

Структурна ізомерія азотистих основ: розрахунок методом AM1

Д. М. Говорун

Інститут молекулярної біології та генетики НАН України
252143, Київ, вул. Академіка Заболотного, 150

Дослідження напівемпіричним квантовохімічним методом AM1 фізико-хімічних закономірностей структурної ізомерії азотистих основ у вільному стані виявило два цікавих з огляду на їхню можливу біологічну значущість результати. З'ясувалося, що лише дві комплементарні основи основи — аденін і тимін — є в своїх сімействах енергетично найвигіднішими структурними ізомерами, причому для аденіну, на відміну від інших основ, енергетична відстань між ним та сусідніми ізомерами, що мають відмінні від основ ДНК кодові властивості, найбільша (5,3 ккал/моль). Встановлено також, що механізм взаємоперетворення «енантіомерів» ізомерів, що мають аміногрупу, змінюється при переході її у восьме положення імідазольного кільця основи з площинно-інверсного на обертальний.

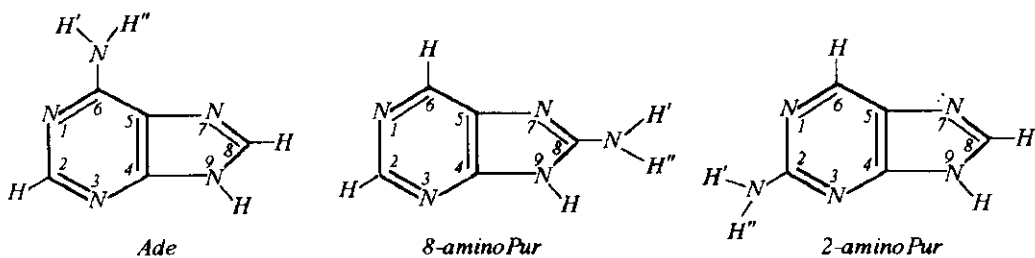
Вступ. Характерною фізико-хімічною властивістю компонентів нуклеїнових кислот (НК), зокрема нуклеотидних основ, є їхня висока структурна мінливість, яка проявляється в різних формах і охоплює досить широкий діапазон енергій. Так, канонічні нуклеотидні основи є типовими стереохімічно нежорсткими молекулами з квантовою геометрією [1—4], їм притаманне явище прототропної таутомерії, що має молекулярно-цвітеріонний характер, у якому беруть участь всі без винятку атоми водню [5], вони можуть змінювати свій зарядовий стан шляхом протонування або депротонування [6, 7], спонтанно дезамінуватися [8] і окислюватися у водному середовищі [9], завдяки ефектам електронного спряження вони мають досить мобільну електронну систему [4, 10], вступаючи у водневі зв'язки з молекулами-партнерами, азотисті основи можуть утворювати цілу множину нерівнозначних (поліморфних), здебільшого стереохімічно нежорстких контактів [11, 12].

Окрім цих біологічно важливих форм структурної мінливості, унікальна електронна будова канонічних нуклеотидних основ забезпечує ще одну, не менш важливу, ніж всі інші, проте практично недосліджену форму мінливості, — струк-

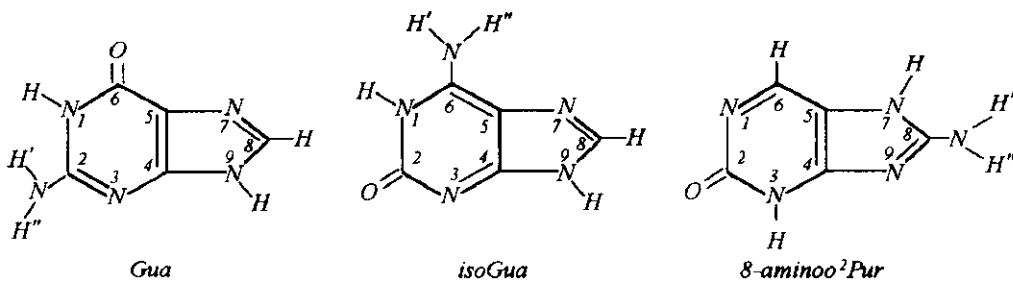
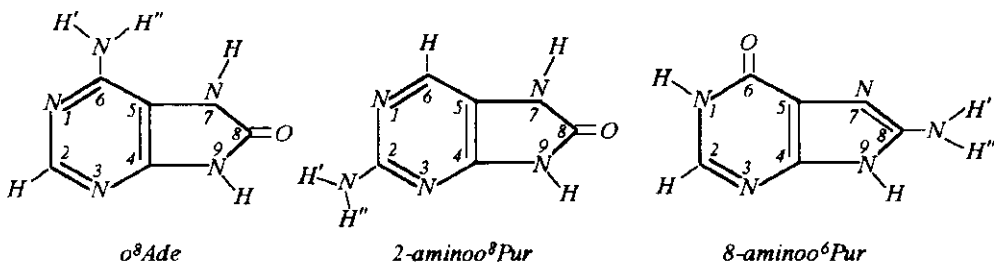
турну ізомерію. Детальному її аналізу та з'ясуванню можливої біологічної значущості і присвячена ця робота.

Метод. Дослідження виконано в рамках напівемпіричного квантовохімічного методу AM1 (режим оптимізації всіх структурних параметрів з нормою градієнта $< 0,01$, що забезпечує похибку власне обчислень меншу за 10^{-4}), який добре зарекомендував себе у вивченні вищевикладених фізико-хімічних форм структурної мінливості нуклеотидних основ [1—9, 11, 12].

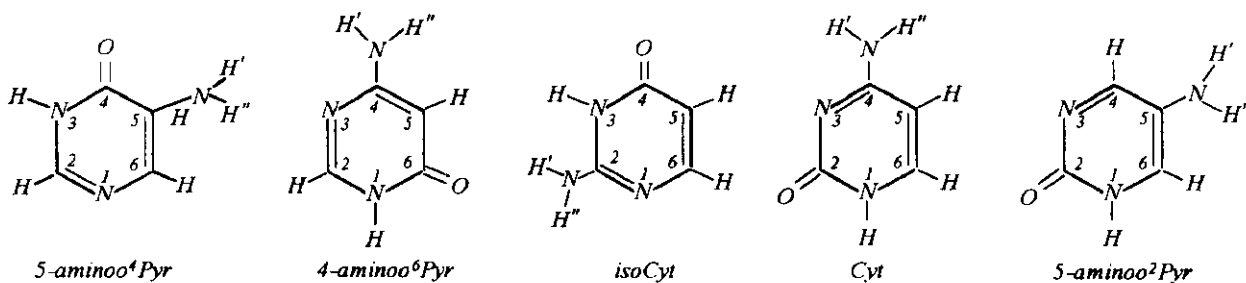
Результати та обговорення. Аналіз фізико-хімічних характеристик повного сімейства структурних ізомерів амінопурину, амінооксипурину, амінооксипіримідину та С-метилурацилу (див. малюнок і табл. 1) вказує на виняткову властивість двох канонічних нуклеотидних основ — аденіну (Ade) та тиміну (Thu): в своїх сімействах (повна множина структурних ізомерів амінопуринів складається з трьох молекул — 6-aminoPur, 2-aminoPur та 8-aminoPur, а повне сімейство геометричних ізомерів С-метилурацилу включає дві молекули — Thu(m^5 Ura) і m^6 Ura) вони є енергетично найвигіднішими структурними ізомерами. На відміну від Ade та комплементарного йому Thu дві інші комплементарні нуклеотидні основи — гуанін (Gua) та цитозин (Cyt) — не є в своїх сімействах структурних ізомерів енергетично найвигіднішими



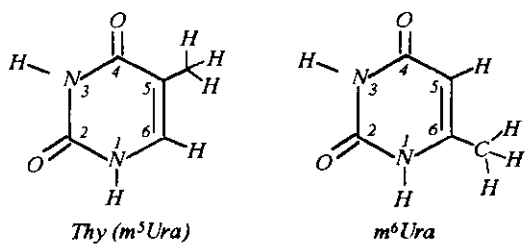
a



b



c



d

Сімейства структурних ізомерів азотистих основ в основній таутомерній формі: a — амінопуринів; б — амінооксипуринів; в — амінооксипіримідинів; г — С-метилурацилів

Таблиця 1

Деякі фізико-хімічні характеристики повної множини структурних ізомерів канонічних нуклеотидних основ у вільному стані, розраховані методом АМ1

Сполука	Структурний ізомер	Теплота утворення, ккал/моль	Дипольний момент, D	Потенціал іонізації, eV
Амінопурин	6-aminoPur (Ade)	86,65	2,18	8,77
	8-aminoPur	91,95	3,93	9,06
	2-aminoPur	94,44	2,81	8,75
Амінооксипурин	6-amino ⁸ Pur (o ⁸ Ade)	36,91	2,43	9,18
	2-amino ⁸ Pur	43,00	3,30	8,81
	8-amino ⁶ Pur	45,44	3,42	8,94
	2-amino ⁶ Pur (Gua)	48,56	5,91	8,69
	6-amino ² Pur (isoGua)	49,25	5,63	8,44
	8-amino ² Pur	52,24	8,17	8,75
Амінооксипіримідин	5-amino ⁴ Pyr	-4,79	1,63	8,62
	4-amino ⁶ Pyr	-3,37	3,42	9,04
	2-amino ⁴ Pyr (isoCyt)	1,25	3,86	9,16
	4-amino ² Pyr (Cyt)	2,45	6,19	9,42
	5-amino ² Pyr	4,91	5,95	8,75
С-метилурацил	m ⁵ Ura (Thy)	-61,44	4,22	9,61
	m ⁶ Ura	-61,35	4,83	9,79

молекулярними структурами (див. малюнок і табл. 1). Так, серед сімейства структурних ізомерів амінооксипурину, яке складається з шести молекулярних структур (див. малюнок і табл. 1), енергетично найвигіднішим є o⁸Ade — продукт пошкодження Ade кисневими радикалами [9]; серед повної множини ізомерів амінооксипіримідину, що налічує п'ять молекул, енергетично найвигіднішою структурою є 5-amino⁴Pyr (див. малюнок і табл. 1).

Окрім того, Ade має ще одну виняткову рису: лише для цієї канонічної нуклеотидної основи енергетична відстань між ним і сусідніми в сімействі ізомерами, що мають відмінні від канонічних основ ДНК кодові властивості [13], найбільша (5,3 ккал/моль). При цьому 2-aminoPur, який, як відомо [14], є досить сильним мутагеном, в сімействі геометричних ізомерів амінопуринів має найвищу енергію — теплота його утворення перевищує аналогічну величину для Ade на 7,8 ккал/моль (див. табл. 1).

Про особливе місце Ade серед канонічних нуклеотидних основ свідчить також і найменша його схильність з-поміж основ ДНК до таких генотоксичних структурних перетворень [13], як прототропна таутомерія [5], спонтанне дезамінування [8], окислення [9] тощо.

Таким чином, першочерговість утворення саме Ade, а не двох його інших структурних ізомерів у абіогенному синтезі з компонентів первинної атмосфери [16] і подальше «виживання» в ній [15, 16] можна пов'язати не лише з найбільшою з-поміж всіх азотистих основ енергією електронного спряження, як це робилося раніше [15], а й з найменшою теплотою його утворення у своєму сімействі структурних ізомерів. Відомі в літературі [15], а також отримані в цій роботі дані стосовно найвищої термодинамічної стійкості Ade становлять певний інтерес для реконструкції процесів хімічної [17] та молекулярної [18—20] еволюції і дозволяють, зокрема, хоча б принципово зро-

зуміти, чому саме АТФ з-поміж трифосфатів азотистих основ використовується у живій природі як універсальна «енергетична валюта» [21], а також обґрунтувати з фізико-хімічної точки зору гіпотезу [22] стосовно того, що на ранніх етапах еволюції будова первинних полінуклеотидів була значно монотоннішою і вони містили лише дві комплементарні основи — Ade і Thy. При цьому труднощі, пов'язані з проблемою вкрай малоімовірного абіогенного синтезу Thy [16], долаються за рахунок використання поліаденилової кислоти як каталітичної матриці для синтезу комплементарного ланцюга [20]. Стає також зрозумілим, принаймні в найзагальніших рисах, у рамках отриманих результатів, чому саме Ade з-поміж всіх канонічних нуклеотидних основ має в геномі найвищу кодову цінність [23] — цей феномен цілком логічно пояснити його найвищою термодинамічною стійкістю, про яку йшлося вище.

Аналіз топологічних властивостей гіперповерхні потенціальної енергії (ГППЕ) структурних ізомерів амінопурину, амінооксипурину, амінооксипіримідину та С-метилурацилу вказує на їхню стереохімічну нежорсткість (див. малюнок і табл. 2). Зафіксовано лише два винятки з цієї закономірності: виявилось, що планарний isoGua (си-

метрия C_2) та непланарний 8-amino^oPur (симетрія C_1), у якому всі атоми, окрім еквівалентних атомів водню пірамідальної аміногрупи з *цис*-орієнтацією відносно сусіднього подвійного зв'язку N7C8, лежать в одній площині, є квазіжорсткими молекулами, ГППЕ котрих має єдиний (глобальний) мінімум.

Сtereохімічна нежорсткість Thy (m^5 Ura) та m^o Ura пов'язана з квазівільним внутрішнім обертанням метильної групи з бар'єром 110 і 342 кал/моль відповідно. Обидві молекули в основному енергетичному стані є плоскосиметричними структурами (симетрія C_2): у Thy в площині симетрії молекули лежить той СН-зв'язок метильної групи, що має *цис*-орієнтацію відносно сусіднього подвійного зв'язку C4O; в m^o Ura в площині симетрії молекули лежить один зв'язок СН метильної групи з *цис*-орієнтацією відносно сусіднього зв'язку N1H. Глобальному максимуму на ГППЕ цих молекул відповідає конфігурація з повернутою на 60° в той чи інший бік відносно рівноважного стану метильною групою.

Сtereохімічна нежорсткість всіх інших молекул (симетрія основного енергетичного стану C_1), що містять аміногрупу, пов'язана з пірамідальністю останньої та непланарністю кільця і некопла-

Таблиця 2

Енергетичні бар'єри (кал/моль), що розділяють дзеркально-симетричні глобальні мінімуми на ГППЕ структурних ізомерів азотистих основ з аміногрупою, розраховані методом AM1

Ізомер	U_{pl}	U_{cis}	U_{trans}	U_{max}
Ade	1,4	8730	9450	13123
8-aminoPur	1504	779	4742	5814
2-aminoPur	178	6684	6162	11091
o^8 Ade	1885	3167	9925	10303
2-amino ^o Pur	667	6520	6624	11127
8-amino ^o Pur*	2918	0	4464	5364
Gua	600	2206	6715	7918
isoGua*	≈ 0	5647	9678	10582
8-amino ^o Pur	1206	904	5892	6407
5-amino ⁴ -Pyr	902	6687	1784	7981
4-amino ^o -Pyr	128	9165	4430	10887
isoCyt	360	2476	7551	8370
Cyt	67	6010	11070	12671
5-amino ² Pyr	2347	1214	507	4593

Примітка. U_{pl} — бар'єр площинної інверсії «енантіомерів»; U_{cis} , U_{trans} — бар'єри внутрішнього обертання аміногрупи у напрямку *цис*- і *транс*-орієнтацій амінопротонів відносно сусіднього подвійного зв'язку; U_{max} — глобальний максимум; *квазіжорсткі молекули (симетрія C_1), які не мають «енантіомерів».

Таблиця 3

Геометричні характеристики непланарності ($\tau_{\text{CNH}_2} > 0^\circ$, $\text{CNH}' + \text{CNH}'' + \text{H}'\text{NH}'' < 360^\circ$; $\phi_{\text{r}}^{\text{max}}$, $\phi_{\text{NH}'}$, $\phi_{\text{NH}''} \neq 0^\circ$ (180°)) структурних ізомерів азотистих основ з аміногрупою (розрахунок методом АМ1). Позначення: валентні кути аміногрупи CNH' , $\text{H}'\text{NH}''$ і CNH'' , кут виходу екзоциклічного зв'язку CN з площини аміногрупи $\text{H}'\text{NH}''$ τ_{CNH_2} , двогранні кути, що описують просторову орієнтацію аміних зв'язків відносно кільця, $\phi_{\text{NH}'}$ і $\phi_{\text{NH}''}$ та максимальний двогранний кут, що характеризує непошириність кільця $\phi_{\text{r}}^{\text{max}}$ (знаки при кутах відповідають «енантиомерам»)

Ізомер	CNH'	$\text{H}'\text{NH}''$	CNH''	τ_{CNH_2}	$\phi_{\text{NH}'}$	$\phi_{\text{NH}''}$	$\phi_{\text{r}}^{\text{max}}$
Ade	120,8	119,9	118,9	4,9	$\text{N1C6NH}' \pm 3,0$	$\text{N1C6NH}'' \pm 177,4$	C6N1C2N3 0,2
8-aminoPur	112,2	112,4	113,0	30,7	$\text{N7C8NH}' \pm 6,5$	$\text{N7C8NH}'' \pm 134,8$	N7C8N9H 0,6
2-aminoPur	116,9	116,8	117,1	25,0	$\text{N1C2NH}' \pm 16,6$	$\text{N1C2NH}'' \pm 153,8$	N1C2N3C4 2,4
o^8Ade	116,2	114,6	114,5	37,7	$\text{N1C6NH}' \pm 11,0$	$\text{N1C6NH}'' \pm 148,2$	O8C8N7H 42,6
2-amino o^8Pur	117,5	117,5	117,7	26,7	$\text{N1C2NH}' \pm 16,2$	$\text{N1C2NH}'' \pm 165,8$	O8C8N7H 38,0
8-amino $\text{o}^6\text{Pur}^{**}$	109,8	110,1	109,8	53,8	$\text{N7C8NH}' \pm 60,4$	$\text{N7C8NH}'' \pm 60,4$	Bci 0 (180)
Gua	115,4	113,9	114,6	39,2	$\text{N1C2NH}' \pm 38,6$	$\text{N1C2NH}'' \pm 174,0$	O6C6N1H 4,5
isoGua	122,1	119,5	118,4	0	$\text{N1C6NH}' \pm 0$	$\text{N1C6NH}'' \pm 180$	Bci 0 (180)
8-amino o^2Pur	114,5	113,6	113,4	41,7	$\text{N7C8NH}' \pm 35,4$	$\text{N7C8NH}'' \pm 167,9$	C6C5N7H 25,5
5-amino o^4Pyr	113,8	113,8	114,2	41,9	$\text{C4C5NH}' \pm 16,7$	$\text{C4C5NH}'' \pm 149,7$	C2N3C4O 2,2
4-amino o^6Pyr	118,7	117,1	116,3	20,1	$\text{N3C4NH}' \pm 14,9$	$\text{N3C4NH}'' \pm 163,0$	N3C4C5C6 1,5
isoCyt	116,6	115,0	115,3	35,5	$\text{N3C2NH}' \pm 32,8$	$\text{N3C2NH}'' \pm 172,2$	O4C4N3H 3,6
Cyt	119,3	117,7	117,3	23,7	$\text{N3C4NH}' \pm 9,5$	$\text{N3C4NH}'' \pm 162,2$	C2N3C4C5 1,7
5-amino o^2Pyr	111,7	110,9	112,3	48,6	$\text{C4C5NH}' \pm 40,4$	$\text{C4C5NH}'' \pm 165,8$	C5C6N1H 1,8

Примітка. Значення кутів наведено в градусах; нумерацію атомів показано на рисунку; *плоскі та **плоскосиметричні молекули (симетрія C_s) відповідно, які не мають «енантиомерів».

нарністю екзоциклічних зв'язків CH , NH і CO (див. малюнок і табл. 3).

Цікаво, що механізм пульсаційного взаємоперетворення «енантиомерів», тобто дзеркально-симетричних антиподів цих молекул, залежить від положення аміногрупи в кільці. В тих випадках, коли аміногрупа знаходиться в будь-якому із можливих положень піримідинового кільця (див. малюнок) (виняток становить лише 5-amino o^2Pur) і її пірамідальність має такий характер, що аміні атоми водню лежать по один бік, а її атом азоту — по інший від «площини» кільця молекули, «енантиомери» останньої взаємоперетворюються (пульсують) за механізмом площинної інверсії при єдиній топологічній реалізації. Перехідним станом цього процесу є планарна конформація молекули. У випадках же, коли аміногрупа знаходиться у восьмому положенні імідазольного кільця (див. малюнок), а також у п'ятому положенні піримідинового кільця і її пірамідальність має такий характер, що атоми водню лежать по обидва боки від «площини» пуринового кільця, а атом азоту не знаходиться в площині імідазольного кільця, «енантиомери» таких

молекул взаємоперетворюються (пульсують) за поворотним механізмом — шляхом повороту аміногрупи навколо екзоциклічного зв'язку C8N чи C5N відповідно двома топологічно нееквівалентними реалізаціями (поворот на менший кут є переважаючим). Перехідним станом цього процесу є така конформація молекули, коли всі її атоми, за винятком аміних атомів водню, лежать в одній площині, а останні розміщуються симетрично відносно неї. В усіх випадках внесок аміногрупи в бар'єр «рацемізації енантіомерів» (< 1 ккал/моль) перевищує в середньому на півтора порядки аналогічний внесок, зумовлений непошириністю кільця та некопланарністю екзоциклічних груп CH , NH і CO . Частоти дипольно-активних пульсацій, що супроводжують цю «рацемізацію» лежать в радіодіапазоні.

Для всіх молекул з аміногрупою (виняток складає лише 8-amino o^6Pur) має місце ефект анізотропії поворотної рухливості останньої навколо екзоциклічного зв'язку CN (див. табл. 2), що тісно пов'язаний з ефектом нерівнозначності аміних зв'язків для структурних ізомерів, крім 8-amі-

Таблиця 4

Геометричні, електронні та енергетичні характеристики нерівноцінності амінних зв'язків структурних ізомерів азотистих основ у вільному стані, розраховані методом AM1

Ізомер	Довжина амінного зв'язку, Å		Валентні кути аміногрупи, град		Заряд на амінному атомі водню, e		Енергія депротонування аміногрупи, ккал/моль	
	NH'	NH''	CNH'	CNH''	H'	HВВ	NH'	NH''
Ade	0,9890	0,9889	120,8	118,9	0,2410	0,2500	352,6	351,5
8-aminoPur	1,0009	0,9994	112,2	113,0	0,2135	0,1915	342,1	339,5
2-aminoPur	0,9931	0,9929	116,9	117,1	0,2273	0,2249	351,7	352,2
o ⁸ Ade	0,9968	0,9953	116,2	114,5	0,2174	0,2087	346,7	341,1
2-amino ⁸ Pur	0,9923	0,9921	117,5	117,7	0,2332	0,2316	346,8	347,1
8-amino ^o Pur*	1,0036	1,0036	109,8	109,8	0,1833	0,1833	347,0	347,0
Gua	0,9958	0,9980	115,4	114,6	0,2050	0,2260	336,0	339,9
isoGua	0,9881	0,9916	122,1	118,4	0,2353	0,2664	332,2	334,7
8-amino ² Pur	0,9974	0,9995	114,5	113,4	0,2027	0,2237	328,6	331,0
5-amino ⁴ Pyr	0,9991	0,9964	113,8	114,2	0,2081	0,1890	353,3	356,5
4-amino ^o Pyr	0,9921	0,9914	118,7	116,3	0,2256	0,2199	353,8	351,9
isoCyt	0,9939	0,9966	116,6	115,3	0,2094	0,2330	339,5	343,1
Cyt	0,9927	0,9897	119,3	117,3	0,2350	0,2220	354,1	348,1
5-amino ² Pyr	1,0005	0,9999	111,7	112,3	0,1716	0,1685	357,5	359,5

Примітка. Позначення амінних атомів водню Н' і Н'' див. на малюнку і в табл. 3; *ізомер з рівноцінними амінними зв'язками.

по^oPur (табл. 4). Характерно, що для всіх молекул перехідні стани обертання аміногрупи відповідають такій конформації, коли всі атоми, за винятком амінних атомів водню, лежать в одній площині, а останні розміщуються симетрично відносно неї. Основним електронним чинником, що зумовлює анізотропію внутрішнього обертання аміногрупи, є стеричний фактор — відштовхування вільних електронних пар амінного та сусіднього з ним ендциклічного атома азоту чи екзоциклічного атома кисню, а також відштовхування амінних атомів водню та сусідніх з ними атомів водню груп СН чи NH. Процес внутрішнього обертання аміногрупи супроводжується електромагнітним випромінюванням у мікрохвильовому діапазоні.

Глобальному максимумові ГППЕ відповідає така конформація молекули, коли всі її атоми, за винятком амінних атомів водню, лежать в одній площині, а площина аміногрупи ортогональна до останньої і копланарна з екзоциклічним зв'язком CN. При цьому локальним максимумам ГППЕ відповідають два нерівноцінні перехідні стани вну-

трішнього обертання аміногрупи та планарний перехідний стан її площинної інверсії.

У тих випадках, коли аміногрупа знаходиться у восьмому положенні імідазольного кільця, локальним максимумам ГППЕ відповідають така конформація молекули, коли всі її атоми лежать в одній площині, а також два нерівноцінні перехідні стани внутрішнього обертання аміногрупи, один з яких (низькоенергетичний) є перехідним станом «рацемізації енантіомерів» (симетрична молекула 8-amino^oPur має лише один перехідний стан внутрішнього обертання аміногрупи).

Аналіз характеру взаємозалежності релаксаційної поведінки істотних геометричних параметрів, що описують стереохімічну нежорсткість структурних ізомерів з аміногрупою [4], вказує на те, що основними електронними чинниками, які контролюють цю властивість азотистих основ, є *ππ*-спряження вільної електронної пари (ВЕП) амінного атома азоту з *π*-електронною системою кільця, стеричний фактор, а саме — електростатичне відштовхування ВЕП екзоциклічного

амінного атома азоту і сусіднього з ним ендциклічного атома азоту чи екзоциклічного атома кисню та аміних атомів водню і сусідніх з ним атомів водню при атомах вуглецю чи/і азоту, а також внутрішньомолекулярні водневі зв'язки. В залежності від замісників при аміногрупі та її положення в кільці, які змінюють питому вагу кожного з вищезазначених електронних чинників, її пірамідальність, а відтак і стереохімічна нежорсткість молекули в цілому та структурно-енергетичні параметри, що її описують, змінюються від найменшого рівня (isoGua) до максимально можливого (8-аміно⁶Pur): в першому випадку своєю квазіжорсткістю молекула зобов'язана, в основному, р_π-спряженню; в другому, навпаки, — кулонівській взаємодії ВЕП та внутрішньомолекулярним водневим зв'язкам.

Отримані результати щодо стереохімічної нежорсткості геометричних ізомерів теж дозволяють зробити біологічно важливі припущення і висновки.

По-перше, стереохімічна нежорсткість канонічних нуклеотидних основ [1—3] та її квантовохімічна природа [4], що забезпечує специфічну залежність стереохімічної нежорсткості при переході основ з вільного стану до конденсованого, зокрема, до полімерного [24], є, на думку автора, одним із «наріжних каменів» біологічного функціонування НК. Вона визначає, зокрема, регулятивні функції останніх [25, 26], які проявляються у вигляді алостеричних ефектів [27], ефектів далекодії [28], суттєвої кооперативної поведінки [29] тощо і реалізуються, зокрема, через втягування їх у міжмолекулярні водневі зв'язки з іншими біомакромолекулами, наприклад білками, а також шляхом резонансних електромагнітних взаємодій [25].

По-друге, перший висновок наштовхує на думку про непересічну роль атома азоту з-поміж інших біологічно важливих атомів [30] у функціонуванні біополімерів, оскільки саме з цим атомом пов'язана стереохімічна нежорсткість основ ДНК та деяких амінокислот, що мають у своєму складі аміногрупу. Ця обставина зачіпає також питання стосовно того, чому для побудови важливого класу біологічних молекул — НК — природа вибрала саме азотисті сполуки — канонічні нуклеотидні основи.

І, нарешті, останнє. Цілком імовірно, що стереохімічна нежорсткість азотистих основ як міра їхньої кінетичної досконалості [21] могла зіграти неабияку роль у молекулярній еволюції. Відштовхуючись від вищезгаданої гіпотези [22], можна припустити, що значно більша кінетична

довершеність Gua і Cyt у порівнянні з Ade сприяла на пізніших, так би мовити, м'якших етапах еволюції залученню цих основ «мутаційною помпою» [23] до складу ДНК [31].

Насамкінець треба зазначити, що структурна ізомерія азотистих основ термодинамічно спряжена не лише із їхньою стереохімічною нежорсткістю, а й з прототропною таутомерією. Тому для всіх досліджених структурних ізомерів здійснено аналіз їхніх таутомерних властивостей [5], що дало змогу встановити для кожного з них основну таутомерну форму.

Д. Н. Говорун

Структурная изомерия азотистых оснований: расчет методом AM1

Резюме

Исследование полуэмпирическим квантовохимическим методом AM1 физико-химических закономерностей структурной изомерии канонических нуклеотидных оснований в свободном состоянии зафиксировало два интересных с точки зрения их возможной биологической значимости результата. Выяснилось, что только два комплементарных основания — аденин и тимин — являются в своих семействах энергетически наиболее выгодными структурными изомерами, причем для аденина, в отличие от других оснований, энергетическое расстояние между ним и соседними в семействе изомерами, которые имеют отличные от оснований ДНК кодовые свойства, наибольшее (5,3 ккал/моль). Кроме того, установлено, что механизм взаимопревращения «энантиомеров» изомеров, имеющих в своем составе аминогруппу, изменяется при переходе ее в восьмое положение имидазольного кольца с инверсно-плоскостного на поворотный. Достаточно широким оказался также круг биологических проблем, которые можно объяснить, привлекая полученные результаты, — они касаются хи мической и молекулярной эволюции, а также эволюции генома.

D. M. Hovorun

A structural isomerism of nucleotide bases: AM1 calculation

Summary

The investigation on physico-chemical features of the structural isomerism of free canonical nucleotide bases by the semiempirical quantum-chemical AM1 method has issued in two interesting from the point of view of their potential biological significance results. It was elucidated that only two complementary bases adenine and thymine are energetically the most stable structural isomers in their families, moreover, unlike the other bases the energetic gap between the lowest adenine structural isomer and the next one in the family (which have different ability to code) is of the most high value (5.3 kkal/mol). Furthermore, it was established that the mechanism of mutual transformation of «enantiomers» — of isomers which include amino group changes from an inverse-planar to rotational under amino group transition to eight position of imidazolyc cycle. A wide range of biological problems appears which we succeeded to explain basing on the results obtained, — they concern molecular evolution and genome evolution as well.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Говорун Д. М., Данчук В. Д., Кондратюк І. В. та ін.

- Дзеркально-симетричні конформаційні стани канонічних нуклеотидних основ // Доповіді АН України.—1992.—№ 2.—С. 66—69.
2. *Govorun D. N., Danchuk V. D., Kondratyuk I. V. et al.* AM1 calculation of the nucleic acid bases structure and vibrational spectra // *J. Mol. Struct.*—1992.—237.—Р. 99—103.
 3. *Говорун Д. М., Данчук В. Д., Кондратюк І. В. та ін.* Про неплоскощинність та дипольну нестійкість канонічних нуклеотидних основ, метильованих по глікозидному азоту // Доповіді НАН України.—1995.—№ 6.—С. 117—119.
 4. *Говорун Д. М., Міщук Я. Р., Кондратюк І. В.* Про квантовохімічну природу стереохімічної нежорсткості канонічних нуклеотидних основ // *Биополимеры и клетка.*—1996.—12, № 5.—С. 5—12.
 5. *Говорун Д. М.* Прототропна таутомерія азотистих основ: новий погляд на стару проблему // Там же.—1997.—(Друкується).
 6. *Говорун Д. М., Кондратюк І. В.* Газофазні кислотнo-лужні властивості канонічних нуклеотидних основ // Доповіді НАН України.—1997.—(Друкується).
 7. *Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В.* Нуклеотидні основи як СН-кислоти // *Биополимеры и клетка.*—1995.—11, № 5.—С. 15—20.
 8. *Говорун Д. М.* Структурно-енергетичні особливості спонтанного дезамінування канонічних та модифікованих нуклеотидних основ // Там же.—1997.—13, № 1.—С. 36—38.
 9. *Говорун Д. М.* Пошкодження пуринових основ кисневими радикалами: енергетичний та структурний аспекти // Там же.—1997.—(Друкується).
 10. *Пюльман Б., Пюльман А.* Квантова біохімія.—М.: Мир, 1965.—654 с.
 11. *Кондратюк І. В.* Дослідження фізико-хімічної природи елементарних процесів молекулярного розпізнавання методами ЯМР, коливальної спектроскопії та комп'ютерного моделювання: Автореф. дис. ... канд. біол. наук.—Київ: ІМБіГ НАН України, 1996.—19 с.
 12. *Говорун Д. М., Міщук Я. Р., Кондратюк І. В., Кучер В. В.* Специфічна взаємодія канонічних нуклеотидних основ з карбоксильною групою амінокислот та її карбоксилат-аніоном: розрахунок методом MNDO/H у вакуумі // *Биополимеры и клетка.*—1997.—(Друкується).
 13. *Полтев В. И., Брусков В. И., Шулюпина Н. В. и др.* Генотоксическая модификация оснований нуклеиновых кислот и ее биологические последствия. Обзор и перспективы экспериментальных и расчетно-теоретических исследований // *Молекуляр. биология.*—1993.—27, № 4.—С. 734—757.
 14. *Sowers L. C., Shaw B. R., Veigl M. L., Sedwick W. D.* DNA base modification: ionized base pairs and mutagenesis // *Mutat. Res.*—1987.—177.—Р. 201—218.
 15. *Pullman B., Pullman A.* Electronic delocalization and biochemical evolution // *Nature.*—1962.—196, № 4860.—Р. 1137—1142.
 16. *Павловская Т. Е.* Абиогенный синтез биологически важных соединений // *Пробл. возникновения и сущности жизни.*—М.: Наука, 1973.—С. 38—72.
 17. *Кальвин М.* Химическая эволюция.—М.: Мир, 1971.—240 с.
 18. *Опарин А. И.* Жизнь, ее природа, происхождение и развитие.—М.: Наука, 1968.—173 с.
 19. *Фокс С., Дозе К.* Молекулярная эволюция и возникновение жизни.—М.: Мир, 1975.—371 с.
 20. *Эйген М., Шустер П.* Гиперцикл. Принципы организации макромолекул.—М.: Мир, 1982.—270 с.
 21. *Шноль С. Э.* Физико-химические факторы биологической эволюции.—М.: Наука, 1979.—263 с.
 22. *Рич А.* Передача биохимической информации и проблемы эволюции // *Горизонты биохимии.*—М.: Мир, 1964.—С. 83—101.
 23. *Мазин А. Л.* Эволюция генома // *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева.*—1980.—25, № 4.—С. 362—372.
 24. *Говорун Д. М.* Як структурна мінливість азотистих основ відбивається на макроскопічних властивостях їхніх кристалів // *Биополимеры и клетка.*—1997.—(Друкується).
 25. *Говорун Д. М.* Низькоенергетична кооперативна поведінка біополімерів зумовлена колективними вібронами взаємодіями // Там же.—1997.—(Друкується).
 26. *Говорун Д. М.* Про мікроструктурне походження викривленості лінійної ДНК // Доповіді НАН України.—1997.—(Друкується).
 27. *Burd F. J., Martell R. M., Dodgson J. B., Wells R. D.* Transmission of stability (telestability) in deoxyribonucleic acid // *J. Biol. Chem.*—1975.—250, N 13.—Р. 5109—5113.
 28. *Ptashne M.* Gene regulation by proteins acting nearby and at a distance // *Nature.*—1986.—322, N 6081.—Р. 697—701.
 29. *Cooperative phenomena in biology* / Ed. G. Karreman.—New York.: Pergamon press, 1980.—543 p.
 30. *Уолд Дж.* Почему живое вещество базируется на элементах второго и третьего периодов периодической системы? Почему фосфор и сера способны к образованию макроэргических связей? // *Горизонты биохимии.*—М.: Мир, 1964.—С. 100—111.
 31. *Bernardi G.* The human genome: organization and evolutionary history // *Annu. Rev. Genet.*—1995.—29.—Р. 445—476.

УДК 577.3

Надійшла до редакції 15.01.97