (delSq > 0)
                        bond = new Bond(atoms[atom1], atoms[atom2], false, energy);
                    else
                        bond = new Bond(atoms[atom1], atoms[atom2], true, energy);
                    bonds.Add(bond);
                }
                catch
                {

```

```

        }
    }

    }
}
result += extoutFiles[k].Name + "\n";
result += HBondToString(bonds);
}

using (StreamWriter writer = new StreamWriter(path2))
{
    writer.Write(result);
}
}

static Dictionary<string, Atom> GetAtomsCoordinate(string[] lines)
{
    Dictionary<string, Atom> atoms = new();
    int start = 0;
    for (int i = 0; i < lines.Length; i++)
        if (lines[i].StartsWith("                Standard orientation:"))
            start = i;
    start += 4;
    int j = 0;
    while (true)
    {
        j++;
        string line = lines[start + j];
        if (line.StartsWith(" -"))
            break;
        string[] parts = line.Split(' ', StringSplitOptions.RemoveEmptyEntries);
        string atomName = NumberToAtom(parts[1]) + parts[0];
        Atom atom = new Atom(atomName, float.Parse(parts[3]), float.Parse(parts[4]),
float.Parse(parts[5]));
        atoms.Add(atomName, atom);
    }
    return atoms;
}

static string NumberToAtom(string number)
{
    switch (number)
    {
        case "1": return "H";
    }
}

```

```

        case "6": return "C";
        case "7": return "N";
        case "8": return "O";
        case "15": return "P";
    }
    return null;
}

static string HBondToString(List<Bond> bonds)
{
    string result = "";
    foreach (Bond bond in bonds)
    {
        if (!bond.IsCovalent && bond.IsH())
        {
            Atom H = (Atom)bond.H();
            Atom notH = bond.NotH();
            if (notH.Name.StartsWith("H"))
                continue;
            Atom covalent = bonds.Find(x => x.ContainAtom(H) &&
x.IsCovalent).NotH();
            result += HBondAtomsToString(covalent, notH) + "\t";

            result += Math.Sqrt(
                Math.Pow(covalent.X - H.X, 2) +
                Math.Pow(covalent.Y - H.Y, 2) +
                Math.Pow(covalent.Z - H.Z, 2)) + "\t";
            result += Math.Sqrt(
                Math.Pow(notH.X - H.X, 2) +
                Math.Pow(notH.Y - H.Y, 2) +
                Math.Pow(notH.Z - H.Z, 2)) + "\t";
            result += AngleBetweenThreePoint(covalent, H, notH) + "\t";
            result += bond.Energy + "\t";
            result += "\n";
        }
    }
    return result;
}

static double AngleBetweenThreePoint(Atom atom1, Atom atom2, Atom atom3)
{
    double[] vector1 = new double[] { atom2.X - atom1.X, atom2.Y - atom1.Y,
atom2.Z - atom1.Z };
    double[] vector2 = new double[] { atom2.X - atom3.X, atom2.Y - atom3.Y,

```

```

atom2.Z - atom3.Z };
    double module1 = Math.Sqrt(
        Math.Pow(vector1[0], 2) +
        Math.Pow(vector1[1], 2) +
        Math.Pow(vector1[2], 2));
    double module2 = Math.Sqrt(
        Math.Pow(vector2[0], 2) +
        Math.Pow(vector2[1], 2) +
        Math.Pow(vector2[2], 2));
    double angle = Math.Acos((vector1[0] * vector2[0] + vector1[1] * vector2[1] +
vector1[2] * vector2[2]) / (module1 * module2));
    double inDegrees = angle/Math.PI * 180;
    return inDegrees;
}

static string HBondAtomsToString(Atom covalent, Atom donor)
{
    return map[covalent.Name] + "-H..." + map[donor.Name];
}

}

struct Atom
{
    public readonly string Name;
    public readonly double X;
    public readonly double Y;
    public readonly double Z;
    public Atom(string Name, double X, double Y, double Z)
    {
        this.Name = Name;
        this.X = X;
        this.Y = Y;
        this.Z = Z;
    }
}

struct Bond
{
    public readonly Atom Atom1;
    public readonly Atom Atom2;
    public readonly bool IsCovalent;
    public readonly float Energy;
    public Bond(Atom atom1, Atom atom2, bool isCovalent, float energy)

```

```

{
    Atom1 = atom1;
    Atom2 = atom2;
    IsCovalent = isCovalent;
    Energy = energy * 627.5095f;
}

public bool IsH()
{
    if (Atom1.Name.StartsWith("H") || Atom2.Name.StartsWith("H"))
        return true;
    return false;
}

public Atom? H()
{
    if (Atom1.Name.StartsWith("H"))
        return Atom1;
    if (Atom2.Name.StartsWith("H"))
        return Atom2;
    return null;
}

public Atom NotH()
{
    if (Atom1.Name.StartsWith("H"))
        return Atom2;
    else
        return Atom1;
}

public bool ContainAtom(Atom atom)
{
    if (Atom1.Name.Equals(atom.Name) || Atom2.Name.Equals(atom.Name))
        return true;
    else
        return false;
}
}
}

```