

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри молекулярної біотехнології та біоінформатики

доц. Олексій Юрійович Нипорко

Протокол № _____ засідання кафедри

від “ _____ ” _____ 20__ р.

**Залежність бар'єрів таутомеризації у ряду: тимін -> тимідин -> тимідинова
кислота: квантово-механічне дослідження**

Кваліфікаційна робота магістра
денної форми навчання
за освітньою програмою Високі
технології (Біотехнологія)»
162 Біотехнологія та біоінженерія
Джамбулатова Руслана Адамовича

Науковий керівник:
кандидат фізико-математичних наук,
асистент
Войтешенко І.С.

Оцінка захисту роботи

Київ 2021 рік

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1	8
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	8
1.1. Структура та форми молекули ДНК	8
1.2. Система нумерації атомів.....	10
1.3. Конформація цукрового кільця. Цикл псевдообертання	11
1.4. Конформаційний аналіз.....	13
1.5. Водневі зв'язки, їх дослідження та властивості	14
1.6. Загальний опис використаних квантово-хімічних методів. Теорія функціоналу густини	16
РОЗДІЛ 2	18
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ: МЕТОДОЛОГІЯ КВАНТОВО-МЕХАНІЧНОГО ОБЧИСЛЮВАЛЬНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ	18
2.1. Квантово-хімічні розрахунки.....	18
2.2. Локалізація перехідних станів реакцій таутомеризації.....	19
2.3. Ідентифікація специфічних міжмолекулярних контактів та розрахунок їхньої енергії	19
РОЗДІЛ 3	21
ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ	21
3.1. Квантово-механічне дослідження таутомерів тиміну та його внутрішньомолекулярних водневих зв'язків	21
3.2. Квантово-механічне дослідження таутомерів тимідину та його внутрішньомолекулярних водневих зв'язків	23
3.3. Квантово-механічне дослідження тимідинової кислоти тиміну та її внутрішньомолекулярних водневих зв'язків	27

3.3. Квантово-механічне дослідження перехідних станів та їхніх внутрішньомолекулярних водневих зв'язків	32
3.4. Дослідження зміни бар'єрів таутомеризації для переходів таутомерів у ряду від основа-основа до нуклеозид-нуклеозид та до нуклеотид- нуклеотид.....	41
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ВИСНОВКИ	45
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	46
ДОДАТКИ.....	50

Анотація

У представленій роботі вперше розглянуто залежність бар'єрів таутомеризації, на прикладі, ряду: тимін \rightarrow тимідин \rightarrow тимідинова кислота. Показано, що бар'єри таутомеризації для більшості переходів зменшуються або залишаються майже не змінними. 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 значних конформаційних перебудовах - зміна конформації дидезоксирибози та глікозидного кута одночасно.

In this paper for the first time was considered the dependence of tautomerization barriers on example of the consecutive serie: thymine \rightarrow thymidine \rightarrow thymidilic acid. It is shown that the tautomerization barriers for most transitions decrease or remain almost unchanged. The growth of tautomerization barriers was observed only in the cases when the hydrogen atom, involved in the transitions, is also a component of the intramolecular hydrogen bond or during significant conformational rearrangement – change of conformation of dideoxyribose and glycosidic angle at the same time.

ВСТУП

Нуклеїнові кислоти відіграють ключову роль на всіх етапах збереження, передачі та відтворення генетичної інформації. Основною структурною особливістю цих біополімерів, при виконанні біологічних функцій, є їхнє конформаційне різноманіття [1]. Так, зокрема, конформації молекул відіграють важливу роль у білково-нуклеїновому впізнаванні, що надзвичайно корисно при молекулярному докінгу [2-4]. Експериментальні дослідження білково-нуклеїнових комплексів [5] продемонстрували, що здатність ДНК набувати різних конформацій грає ключову роль у впізнаванні білками ДНК через специфічні місця зв'язування. Гнучкість ДНК проявляється, наприклад, у її поліморфізмі [6, 7], обгортанні ДНК навколо гістонів [8], формуванні три- або чотирилисткових шпильок [9], згинанні, скручуванні ДНК при зв'язуванні із білками [10] та деформації ДНК при зв'язуванні з медичними препаратами [11].

Якщо говорити про причини, які можуть викликати такі перебудови то багатьма методами показано, що вплив ультрафіолетового та видимого випромінювання на піримідинові основи може змінювати їхню біологічну активність. Відповідно, такі зміни основ, що ініційовані хімічною, фотохімічною або термічною реакцією, змінюють їхні параметри та здатність до утворення водневих зв'язків [12]. Згадана зміна положення протону при утворенні таутомерів піримідинів (цитозин, тимін та урацил) та пуринів (аденін та гуанін) відіграють життєво важливу роль у змінах нуклеотидної послідовності в ДНК, викликаючи, наприклад, хромосомні мутації [13]. Такі таутомерні перебудови, на мікрорівні, змінюють розподіл протонів та електронів у молекулі провокують зміни функціональних груп: аміно, іміно, кето та енольних, що може стати на заваді до утворення комплексів молекули ДНК зі своїм звичайним партнером. Спроби детальних розглядів згаданих проблем зроблені нещодавно на основі напівемпіричних та емпіричних розрахунків, також включаючи обчислення 3D-карти поверхні MESP для виявлення інформації щодо переносу заряду всередині молекули [14, 15].

Актуальність теми. Тобто, створення повної картини перетворення таутомерів є вкрай актуальною міждисциплінарною задачею, покликаною нагальними фундаментальними і прикладними потребами. Адже, без уявлень про елементарні механізми виникнення спонтанних точкових мутацій на основі їхніх енергетичних бар'єрів неможливо просунутися вперед у розробці стратегії управління геномом на його фундаментальному рівні. Таке розуміння фізико-хімічних підвалин еволюції допоможе при дизайні високоефективних антивірусних або антиканцерогенних препаратів, підвищення точності нанопристроїв біомолекулярної електроніки, які використовують ДНК як носій інформації, тощо. Після пізнання цих процесів ми зможемо більш свідомо втручатися в них методами сучасної високотехнологічної інженерії.

Розуміння процесів таутомеризації на різних етапах функціонування фрагментів нуклеїнових кислот є однією з важливих проблем структурної біології, молекулярної біофізики, біохімії та квантової фармакології. Нині накопичено чимало експериментальних даних міграцій водню, отриманих, зокрема, методами квантової хімії, рентгеноструктурного аналізу та ЯМР-спектроскопії для окремих конформерів основ, нуклеозидів та нуклеотидів які реалізуються у конденсованому стані [1, 16]. Зроблено також спроби максимально описати саме енергетично найвигідніші конформери цих біологічно важливих молекул у вільному стані особливо методами квантової хімії.

Мета і завдання дослідження. *Мета роботи* – дослідити природу таутомеризації у ряду тимін-тимідин-тимідинова кислота, проаналізувати основні геометричні, електронно-топологічні та енергетичні характеристики структурних ланок нуклеїнових кислот, випробувати з фізичної точки зору підхід до конформаційного аналізу основ, нуклеозидів, нуклеотидів та дезоксирибонуклеїнової кислоти загалом, також пошуку їхніх таутомерів.

Завдання – дослідити повні сімества таутомерів компонент нуклеїнових кислот: тиміну, тимідину, тимідинової кислоти та бар'єрів таутомеризації у

ряду: основа -> нуклеозид -> нуклеотид. Описати енергетичну ієрархію таутомеризації сімейства таутомерів та співставити конформаційні параметри, що змінюються при таутомеризації. Виявити та описати міжмолекулярні водневі зв'язки, які стабілізують таутомери у кожному з випадків та під час реакцій таутомеризацій.

Об'єкт дослідження – таутомеризація структурних ланок нуклеїнових кислот: тиміну, тимідину, тимідинової кислот та їхні енергетичні бар'єри.

Предмет дослідження – енергетична ієрархія таутомеризації сімейства таутомерів, міжмолекулярні водневі зв'язки, які стабілізують таутомери у кожному з випадків та під час реакцій таутомеризацій.

Методи дослідження – квантово-механічне моделювання, що ґрунтується на теорії функціоналу густини (DFT) і теорії збурень Молера-Плесета другого порядку (MP2), квантова теорія «Атомів у молекулах» (QTAIM), аналіз топології електронної густини, коливальна спектроскопія у гармонічному наближенні. Конформаційний аналіз.

Практичне значення одержаних результатів. Представлений набір таутомерів може слугувати відправною платформою для аналізу складніших біомолекулярних структур, а саме – пар основ, пар нуклеозидів, пар нуклеотидів, олігонуклеотидів тощо. З'ясування фізичних причин порушення спіральності під час таких реакцій. Чимало нуклеозидів, як канонічних, так і модифікованих, є протипухлинними та противірусними лікарськими засобами, що також може мати фундаментальну зацікавленість до розуміння механізмів їхньої дії. Отримані у роботі результати можуть бути використані для раціонального дизайну *in silico*, а саме – пошуку компетентних конформерів основ, нуклеозидів, нуклеотидів які найефективніше взаємодіють з молекулярними мішенями, наприклад, активними центрами ферментів.

РОЗДІЛ 1.

Огляд літературних джерел

1.1. Структура та форми молекули ДНК

Дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) є макромолекулою, що містить генетичні інструкції, які використовують усі відомі живі організми під час свого функціонування. Основна роль ДНК в клітинах – довготривале зберігання та передача інформації про структуру РНК та білків.

Основною періодичною одиницею у молекулах дезоксирибонуклеїнової (ДНК) та рибонуклеїнової (РНК) кислот є нуклеотид. Нуклеотид складається з фосфорильованого по 5'-положенню цукру у вигляді фуранозного кільця, у якому С1'-атом зв'язаний із однією з чотирьох гетероциклічних основ за допомогою β -глікозидного зв'язку С1'-N_n. Цукром для РНК є β -D-рибоза, натомість для ДНК ним є β -D-2'-дезоксирибоза. Гетероциклічними основами є пурини – аденін і гуанін та піримідини – цитозин, тимін та урацил. Останній присутній тільки в РНК, натомість у ДНК він функціонально замінений тиміном (5-метилурацил). Вільні основи – аденін (Ade), гуанін (Gua), цитозин (Cyt), урацил (Ura) і тимін (Thy) – містять атом водню в дев'ятому (пурини) і першому (піримідини) положеннях, що у складі нуклеозиду заміщується залишком цукру див. рис. 1.2.

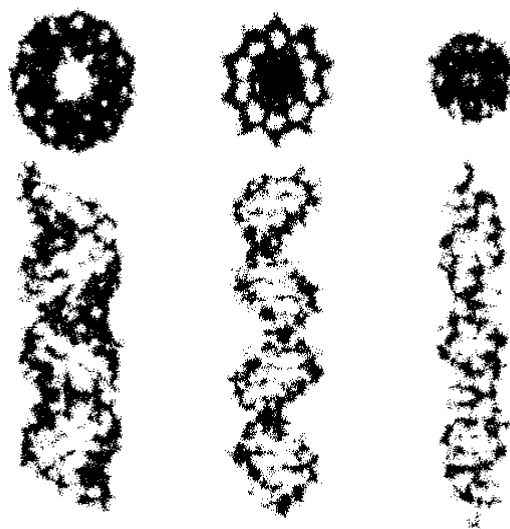


Рис.1.1. А-, В- ТА Z-форми ДНК (зліва направо)

Нуклеозиди – сполуки, що складаються із одного залишку азотистої основи та цукрового залишку. Цукровий залишок, загалом є більш гнучким, ніж нуклеотидна основа та відіграє важливу роль при формуванні просторових конформерів нуклеозидів, а відповідно і об'ємної структури нуклеїнових кислот. Така гнучкість пов'язана з відсутністю подвійних зв'язків у циклі цукру. ДНК – поліморфна структура, яка існує у різноманітних структурних формах, включаючи А, В, С, D і Z-форми, див. рис. 1.1 [1, 12, 13]. Проведені дослідження продемонстрували пряму залежність між конформаціями цукрового залишку та структурою молекули ДНК [14] і так само як залежність між конформацією нуклеозидів та конформаціями останньої [7].

Нуклеотид - це нуклеозид, в якому фосфорильований один з гідроксилів цукру. Фосфорування нуклеозида може відбуватися по двом положенням: С3' або С5'.

Виходячи з рентгенівських дифракційних зображень, Вотсоном і Криком [10] було зроблено припущення, що полімер ДНК є подвійною спіраллю з антипаралельними ланцюгами, що скріплюються водневими зв'язками між комплементарними основами: гуаніном та цитозином і аденіном та тиміном відповідно. Вотсон і Крик показали, що кожний одинарний ланцюг молекули ДНК є комплементарною матрицею для іншого. Під час поділу клітини ланцюги відокремлюються і на кожному будується новий, ідентичний стартовому зразок, напівконсервативний метод поділу. Таким чином, ДНК може відтворити себе без зміни структури – за винятком випадкових мутацій (помилки). Невдовзі після відкриття Вотсона-Крика, Льовдін вперше спробував відповісти на запитання «Яким чином виникають мутагенні таутомери основ ДНК?» [17]. При цьому було відзначено, що модель Вотсона-Крика виникнення спонтанних точкових мутацій в ДНК «знаходиться у повній відповідності із загальними ідеями, висловленими Дельбрюком та Шредінгером», які пояснюють виникнення мутацій як квантовий стрибок у молекулі ДНК [18].

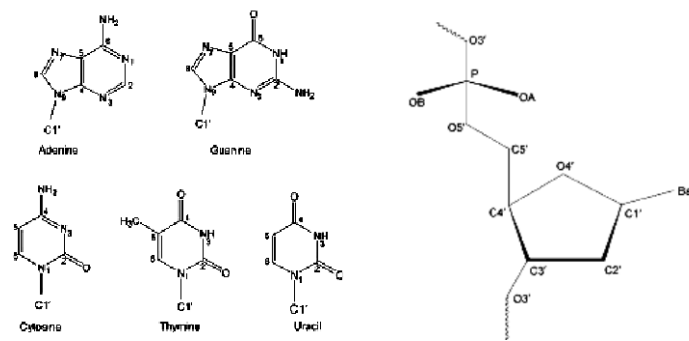


Рис.1.2. П'ять гетероциклічних основ, що входять до складу ДНК і РНК

1.2. Система нумерації атомів

Представлено вище на рис. 1.2. прийняту для нуклеозидів та нуклеотидів систему нумерації атомів. Символи, що позначають атоми цукрового залишку, відрізняються від символів атомів нуклеотидних 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: $C1' \rightarrow C2' \rightarrow C3' \rightarrow C4' \rightarrow O4' \rightarrow C5'$.

Визначення торсійних кутів для опису конформацій молекул у тривимірному просторі можна собі уявити як логічне продовження більш звичних параметрів. Так, структуру молекул описують зазвичай за допомогою довжин зв'язків – відстань між двома атомами (ядрами атомів), валентних кутів – кут між трьома атомами (ядрами або точка в просторі). Та торсійних кутів обертання груп атомів навколо зв'язків – зазвичай це чотири послідовних атоми. Торсійні кути, що описують обертання навколо зв'язку $j-k$, задаються послідовністю чотирьох атомів $i-j-k-l$. Торсійний кут ϕ_{ijkl} див. рис. 1.3. – це кут між проекціями зв'язків $i-j$ та $k-l$ на площину перпендикулярну зв'язку $j-k$. Торсійному куту, що рівний нулю, відповідає накладання зв'язків $i-j$ та $k-l$ один на другий при проектуванні. Торсійний кут вважається додатнім, якщо дальній від спостерігача зв'язок, що дивиться уздовж напрямку зв'язку $j-k$, повернутий за годинниковою стрілкою відносно ближнього зв'язку.

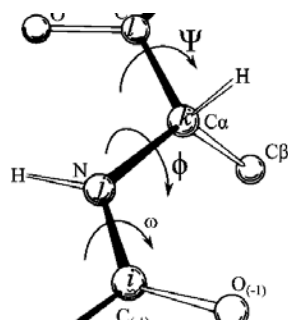


Рис. 1.3. Визначення торсійного кута ϕ_{ijkl}

1.3. Конформація цукрового кільця. Цикл псевдообертання

П'ятичленне фуранозне кільце зазвичай непланарне. Воно може приймати конформацію, подібну до конверта (E , від англ. envelope) у якій чотири атоми з п'яти знаходяться в одній площині, а один виходить з неї на відстань до 0.5 \AA , або вигнуту твіст-конформацію (T , від англ. twist), у якій будь-які два сусідні атоми зміщені у різні боки від площини, побудованої по трьох атомах цукрового кільця, що залишилися див. рис. 1.4. У обох випадках атоми, що виходять з площини в ту ж сторону, що й атом $C5'$, називають ендо-атомами, натомість атоми, зміщені в протилежну сторону — екзо-атомами. Відповідним чином позначаються і конформації цукрових кілець. Таку непланарність також називають - зморщування. Кільце зморщування виникає під час впливу невалентних взаємодій між одним з атомів та рештою чотирма атомами кільця, при цьому енергетично найбільш стабільна конформація для останнього має координати атомів, що забезпечують максимальні відстані між ними. Таким чином присутнє різноманіття атомів може продукувати різні типи зморщування. При цьому конформація цукру може бути описана декількома способами: якісний опис конформації в термінах відповідних відхилень атомів від кільця компланарності або точний опис в термінах внутрішні торсійних кутів кільця. Точний опис конформацій зморщеного дезоксирибозного кільця, що використовується в представленій роботі визначається п'ятьма ендоциклічними торсійними кутами, що присутні в ньому див. рис. 1.4.

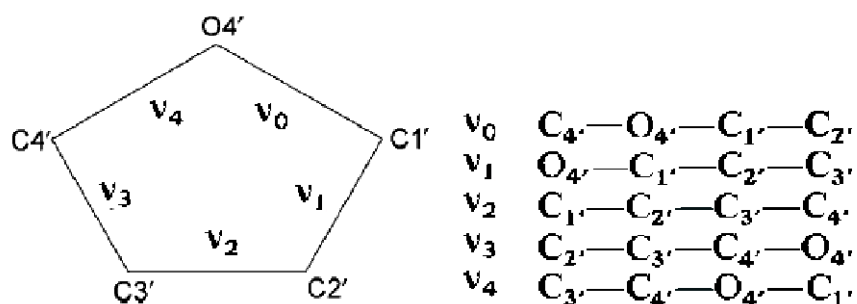


Рис.1.4. П'ять торсійних (двогранних) внутрішніх кутів у кільці дезоксирибози.

Загалом, існує неперервний континуум взаємозамінних зморщень, що розділені енергетичними бар'єрами. Ці різні конформації продукуються систематичними змінами двогранних кутів кільця. При цьому для точного опису достатньо визначити параметри P та τ_{\max} [1]. Значення параметра P або кута фазового псевдообертання, вказує на тип конформації оскільки він однозначно визначається в термінах п'яти торсійних кутів $\tau_0 - \tau_4$:

$$\tan P = \frac{(\tau_4 + \tau_1) - (\tau_3 + \tau_0)}{2\tau_2(\sin 36^\circ + \sin 72^\circ)}, \quad (0.1)$$

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

$$\tau_{\max} = \frac{\tau_2}{\cos P} \quad (0.2)$$

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. 1.5.

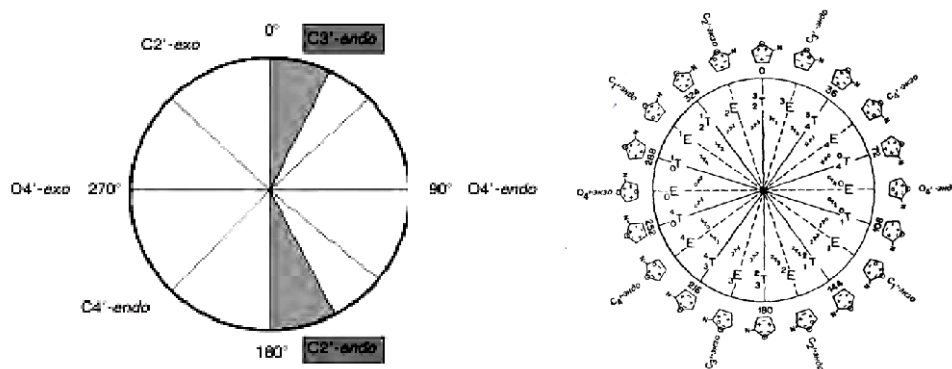


Рис. 1.5. Кільце псевдообертання для дезоксирибози. Заштриховані сектори (зліва) вказують діапазон кута псевдообертання для двох найбільш поширених конформацій цукру

1.4. Конформаційний аналіз

Згідно сучасним уявленням, конформаційний аналіз – це вивчення залежностей властивостей сполук від будови та співвідношення конформацій, в яких вони можуть існувати. У свою чергу під конформаціями мають на увазі ідентичні розташування атомів у молекулі, що отримуються при обертанні навколо одного чи декількох простих зв'язків (без їхнього розриву).

Конформаційні переходи мають досить низький енергетичний бар'єр і відбуваються практично без додаткових зовнішніх впливів, так що в речовині має місце рівноважна суміш самих різних конформацій цих молекул. Картина суттєво зміниться, якщо в молекулу як замісники ввести об'ємні функціональні групи. Тоді існування деяких загальмованих конформацій стане неможливим, оскільки останні почнуть заважати одне одному. Конформаційний аналіз у випадку біологічно важливих молекул, наприклад, таких як основи, нуклеозиди, нуклеотиди ускладнюється, оскільки стають можливі не тільки відштовхувальні взаємодії функціональних груп, але і притягальні, які призводять до утворення внутрішньомолекулярних Н-зв'язків. У цьому випадку енергія конформаційного переходу зростає з двох причин. По-перше, часто під час такого переходу необхідно долати відштовхування функціональних груп що наближаються

занадто близько одна до одної. А, по-друге, необхідно докласти енергію для розриву притягальних внутрішньомолекулярних взаємодій. Отже, для багатоатомних молекул енергія конформаційних переходів може стати настільки великою, що самовільні переходи між ними стануть неможливими та деякі конформації молекули зможуть існувати досить довгий час без взаємних перетворень. Методи конформаційного аналізу, які активно використовуються для дослідження основ, нуклеозидів, нуклеотидів можна розділити на дві групи – експериментальні та теоретичні.

Так, серед методів першої групи можна виділити такі як рентгенівська дифрактометрія, поглинання в інфрачервоній (ІЧ) області спектра, Раманівське розсіяння світла і непружне розсіяння нейтронів. Важливим експериментальним методом конформаційного аналізу з 1950-х років і по наш час є метод ядерного магнітного резонансу (ЯМР). З 1990-х років акцент у конформаційному аналізі змістився із суто експериментальних методик до методів комп'ютерного моделювання. Конкретний метод моделювання, що використовує дослідник, залежить насамперед від двох факторів – від розміру сполук, що досліджуються, та від наявних обчислюваних ресурсів.

1.5. Водневі зв'язки, їх дослідження та властивості

Згідно останніх уявлень водневі зв'язки – це притягувальні взаємодії між атомом водню молекули чи молекулярного фрагменту А–Н, в якому атом А є більше електронегативним ніж Н, та атомом чи групою атомів В, у цій же чи іншій молекулі, за умови доведення утворення зв'язку. Позначення типового Н-зв'язку можна записати як АН...В. Н-зв'язки визначають будову і властивості води, грають важливу роль у формуванні структур біополімерів, зокрема в утворенні подвійних спіралей ДНК, в їх взаємодіях з іншими молекулами.

Найпростішими ознаками утворення Н-зв'язку є геометричні. Це, по-перше, тупий кут АН...В і, по-друге, вимога щоб сума вандерваальсових радіусів атомів Н і В була більше ніж відстань НВ. Однак геометричні ознаки є

нечіткими. Одним із найчутливіших індикаторів Н-зв'язування вважаються спектроскопічні критерії, а саме – інтенсивність коливальної моди, при виникненні зв'язку вона сильно зростає та зсув частоти коливання (частота валентного коливання при втягування у Н-зв'язку зменшується).

Але у випадку слабких взаємодій з участю атома водню спектральні та геометричні критерії також не дають можливості чітко встановити наявність Н-зв'язування, отже потрібні додаткові критерії. Нові можливості для аналізу Н-зв'язків надає застосування методу QТАІМ [20], тобто розгляд топології розподілу електронної густини в системі. Квантова теорія атомів у молекулах (Quantum Theory of Atoms in Molecules, QТАІМ) 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 QТАІМ 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 кривини: однієї вздовж лінії зв'язку (λ_3) та двома вздовж напрямків, перпендикулярних лінії зв'язку (λ_1 та λ_2). Компонента кривини 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 АІМ 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 QТАІМ 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 [21].

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

Практично із самого початку використання квантової механіки для розв'язку атомних та молекулярних задач виникла думка про знаходження таких рівнянь, які б містили не багатоелектронні хвильові функції, а простіші функції, що залежать від змінних одного чи двох електронів. Основою для можливості побудови таких рівнянь слугувало те, що електронний оператор Гамільтона

може бути записаний у вигляді суми дво- та одноелектронних доданків та між'ядерного потенціалу, який від електронних змінних не залежить. Основою теорії функціоналу густини є твердження, що для основного стану системи енергія є функціоналом тільки розподілу електронної густини $\rho(r)$, доведене Хоенбергом та Коном:

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

Даний метод набув великої популярності, оскільки теоретично надає можливість розв'язувати задачу практично незалежно від кількості електронів, окрім того метод може використовуватися як для протяжних молекулярних систем, так і для систем з важкими атомами. Методи DFT реалізовані у багатьох програмах для квантово-хімічних розрахунків, серед яких Gaussian [22].

РОЗДІЛ 2

Матеріали та методи дослідження: методологія квантово-механічного обчислювального експерименту

2.1. Квантово-хімічні розрахунки

У роботі використано методи 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.

Усі квантово-хімічні розрахунки геометричної, електронної будови та коливальних спектрів (у гармонічному наближенні) досліджуваних об'єктів проведено із використанням програмного пакету «Gaussian'09» на рівнях теорії $gb3lyp/6-311++g(d,p)$, який добре зарекомендували себе для подібного кола задач і об'єктів. Розрахунки проведено у вакуумі (діелектрична стала $\epsilon=1$), характерному для гідрофобних інтерфейсів білковонуклеїнових контактів. Коливальні спектри розраховували у гармонічному наближенні, використовуючи масштабний множник для частот 0,9608. Ці дані за умови відсутності у їхніх коливальних спектрах уявних частот використовували для ідентифікації стійкості отриманих структур та для обчислення їхньої відносної енергії Гіббса за стандартних умов ($T=298,15$ К, $p=1$ атм).

Останні забезпечують абсолютну похибку обчислення енергії не гірше 2,4 ккал/моль [21]. При розрахунках різниць між енергіями різних конформацій тієї ж самої молекули похибка значно менша і складає $<0,1$ 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. Абсолютну електронну енергію E_{el} було уточнено

методом теорії збурення жругого порядку $mp2$ на базисному наборі $6-311++g(2df,pd)$.

2.2. Локалізація перехідних станів реакцій таутомеризації

Відповідність стаціонарних точок мінімуму або перехідному стану (TS) на гіперповерхні потенціальної енергії встановлювали за відсутністю або наявністю, відповідно, уявних частот у їхніх коливальних спектрах, розрахованих у гармонічному наближенні. Перехідні стани таутомерних перетворень локалізували, використовуючи широко вживаний метод STQN (Synchronous Transit-guided Quasi-Newton) -TS, QST2, QST3.

2.3. Ідентифікація специфічних міжмолекулярних контактів та розрахунок їхньої енергії

Для аналізу топології електронної густини застосовано так звану теорію Бейдера «Атомів у молекулах» [20] 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 $AH \cdots B$ (A, B – атоми C, N, O, H).

Енергії всіх зв'язків міжмолекулярних Н-зв'язків та притягувальних вандер-ваальсових контактів $A \cdots B$ при дослідженні їхніх енергій визначали за формулою 1.3. Еспінози-Молінса-Лекомте: [21]. Нумерація атомів основ, нуклеозидів і нуклеотидів ДНК – загальноприйнята.

Для пошуку, аналізу критичних точок типу (3, -1), побудови та візуалізації молекулярного графа у роботі використовували програмний пакет AIMALL [22].

Об'єкти досліджень наведені на рис. 2.1.

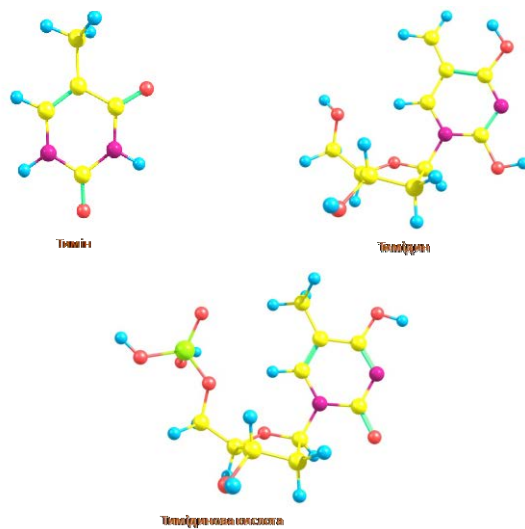


Рис. 2.1. Об'єкти дослідження

РОЗДІЛ 3.

Практична частина. Аналіз результатів

3.1. Квантово-механічне дослідження таутомерів тиміну та його внутрішньомолекулярних водневих зв'язків

Першим кроком пошуку було дослідження повного сімейства таутомерів тиміну, при цьому було перебрано всі можливі варіанти, включаючи зовсім екзотичні та високоенергетичні. У ході дослідження було отримано 14 таутомерів в енергетичних межах відносних енергій від 0.00 до 164.52 ккал/моль. Всі енергетичні параметри та їхні дипольні моменти наведені в таблиці 3.1. Почерговий порядок отриманий в ході роботи алгоритму генерування таутомерів і зберігається у подальшому по всій роботі.

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	0.00	4.53
2	11.63	5.81
3	16.73	6.63
4	62.37	3.75
5	122.24	3.47
6	164.52	2.93
7	61.90	5.18
8	73.82	3.20
9	72.75	5.94
10	70.26	8.42
11	9.55	3.22
12	10.14	1.78
13	59.05	4.65
14	66.34	7.52

Енергетично найбільш вигідною формою є тимін у основній таутомерній формі (див. рис. 3.1). Також було детально досліджено всі геометричні

характеристики отриманих основ. Було показано, що найменш енергетично вигідні з них втрачають планарну форму, так максимальні значення торсійних кутів складають 16.04 – 19.77 град. У планарних основ зміни торсійних кутів не перевищують десятих градусу.

Таблиця 3. 2. Структурно-геометричні характеристики таутомерів тиміну, позначення атомів загальноприйняте [1, 23], нумерація атомів відповідно до табл. 3.1

№	Торсійний кут, град					
	C1C2-N3C4	C2N3-C4C5	N3C4-C5C6	C4C5-C6N1	C5C6-N1C2	C6N1-C2N3
1	0.03	-0.05	0.02	0.01	-0.03	0.01
2	-0.01	0.01	-0.01	0.01	-0.02	0.02
3	0.03	-0.03	0.02	-0.02	0.02	-0.03
4	-0.01	-0.02	0.03	-0.02	-0.01	0.02
5	19.77	-3.66	-16.04	16.68	0.96	-18.88
6	-17.35	6.61	6.95	-7.83	-5.26	16.53
7	0.01	-0.01	0.02	-0.03	0.03	-0.01
8	0.01	-0.03	0.05	-0.05	0.04	-0.01
9	0.59	2.81	-4.68	4.06	-1.17	-1.41
10	0.03	-0.03	0.02	0.00	0.00	-0.01
11	0.00	0.01	-0.01	0.00	0.00	0.00
12	0.01	-0.02	0.01	0.01	-0.02	0.01
13	-0.01	0.02	-0.01	0.00	0.00	0.01
14	7.23	-3.15	-2.96	4.98	-0.95	-5.08

Для подальших досліджень буди обрані лише ті конформери, що можуть утворювати потенційно нуклеозиди, тобто по положенню атому N1 мають можливість утворювати ковалентні зв'язки. Такий підхід заборонив для подальшого дослідження використовувати конформери під номером 9, 11, 12. Відносні енергії 72.75, 9.55, 10.14 ккал/моль. Таким чином найбільш імовірними таутомерними станами зі всієї сукупності лишаються 1, 2, 3 див. табл. 3.1. та рис. 3.1.

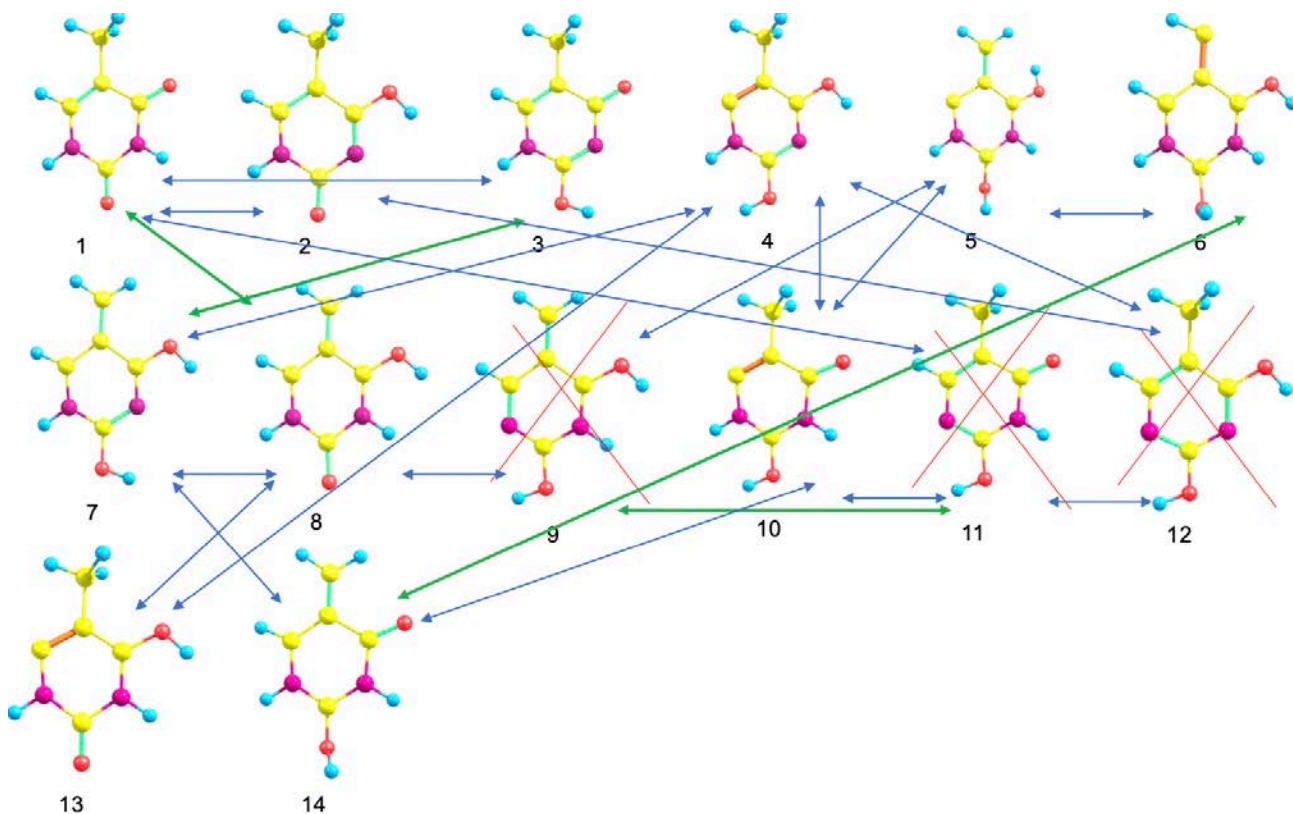


Рис. 3.1. Усі таутомери основи тиміну порядок відповідно до табл. 3.1., стрілками позначені можливі перехідні шляхи (зелені лінії, очевидно, мають декілька перехідних стани). Закреслені червоними лініями основи не мають можливості утворювати нуклеозиди

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

Таким чином ми можемо очікувати на отримання 22 перехідних стани, а саме 1-2, 1-3, 1-8, 1-11, 2-12, 3-7, 4-7, 4-10, 4-12, 4-13, 5-6, 5-9, 5-10, 6-14, 7-8, 7-14, 8-9, 8-13, 9-11, 10-11, 10-14, 11-12, що було досліджено і описано далі.

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

На другому кроці дослідження було досліджено повне сімейство таутомерних форм нуклеозиду тимідину, при цьому було перебрано всі можливі

варіанти, включаючи зовсім екзотичні та високоенергетичні, за аналогічним алгоритмом до розділу 3.1. Конформація цукру, що був доданий до кожної основи тиміну при генеруванні початкових таутомерів була обрана C2'-endo конформація. Така конформація цукру характерна для біологічно важливої B-форми ДНК. У ході дослідження було отримано 12 таутомерів в енергетичних межах відносних енергій від 0.00 до 163.10 ккал/моль. Всі енергетичні параметри та їхні дипольні моменти наведені в таблиці 3.3. Між різними конформерами одного і того ж конформера 3 та 3_4, для подальшого дослідження обрано 3, як найбільш енергетично вигідний.

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

№	Відносна енергія, ккал/моль	Дипольний момент, Д
1	0.00	6.65
2	10.42	6.45
3	17.91	8.43
3_4	25.08	10.13
4	17.90	8.43
5	54.29	3.57
6	163.10	3.55
7	61.79	4.95
8	72.76	1.67
10	61.46	10.44
13	60.76	4.03
14	67.01	7.11

Енергетично найбільш вигідною формою є тимідин у основній таутомерній формі (див. рис. 3.2). Також було детально досліджено всі геометричні характеристики отриманих нуклеозидів. Було показано, що найменш енергетично вигідні з них також втрачають планарну форму, так максимальні значення торсійних кутів складають 9.70 – 11.38 град. У планарних основ зміни торсійних кутів не перевищують пари градусів.

Таблиця 3. 4. Структурно-геометричні характеристики таутомерів тимідину, позначення атомів загальноприйняте [1, 23], нумерація атомів та структур відповідно до табл. 3.1

№	Торсійний кут, град							глікозидний	конформація цукру	псевдо оберта ння цукру	максима льний кут у цукрі
	C1C2-N3C4	C2N3-C4C5	N3C4-C5C6	C4C5-C6N1	C5C6-N1C2	C6N1-C2N3					
1	1.61	-0.85	-0.17	0.30	0.53	-1.38	-154.18	C3'-endo	17.84	33.39	
2	1.65	-0.39	-0.85	0.73	0.55	-1.77	-161.69	C3'-endo	15.08	34.11	
3_4	0.62	-7.63	8.23	-1.98	-4.88	5.89	-62.35	C2'-exo	353.72	34.45	
3	0.58	0.21	-0.54	0.11	0.61	-1.01	-149.49	C3'-endo	20.10	32.56	
4	-1.35	-2.10	3.69	-1.69	-1.55	3.27	-48.19	C2'-exo	342.95	37.11	
5	-1.94	-1.94	5.52	-5.20	1.59	2.08	-50.28	C2'-exo	347.96	36.15	
6	-9.90	3.73	2.23	-0.48	-7.34	11.38	-141.04	C3'-endo	16.88	31.88	
7	-1.63	-1.34	4.03	-4.06	1.73	1.44	-148.48	C3'-endo	20.69	32.35	
8	4.20	2.53	-8.99	9.70	-3.71	-3.58	-146.82	C3'-endo	19.70	32.47	
10	-2.20	-0.14	1.78	-1.03	-1.56	3.11	23.67	C4'-exo	47.91	35.96	
13	0.83	0.53	-1.38	0.79	0.72	-1.48	-80.70	C3'-endo	8.09	33.32	
14	-4.79	2.62	-0.82	1.42	-3.76	5.17	-137.20	C3'-endo	23.94	31.33	

Всі отримані таутомери наведено на малюнку 3.2., також зауважимо, що у всіх випадках конформації цукру були змінені відносно початкових значень і найбільше таутомерів після оптимізації мали цукри у C3'-endo форми. Така конформація цукру характерна для біологічно важливої A-форми ДНК. При цьому глікозидний зв'язок знаходиться в *anti*- конформації, що відповідає біологічно спостережуваному діапазону також для A-форми ДНК.

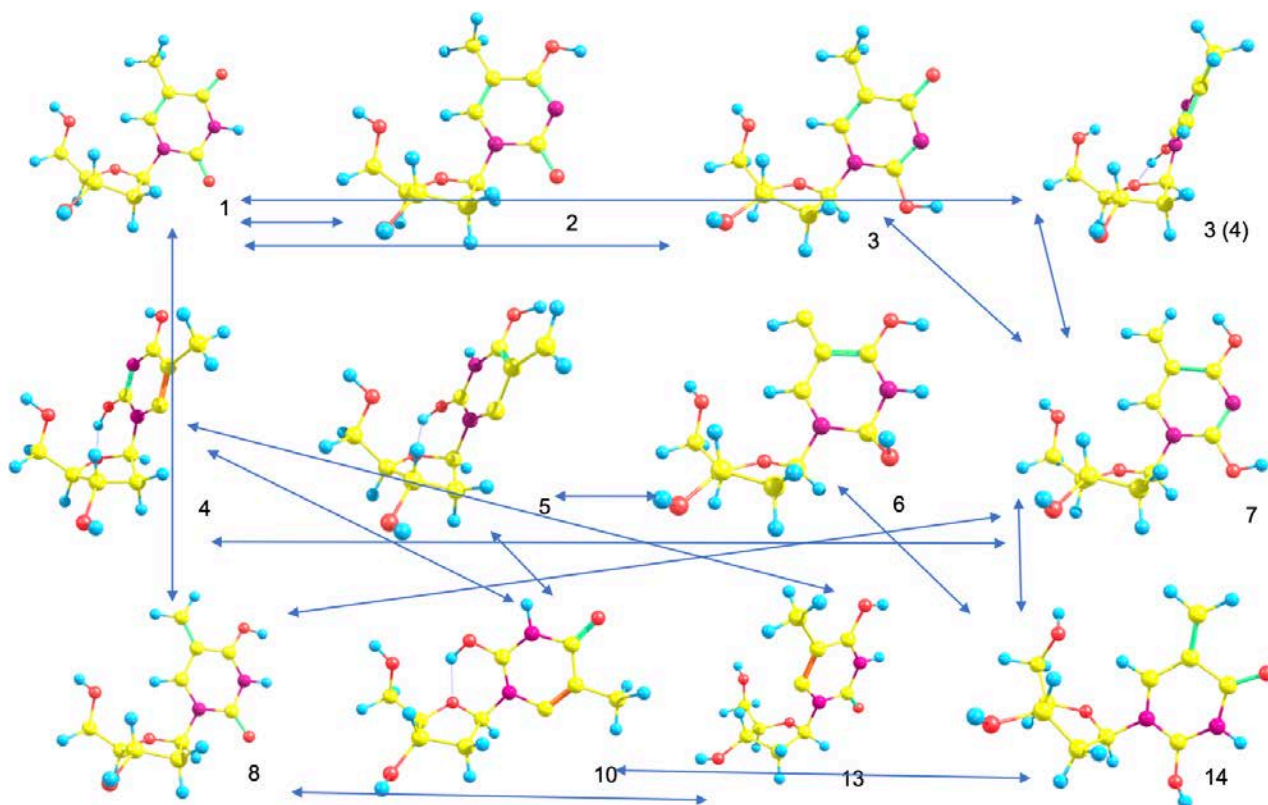


Рис. 3.2. Усі таутомери тимідину порядок відповідно до табл. 3.3., стрілками позначені можливі перехідні шляхи

Аналіз водневих зв'язків на основі теорії атомів в молекулах показав, що згадані таутомери мають значну кількість водневих зв'язків, у порівнянні з основою. Так кількість зв'язків у тимідині варіюється від нуля до 3 на таутомер. Діапазон енергій від 0.96 до 13.60 ккал/моль. Найбільше значення спостерігається для таутомеру під №4, що тягне за собою незначне порушення в планарності основи та нехарактерні значення конформації цукру та глікозидного зв'язку у порівнянні з біологічно важливими *A* і *B*- формами ДНК.

Табл. 3.5. Геометричні та електронно-енергетичні характеристики внутрішньомолекулярних водневих зв'язків таутомерів тимідину

№	Н-зв'язки	$d_{AB}, \text{Å}$	$d_{HB}, \text{Å}$	$\angle ANB/H, ^\circ$	$\rho, \text{a.o.}$	$\Delta\rho, \text{a.o.}$	еліптичність	$E_{HB}, \text{ккал/моль}$
1	C6-H...O5'	2.316	3.374	165.2	0.012	0.041	0.05	2.25
2	C6-H...O4'	2.302	2.720	100.7	0.018	0.079	4.75	4.44
	C6-H...O5'	2.349	3.362	155.0	0.011	0.038	0.04	2.12

№	Н-зв'язки	$d_{AB}, \text{Å}$	$d_{HB}, \text{Å}$	$\angle AHB/H, ^\circ$	$\rho, \text{a.o.}$	$\Delta\rho, \text{a.o.}$	еліптичність	$E_{HB}, \text{ккал/моль}$
3_4	O2-H...O4'	1.874	2.699	140.9	0.029	0.114	0.01	8.08
	C2'-H...H	2.008	2.538	106.2	0.014	0.053	0.58	2.69
3	C6-H...O5'	2.323	3.393	170.2	0.012	0.040	0.06	2.22
4	C2'-H...C6	2.391	2.816	101.5	0.019	0.062	0.76	3.73
	O2-H...O4'	1.718	2.582	144.9	0.044	0.148	0.03	13.60
5	O2-H...O4'	1.846	2.617	133.6	0.033	0.121	0.03	9.33
	C2'-H...C6	2.388	2.804	100.8	0.019	0.064	0.75	3.83
6	C6-H...O5'	2.288	3.358	168.3	0.013	0.043	0.05	2.43
7	C6-H...O5'	2.353	3.417	169.0	0.011	0.038	0.06	2.10
	C1'-H...O2	2.256	2.705	102.3	0.017	0.082	3.66	4.12
	CC5-H...H	1.811	2.307	102.9	0.019	0.066	0.47	3.84
8	C6-H...O5'	2.333	3.399	169.3	0.012	0.039	0.06	2.19
10	O2-H...O4'	1.844	2.637	135.5	0.035	0.117	0.01	9.66
	O2-H...O5'	2.110	2.903	136.5	0.017	0.065	0.17	3.78
14	C3'-H...H	2.525	3.014	106.0	0.006	0.020	3.55	0.96
	C6-H...O5'	2.398	3.467	171.1	0.011	0.034	0.06	1.92

Таким чином ми можемо очікувати на отримання 16 перехідних стани, а саме 1-2, 1-3, 1-3_4, 1-8, 3-7, 3_4-7, 4-7, 4-10, 4-13, 5-6, 5-10, 6-14, 7-8, 7-14, 8-13, 10-14, що було досліджено і описано далі.

3.3. Квантово-механічне дослідження тимідинової кислоти тиміну та її внутрішньомолекулярних водневих зв'язків

На останньому етапі конформаційного аналізу вже тимідинової кислоти було досліджено повне сімейство таутомерних форм, при цьому було перебрано всі можливі варіанти, включаючи зовсім екзотичні та високоенергетичні, за аналогічним алгоритмом до розділу 3.1. Конформація цукру, що був доданий до кожної основи тиміну при генеруванні початкових таутомерів була обрана C2'-endo конформація. Така конформація цукру характерна для біологічно важливої B-форми ДНК. Фосфатна група нейтралізована протоном при атомі кисню OP2 у положенні з такими параметрами: $(O3'-P-OP2-H) = 83^\circ$, $(P-OP2-H) = 111,5^\circ$ і $(OP2-H) = 0,967\text{Å}$ [23]. Торсійні кути цукрово-фосфатного остову також були на

початковому етапі згенеровано у межах натуральних значень для *B*-форми ДНК та нейтралізовані атомом водню у прикінцевих положеннях. У ході дослідження було отримано 12 таутомерів в енергетичних межах відносних енергій від 0.00 до 165.04 ккал/моль. Всі енергетичні параметри та їхні дипольні моменти наведені в таблиці 3.6. Між різними конформерами одного і того ж конформера 3 та 3_4, для подальшого дослідження обрано 3, як найбільш енергетично вигідний, як і у випадку тимідну.

Таблиця 3.6. Енергетичні характеристики та дипольний момент таутомерів тимідинової кислоти, нумерація відповідно до таблиці 3.1

№	Відносна енергія, ккал/моль	Дипольний момент, Д
1	0.00	6.46
2	12.93	6.32
3	20.71	9.15
3_4	26.54	10.82
4	57.13	4.55
5	106.63	3.51
6	165.04	6.00
7	61.77	6.50
8	72.98	1.75
10	62.60	10.07
13	52.45	1.80
14	69.72	9.88

Енергетично найбільш вигідною формою є таутомер тимідинової кислоти у основній таутомерній формі (див. рис. 3.3). Також було детально досліджено всі геометричні характеристики отриманих таутомерів тимідинових кислот. Було показано, що найменш енергетично вигідні з них також втрачають планарну форму, так максимальні значення торсійних кутів складають 10.92 – 24.60 град. У планарних основ зміни торсійних кутів не перевищують декількох градусів.

Таблиця 3.7. Структурно-геометричні характеристики таутомерів тимідинової кислоти, позначення атомів загальноприйняте [1, 23], нумерація атомів та структур відповідно до табл. 3.1

Торсійний кут, град							глікозидний	конформація цукру	псевдообертання цукру	максимальний кут у цукрі
№	C1C2-N3C4	C2N3-C4C5	N3C4-C5C6	C4C5-C6N1	C5C6-N1C2	C6N1-C2N3				
1	0.62	-0.89	0.35	0.38	-0.69	0.20	-159.43	C3'-endo	19.20	39.18
2	3.52	-0.64	-1.72	0.96	1.99	-4.26	-156.85	C3'-endo	19.75	34.87
3_4	0.02	-5.54	5.78	-0.63	-4.73	5.28	-59.84	C2'-exo	357.96	36.46
3	0.53	-0.03	-0.23	0.02	0.41	-0.72	-138.27	C3'-endo	28.26	31.41
4	0.74	1.01	-1.24	-0.24	1.92	-2.29	-36.73	C2'-exo	346.30	36.66
5	-10.05	-8.87	24.60	-21.34	3.19	12.96	-69.87	C2'-exo	344.41	31.12
6	-13.67	4.33	4.76	-2.81	-8.47	15.27	-148.01	C3'-endo	13.95	31.04
7	-2.77	3.65	-0.01	-4.65	5.70	-1.76	-101.96	C3'-endo	6.65	18.42
8	-3.87	-3.58	11.25	-13.02	6.78	2.30	59.52	C4'-exo	53.69	34.73
10	-0.44	0.64	-0.03	-0.68	0.94	-0.41	14.21	C4'-exo	37.29	42.49
13	-3.41	19.22	-21.33	9.05	7.11	-9.98	-50.81	C2'-exo	346.41	37.70
14	-7.56	5.27	3.80	-10.92	9.31	0.09	-101.49	C3'-endo	15.04	20.79

Всі отримані таутомери наведено на малюнку 3.3., також зауважимо, що у всіх випадках конформації цукру були змінені відносно початкових значень і половина таутомерів після оптимізації мали цукри у C3'-endo форми. Така конформація цукру характерна для біологічно важливої A-форми ДНК. При цьому глікозидний зв'язок для таутомерів з C3'-endo цукрами знаходиться в *anti*-конформації, що відповідає біологічно спостережуваному діапазону також для A-форми ДНК. Конформерів з C2'-endo цукрами як в цьому випадку так і для нуклезидів не спостерігалось.

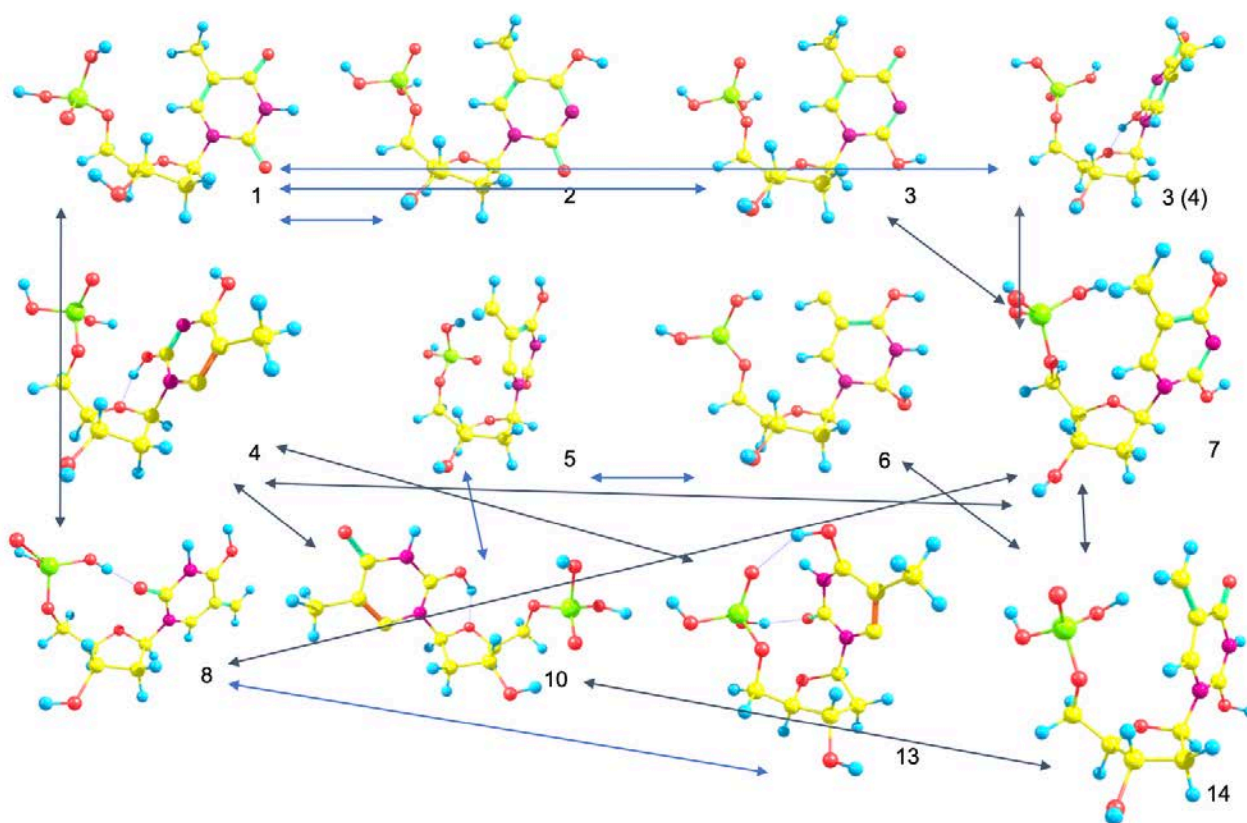


Рис. 3.3. Усі таутомери тимідинової кислоти (тиміновий нуклеотид) порядок відповідно до табл. 3.3., стрілками позначені можливі перехідні шляхи

Аналіз водневих зв'язків на основі теорії атомів в молекулах показав, що згадані таутомери мають значну кількість водневих зв'язків, у порівнянні з попередніми двома випадками. Так кількість зв'язків у нуклеотиді варіюється від 2 до 6 на таутомер. Діапазон енергій від 0.86 до 16.89 ккал/моль. Найбільше значення спостерігається для таутомеру під №4, що тягне за собою незначне порушення в планарності основи та нехарактерні значення конформації цукру та глікозидного зв'язку у порівнянні з біологічно важливими *A* і *B*- формами ДНК.

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

№	Н-зв'язки	$d_{AB}, \text{Å}$	$d_{HB}, \text{Å}$	$\angle AHB/H, ^\circ$	$\rho, \text{a.o.}$	$\Delta\rho, \text{a.o.}$	еліптичність	$E_{HB}, \text{ккал/моль}$
1	C6-H...O4'	2.291	2.729	102.0	0.018	0.076	1.41	4.30

№	Н-зв'язки	$d_{AB}, \text{Å}$	$d_{HB}, \text{Å}$	$\angle AHB/H, ^\circ$	$\rho, \text{a.o.}$	$\Delta\rho, \text{a.o.}$	еліптичність	$E_{HB}, \text{ккал/моль}$
	C6-H...O5'	2.655	3.671	156.4	0.006	0.020	0.08	1.13
	O3'-H...OP1	2.043	2.919	149.1	0.020	0.073	0.02	4.59
	CC5-H...OP2	3.721	4.561	135.2	0.001	0.003	0.16	0.86
2	C6-H...O5'	2.348	3.404	165.3	0.011	0.039	0.04	2.18
	CC5-H...OP1	2.634	3.724	176.3	0.006	0.020	0.02	1.15
3_4	O2-H...O4'	1.868	2.683	139.6	0.030	0.116	0.01	8.28
	C2'-H...H	1.972	2.522	107.4	0.015	0.056	0.53	2.80
3	C1-H...O4'	2.214	2.710	105.2	0.018	0.083	1.01	4.23
	C6'-H...O5	2.441	3.496	165.3	0.010	0.031	0.05	1.80
	C3'-H...H	2.507	3.016	107.1	0.005	0.018	3.05	0.86
	CC5-H...OP1	2.763	3.823	163.7	0.005	0.016	0.02	0.90
4	C2'-H...C6	2.365	2.833	104.1	0.020	0.062	0.63	3.74
	O2-H...O4'	1.655	2.539	147.1	0.052	0.161	0.05	16.89
	OP2-H...O2	2.075	2.899	141.2	0.019	0.068	0.09	4.28
5	C3'-H...C6	2.730	3.213	106.4	0.010	0.033	9.44	1.75
	O4'-H...OP1	2.185	2.875	126.3	0.015	0.059	0.27	3.58
	O3'-H...CC5	1.932	2.948	177.2	0.037	0.045	0.13	7.46
6	C6-H...O5'	2.324	3.335	155.0	0.012	0.042	0.03	2.39
	C6-H...O4'	2.259	2.689	101.3	0.019	0.085	2.05	4.79
	C2-H...O2'	2.634	3.156	108.7	0.009	0.032	1.26	1.85
	CC5-H...H	1.955	2.859	135.7	0.010	0.028	0.01	1.48
7	C6-H...O5'	2.494	3.284	129.4	0.010	0.033	0.21	1.96
	C3'-H...H	2.285	2.764	104.3	0.007	0.025	2.49	1.25
	C3'-H...O5'	2.288	2.819	107.7	0.016	0.069	1.43	3.68
	C1'-H...O2	2.200	2.757	109.3	0.018	0.081	0.93	4.12
	CC5-H...H	1.802	2.341	105.5	0.018	0.063	0.42	3.65
	OP2-H...CC5	1.813	2.822	164.7	0.049	0.040	0.05	11.23
8	C3'-H...O2	2.686	3.227	110.2	0.008	0.027	0.70	1.50
	OP2-H...O2	1.647	2.641	174.9	0.049	0.143	0.05	14.85
10	O2-H...O4'	1.689	2.563	145.4	0.049	0.147	0.04	15.28
	O3'-H...OP1	2.042	2.914	148.5	0.020	0.074	0.02	4.61
13	C2'-H...C6	2.447	2.786	96.4	0.018	0.065	1.89	3.89
	OP2-H...O2	1.897	2.862	165.7	0.026	0.090	0.02	6.20
	O4-H...OP1	1.919	2.803	148.3	0.025	0.094	0.02	6.30
14	C6-H...O5'	2.677	3.456	128.9	0.007	0.023	0.25	1.39
	C3'-H...O5'	2.298	2.826	107.6	0.016	0.068	1.77	3.60
	C3'-H...H	2.241	2.744	105.6	0.008	0.027	1.63	1.35
	C1'-H...O2	2.241	2.797	109.5	0.018	0.078	1.59	4.24
	CC5-H...OP1	2.872	3.707	133.9	0.005	0.017	1.49	0.91
	OP2-H...CC5	2.083	3.048	163.7	0.025	0.050	0.15	4.34

Таким чином ми можемо очікувати, за аналогією з тимідином, на отримання 16 перехідних стани, а саме 1-2, 1-3, 1-3_4, 1-8, 3-7, 3_4-7, 4-7, 4-10, 4-13, 5-6, 5-10, 6-14, 7-8, 7-14, 8-13, 10-14, що було досліджено і описано далі.

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

Останнім кроком було знаходження всіх можливих перехідних станів та опис їхніх енергетичних, геометричних та електронно-топологічних характеристик. Після ідентифікації перехідних станів можна знайти всі енергетичні бар'єри, дослідити їхню поведінку у ряду: тимін -> тимідин -> тимідинова кислота.

Для тиміну було прогнозовано 22 перехідних станів: 1-2, 1-3, 1-8, 1-11, 2-12, 3-7, 4-7, 4-10, 4-12, 4-13, 5-6, 5-9, 5-10, 6-14, 7-8, 7-14, 8-9, 8-13, 9-11, 10-11, 10-14, 11-12. Ідентифікувати і дослідити вдалося всі див. таблицю 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	Відносна енергія, ккал/моль	Дипольний момент, Д
1--2	39.08	5.9667
1--3	43.81	6.19
1--8	75.47	2.52
1--11	40.30	2.71
2--12	44.34	4.41
3--7	66.93	6.59
4--7	116.06	7.13
4--10	98.58	6.45
4--12	96.30	1.68
4--13	93.59	3.33
5--6	181.66	2.32
5--9	151.92	4.12
5--10	131.14	9.70
6--14	167.38	2.86
7--8	103.11	2.60

Тип переходу	Відносна енергія, ккал/моль	Дипольний момент, Д
7--14	98.00	6.64
8--9	102.23	1.80
8--13	116.54	3.17
9--11	68.82	5.09
10--11	100.76	6.00
10--14	127.19	10.30
11--12	43.40	2.69

Для всіх знайдених перехідних станів було досліджено наявні внутрішньомолекулярні водневі зв'язки та їхні геометричні параметри, згадані характеристики наведені в табл. 3.10 та 3.11.

Таблиця 3.10. Геометричні та електронно-енергетичні характеристики внутрішньомолекулярних водневих зв'язків таутомерів тиміну

Тип переходу	H-зв'язки	$d_{AB}, \text{Å}$	$d_{HB}, \text{Å}$	$\angle AHB/H, ^\circ$	$\rho, \text{a.o.}$	$\Delta\rho, \text{a.o.}$	еліптичність	$E_{HB}, \text{ккал/моль}$
1--11	N1-H...O2	1.342	2.113	104.5	0.129	-0.013	0.18	46.21
10--14	C6-H...CC5	1.606	2.263	99.5	0.088	-0.008	0.30	22.60
11--12	N3-H...O4	1.369	2.105	104.2	0.121	0.026	0.20	42.62
2--12	N1-H...O2	1.369	2.107	104.9	0.122	0.029	0.21	43.11
3--7	O4-H...CC5	1.669	2.530	130.6	0.070	0.019	0.06	18.59
4--10	N3-H...O4	1.392	2.098	104.4	0.114	0.060	0.23	40.18
4--13	N3-H...O2	1.377	2.114	104.3	0.119	0.035	0.23	41.57
4--7	C6-H...CC5	1.681	2.279	98.9	0.077	0.022	0.40	19.08
5--10	O4-H...CC5	1.655	2.525	128.5	0.073	0.005	0.06	18.88
7--14	N3-H...O4	1.375	2.095	104.1	0.119	0.042	0.23	42.34
7--8	N3-H...O2	1.401	2.131	105.4	0.112	0.063	0.26	38.89
8--13	C6-H...CC5	1.625	2.263	100.0	0.086	-0.002	0.32	21.78
8--9	N1-H...O2	1.372	2.136	104.9	0.120	0.022	0.23	41.91
	O4-H...CC5	2.263	2.803	113.5	0.019	0.066	0.83	4.01
9--11	O4-H...CC5	1.787	2.579	127.1	0.054	0.045	0.07	13.17

Таблиця 3.11. Структурно-геометричні характеристики таутомерів тиміну, позначення атомів загальноприйняте [1]

Тип переходу	Торсійний кут, град					
	C1C2-N3C4	C2N3-C4C5	N3C4-C5C6	C4C5-C6N1	C5C6-N1C2	C6N1-C2N3
10--11	7.86	4.09	-8.60	2.02	10.53	-15.34

Тип переходу	Торсійний кут, град					
	C1C2-N3C4	C2N3-C4C5	N3C4-C5C6	C4C5-C6N1	C5C6-N1C2	C6N1-C2N3
10--14	-4.48	1.72	10.92	-20.03	17.07	-5.09
11--12	0.01	-0.01	0.01	-0.01	0.01	-0.01
1--11	-0.07	0.08	-0.06	0.03	-0.01	0.03
1--2	0.04	-0.01	0.00	-0.01	0.04	-0.05
1--3	0.01	-0.01	0.01	0.00	0.00	0.00
1--8	2.22	5.02	-11.00	11.10	-5.15	-2.16
2--12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3--7	2.98	3.01	-6.01	3.21	2.02	-5.64
4--10	-0.01	0.02	-0.01	0.01	0.00	0.00
4--12	6.48	2.73	-7.05	2.46	5.95	-10.99
4--13	-0.06	0.03	0.00	-0.01	-0.01	0.04
4--7	-2.48	-4.46	9.96	-8.47	2.16	3.63
5--10	5.93	1.07	-9.68	9.97	-3.02	-5.06
5--6	20.67	-7.03	-11.39	13.59	2.18	-17.88
5--9	-5.06	-3.85	14.17	-15.94	8.55	2.34
6--14	-23.43	7.19	14.22	-17.53	-0.67	19.91
7--14	0.20	-0.48	-0.31	1.37	-1.83	0.96
7--8	-0.01	0.01	-0.01	0.01	-0.02	0.02
8--13	6.95	-2.80	-6.44	10.87	-6.55	-2.10
8--9	2.09	2.10	-4.48	3.05	0.80	-3.57
9--11	3.52	1.67	-6.03	6.14	-1.62	-3.56

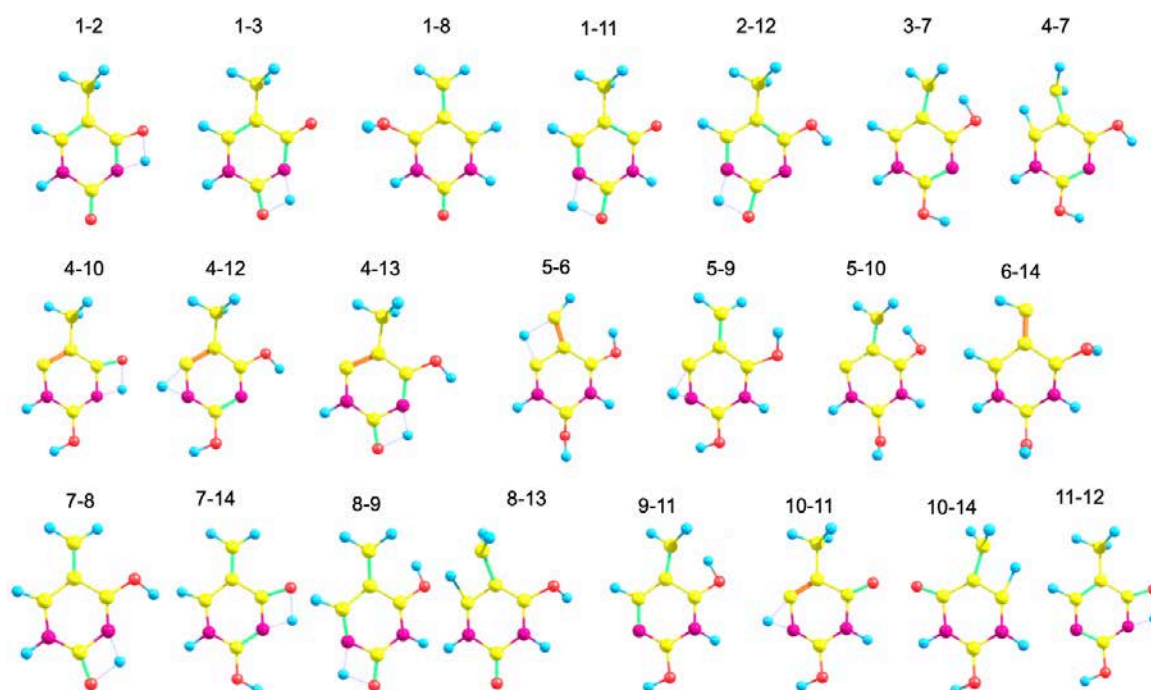


Рис. 3.4. Усі перехідні стани таутомерів порядок відповідно до табл. 3.9.

Для тимідину було прогнозовано 16 перехідних стани: 1-2, 1-3, 1-3_4, 1-8, 3-7, 3_4-7, 4-7, 4-10, 4-13, 5-6, 5-10, 6-14, 7-8, 7-14, 8-13, 10-14. Ідентифікувати і дослідити вдалося не всі див. таблицю 3.12. Лишилось 14 перехідних станів, решта була не ідентифіковано доступними методами пошуку TS, QST2, QST3, що скоріш за все пов'язано з відсутністю переходу через один перехідний стан.

Таблиця 3.12. Енергетичні характеристики та дипольний момент перехідних станів таутомерів тимідину, нумерація типу переходу відповідно до таблиці 3.1

Тип переходу	Відносна енергія, ккал/моль	Дипольний момент, Д
1--2	38.36	7.31
1--3	43.09	8.24
1--3_4	42.51	6.43
1--8	64.74	1.61
3--7	66.78	8.66
4--7	114.01	6.75
4--10	90.59	9.49
4--13	93.22	2.19
5--6	179.39	4.20
5--10	123.03	9.87
7--8	100.61	3.53
7--14	98.41	6.48
8--13	117.07	2.73
10--14	117.41	14.77

Для всіх знайдених перехідних станів було досліджено наявні внутрішньомолекулярні водневі зв'язки та їхні геометричні параметри, згадані характеристики наведені в табл. 3.13 та 3.14.

Таблиця 3.13. Геометричні та електронно-енергетичні характеристики внутрішньомолекулярних водневих зв'язків таутомерів тимідину

Тип переходу	H-зв'язки	$d_{AB}, \text{Å}$	$d_{HB}, \text{Å}$	$\angle AHB/H, ^\circ$	$\rho, \text{a.o.}$	$\Delta\rho, \text{a.o.}$	еліптичність	$E_{HB}, \text{ккал/моль}$
1--2	C6-H...O4'	2.292	2.723	101.5	0.018	0.078	2.62	4.42
	C6-H...O5'	2.328	3.353	157.3	0.012	0.040	0.04	2.22
	N3-H...O4	1.335	2.100	104.5	0.131	-0.018	0.16	47.73
1--3_4	C6-H...O5'	2.942	3.789	135.4	0.004	0.014	0.26	0.73
	C3'-H...H	2.405	2.961	109.8	0.005	0.018	0.83	0.92
1--3	C6-H...O5'	2.314	3.387	170.8	0.012	0.041	0.07	2.25
1--8	C6-H...O5'	2.329	3.395	169.1	0.012	0.040	0.06	2.20
	CC5-H...H	1.789	2.339	106.4	0.018	0.063	0.37	3.64
10--14	O2-H...O4'	2.122	2.805	125.1	0.020	0.069	0.14	4.79
	O2-H...O5'	1.885	2.779	149.8	0.028	0.099	0.03	7.03
	C6-H...CC5	1.624	2.262	99.2	0.085	0.003	0.34	21.64
3--7	C2'-H...O5'	2.656	3.154	107.1	0.008	0.030	0.60	1.62
	C6-H...O5'	2.440	3.477	160.8	0.010	0.031	0.04	1.81
	C1'-H...O2	2.215	2.728	106.3	0.018	0.082	1.12	4.18
	O4-H...CC5	1.685	2.538	130.5	0.068	0.023	0.06	17.77
4--10	O2-H...O4'	1.908	2.686	134.3	0.031	0.104	0.01	8.06
	O2-H...O5'	2.114	2.930	139.5	0.017	0.063	0.14	3.73
	N3-H...O4	1.379	2.097	104.5	0.118	0.047	0.21	41.85
4--13	C3'-H...C6	2.782	3.286	107.9	0.009	0.028	2.37	1.51
	N3-H...O2	1.375	2.110	104.5	0.119	0.037	0.23	42.11
4--7	O2-H...O4'	1.755	2.616	144.8	0.040	0.138	0.03	12.04
	C6-H...CC5	1.685	2.291	99.2	0.076	0.025	0.40	18.80
5--10	C2'-H...C6	2.349	2.826	104.6	0.020	0.064	0.51	3.85
	O2-H...O4'	1.726	2.563	140.5	0.044	0.145	0.04	13.45
	O4-H...CC5	1.746	2.561	127.3	0.060	0.034	0.05	14.59
5--6	C6-H...CC5	1.544	2.237	99.7	0.096	-0.022	0.16	26.42
7--14	C6-H...O5'	2.388	3.461	173.7	0.011	0.035	0.06	1.96
	C1'-H...O2	2.232	2.738	105.9	0.017	0.081	1.36	4.11
	C3'-H...H	2.482	2.976	106.1	0.006	0.020	0.47	0.97
	N3-H...O4	1.378	2.096	104.1	0.118	0.046	0.23	42.02
7--8	N3-H...O2	1.395	2.126	105.5	0.114	0.061	0.25	39.66
	C3'-H...H	2.344	2.914	110.5	0.006	0.020	0.52	1.04
	C6-H...O5'	2.829	3.716	139.7	0.005	0.019	0.67	0.96
8--13	C6-H...CC5	1.636	2.285	100.6	0.084	0.004	0.32	21.32

Таблиця 3.14. Структурно-геометричні характеристики таутомерів тимідину, позначення атомів загальноприйняте [1]

№	Торсійний кут, град						глікозидний	конформація цукру	псевдо обертання цукру	максимальний кут у цукрі
	C1C2-N3C4	C2N3-C4C5	N3C4-C5C6	C4C5-C6N1	C5C6-N1C2	C6N1-C2N3				
1--2	0.98	-0.55	-0.17	0.34	0.15	-0.79	-160.04	C3'-endo	15.54	33.91
1--3_4	-0.62	-0.09	0.22	0.31	-0.96	1.11	-117.63	C4'-exo	37.43	31.90
1--3	0.56	-0.65	0.33	0.10	-0.24	-0.08	-143.52	C3'-endo	18.73	31.61
1--8	2.58	-0.51	-1.85	2.12	-0.03	-2.27	-149.41	C3'-endo	19.55	32.68
3--7	3.02	3.44	-6.57	3.55	2.02	-5.82	-130.63	C2'-endo	162.34	33.22
4--10	-1.00	0.03	0.86	-0.70	-0.30	1.16	43.39	C1'-exo	131.92	37.05
4--13	0.29	0.19	-0.42	0.18	0.30	-0.55	-81.09	C3'-endo	8.13	33.41
4--7	-3.98	-4.61	12.39	-11.76	4.09	4.22	-49.71	C2'-exo	340.27	36.86
5--10	6.59	0.10	-8.18	8.83	-2.26	-5.56	-38.24	C2'-exo	346.75	36.85
5--6	21.44	-7.06	-12.14	15.35	0.41	-17.41	-79.30	C2'-exo	359.29	33.52
7--14	-1.45	1.47	0.53	-2.53	2.76	-0.63	-139.90	C3'-endo	23.92	30.76
7--8	0.55	-0.62	0.37	-0.09	0.05	-0.25	-119.44	C3'-endo	33.31	30.90
8--13	6.40	-0.71	-7.57	10.13	-4.18	-3.83	-84.43	C3'-endo	5.55	32.38
10--14	-6.02	1.97	11.56	-20.57	16.06	-3.06	45.40	C1'-exo	142.33	35.18

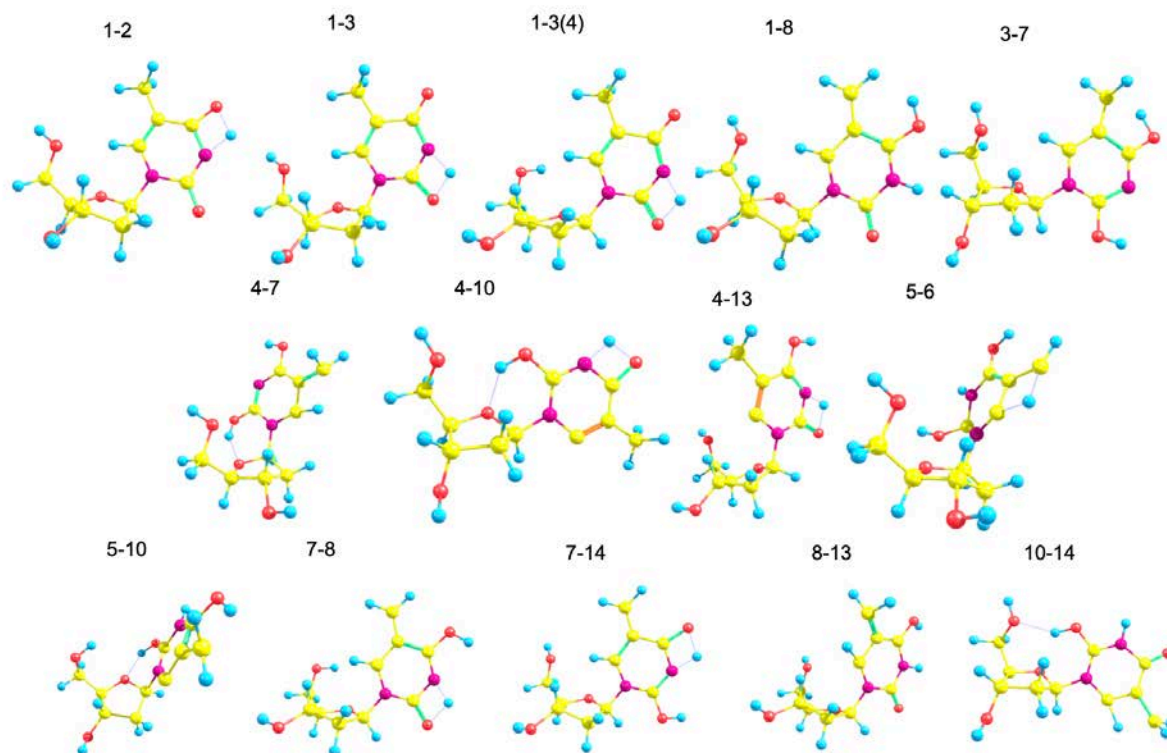


Рис. 3.5. Усі перехідні стани таутомерів тимідину порядок відповідно до табл. 3.9.

Для тимідинової кислоти було прогнозовано також 16 перехідних станів: 1-2, 1-3, 1-3_4, 1-8, 3-7, 3_4-7, 4-7, 4-10, 4-13, 5-6, 5-10, 6-14, 7-8, 7-14, 8-13, 10-14. Ідентифікувати і дослідити вдалося, також, не всі, див. таблицю 3.15. Лишилось 13 перехідних станів, решта була не ідентифіковано доступними методами пошуку TS, QST2, QST3, що пов'язано з відсутністю переходу через один перехідний стан.

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

Тип переходу	Відносна енергія, ккал/моль	Дипольний момент, Д
1--2	38.56	7.57
1--3	42.70	7.90
1--3_4	44.00	7.59
1--8	66.69	3.47
3--7	67.93	7.49
3_4--7	75.01	9.21
4--7	109.21	6.62
4--10	92.03	7.02
4--13	88.96	1.47
7--8	99.84	1.49
7--14	97.48	8.41
8--13	117.34	2.93
10--14	120.77	8.65

Для всіх знайдених перехідних станів було досліджено наявні внутрішньомолекулярні водневі зв'язки та їхні геометричні параметри, згадані характеристики наведені в табл. 3.16 та 3.17.

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

Тип переходу	H-зв'язки	$d_{AB}, \text{Å}$	$d_{HB}, \text{Å}$	$\angle ANB/H, ^\circ$	$\rho, \text{a.o.}$	$\Delta\rho, \text{a.o.}$	еліптичність	$E_{HB}, \text{ккал/моль}$
1--2	C6-H...O4'	2.259	2.708	102.6	0.019	0.079	1.04	4.51
	C6-H...O5'	2.693	3.688	152.7	0.006	0.019	0.14	1.05
	N3-H...O4	1.335	2.100	104.4	0.131	-0.019	0.16	47.72
	O3'-H...OP1	2.050	2.925	149.1	0.020	0.072	0.02	4.50
	CC5-H...OP2	3.860	4.662	132.0	0.001	0.002	0.30	0.05
1--3_4	C2'-H...O5'	2.713	3.195	106.3	0.007	0.029	0.98	1.53
	C6-H...O5'	2.544	3.566	157.3	0.008	0.025	0.04	1.43
	CC5-H...OP2	3.346	4.362	155.5	0.001	0.006	0.18	0.21
1--3	C2'-H...OP1	2.768	3.588	131.8	0.006	0.019	0.22	1.09
	C6-H...OP1	2.173	3.221	162.2	0.016	0.057	0.03	3.22
	OP2-H...O4'	2.017	2.821	138.5	0.023	0.081	0.10	5.45
1--8	C3'-H...O2	2.761	3.268	108.2	0.007	0.026	4.03	1.35
	O4-H...CC5	1.930	2.639	123.4	0.039	0.066	0.13	8.80
	OP2-H...O2	1.727	2.708	173.2	0.038	0.130	0.05	10.95
10--14	C3'-H...C6	2.688	3.238	110.7	0.009	0.030	1.42	1.57
	C6-H...CC5	1.578	2.270	100.6	0.092	-0.020	0.27	24.49
	C3'-H...OP1	2.473	3.289	130.7	0.011	0.034	0.05	2.09
	CC5-H...H	1.828	2.385	106.7	0.017	0.047	0.41	2.64
3--7	C6-H...O5'	2.272	3.262	152.4	0.015	0.048	0.05	2.94
	C2'-H...O5'	2.749	3.189	103.7	0.007	0.029	1.81	1.57
	C1'-H...O2	2.231	2.752	106.9	0.017	0.079	1.54	4.00
	C2'-H...H	2.046	2.670	113.1	0.013	0.050	1.02	2.42
	O4-H...CC5	1.675	2.551	131.9	0.071	0.014	0.07	18.41
	OP2-H...CC5	2.205	3.186	171.0	0.020	0.043	0.13	3.04
3_4--7	O2-H...O4'	1.832	2.640	138.4	0.033	0.125	0.02	9.39
	C2'-H...H	1.898	2.517	112.1	0.016	0.059	0.43	2.99
	O4-H...CC5	1.658	2.529	131.1	0.072	0.014	0.06	19.17
4--10	O2-H...O5'	2.312	2.899	117.0	0.013	0.049	0.45	2.98
	O2-H...O4'	1.706	2.582	145.3	0.048	0.141	0.05	14.51
	N3-H...O4	1.388	2.097	104.3	0.115	0.056	0.23	40.69
	C3'-H...OP1	2.536	3.073	109.1	0.011	0.039	0.47	2.32
	O3'-H...OP1	2.149	2.974	142.1	0.016	0.058	0.01	3.59
	OP2-H...O2	2.044	2.966	157.4	0.018	0.069	0.07	4.03
4--13	C2'-H...C6	2.411	2.830	101.1	0.018	0.061	0.78	3.59
	N3-H...O2	1.353	2.107	104.7	0.125	0.011	0.19	44.70
	OP2-H...O2	1.920	2.859	159.3	0.025	0.090	0.05	6.12
4--7	C3'-H...C6	2.671	3.175	107.6	0.011	0.032	0.29	1.70

Тип переходу	H-зв'язки	$d_{AB}, \text{Å}$	$d_{HB}, \text{Å}$	$\angle AHB/H, ^\circ$	$\rho, \text{a.o.}$	$\Delta\rho, \text{a.o.}$	еліптичність	$E_{HB}, \text{ккал/моль}$
	C5'-H...C6	2.884	3.492	115.3	0.007	0.022	0.42	1.13
	C1'-H...O2	2.259	2.773	106.6	0.016	0.075	1.82	3.76
	OP2-H...CC5	2.005	2.987	164.7	0.035	0.049	0.39	6.36
7--14	C2'-H...O5'	2.614	3.089	105.6	0.009	0.035	0.57	1.94
	C6-H...O5'	2.657	3.323	119.7	0.008	0.027	0.22	1.58
	C2'-H...H	1.851	2.594	121.8	0.016	0.058	0.33	2.90
	N3-H...O4	1.381	2.096	104.0	0.117	0.048	0.24	41.56
	CC5-H...OP1	2.732	3.562	133.1	0.007	0.021	0.54	1.22
	OP2-H...CC5	1.914	2.908	165.7	0.037	0.049	0.10	7.81
7--8	C2'-H...O2	2.620	3.311	120.5	0.008	0.028	0.76	1.58
	N3-H...O2	1.373	2.121	105.9	0.119	0.042	0.20	41.99
	OP2-H...O2	1.694	2.681	174.1	0.043	0.138	0.04	12.73
8--13	C6-H...CC5	1.616	2.257	99.9	0.087	-0.005	0.31	22.29
	C2'-H...O2	2.469	3.126	117.6	0.011	0.038	0.36	2.23
	OP2-H...O2	1.735	2.710	171.5	0.036	0.134	0.05	10.43

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

№	Торсійний кут, град						глікозидний	конформація цукру	псевдо обертання цукру	максимальний кут у цукрі
	C1C2-N3C4	C2N3-C4C5	N3C4-C5C6	C4C5-C6N1	C5C6-N1C2	C6N1-C2N3				
10--14	-6.36	6.60	6.84	-20.00	20.25	-7.28	-60.29	C2'-exo	345.16	36.50
1--2	0.09	-0.46	0.17	0.48	-0.89	0.56	-162.11	C3'-endo	19.14	39.23
1--3_4	-0.64	-0.19	0.37	0.23	-1.02	1.23	-123.92	C2'-endo	158.38	33.25
1--3	-0.67	-0.47	0.78	-0.02	-1.06	1.43	-111.20	C1'-exo	118.00	41.66
1--8	-1.29	-4.45	6.22	-2.79	-2.81	4.84	60.21	C4'-exo	56.44	34.96
3_4--7	2.47	1.17	-4.03	3.44	-0.38	-2.93	-55.41	C3'-endo	0.10	37.18
3--7	-4.98	-0.44	5.20	-4.97	0.40	5.14	-102.65	C2'-endo	176.38	28.57
4--10	0.00	0.03	0.24	-0.50	0.56	-0.31	25.78	C3'-endo	31.56	43.41
4--13	-4.62	4.20	-1.77	-0.29	-0.03	2.47	-53.77	C2'-exo	357.66	37.09
4--7	0.16	0.05	-0.38	0.50	-0.31	-0.03	-128.23	C2'-exo	350.14	32.49
7--14	-6.22	5.71	2.35	-10.03	10.22	-1.50	-82.48	C3'-exo	184.11	29.89
7--8	-0.77	1.26	-0.32	-1.08	1.61	-0.67	56.51	C1'-exo	137.16	40.19
8--13	-8.66	2.67	8.04	-12.52	6.21	3.99	57.37	C2'-endo	145.27	38.83

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

попередніх дослідженнях таутомерів і перехідних станів було виокремлено 10 пар (див. додаток) які мали стійкі продукти реакцій та ідентифіковані для них перехідні стани. Решта пар була не повними, тобто не мали ідентифікованих перехідних станів або перехідний стан не є єдиним і реакція може пройти лише в декілька стадій.

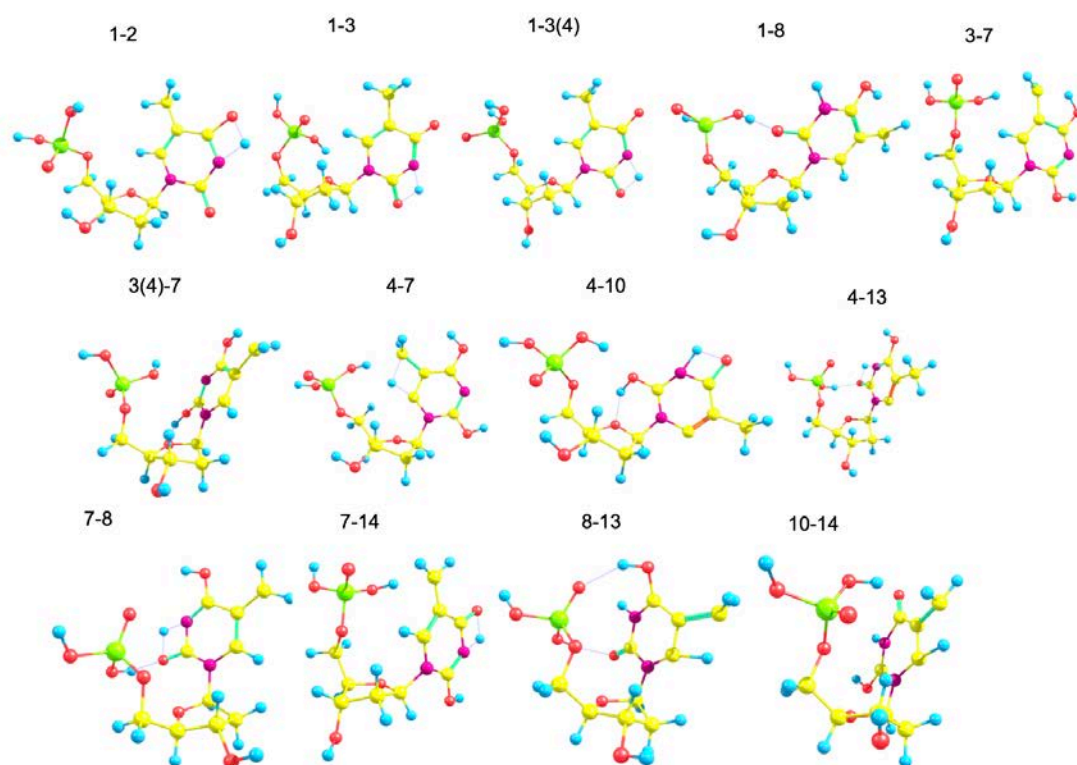


Рис. 3.6. Усі перехідні стани таутомерів тимідинової кислоти порядок відповідно до табл. 3.9.

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

Власне бар'єри таутомеризації можна оцінити порівнявши відносні енергії стійких 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. Не важко бачити, що у ряду: тимін -> тимідин -> тимідинова кислота бар'єри таутомеризації зменшуються

або залишаються майже не змінними (відносна зміна від -56.80 до 1.71%), 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 (відносна зміна від 5.84 до 56.33%) або при значних конформаційних перебудовах - зміна конформації дидезоксирибози та глікозидного кута одночасно (відносна зміна від 4.90 до 45.54%).

Водневі зв'язки які визначають значне зростання бар'єрів є: C2'-H...C6 у випадку таутомеру 4 та його перетворення в 7, O5'-H...H-CC5 для таутомеру 7 при перетворенні з 3, O2-H...O4' у випадку таутомеру 4 та його перетворення в 13, OP1-H...O2 у випадку таутомеру 13 та його перетворення в 4, O5'-H...C6 у випадку таутомеру 8 та його перетворення в 13, C2'-H...C6 у випадку таутомеру 13 та його перетворення в 8, C6-H...O4' та C6-H...O5' у випадку таутомеру 10 та його перетворення в 14. Всі перетворення та опис до них наведено в додатках.

Значні конформаційні перебудови про які говорилось вище, це зміна конформації дидезоксирибози у широких межах від C2'-exo до C1'-exo, а потім до C4'-exo та глікозидного кута одночасно з ними: від -48.19 до 43.39, а потім до 23.67 градусів у випадку таутомеру 4 та його перетворення в 10. А також, зміни з C4'-exo до C2'-exo, а потім C3'-endo та глікозидного кута одночасно з ними: від 14.21 до 60.29, а потім до -101.49 градусів у випадку таутомеру 10 та його перетворення в 14.

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

Перехід	Зміна прямого бар'єру, %	Зміна зворотного бар'єру, %
1--2	-2.8	1.65
1--3	-1.49	-5.59
7--8	-5.29	-2.7
4--7	40.65	-5.81

Перехід	Зміна прямого бар'єру, %	Зміна зворотного бар'єру, %
3--7	-3.54	-13.96
4--10	45.54	0.23
4--13	56.33	-3.77
7--14	1.71	0.63
8--13	7.12	-1.62
10--14	-4.29	-19.43



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

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

Перехід	Зміна прямого бар'єру, %	Зміна зворотного бар'єру, %
1-2	1.07	-12.45
1-3	-3.82	-24.03
7-8	-5.08	-2.53
4-7	-44.18	-10.21
3-7	-9.73	12.23
4-10	-51.15	-7.87
4-13	-56.8	17.71
7-14	-10.63	-17.59
8-13	1.46	19.23
10-14	4.9	5.84

Всі отриманні результати наведено на рис. 3.8. з відповідними позначеннями причин зміни бар'єрів у сторону зростання. Хоча, загалом можна говорити про те, що при переході від основи до нуклеозиду, а від нуклеозиду до нуклеотиду більшість бар'єрів таутомеризації зменшуються, що, в свою чергу, може пришвидшити частоту таких процесів і буде впливати на загальну генетичну мінливість організмів.

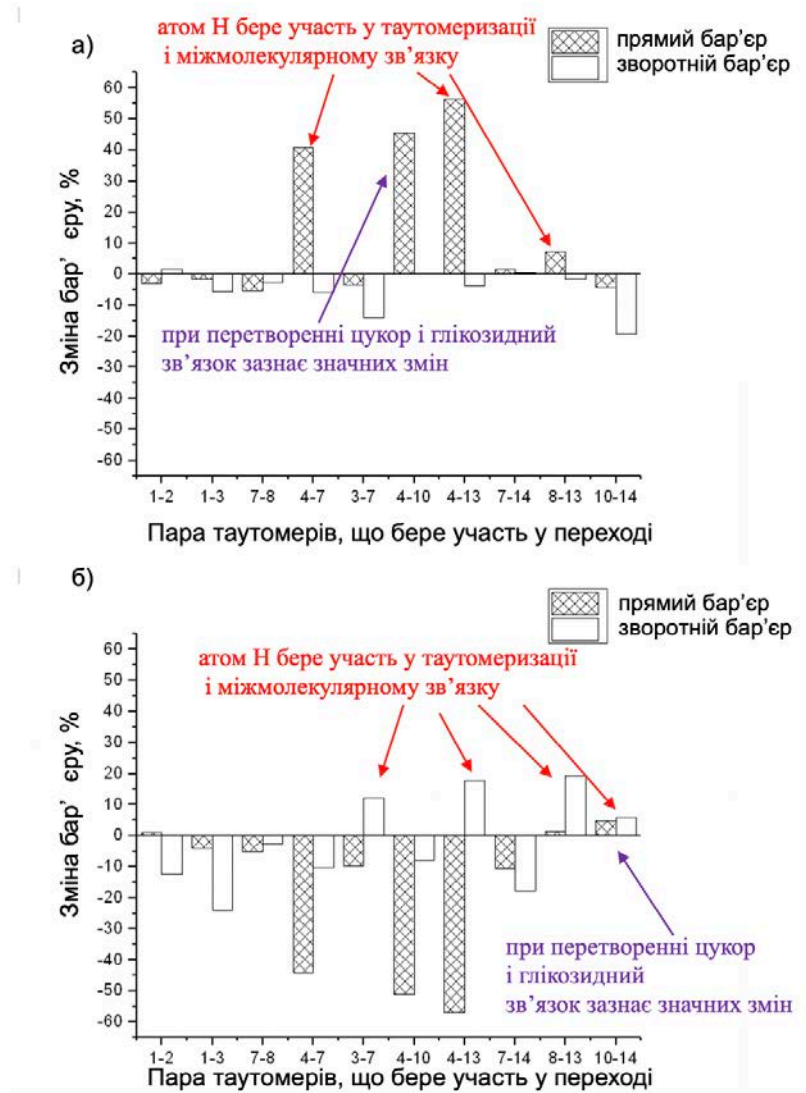


Рис. 3.8. Зміни бар'єрів таутомеризації для: а) переходу таутомерів основа-основа та таутомерів нуклеозид-нуклеозид, б) переходу таутомерів нуклеозид-нуклеозид та таутомерів нуклеотид-нуклеотид

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: тиміну, тимідину, тимідинової кислоти, описано їхні геометричні та електронно-топологічні характеристики з внутрішньомолекулярними водневими зв'язками.
3. Показано, що у ряду: тимін \rightarrow тимідин \rightarrow тимідинова кислота бар'єри таутомеризації зменшуються або залишаються майже не змінними (відносна зміна від -56.80 до 1.71%).
4. Зростання бар'єрів таутомеризації спостерігалось лише у випадках коли атом водню, що бере участь у переході, також є учасником внутрішньомолекулярного водневого зв'язку (відносна зміна від 5.84 до 56.33%) або при значних конформаційних перебудовах - зміна конформації дидезоксирибози та глікозидного кута одночасно (відносна зміна від 4.90 до 45.54%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. / Зенгер В. - Москва: Мир, 1987. - 584с.
2. Helene C. Interactions between functional groups in protein-nucleic acid associations. / C. Helene, G. Lancelot. // Progress in Biophysics and Molecular Biology. - 1982. -V. 39, № 1. - P. 1-68.
3. Брусков В.И. Об узнавании оснований нуклеиновых кислот аминокислотами и пептидами с помощью водородных связей. / В.И. Брусков. // Молекулярная биология - 1975. - Т. 9, № 2. - С. 304–309.
4. A role for CH...O interactions in protein-DNA recognition. / Y. Mandel-Gutfreund, H. Margalit, R.L. Jerrigan, V.B. Zhurkin. // Journal of Molecular Biology. - 1998. -V. 277, № 5. - P. 1129–1140.
5. Steitz T.A. Structural studies of protein-nucleic acid interaction: the sources of sequencespecific binding. / T.A. Steitz. // Quarterly Reviews of Biophysics. - 1990. -V. 23, № 3. - P. 205-280.
6. Leslie A.G.W. Polymorphism of DNA double helices. / A.G.W. Leslie, S. Arnott, R. Chandrasekaran. // Journal of Molecular Biology. - 1980. -V. 143, № 1. - P. 49-72.
7. Hartmann B. DNA structural forms. / B. Hartmann, R. Lavery. // Quarterly Reviews of Biophysics. - 1996. -V. 29, № 4. - P. 309-368.
8. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. / K. Luger, A. W. Mader, R. K. Richmond [et al.]. // Nature. - 1997. -V. 389, № 6648. - P. 251-260.
9. Santini G.P. DNA tri- and tetra-loops and RNA tetra-loops hairpins fold as elastic biopolymer chains in agreement with PDB coordinates. / G.P. Santini, C. Pakleza, J.A. Cognet. // Nucleic Acids Research. - 2003. -V. 31, № 3. - P. 1086-1096.

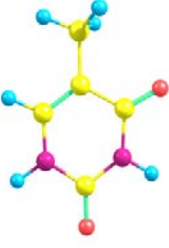
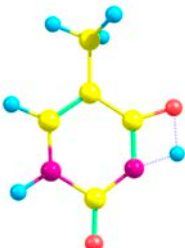

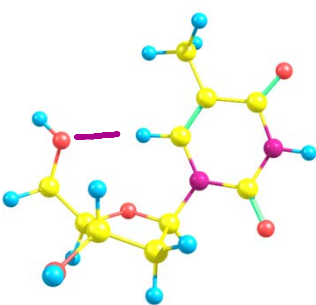
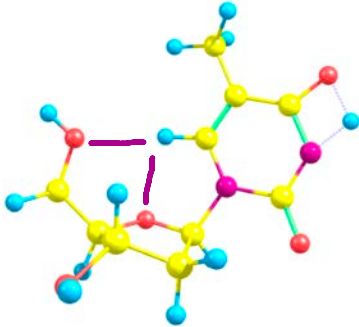
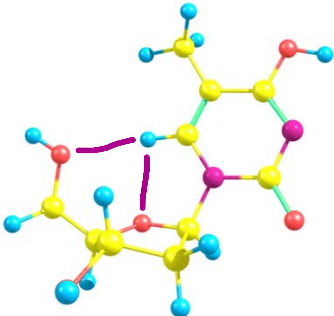
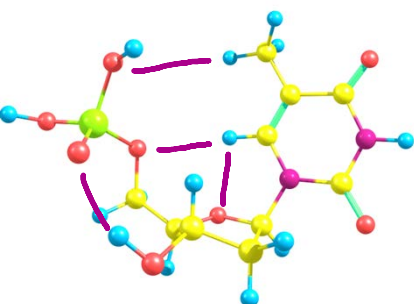
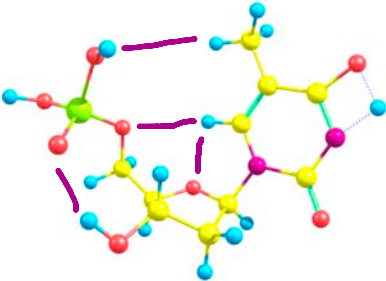
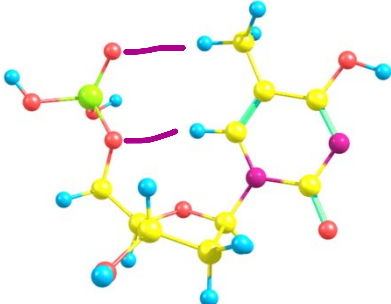
10. Watson J. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid / J.D. Watson & F.H.C. Crick // *Nature* – 1953. – V. 171. – P. 737–738.
11. Protein-DNA interactions: A structural analysis. / S. Jones, P. van Heyningen, H.M. Berman, J.M. Thornton. // *Journal of Molecular Biology*. - 1999. -V. 287. - P. 877-896.
12. Crystal structure of a double-stranded DNA containing a cisplatin interstrand cross-link at 1.63 Å resolution: hydration at the platinated site. / F. Coste, J.-M. Malinge, L. Serre [et al.]. // *Nucleic Acids Research*. - 1999. -V. 27, № 8. - P. 1837-1846.
13. D. E. Hathway and G. F. Kolar, Mechanisms of reaction between ultimate chemical carcinogens and nucleic acid, *Chem. Soc. Rev.*, 1980,9, 241-264.
14. 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.
15. О.О. Броварець Автореферат дисертації на присудження наукового ступеню доктора наук, «Мікроструктурні механізми виникнення спонтанних точкових мутацій», Київ, 2015 р.
16. Youcef Oumhani, THESE Présentée par Doctorat En Sciences, Université Mohamed Khider Biskra Soutenu Le: 18/06/2016.
17. Schneider B. Basics of Nucleic Acid Structure // *Computational studies of RNA and DNA* / Ed. by Šponer J., Lankaš F., Leszczynski J. / B. Schneider, H.M. Berman - Springer, 2006. - 638p.
18. Ivanov V.I. The A-form of DNA: in search of the biological role. / V.I. Ivanov, L.E. Minchenkova. // *Journal of Molecular Biology*. - 1995. -V. 28. - P. 780-788.
19. Dickerson R.E. The anatomy of A-, B-, and Z-DNA. / R.E. Dickerson, H.R. Drew, B.N. Conner [et al.]. // *Science*. - 1982. -V. 216, № 4545. - P. 475-485.

20. Kool E.T. Active site tightness and substrate fit in DNA replication. / E.T. Kool. // Annual Review of Biochemistry. - 2002. - V. 71, № . - P. 191-219.
21. Thibaudeau C. Stereoelectronic Effects in Nucleosides and Nucleotides and their Structural Implications / C. Thibaudeau, P. Acharya, J. Chattopadhyaya - Uppsala University Press, 2005. - 166p.
22. 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.
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.
23. Schrödinger E. What is life? The physical aspect of the living cell / E. Schrödinger. – Cambridge: The University Press, 1944. – 194 p.
24. Becke A. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / Axel D. Becke // J. Chem. Phys. – 1993. – V. 98, №7. – P. 5648–5653.
25. Bader R. The characterization of atomic interactions / R.F.W. Bader and H. Essen // J. Chem. Phys. – 1984. – V. 80, № 5. – P. 1943–1960.
26. Espinosa E. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities / E. Espinosa, E. Molinsa and C. Lecomte // Chemical Physics Letters. – 1998. – V. 285, № 3-4. – P. 170-173.
27. Gaussian 03, Revision C.02 / M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel [et al.]. – Wallingford:Gaussian, Inc., 2004.
28. Keith T.A. AIMAll (Version 10.05.04). – 2010. – Resource access mode : <http://aim.tkgristmill.com>.
29. Neidle S. Principles of nucleic acid structure / Stephen Neidle. – London: Elsevier Inc., 2008. – 302p.
30. Surjit B. Molecular Dynamics Simulations of the 136 Unique Tetranucleotide Sequences of DNA Oligonucleotides. II: Sequence Context Effects on the Dynamical Structures of the 10 Unique Dinucleotide Steps / Surjit B. Dixit,

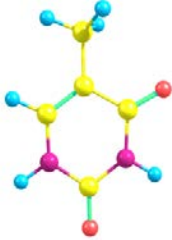
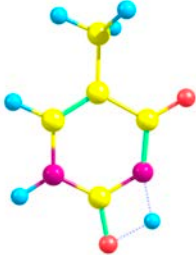
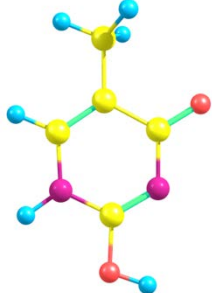
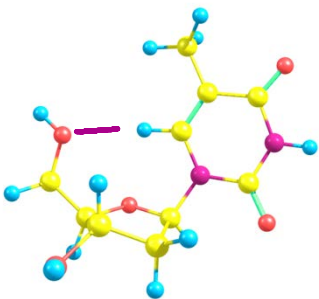

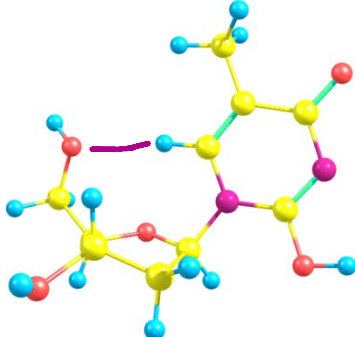
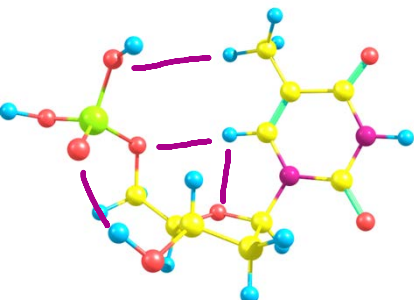
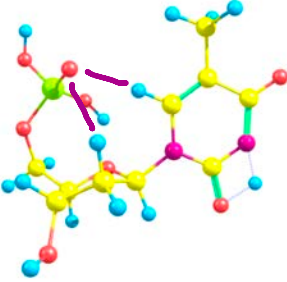
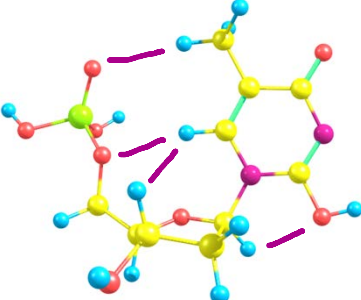
David L. Beveridge, David A. Case [et al.]. // *Biophysical Journal*. – 2005. – V. 89, № 6. – P. 3721–3740.

Додатки

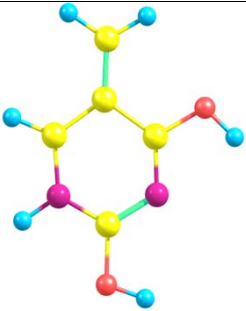
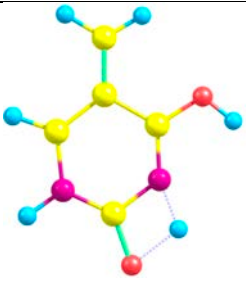

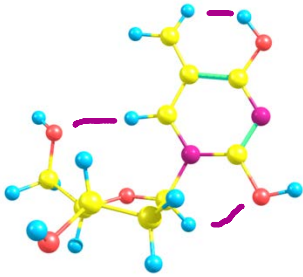
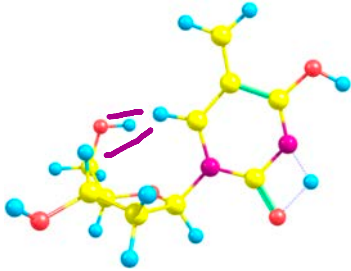
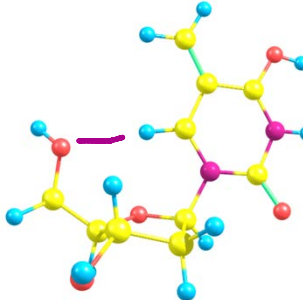

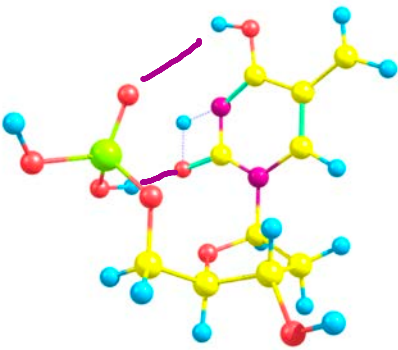
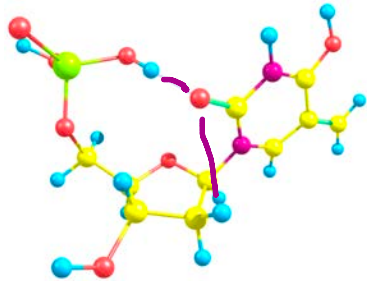
Таблиця 1. Перехідні стани між всіма таутомерами 1-2 (див. Розділ 3). Модуль максимального кута виходу з планарності - \diamond , град. Глікозидний кут – Gly, град. У дужках вказано відсоток збільшення (червоний), зменшення (зелений) бар'єру. У дужках для водневих зв'язків вказано сумарну енергію (ккал/моль), зв'язки зображені фіолетовим кольором.

		
$\Delta G_{\text{прямий}} = 45.81$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.05$	0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.05$	$\Delta G_{\text{зворотній}} = 33.98$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.02$
		
$\Delta G_{\text{прямий}} = 44.54$ (-2.8%) ккал/моль 1 Н-зв'язок (2.25) Gly = -154.18, C3'-endo, $\diamond - 1.61$	2 Н-зв'язків (6.66) Gly = -160.04, C3'-endo, $\diamond - 0.98$	$\Delta G_{\text{зворотній}} = 34.55$ ккал/моль (1.65%) 2 Н-зв'язків (6.56) Gly = -161.69, C3'-endo, $\diamond - 1.77$
		
$\Delta G_{\text{прямий}} = 45.02$ (1.07%) 4 (10.10) Gly = -159.43, C3'-endo, $\diamond - 0.89$	4 Н-зв'язків (10.12) Gly = -162.11, C3'-endo, $\diamond - 0.89$	$\Delta G_{\text{зворотній}} = 30.25$ (-12.45%) ккал/моль 2 Н-зв'язків (3.33) Gly = -156.85, C3'-endo, $\diamond - 4.26$

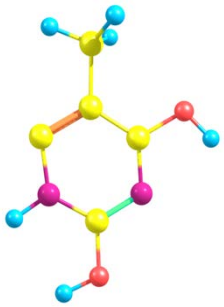
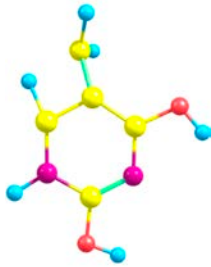
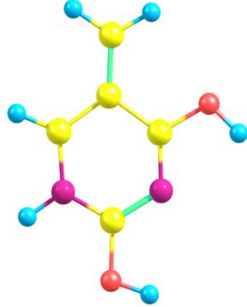
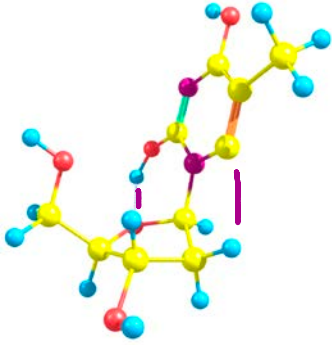
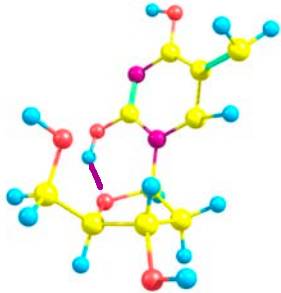
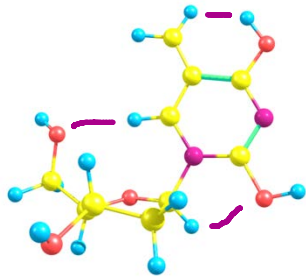

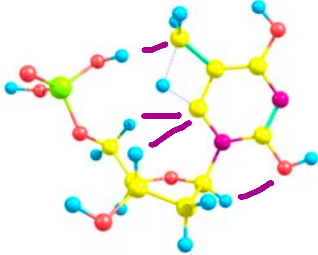

Таблиця 2. Перехідні стани між всіма таутомерами 1-3 (див. Розділ 3, позначення див. Табл. 1 додатків)

		
$\Delta G_{\text{прямий}} = 50.49$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.05$	0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.01$	$\Delta G_{\text{зворотній}} = 32.92$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.03$
		
$\Delta G_{\text{прямий}} = 49.74$ (-1.49%) ккал/моль 1 Н-зв'язок (2.25) Gly = -154.18, C3'-endo, $\diamond - 1.61$	1 Н-зв'язок (2.25) Gly = -143.52, C3'-endo, $\diamond - 0.65$	$\Delta G_{\text{зворотній}} = 31.08$ (-5.59%) ккал/моль 1 Н-зв'язок (2.22) Gly = -149.49, C3'-endo, $\diamond - 1.01$
		
$\Delta G_{\text{прямий}} = 47.84$ (-3.82%) ккал/моль 4 Н-зв'язків (10.10) Gly = -159.43, C3'-endo, $\diamond - 0.89$	3 Н-зв'язків (9.75) Gly = -111.20, C1'-exo, $\diamond - 1.43$	$\Delta G_{\text{зворотній}} = 23.61$ (-24.03%) ккал/моль 4 Н-зв'язків (7.79) Gly = -138.27, C3'-endo, $\diamond - 0.72$

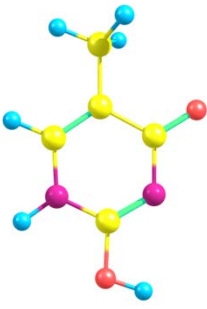
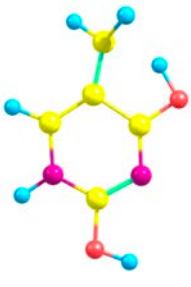
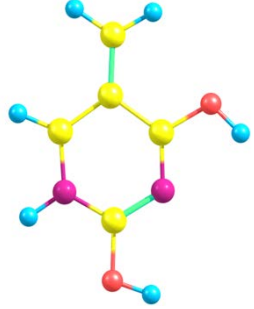
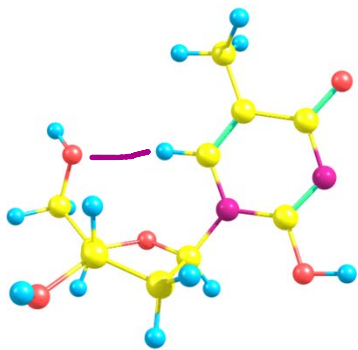
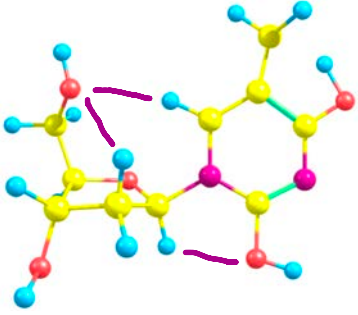
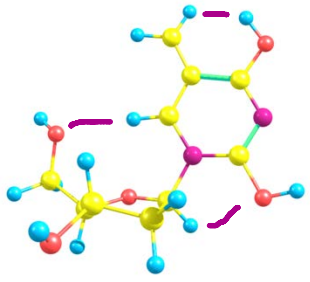
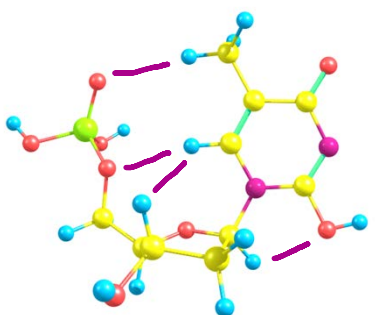
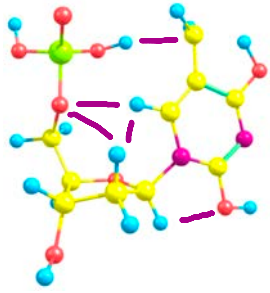
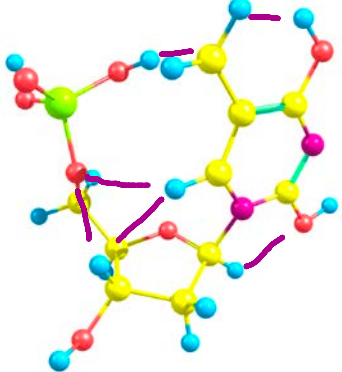
Таблиця 3. Перехідні стани між всіма таутомерами 7-8 (див. Розділ 3, позначення див. Табл. 1 додатків)

		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 47.84$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.03$</p>	<p>0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.02$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 33.36$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.05$</p>
		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 45.31$ (-5.29%) ккал/моль 3 Н-зв'язків (10.05) Gly = -148.48, C3'-endo, $\diamond - 4.06$</p>	<p>2 Н-зв'язків (2.00) Gly = -119.44, C3'-endo, $\diamond - 0.62$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 32.46$ (-2.70%) ккал/моль 1 Н-зв'язок (2.19) Gly = -146.82, C3'-endo, $\diamond - 9.70$</p>
		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 43.01$ (-5.08%) ккал/моль 6 Н-зв'язків (25.91) Gly = -101.96, C3'-endo, $\diamond - 5.70$</p>	<p>2 Н-зв'язків (14.32) Gly = 56.51, C1'-exo, $\diamond - 1.61$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 31.64$ (-2.53%) ккал/моль 2 Н-зв'язків (16.35) Gly = 59.52, C4'-exo, $\diamond - 13.02$</p>

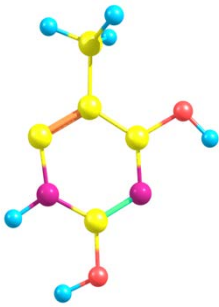
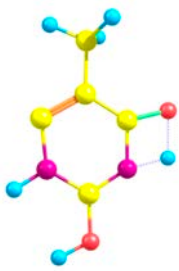
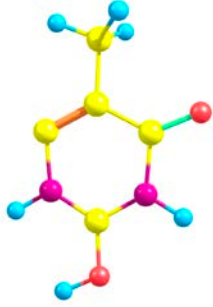
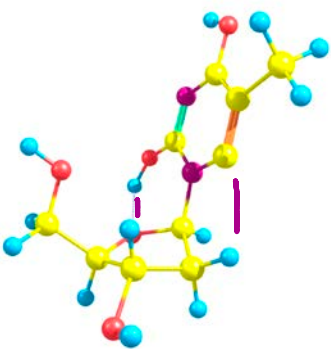
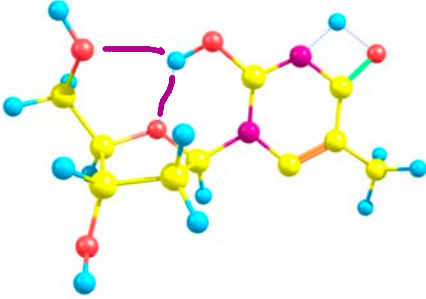
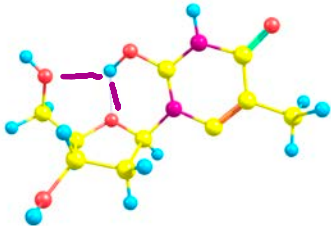

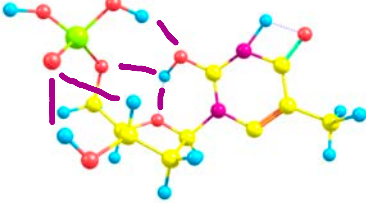
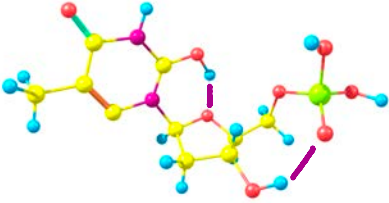
Таблиця 4. Перехідні стани між всіма таутомерами 4-7 (див. Розділ 3, позначення див. Табл. 1 додатків)

		
$\Delta G_{\text{прямий}} = 61.96$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.03$	0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 9.96$	$\Delta G_{\text{зворотній}} = 61.64$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.03$
		
$\Delta G_{\text{прямий}} = 104.39$ ккал/моль (40.65%) бере участь Н-зв'язок 2 Н-зв'язків (17.33 ккал/моль) Gly = -48.19, C2'-exo, $\diamond - 3.69$	1 Н-зв'язок (12.04) Gly = -49.71, C2'-exo, $\diamond - 12.39$	$\Delta G_{\text{зворотній}} = 58.06$ (-5.81%) ккал/моль 3 Н-зв'язків (10.05) Gly = -148.48, C3'-endo, $\diamond - 4.06$
		
$\Delta G_{\text{прямий}} = 58.27$ (-44.18%) ккал/моль 3 Н-зв'язків (24.91) Gly = -36.73, C2'-exo, $\diamond - 2.29$	4 Н-зв'язків (12.96) Gly = -128.23, C2'-exo, $\diamond - 0.50$	$\Delta G_{\text{зворотній}} = 52.13$ (-10.21%) ккал/моль 6 Н-зв'язків (25.91) Gly = -101.96, C3'-endo, $\diamond - 5.70$

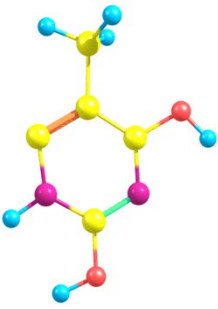
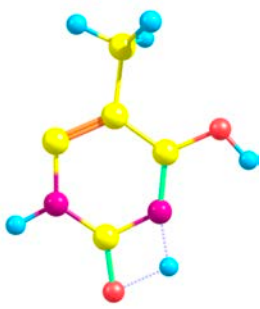
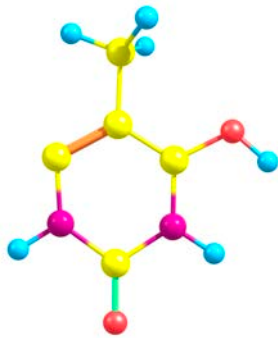
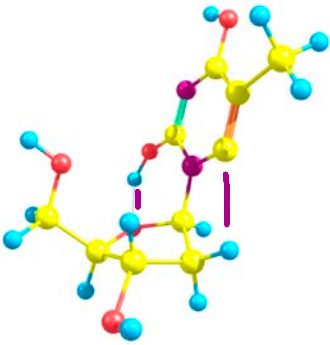
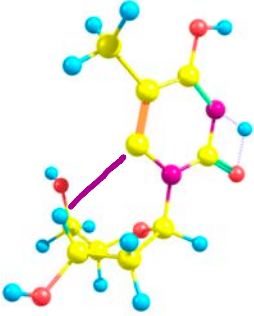


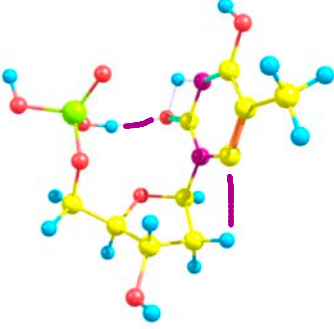
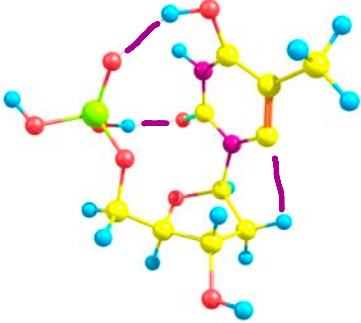
Таблиця 5. Перехідні стани між всіма таутомерами 3-7 (див. Розділ 3, позначення див. Табл. 1 додатків)

		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 53.92$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.03$</p>	<p>0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 6.01$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 6.59$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.03$</p>
		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 52.01$ (-3.54%) ккал/моль 1 Н-зв'язок (2.22) Gly = -149.49, C3'-endo, $\diamond - 1.01$</p>	<p>3 Н-зв'язків (7.61) Gly = -130.63, C2'-endo, $\diamond - 6.57$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 5.67$ (-13.96%) ккал/моль 3 Н-зв'язків (10.05) Gly = -148.48, C3'-endo, $\diamond - 4.06$</p>
		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 46.95$ (-9.73%) ккал/моль 4 Н-зв'язків (7.79) Gly = -138.27, C3'-endo, $\diamond - 0.72$</p>	<p>3 Н-зв'язків (13.96) Gly = -102.65, C2'-endo, $\diamond - 5.20$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 6.46$ ккал/моль (12.23%) бере участь Н-зв'язок 6 Н-зв'язків (25.91) Gly = -101.96, C3'-endo, $\diamond - 5.70$</p>

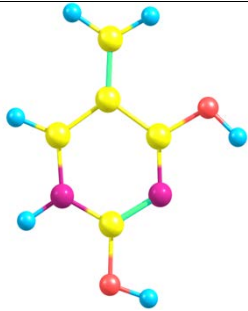
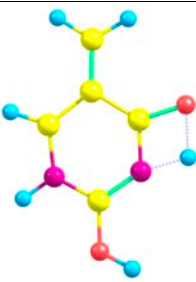

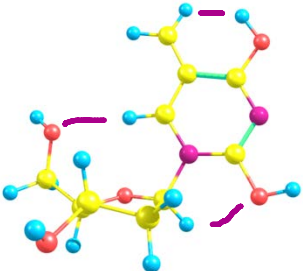
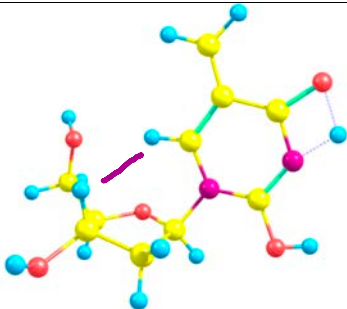
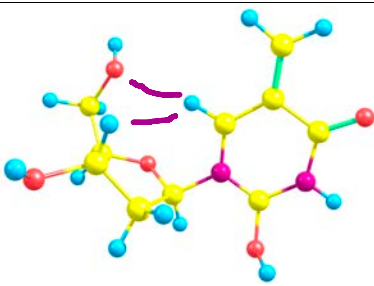
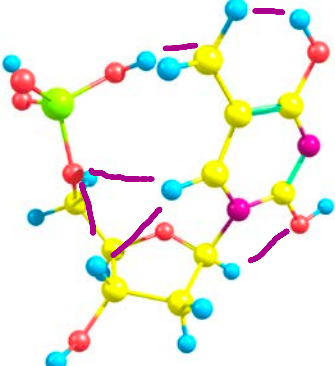
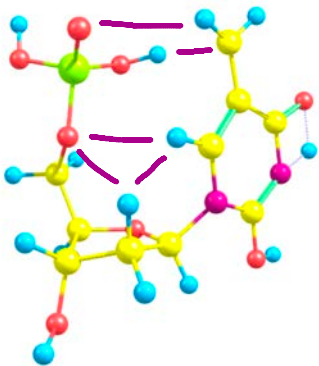
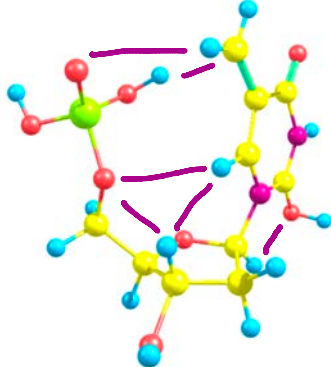
Таблиця 6. Перехідні стани між всіма таутомерами 4-10 (див. Розділ 3, позначення див. Табл. 1 додатків)

		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 43.33$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.03$</p>	<p>0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.02$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 34.36$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.03$</p>
		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 79.57$ ккал/моль (45.54%) 2 Н-зв'язків (17.33) Gly = -48.19, C2'-exo, $\diamond - 3.69$</p>	<p>2 Н-зв'язків (11.80) Gly = 43.39, C1'-exo, $\diamond - 1.16$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 34.44$ ккал/моль (0.23%) 2 Н-зв'язків (13.44) Gly = 23.67, C4'-exo, $\diamond - 3.11$</p>
		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 38.87$ (-51.15%) ккал/моль 3 Н-зв'язків (24.91) Gly = -36.73, C2'-exo, $\diamond - 2.29$</p>	<p>5 Н-зв'язків (27.42) Gly = 25.78, C3'-endo, $\diamond - 0.50$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 31.73$ (-7.87%) ккал/моль 2 Н-зв'язків (19.88) Gly = 14.21, C4'-exo, $\diamond - 0.94$</p>

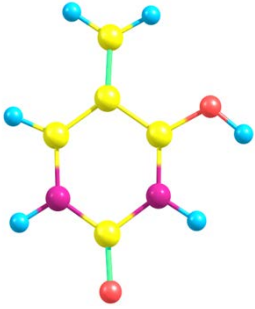
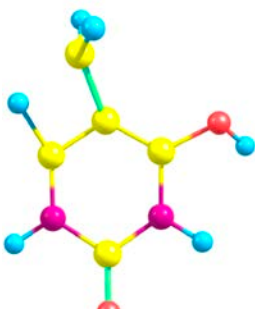
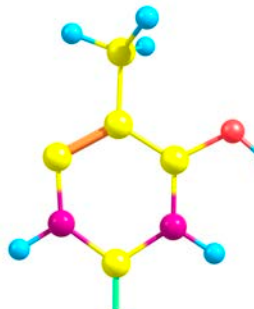
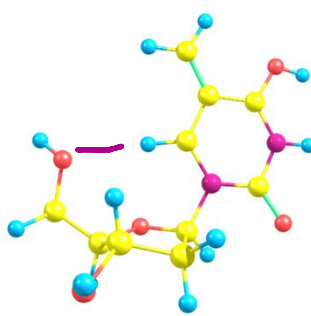
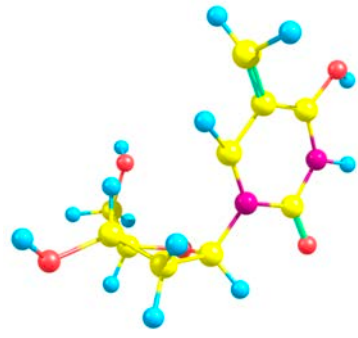
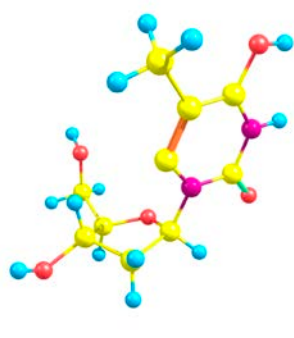
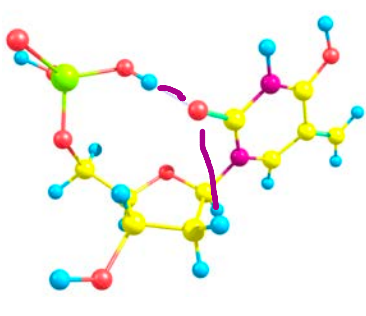
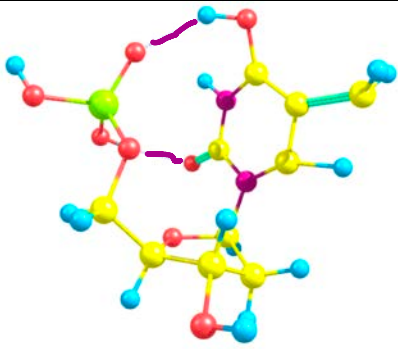
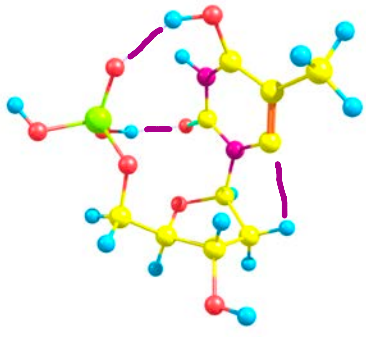
Таблиця 7. Перехідні стани між всіма таутомерами 4-13 (див. Розділ 3, позначення див. Табл. 1 додатків)

		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 36.96$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.03$</p>	<p>0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.06$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 38.15$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.02$</p>
		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 84.64$ ккал/моль (56.33%) бере участь Н-зв'язок 2 Н-зв'язків (17.33) Gly = -48.19, C2'-ехо, $\diamond - 3.69$</p>	<p>1 Н-зв'язок (1.51) Gly = -81.09, C3'-ехо, $\diamond - 0.55$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 36.71$ (-3.77%) ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) Gly = -80.70, C3'-ехо, $\diamond - 3.11$</p>
		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 36.56$ (-56.80%) ккал/моль 3 Н-зв'язків (24.91) Gly = -36.73, C2'-ехо, $\diamond - 2.29$</p>	<p>2 Н-зв'язків (9.70) Gly = -53.77, C2'-ехо, $\diamond - 4.62$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 44.61$ ккал/моль (17.71%) бере участь Н 3 Н-зв'язків (16.38) Gly = -50.81, C2'-ехо, $\diamond - 21.33$</p>

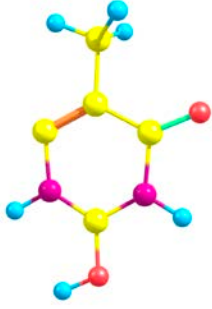
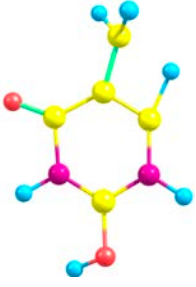
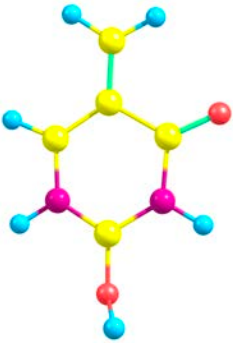
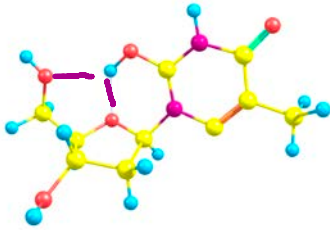
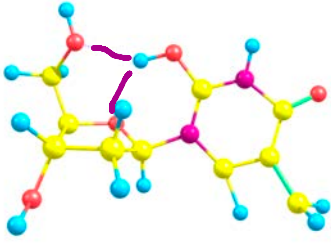
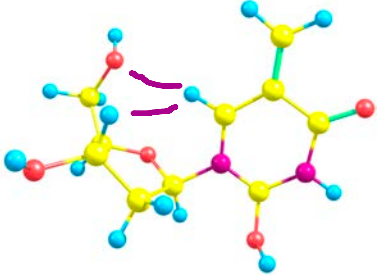
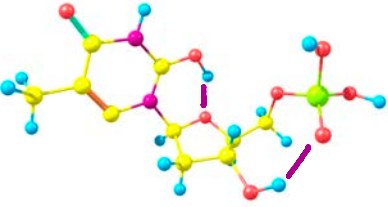
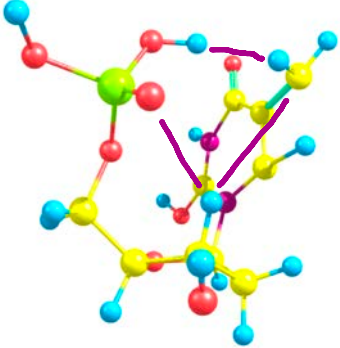
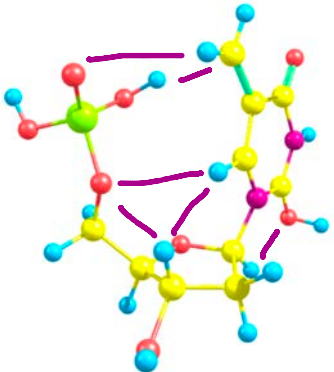
Таблиця 8. Перехідні стани між всіма таутомерами 7-14 (див. Розділ 3, позначення див. Табл. 1 додатків)

		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 43.65$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.03$</p>	<p>0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 1.83$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 38.07$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 7.23$</p>
		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 44.41$ ккал/моль (1.71%) 3 Н-зв'язків (10.05) Gly = -148.48, C3'-endo, $\diamond - 4.06$</p>	<p>3 Н-зв'язків (7.04) Gly = -139.90, C3'-endo, $\diamond - 2.76$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 38.31$ ккал/моль (0.63%) 2 Н-зв'язків (2.89) Gly = -137.20, C3'-endo, $\diamond - 5.17$</p>
		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 39.69$ (-10.63%) ккал/моль 6 Н-зв'язків (25.91) Gly = -101.96, C3'-endo, $\diamond - 5.70$</p>	<p>5 Н-зв'язків (15.45) Gly = -82.48, C3'-exo, $\diamond - 10.22$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 31.57$ (-17.59%) ккал/моль 6 Н-зв'язків (15.83) Gly = -101.49, C3'-endo, $\diamond - 10.92$</p>

Таблиця 9. Перехідні стани між всіма таутомерами 8-13 (див. Розділ 3, позначення див. Табл. 1 додатків)

		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 48.37$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.05$</p>	<p>0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 10.87$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 64.36$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.02$</p>
		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 52.08$ ккал/моль (7.12%) бере участь Н-зв'язок 1 Н-зв'язок (2.19) Gly = -146.82, C3'-endo, $\diamond - 9.70$</p>	<p>0 Н-зв'язків (0.00) Gly = -84.43, C3'-endo, $\diamond - 10.13$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 63.32$ (-1.62%) ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) Gly = -80.70, C3'-endo, $\diamond - 1.48$</p>
		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 52.84$ ккал/моль (1.46%) 2 Н-зв'язків (16.35) Gly = 59.52, C4'-exo, $\diamond - 13.02$</p>	<p>2 Н-зв'язків (12.04) Gly = 57.37, C2'-endo, $\diamond - 12.52$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 78.40$ ккал/моль (19.23%) бере участь Н-зв'язок 3 Н-зв'язків (16.38) Gly = -50.81, C2'-exo, $\diamond - 21.33$</p>

Таблиця 6. Перехідні стани між всіма таутомерами 10-14 (див. Розділ 3, позначення див. Табл. 1 додатків)

		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 64.57$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 0.03$</p>	<p>0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 20.03$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 67.63$ ккал/моль 0 Н-зв'язків (0.00) $\diamond - 7.23$</p>
		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 61.80$ (-4.29%) ккал/моль 2 Н-зв'язків (13.44) Gly = 23.67, C4'-exo, $\diamond - 5.17$</p>	<p>2 Н-зв'язків (11.82) Gly = 45.40, C1'-exo, $\diamond - 20.57$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 54.49$ (-19.43%) ккал/моль 2 Н-зв'язків (2.89) Gly = -137.20, C3'-endo, $\diamond - 5.17$</p>
		
<p>$\Delta G_{\text{прямий}} = 64.98$ ккал/моль (4.9%) 2 Н-зв'язків (19.88) Gly = 14.21, C4'-exo, $\diamond - 0.94$</p>	<p>3 Н-зв'язків (6.30) Gly = -60.29, C2'-exo, $\diamond - 20.25$</p>	<p>$\Delta G_{\text{зворотній}} = 57.87$ ккал/моль (5.84%) бере участь Н-зв'язок 6 Н-зв'язків (15.83) Gly = -101.49, C3'-endo, $\diamond - 10.92$</p>