

## КВАНТОВО-ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ШЛЯХІВ ТАУТОМЕРИЗАЦІЇ УОТСОН-КРИКІВСЬКОЇ ПАРИ ОСНОВ ДНК ГУАНІН·ЦИТОЗИН

О. О. БРОВАРЕЦЬ, Д. М. ГОВОРУН

*Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ;  
Інститут високих технологій Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка, Україна;  
e-mail: brovarets@list.ru*

*Виявлено новий фізико-хімічний механізм таутомеризації  $Gua \cdot Cyt^* \leftrightarrow Gua \cdot Cyt \leftrightarrow Gua^* \cdot Cyt$  уотсон-криківської пари основ ДНК  $Gua \cdot Cyt$  (зірочками позначено мутагенні таутомери основ) перенесенням протона через два спільні ізоенергетичні перехідні стани з енергією активації Гіббса 30,4 і 30,6 ккал/моль – іонні пари  $Gua^+ \cdot Cyt^-$ , охоплені трьома ( $N2H \dots N3$ ,  $N1H \dots N4^-$  і  $O6^+H \dots N4^-$ ) і п'ятьма ( $N2H \dots O2$ ,  $N1H \dots O2$ ,  $N1H \dots N3$ ,  $O6^+H \dots N4^-$  і  $O6^+H \dots N4^-$ ) Н-зв'язками відповідно. Стійкі пари  $Gua \cdot Cyt^*$  і  $Gua^* \cdot Cyt$ , які відносно легко дисоціюють на мономери, виявляють прийнятну відносну енергію Гіббса – 12,9 і 14,3 ккал/моль відповідно – для пояснення природи спонтанних транзицій за реплікації ДНК. Результати одержано на рівні теорії  $MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p)$  у вакуумному наближенні.*

*Ключові слова: спонтанні точкові помилки реплікації ДНК, транзиції, мутагенні таутомери основ ДНК, неправильні пари основ ДНК, перехідний стан, міжмолекулярні водневі зв'язки, аналіз топології електронної густини, DFT.*

**З**азвичай природу спонтанних транзицій за реплікації ДНК [1,2] пояснюють механізмом Льовдіна [3, 4], який ґрунтується на таутомеризації уотсон-криківських пар основ ДНК перенесенням протонів уздовж міжмолекулярних Н-зв'язків. Привабливість із фізико-хімічної точки зору цього механізму полягає в тому, що процес таутомеризації пар не порушує їхньої квазіізоморфності. Вразливим його місцем є нестійкість таутомеризованих (льовдінівських) пар  $Ade^* \cdot Thy^*$  і  $Gua^* \cdot Cyt^*$  [5–7], що ставить під сумнів саму можливість реалізації останніх, не говорячи вже про їхню дисоціацію на мутагенні таутомери (позначено зірочками).

У цій роботі представлено вперше виявлений авторами внутрішньопритаманний фізико-хімічний механізм таутомеризації  $Gua \cdot Cyt^* \leftrightarrow Gua \cdot Cyt \leftrightarrow Gua^* \cdot Cyt$  уотсон-криківської пари основ  $Gua \cdot Cyt$ , зумовлений її електронною будовою, який, на їхнє переконання, спричиняє спонтанні транзиції, що виникають за реплікації ДНК на ділянках, збагачених на пари  $Gua \cdot Cyt$ , і дозволяє якісно пояснити існуючі поодинокі експериментальні результати [8, 9].

### Матеріали і методи

Об'єктами дослідження слугували уотсон-криківська пара основ ДНК  $Gua \cdot Cyt$ , пари за участю мутагенних таутомерів – пари основ ДНК  $Gua \cdot Cyt^*$  і  $Gua^* \cdot Cyt$ , льовдінівська пара  $Gua^* \cdot Cyt^*$ , а також перехідні стани їхнього взаємного перетворення перенесенням протона.

Предмет дослідження – фізико-хімічний механізм взаємоперетворення пар основ ДНК  $Gua \cdot Cyt$ ,  $Gua \cdot Cyt^*$ ,  $Gua^* \cdot Cyt$  і  $Gua^* \cdot Cyt^*$  перенесенням протона.

Квантово-хімічні розрахунки геометричної та електронної будови досліджуваних об'єктів проведено на рівні теорії DFT (Density Functional Theory)  $B3LYP/6-311++G(d,p)$  у вакуумному наближенні, яке для цієї задачі є адекватним [8–11]. Енергію Гіббса визначали так званими розрахунками в одній точці (single point calculations), проведеними на рівні теорії  $MP2/6-311++G(2df,pd)$  з використанням геометрії, отриманої методом DFT (рівень теорії  $MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p)$ ). Перехідні стани перетворення пар основ ДНК ідентифікували методом STQN (Synchronous Transit-guided Quasi-Newton) [12, 13]. Усі оп-

тимізовані структури перевірено на стійкість за відсутністю уявних частот в їхніх коливальних спектрах, розрахованих у гармонійному наближенні. Енергію взаємодії в парах основ визначали на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) з урахуванням так званої BSSE (Basis Set Superposition Error) – поправки на суперпозицію функцій базисного набору [14]. Перетворення реагенту у продукт реакції і навпаки вивчали в рамках концепції внутрішньої координати реакції (IRC – Intrinsic Reaction Coordinate). Усі дослідження проведено із використанням програмного пакета «GAUSSIAN03» для платформи Win32 [15].

Розподіл електронної густини в парах основ та перехідних станах їхнього взаємного перетворення аналізували, використовуючи теорію Бейдера «Атомів у молекулах» [17] та хвильові функції, одержані на рівні теорії B3LYP/6-311++G(d,p). Н-зв'язки [16] встановлювали за наявністю критичної точки (3,-1) між двома валентно незв'язаними атомами. Топологію електронної густини аналізували за допомогою програмного пакета AIM2000 [18], використовуючи стандартні опції.

Енергію Н-зв'язків визначали за формулою  $(E_{\text{HB}})^2 = 1,92[(\Delta\nu) - 40]$ , одержану в роботі [20] (збережено авторські позначення [20]).

Заселеність неправильних пар за участю мутагенних таутомерів розраховували, використовуючи розподіл Больцмана:

$$K = e^{-\frac{\Delta G^*}{RT}}$$

де  $\Delta G^*$  – енергія таутомеризації Гіббса,  $T$  – абсолютна температура,  $R$  – універсальна газова стала.

### Результати та обговорення

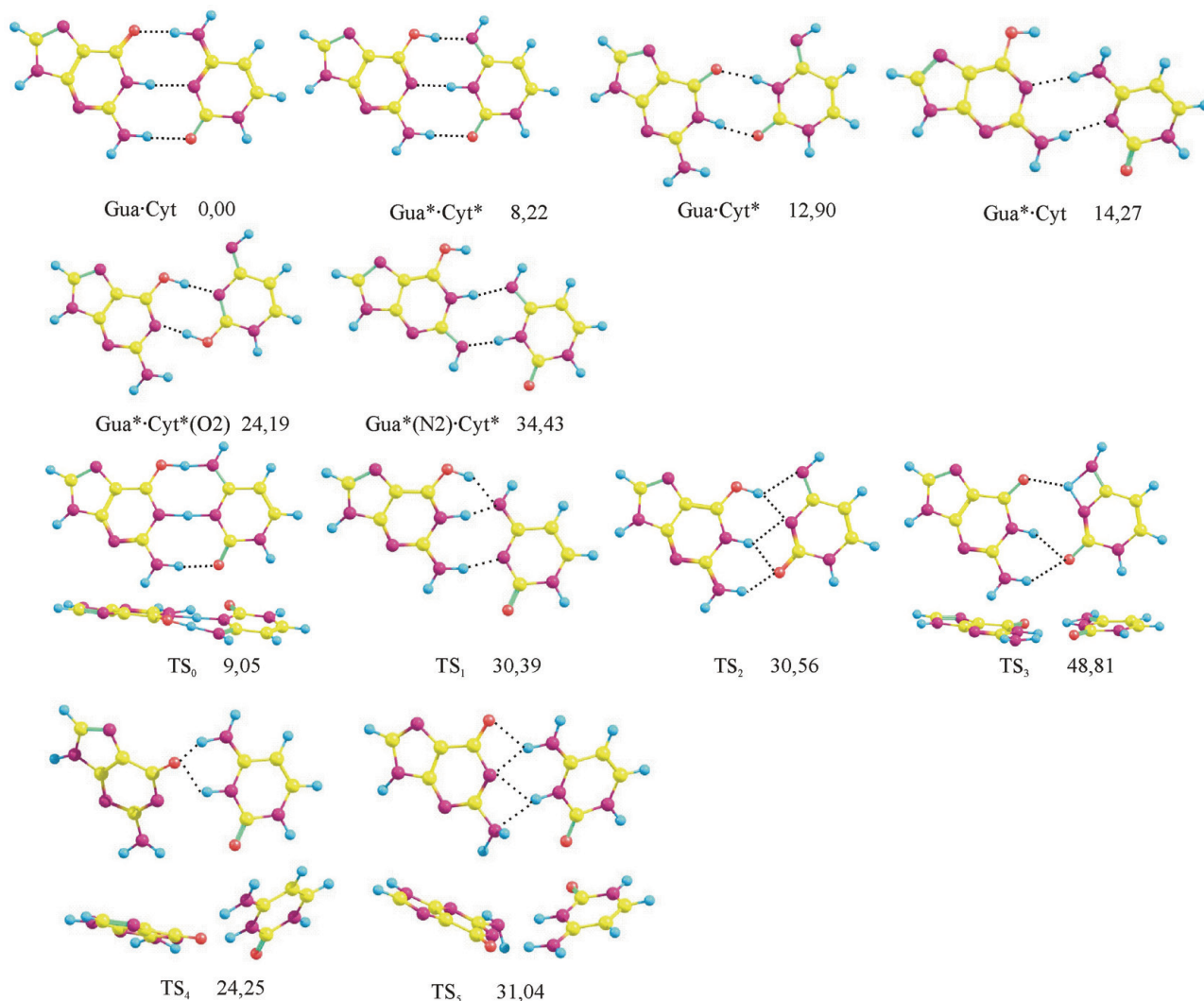
Ретельним аналізом гіперповерхні потенціальної (електронної) енергії нам вперше вдалося показати, що уотсон-криківська пара основ ДНК Gua-Cyt може перетворюватися перенесенням протона в пари за участю мутагенних таутомерів Gua<sup>\*</sup>-Cyt і Gua-Cyt<sup>\*</sup>, квазіізоморфні зміщеним (воблівським) парам Ade-Cyt і Gua-Thy відповідно. Окрім льодинівського перехідного стану TS<sub>0</sub> з енергією активації Гіббса 9,05 ккал/моль, виявлено три перехідних стани, відповідальні за цей процес (рис., табл. 1, 2): майже два ізоенергетичних і один високоенергетичний, відповідно, з енергіями активації Гіббса 30,39; 30,56 і 48,81 ккал/моль за стандартних умов. Планарні перехідні стани TS<sub>1</sub> і TS<sub>2</sub> являють собою іонні пари Gua<sup>-</sup>-Cyt<sup>+</sup>, охоплені Н-зв'язками (рис.,

табл. 1, 2). Перехідний стан TS<sub>1</sub> з енергією активації Гіббса 30,39 ккал/моль стабілізується трьома Н-зв'язками (тут і нижче у дужках подані їхні енергії у ккал/моль) N2H...N3 (7,30), N1H...N4<sup>-</sup> (12,30) і O6<sup>+</sup>H...N4<sup>-</sup> (5,92). Наступний низькоенергетичний перехідний стан з енергією активації Гіббса 30,56 ккал/моль стабілізується п'ятьма Н-зв'язками, один з яких N2H...O2 (4,25), а чотири інших – N1H...O2 (3,89), N1H...N3 (2,31) і O6<sup>+</sup>H...N3 (5,39), O6<sup>+</sup>H...N4<sup>-</sup> (2,69) – біфуркують на атоми-акцептори O2 і N3 та N3 і N4<sup>-</sup> Cyt<sup>-</sup> відповідно. Через ці низькоенергетичні перехідні стани проходять без участі будь-яких інтермедіатів обидва шляхи таутомеризації пари Gua-Cyt – як для переходів Gua-Cyt → Gua<sup>\*</sup>-Cyt, так і для Gua-Cyt → Gua-Cyt<sup>\*</sup> – вони для них є спільними.

Непланарний (N1C2N2H = 13,8°; N3C2N2H = 12,8°) перехідний стан TS<sub>3</sub> з енергією активації Гіббса 48,81 ккал/моль, яка помітно перевищує енергію активації Гіббса внутрішньомолекулярної таутомеризації Cyt (38,47 ккал/моль [21]) стабілізується трьома Н-зв'язками N2H...O2 (2,79), N1H...O2 (3,05) і (N3/N4)H...O6 (3,84). Через цей перехідний стан, який становить лише теоретичний інтерес, оскільки його енергія активації перевищує аналогічну величину для TS<sub>1</sub> і TS<sub>2</sub> більше ніж на 18 ккал/моль, реалізується лише один шлях таутомеризації Gua-Cyt → Gua-Cyt<sup>\*</sup>.

Встановлено також, що пари за участю мутагенних таутомерів Gua-Cyt<sup>\*</sup> і Gua<sup>\*</sup>-Cyt можуть перетворюватися в пари за участю мутагенних і рідкісних таутомерів Gua<sup>\*</sup>-Cyt\*(O2) та Gua\*(N2)-Cyt\* через перехідний стан TS<sub>1</sub> (рис., табл. 1, 2). Проте детально аналізувати це немає сенсу, оскільки заселеність пар Gua<sup>\*</sup>-Cyt\*(O2) та Gua\*(N2)-Cyt\* на 9–15 порядків менша, ніж заселеність вихідних пар за участю мутагенних таутомерів Gua<sup>\*</sup>-Cyt і Gua-Cyt<sup>\*</sup> відповідно.

Пари за участю мутагенних таутомерів Gua-Cyt<sup>\*</sup> і Gua<sup>\*</sup>-Cyt є стійкими, оскільки їхні зворотні бар'єри таутомеризації (17,50 і 16,13 ккал/моль відповідно) набагато перевищують енергію компетентних коливань (126,4 і 110,1 см<sup>-1</sup> відповідно), частота яких стає уявною в перехідному стані таутомеризації (150,8і см<sup>-1</sup>), а енергія їхньої дисоціації на мономери (4,00 та 0,62 ккал/моль відповідно) набагато менша, ніж вищезгадані зворотні бар'єри. Вони також мають прийнятну відносну енергію (12,90 і 14,27 ккал/моль відповідно), заселеність (3,47·10<sup>-10</sup> і 3,44·10<sup>-11</sup> відповідно) та геометричну будову (квазіізоморфність воблівським парам Gua-Thy і Ade-Cyt, відповідно, що гарантує їхню вбудовуваність у структуру



Геометрична будова досліджуваних комплексів та перехідних станів їхнього взаємного перетворення. Пунктиром позначено Н-зв'язки. Біля кожної структури вказано її відносну енергію Гіббса у ккал/моль за стандартних умов (див. табл. 1, 2); біля непланарних комплексів подано також їхню «ортогональну» проекцію

ДНК) аби пояснити природу спонтанних помилок реплікації ДНК, а саме – транзицій.

Зазначимо, що пара Gua·Cyt може перетворюватися в пару Gua\*·Cyt\* не лише за синхронним механізмом Льовдіна через перехідний стан TS<sub>0</sub> [1,4], а й асинхронно – через перехідні стани TS<sub>4</sub> і TS<sub>5</sub> з енергією активації Гіббса 24,25 і 31,04 ккал/моль відповідно (рис., табл. 1, 2), що являють собою іонні пари Gua<sup>-</sup>·Cyt<sup>+</sup>. Найнижчий енергетичний перехідний стан TS<sub>4</sub> стабілізується двома Н-зв'язками N3<sup>+</sup>H...O6 (6,79) і N4H...O6 (11,18), а високоенергетичний TS<sub>5</sub> – двома парами біфуркативних Н-зв'язків N3<sup>+</sup>H...N2 (2,75), N3<sup>+</sup>H...N1<sup>-</sup> (2,52), N4H...N1<sup>-</sup> (3,83) і N4H...O6 (3,49). Характерною особливістю непланарної структури TS<sub>5</sub>

є суттєво пірамідалізований амінний фрагмент Gua<sup>-</sup> (N1C2N2H=56,6°; N3C2N2H=2,0°), атом азоту якого N2 є акцептором Н-зв'язку N3<sup>+</sup>H...N2 з енергією 2,75 ккал/моль.

Насамкінець зауважимо, що в усіх досліджених нами структурах внесок Н-зв'язків в електронну енергію їхньої стабілізації знаходиться в межах 11,4÷86,0%, а енергія взаємодії Гіббса в усіх без винятку випадках від'ємна та лежить у діапазоні -0,62÷-130,93 ккал/моль.

Таким чином, вперше виявлено новий фізико-хімічний механізм спонтанної таутомеризації Gua·Cyt\*↔Gua·Cyt↔Gua\*·Cyt утсон-криківської пари основ ДНК Gua·Cyt перенесенням протона через спільні ізоенергетичні перехідні стани з енергією активації Гіббса

Таблиця 1. Електронно-топологічні, геометричні, спектрально-коливальні та енергетичні характеристики міжмолекулярних водневих зв'язків у досліджених комплексах – парах основ ДНК за участю Gua, Cyt та їхніх мутагенних/рідкісних таутомерів і перехідних станах TS їхнього взаємного перетворення (див. також рис.)

Комплекси	H-зв'язок АН...В	$\rho$ , ат.од.	$\Delta\rho$ , ат.од.	100- $\epsilon$	$d_{A...B}$ , Å	$d_{H...B}$ , Å	$\angle AH...B$ , град	$\Delta d_{AH}$ , Å	$\Delta\nu$ , см <sup>-1</sup>	$E_{HB}$ , ккал/ моль
Gua-Cyt	N4H...O6	0,037	0,120	3,71	2,809	1,774	178,8	0,027	457,4	6,74
	N1H...N3	0,033	0,088	6,93	2,954	1,922	177,1	0,020	363,1	5,93
	N2H...O2	0,027	0,094	5,77	2,936	1,915	178,4	0,012	213,7	4,35
Gua*.Cyt*	O6H...N4	0,051	0,103	5,27	2,720	1,714	172,1	0,038	745,6	8,77
	N3H...N1	0,038	0,089	6,36	2,910	1,865	176,7	0,034	595,4	7,78
	N2H...O2	0,022	0,080	5,73	3,014	2,001	177,3	0,007	132,8	3,18
Gua-Cyt*	N3H...O6	0,029	0,099	4,35	2,910	1,877	170,7	0,022	353,4	5,84
	N1H...O2	0,035	0,120	3,21	2,827	1,798	176,9	0,016	297,6	5,30
Gua*.Cyt	N4H...N1	0,025	0,071	6,72	3,071	2,047	176,4	0,016	287,3	5,19
	N2H...N3	0,026	0,078	7,93	3,032	2,011	170,2	0,015	267,8	4,98
Gua*.Cyt*(O2)	O6H...N3	0,051	0,097	5,12	2,729	1,717	179,2	0,044	838,6	9,33
	O2H...N1	0,081	0,078	4,80	2,594	1,542	173,0	0,084	1516,9	12,68
Gua*(N2)·Cyt*	N1H...N4	0,040	0,094	6,42	2,878	1,834	177,2	0,032	572,8	7,62
	N3H...N2	0,052	0,096	6,49	2,786	1,719	178,9	0,055	926,8	9,83
TS <sub>0</sub>	N2H...O2	0,026	0,096	5,25	–	–	–	–	–	6,09**
TS <sub>1</sub>	O6 <sup>+</sup> H...N4 <sup>-</sup>	0,025	0,072	15,36	3,021	2,035	151,6	0,019	361,8	5,92
	N1H...N4 <sup>-</sup>	0,080	0,072	6,16	2,664	1,551	164,7	0,099	1428,3	12,30
	N2H...N3	0,036	0,090	6,94	2,922	1,884	163,7	0,032	529,2	7,30
TS <sub>2</sub>	O6 <sup>+</sup> H...N4 <sup>-</sup>	0,017	0,056	52,36	3,178	2,174	137,9	0,038	638,3	2,69*
	O6 <sup>+</sup> H...N3	0,029	0,074	1,38	2,968	1,963	155,7	0,038	638,3	5,39*
	N1H...N3	0,021	0,072	41,14	3,144	2,106	141,7	0,024	393,3	2,31*
	N1H...O2	0,031	0,096	5,40	2,935	1,897	149,3	0,024	393,3	3,89*
	N2H...O2	0,027	0,112	1,66	2,893	1,873	149,5	0,013	205,6	4,25*
TS <sub>3</sub>	(N3/N4)...O6	0,020	0,058	29,62	–	–	–	–	–	3,84**
	N1H...O2	0,023	0,076	31,51	3,037	2,018	156,3	0,007	125,4	3,05
	N2H...O2	0,013	0,009	4,70	3,195	2,184	146,6	0,002	26,9	2,79**
TS <sub>4</sub>	N4H...O6	0,079	0,165	5,33	2,565	1,479	155,0	0,075	1188,8	11,18
	N3 <sup>+</sup> H...O6	0,030	0,093	4,67	2,969	1,924	137,1	0,030	463,7	6,79
TS <sub>5</sub>	N4H...O6	0,027	0,090	18,83	3,007	1,963	133,5	0,034	532,1	3,49*
	N4H...N1 <sup>-</sup>	0,030	0,088	7,82	2,984	1,940	149,9	0,034	532,1	3,83*
	N3 <sup>+</sup> H...N1 <sup>-</sup>	0,015	0,047	17,21	3,325	2,291	137,5	0,019	294,8	2,52*
	N3 <sup>+</sup> H...N2	0,017	0,052	8,80	3,222	2,188	159,9	0,019	294,8	2,75*

Примітка:  $\rho$  і  $\Delta\rho$  – значення електронної густини і лапласіану електронної густини у критичній точці відповідно;  $\epsilon$  – еліптичність;  $E_{HB}$  – енергія H-зв'язку, розрахована за методом Йогансена [20];  $d_{A...B}$ ,  $d_{H...B}$  – відстань між атомами А і В та Н і В відповідно, які беруть участь у H-зв'язку;  $\angle AH...B$  – кут H-зв'язування;  $\Delta\nu$  – зсув частоти валентного коливання  $\nu(AH)$  у разі втягування групи АН у H-зв'язок;  $\Delta d_{AH}$  – подовження хімічного зв'язку АН у процесі утворення H-зв'язку АН...В. Енергію біфуркатних H-зв'язків, позначених зірочкою (\*), розраховували із урахуванням співвідношення їхніх значень  $\rho$  [19]; енергію H-зв'язків, позначених двома зірочками (\*\*), визначали за формулою із роботи [19]

Таблиця 2. Енергетичні характеристики (у ккал/моль за стандартних умов) досліджених комплексів — пар нуклеотидних основ за участю Gua, Cyt та їхніх мутагенних/рідкісних таутомерів і перехідних станів їхнього взаємного перетворення (див. також рис.)

Комплекси	$\Delta G$	$\sum E_{HB}$	$-\Delta E_{int}$	$-\frac{\sum E_{HB}}{E_{int}}, \%$	$-\Delta G_{int}$
Gua·Cyt	0,00	17,02	29,28	58,1	15,97
Gua*·Cyt*	8,22	19,72	22,94	86,0	10,09
Gua·Cyt*	12,90	11,14	15,84	70,3	4,00
Gua*·Cyt	14,27	10,17	12,45	81,7	0,62
Gua*·Cyt*(O2)	24,19	22,01	22,01	79,4	16,37
Gua*(N2)·Cyt*	34,43	17,44	17,44	68,7	13,16
TS <sub>1</sub>	30,39	25,51	146,26	17,4	130,93
TS <sub>2</sub>	30,56	18,52	140,58	13,2	125,07
TS <sub>3</sub>	48,81	9,68	16,56	58,5	5,20
TS <sub>4</sub>	24,25	17,98	120,13	15,0	108,20
TS <sub>5</sub>	31,04	12,59	110,53	11,4	98,36

Позначення:  $\Delta G$  — відносна енергія Гіббса;  $\sum E_{HB}$  — сумарна енергія міжмолекулярних Н-зв'язків (див. табл.1);  $-\Delta E_{int}$  — електронна енергія взаємодії основ у 2 парах;  $-\Delta G_{int}$  — енергія Гіббса взаємодії основ

30,39 і 30,56 ккал/моль — іонні пари Gua<sup>+</sup>·Cyt<sup>-</sup>, охоплені трьома (N2H...N3, N1H...N4<sup>-</sup> і O6<sup>+</sup>H...N4<sup>-</sup>) і п'ятьма (N2H...O2, N1H...O2, N1H...N3, O6<sup>+</sup>H...N4<sup>-</sup> і O6<sup>+</sup>H...N4<sup>-</sup>) Н-зв'язками відповідно. Стійкі пари Gua·Cyt\* і Gua\*·Cyt, зокрема, мають прийнятну відносну енергію Гіббса — 12,9 і 14,3 ккал/моль відповідно — для пояснення природи спонтанних транзицій за реплікації ДНК.

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ ПУТЕЙ  
ТАУМЕРИЗАЦИИ УОТСОН-  
КРИКОВСКОЙ ПАРЫ ОСНОВАНИЙ  
ДНК ГУАНИН-ЦИТОЗИН**

О. А. Броварец, Д. Н. Говорун

Институт молекулярной биологии и  
генетики НАН Украины, Киев;  
Институт высоких технологий Киевского  
национального университета имени  
Тараса Шевченко, Украина;  
e-mail: brovarets@list.ru

Обнаружен новый физико-химический механизм таутомеризации Gua·Cyt\* ↔ Gua·Cyt ↔ Gua\*·Cyt уотсон-криковської пари оснований ДНК Gua·Cyt (звездочками обозначены мутагенные таутомеры оснований) перенесением протона через два общих переходных состояния с энергией активации Гиббса 30,4 и

30,6 ккал/моль — ионные пары Gua<sup>+</sup>·Cyt<sup>-</sup>, охваченные тремя (N2H...N3, N1H...N4<sup>-</sup> и O6<sup>+</sup>H...N4<sup>-</sup>) и пятью (N2H...O2, N1H...O2, N1H...N3, O6<sup>+</sup>H...N4<sup>-</sup> и O6<sup>+</sup>H...N4<sup>-</sup>) Н-связями соответственно. Устойчивые пары Gua·Cyt\* и Gua\*·Cyt, которые относительно легко диссоциируют на мономеры, имеют относительно приемлемую энергию Гиббса — 12,9 и 14,3 ккал/моль соответственно — для объяснения природы спонтанных транзиций при репликации ДНК. Результаты получены на уровне теории MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) в вакуумном приближении.

Ключевые слова: спонтанные точечные ошибки репликации ДНК, транзиции, мутагенные таутомеры оснований ДНК, неправильные пары оснований ДНК, переходное состояние, межмолекулярные водородные связи, анализ топологии электронной плотности, DFT.

**QUANTUM-CHEMICAL  
INVESTIGATION  
OF TAUTOMERIZATION WAYS  
OF WATSON-CRICK DNA BASE PAIR  
GUANINE-CYTOSINE**

*O. O. Brovarets', D. M. Hovorun*

Institute of Molecular Biology and Genetics,  
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;  
Institute of High Technologies of Taras  
Shevchenko Kyiv National University, Ukraine;  
e-mail: brovarets@list.ru

**S u m m a r y**

A novel physico-chemical mechanism of the Watson-Crick DNA base pair Gua·Cyt tautomerization  $\text{Gua}\cdot\text{Cyt}^* \leftrightarrow \text{Gua}\cdot\text{Cyt} \leftrightarrow \text{Gua}^*\cdot\text{Cyt}$  (mutagenic tautomers of bases are marked by asterisks) have been revealed and realized in a pathway of single proton transfer through two mutual isoenergetic transition states with Gibbs free energy of activation 30.4 and 30.6 kcal/mol and they are ion pairs stabilized by three ( $\text{N2H}\dots\text{N3}$ ,  $\text{N1H}\dots\text{N4}^-$  and  $\text{O6}^+\text{H}\dots\text{N4}^-$ ) and five ( $\text{N2H}\dots\text{O2}$ ,  $\text{N1H}\dots\text{O2}$ ,  $\text{N1H}\dots\text{N3}$ ,  $\text{O6}^+\text{H}\dots\text{N4}^-$  and  $\text{O6}^+\text{H}\dots\text{N4}^-$ ) H-bonds accordingly. Stable base pairs  $\text{Gua}\cdot\text{Cyt}^*$  and  $\text{Gua}^*\cdot\text{Cyt}$  which dissociate comparably easy into monomers have acceptable relative Gibbs energies – 12.9 and 14.3 kcal/mol – for the explanation of the nature of the spontaneous transitions of DNA replication. Results are obtained at the MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory in vacuum approach.

**Key words:** spontaneous point mutations of DNA replication, transitions, mutagenic tautomers of DNA bases, mispairs, transition state, intermolecular hydrogen bonds, analysis of the electron density topology, DFT.

1. *Topal M. D., Fresco J. R.* // Nature. – 1976. – **263**, N 5575. – P. 285–289.
2. *Ауэрбах Ш.* Проблемы мутагенеза. – М.: Мир, 1978. – 464 с.
3. *Löwdin P.-O.* // Rev. Mod. Phys. – 1963. – **35**, N 3. – P. 724–732.
4. *Löwdin P.-O.* // Adv. Quant. Chem. – 1966. – **2**. – P. 213–360.
5. *Florian J., Leszczynski J.* // J. Am. Chem. Soc. – 1996. – **108**, N 12. – P.3010–3017.
6. *Gorb L., Podolyan Y., Dziekonski P., Sokalski W. A., Leszczynski J.* // Ibid. – 2004. – **126**, N 32. – P. 10119–10129.
7. *Броварець О. О., Говорун Д. М.* // Доп. НАН України. – 2010. – № 6. – С. 175–179.
8. *Nedderman A. N. R., Stone M. J., Williams D. H. et al.* // J. Mol. Biol. – 1993. – **230**, N 3. – P. 1068–1076.
9. *Fazakerley G. V., Gdaniec Z., Sowers L. C.* // Ibid. – N 1. – P. 6–10.
10. *Dewar M. J. S., Storch D. M.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1985. – **82**. – P. 2225–2229.
11. *Petrushka J., Sowers L. C., Goodman M. F.* // Ibid. – 1986. – **83**. – P. 1559–1562.
12. *Peng C., Schlegel H. B.* // Israel J. Chem. – 1993. – **33**, N 4. – P. 449–454.
13. *Peng C., Ayala P. Y., Schlegel H. B., Frisch M. J.* // J. Comput. Chem. – 1996. – **17**, N 1. – P. 49–56.
14. *Boys S. F., Bernardi F.* // Mol. Phys. – 1970. – **19**, N 4. – P. 553–566.
15. *Gaussian 03*, Revision C. 02, Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery Jr. J.A., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J. M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., and Pople J.A./Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
16. *Bader R. W. F.* Atoms in molecules. A quantum theory. – Oxford: Calendon Press, 1990.-436 p.
17. *Водородная связь.* Ред. Соколов Н. Д., Чулановский В. М. – М.: Наука, 1964. – 340 с.
18. *Biegler-Konig F., Schonbohm J., Bayles D.* // J. Comput. Chem. – 2001. – **22**, N 5. – P. 545–559.
19. *Espinosa E., Molins E., Lecomte C.* // Chem. Phys. Lett. – 1998. – **285**. – P. 170–173.
20. *Jogansen A. V.* // Spectrochim. Acta. Part A. – 1999. – **55**. – P. 1585–1612.
21. *Броварець О. О., Говорун Д. М.* // Biopolymers and Cell. – 2010. – **26**, N 1. – P. 72–76.

Отримано 07.05.2010