

## Специфічна взаємодія модельної форми депротонованої карбоксильної групи амінокислот з пурином переводить основу в рідкісний таутомер N7H: результати *ab initio* розрахунків у вакуумі

С. П. Самійленко<sup>1</sup>, Т. В. Богдан<sup>2</sup>, С. А. Тригубенко<sup>2</sup>, Д. М. Говорун<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

<sup>2</sup> Національний університет «Києво-могилянська академія»  
Вул. Григорія Сковороди, 2, Київ, 04070, Україна

E-mail: dhovorun@imbg.org.ua

---

*За даними ab initio розрахунків (MP2/6-31G\*\*//HF/6-31G\*\*) у вакуумі, що є прийнятною імітацією гідрофобного оточення у місцях білково-нуклеїнових контактів, специфічна взаємодія ацетат-іона — моделі депротонованої карбоксильної групи аспарагінової та глутамінової кислот — з пурином переводить нуклеотидну основу з основної таутомерної форми N9H у високоенергетичну N7H з енергетичним виграшем 0,46 ккал/моль. Ефект досягається за рахунок вищої комплексотвірної здатності таутомеру N7H у порівнянні з таутомером N9H, яка з надлишком компенсує підвищення внутрішньої енергії при переході N9H → N7H (близько 3,90 ккал/моль). Обговорюється можлива біологічна роль отриманих результатів для перебігу елементарних актів білково-нуклеїнового впізнавання, зокрема, ферментативного каталізу.*

---

Вступ. З хімічної точки зору молекула пурина (Pur) утворюється в результаті конденсації піримідинового та імідазольного кілець. Хоча сам пурин не є природним продуктом [1], багато його похідних — у першу чергу це нуклеотидні основи — широко розповсюджені в природі і мають важливе біологічне значення. Принагідно зауважимо, що нуклеозид Pur рибозиднебуларин відомий як антибіотик протимікробної та протипухлинної дії [2]. Існує навіть думка, що хімія пуринів зародилася раніше, ніж органічна хімія стала наукою [3].

Цікаво, що для Pur, як і для пуринових нуклеотидних основ, характерні дуже короткі (порядка кількох пікосекунд) значення тривалості збудженого поглинанням УФ випромінювання стану (див. роботу [4] та посилання в ній), внаслідок внутрішньої конверсії до основного стану. Цю характер-

ну рису пуринів розглядають як відібраний у процесі еволюції один з механізмів захисту генетичного матеріалу від фотохімічного пошкодження разом з властивістю нуклеотидних основ поглинати саме ту частину сонячного спектра, яка послаблена поглинанням атмосферного озону [5].

Вивчення структури кристалічного Pur двома незалежними рентгеноструктурними методами [6] свідчить про площинність молекули в кристалі, яка є, скоріш за все, таутомером N7H, та про таке кристалічне пакування, коли між положеннями N9 та N7 сусідніх молекул існує досить сильний водневий зв'язок N7H ... N9 довжини 2,85 Å, що, на нашу думку, пояснює високу (213 °C) температуру плавлення. Спектроскопічні докази міцності такого міжмолекулярного зв'язку в кристалі отримано в роботі [7]: це досить високі значення частоти його «валентного» коливання (176 см<sup>-1</sup>) та відповідної силової константи (36 Н/м). Проте, враховуючи

результати роботи [8], не можна виключити, що кристал Pur, як і кристали деяких інших основ (наприклад, ізоцитозину), є гетеромолекулярним, тобто в ньому співіснують таутомери N9H та N7H, які займають симетрично нееквівалентні позиції.

Досліджуючи процеси протонування та депротонування Pur за допомогою ЯМР на ядрах  $^{13}\text{C}$ , автори роботи [9] дійшли висновку, що у водному розчині його імінопротон протягом майже однакового часу знаходиться біля атомів N7 та N9. Результати дослідження резонансних Раманівських спектрів Pur [10] засвідчують перевагу таутомеру N7H у водному оточенні. На основі розрахунків електронних спектрів таутомерів Pur N7H та N9H із застосуванням методу (CAS)SCF та мультиконфігураційного методу теорії збурень CAS PT2 [11] показано, що електронні спектри Pur у неполярних розчинниках можна інтерпретувати як обумовлені сумішшю таутомерів N7H та N9H, а у водних розчинах — переважною таутомерною формою N7H.

На противагу інтерпретації інфрачервоного спектра Pur, ізольованого в низькотемпературній аргоновій матриці, в роботах [12, 13], де йдеться про існування Pur як суміші співмірної кількості таутомерів N7H та N9H, у пізніших дослідженнях [14, 15] у трьох криогенних матрицях (неоновій, аргоновій та азотній) зроблено висновок, що в матрично ізольованому стані Pur є таутомером N9H на відміну від конденсованих станів (див. посилання в роботі [14]).

Згідно з розрахунками енергії таутомерів Pur методом MP2/6-31G\*\* [16, 17], у вільному стані таутомер N9H стабільніший, ніж таутомер N7H, на 15,1 кДж/моль, проте значення дипольних моментів (3,66 та 5,65 D відповідно) вказують на більшу здатність таутомеру N7H стабілізуватися полярним оточенням.

Аналіз мікрохвильового спектра Pur за допомогою техніки вільного струменя, що створює надзвуківий промінь [18], та розрахунок обертальних констант на основі геометрії, розрахованої *ab initio* (посилання [8] у роботі [18]), дозволили авторам локалізувати імінопротон Pur у газовій фазі на атомі N9. Виявлений у Pur невеликий негативний дефект момента інерції  $\Delta c = -0,076 \text{ мк}\text{\AA}^2$  є типовим для планарних молекул з низькою енергією таких неплоских коливань, як метеликове коливання, зморщування та закручування кільця.

Дослідження фотоелектронних спектрів Pur та його 7- і 9-метилпохідних [19] також вказує на те, що у вільному стані 3-поміж двох таутомерів N9H та N7H стабільнішим є перший.

Детальному теоретичному вивченню прото-

тропної таутомерії кислотно-лужних властивостей та комплексотвірної здатності Pur у вільному стані за допомогою напівемпіричного методу AM1 присвячено роботи [20—22]. У роботі [20] розраховано геометричну структуру, теплоту утворення, дипольні моменти та перші потенціали іонізації для повної множини усіх можливих прототропних таутомерів Pur. Вперше показано, що прототропна таутомерія Pur має молекулярно-цвітеріонний характер і реалізується за участі всіх чотирьох протонів, три з яких в основній канонічній формі N9H є карбопротонами, зв'язаними з атомами C2, C6 і C8. Встановлено, що друга за стабільністю таутомерна форма утворюється шляхом міграції імінопротона з 9-го у 7-ме положення та є значно полярнішою, ніж основна. 3-поміж таутомерів-цвітеріонів енергетично найвигіднішою виявилася ілідна форма, утворювана внаслідок переходу протона при атомі C8 на атом N7 імідазольного кільця. Виявилось, що всі без винятку таутомери молекулярно-цвітеріонного сімейства Pur мають плоску рівноважну будову. Слід зазначити, що серед нуклеотидних основ пуринового ряду, які є нежорсткими молекулами, власне пурин в основній формі є найжорсткішим щодо неплоского згину: розраховане значення силової константи цього коливання дорівнює  $1,28 \cdot 10^{-2} \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{град}^{-2}$ , а найнижча частота неплоского деформаційного коливання —  $232 \text{ см}^{-1}$  [23]. Ці дані узгоджуються з даними мікрохвильової спектроскопії [18].

Кислотно-лужні властивості Pur та їхню залежність від таутомерного стану вперше розраховано в роботі [19]. Пріоритетність місць протонування основної таутомерної форми Pur N9H складає ряд N1 (0) > N7 (1,6) > N3 (3,8), де в дужках наведено різницю між розрахованими значеннями енергії протонування та найбільшим значенням ( $-214,2 \text{ ккал/моль}$ ). Значення енергії депротонування Pur (ккал/моль) розташовані в порядку N9H (332,0) << C8H (356,9) < C2H (371,4) < C6H (379,6). Зазначимо, що таутомерний перехід N9H → N7H підсилює як кислотні, так і лужні властивості імідазольного кільця Pur, тобто підвищує його комплексотвірну здатність. Саме цим, очевидно, пояснюється вигідність стабілізації N7H таутомеру в кристалічній фазі [5].

У роботі [24] вперше експериментально (УФ) і теоретично (HF/6-31G\*\*) переконливо продемонстровано унікальну властивість депротонованої карбоксильної групи амінокислот змінювати таутомерний статус аденіну: енергетично вигіднішими є комплекси карбоксилат-іону з високоенергетичними таутомерами N9H та N1H. Цей факт є вкрай важливим для розуміння елементарних механізмів

ферментативного каталізу, оскільки карбоксильна група аспарагінової та глутамінової кислот часто зустрічається в активних центрах ферментів, що й спонукало нас вивчати поширеність такого ефекту серед нуклеотидних основ [24–26]. Ця робота присвячена дослідженню взаємодії Pur з карбоксилат-іоном квантовомеханічним методом *ab initio* на рівні теорії MP2/6-31G\*\*//HF/6-31G\*\*.

Об'єкти і методи дослідження. Напівемпіричним методом HF/6-31G\*\* [27] у режимі повної оптимізації отримували геометрію молекулярних таутомерів Pur та його комплексів з карбоксилат-іоном (CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>), яку використовували для розрахунків в одній точці поверхні потенціальної енергії (single point calculation) відносної енергії таутомерів та енергії їхньої взаємодії з лігандом на рівні теорії MP2/6-31G\*\* [27], що враховує кореляцію електронів. Розрахунки здійснювали за допомогою пакету програм [27]. Суперпозиційну поправку (BSSE) до енергії взаємодії на рівні теорії MP2/6-31G\*\* вводили за стандартною процедурою.

Результати і обговорення. Представлені в таблиці та на рисунку результати для трьох енергетично найвигідніших комплексів засвідчують, що, згідно з розрахунками MP2/6-31G\*\*//HF/6-31G\*\*, карбоксилат-іон індукує в Pur таутомерний перехід N9H → N7H з енергетичним виграшем не меншим, ніж 0,4 ккал/моль, при енергетичній перевазі в 3,75 ккал/моль основного таутомеру N9H. Врахування нульової коливальної енергії практично не змінює цього результату.

Таутомерна форма N7H у комплексі з карбоксилат-іоном стабілізується двома майже ізоенергетичними способами 1 і 2 (таблиця, рисунок), які відрізняються один від одного лише орієнтацією депротонованої карбоксильної групи: у напрямку атома C8H у комплексі 1 та атома C6H — у комплексі 2. Однак слід зазначити, що, оскільки комплекс 1 значно полярніший, ніж комплекс 2 (їхні дипольні моменти дорівнюють 3,09 і 1,13 D від-

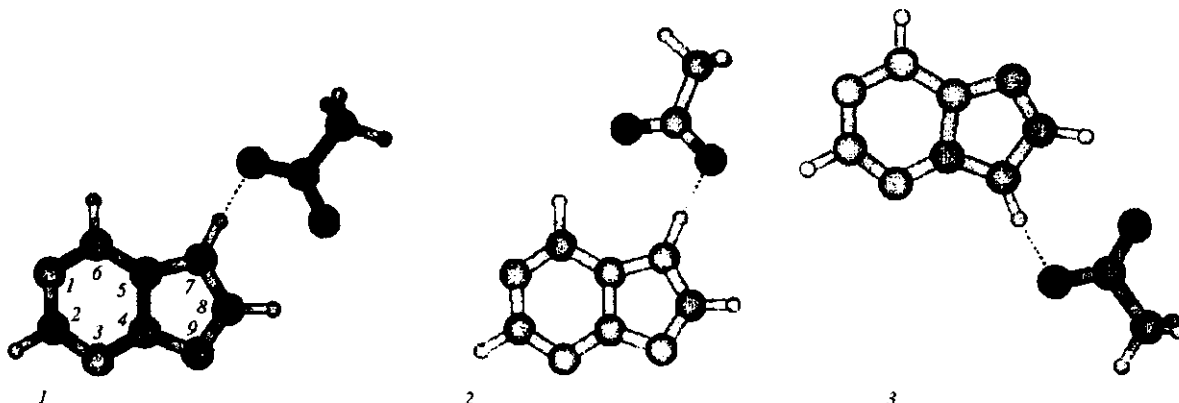
повідно), у конденсованому стані енергетична перевага першого може виявитися більш суттєвою.

За даними розрахунків на рівні теорії HF/6-31G\*\*, комплекси 1–3 стабілізовані досить сильним водневим зв'язком N7H ... O<sup>-</sup> чи N9H ... O<sup>-</sup> між імінним атомом водню та атомом кисню карбоксилат-іона, на що вказують значення його довжини 1,65; 1,64 та 1,68 Å відповідно. У комплексах 1 і 2 цей водневий зв'язок незначно відхиляється від лінійного (~2°), а в комплексі 3 таке відхилення сягає ~10,5°. Очевидно, комплекси 1, 2 і 3 додатково стабілізовані слабкими водневими зв'язками з карбопротонами при атомах C8, C6 та C8 відповідно. Деталі геометричної будови комплексів Pur з карбоксилат-іоном у вакуумі (таблиця) не наводяться, оскільки вони отримані в рамках наближення HF/6-31G\*\*, яке дає значення енергії комплексів, якісно відмінні від розрахованих при врахуванні кореляції електронів методом MP2/6-31G\*\* навіть з використанням Хартрі-Фоківської геометрії. Можна сподіватися, що оптимізація геометрії при врахуванні кореляції електронів у майбутньому дасть більш перекоєливу різницю в енергіях комплексів на користь утворюваних таутомером N7H. Дипольні моменти, розраховані методом MP2/6-31G\* із середнім набором базових функцій [29], та тим же методом з розширеним базисом 6-31G\*\* [30] дорівнюють для таутомера N9H 3,787 та 3,752 D, а для таутомера N7H — 7,560 та 5,744 D відповідно. Отримані нами відповідні дипольні моменти (таблиця) 3,66 та 6,01 D вкладаються в інтервал цитованих значень. При цьому відносні енергії таутомеру N7H, розраховані з геометрією, оптимізованою з урахуванням кореляції електронів із середнім [28] та розширеним базисом [29], мають значення 16,51 кДж (~3,95 ккал/моль) та 3,89 ккал/моль відповідно.

Окремо слід наголосити на здатності карбоксилат-іона утворювати досить міцні (енергії утворення комплексів — 42–46 ккал/моль) водневі зв'яз-

Відносна енергія  $\Delta E$ , енергія взаємодії  $E$ , енергія деформації  $E_d$  (ккал/моль) та дипольний момент  $d$  (D) основного та високоенергетичного прототропних таутомерів пурину та їхніх комплексів з карбоксилат-іоном, розрахованих методом *ab initio* на рівні теорії HF/6-31G\*\* та MP2/6-31G\*\*//HF/6-31G\*\* у вакуумі

Таутомер (див. рисунок)	$\Delta E$		$d$	Комплекс	$\Delta E$		$d$	$\Delta E$		$E_d$
	HF	MP2			HF	HF		MP2		
N9H	0,00	0,00	3,66	1	0,00	0,46	4,10	-36,33	-44,43	2,69
N7H	5,09	3,75	6,01	2	0,78	0,06	1,13	-40,65	-48,95	2,78
—	—	—	—	3	0,24	0,00	3,09	-41,18	-48,96	2,77



Енергетично найвигідніші комплекси основного N9H та високоенергетичного N7H таутомерів пурину з карбоксилат-іоном. Усі комплекси плоскосиметричні, причому площина симетрії збігається з площиною рисунка. Нумерація ендциклічних атомів стандартна

ки з пурином, що характерно також для його комплексів з іншими нуклеотидними основами. В останні роки (див. огляд [30] та посилання в ньому) таким сильним водневим зв'язкам, які ще часто називають низькобар'єрними, надають важливого значення у ферментативному каталізі, оскільки в багатьох випадках вони вже зафіксовані експериментально. Енергія таких водневих зв'язків співмірна з енергією хімічних зв'язків.

Характерною ознакою специфічної взаємодії карбоксилат-іона з пурином, так само як і з іншими нуклеотидними основами [24–26], є досить велика (2,7–2,8 ккал/моль) деформаційна енергія. Це вказує на те, що подібні взаємодії в реальних білково-нуклеїнових комплексах здатні викликати значні конформаційні збурення, які можуть виступати як один з механізмів дистанційного запуску біохімічних процесів.

**Висновки.** Отже, розрахунки енергії комплексів з карбоксилат-іоном двох енергетично найвигідніших таутомерів Pur N9H та N7H у рамках квантовохімічного методу *ab initio* MP2/6-31G\*\* навіть з оптимізованою на рівні теорії HF/6-31 G\*\* геометрією свідчать про здатність депротонованої карбоксильної групи провокувати хімічне перетворення основи, яке проявляється як перехід від основної таутомерної форми N9H до рідкісної N7H з подоланням енергетичної щілини між таутомерами 3,75 ккал/моль та з енергетичним виграшем, не меншим 0,4 ккал/моль.

Цей результат вкотре підтверджує запропоновану нами концепцію біологічної значущості високоенергетичних таутомерних станів нуклеотидних основ [31, 32] і стає в один ряд з висновками

робіт [24–26], де експериментально, а також теоретично (MP2/6-31G\*\*//HF/6-31G\*\*) продемонстровано здатність депротонованої карбоксильної групи амінокислот суттєво зсувати таутомерну рівновагу N9H → N7H в аденіні праворуч. Це значно розширює рамки дії механізму взаємної адаптації білкових та нуклеїнових лігандів в елементарних процесах білково-нуклеїнового впізнавання за межі традиційно прийнятого нині конформаційного механізму [33] та вказує на необхідність враховувати таутомерію при молекулярному впізнаванні також і в таких суміжних галузях, як супрамолекулярна хімія та біомолекулярна електроніка, можливість індукованої зміни хімічної будови нуклеотидних основ специфічними взаємодіями, що проявляється у зміні їхнього таутомерного статусу.

Вичерпні числові дані квантовохімічних розрахунків зберігаються в базі даних відділу молекулярної біофізики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України та можуть бути отримані через запит.

S. P. Samijlenko, T. V. Bogdan, S. A. Trygubenko, D. M. Hovorun

Specific interaction of the amino acid model carboxylic group with purine transforms it into its N7H rare tautomeric form: results of vacuum *ab initio* calculations

#### Summary

According to *ab initio* calculations (MP2/6-31G\*\*//HF/6-31G\*\*) in vacuum (which is an acceptable imitation of the hydrophobic medium at the sites of protein-nucleic acid contacts), specific interaction of the acetate anion (model of deprotonated residues of aspartic and glutamic acids) with the purine transforms this base from the N9H ground-state tautomeric form into the N7H high-energy tautomer ( $\Delta E = E_{N7H} - E_{N9H}$  is about 4 kcal/mol) with the energy advantage of 0.46 kcal/mol. The effect is achieved due to the

higher complexation energy of the N7H tautomer as compared to the N9H one, which overcompensates the energy excess (about 3.90 kcal/mol) of the rare tautomer. A possible biological significance of the data obtained for more profound understanding of elementary acts of protein-nucleic acid recognition, in particular, the enzyme catalysis, is discussed.

С. А. Самойленко, Т. В. Богдан, С. А. Тригубенко,  
Д. М. Говорун

Специфическое взаимодействие модельной формы депротонированной группы аминокислот с пурином переводит основание в редкий таутомер N7H: результаты *ab initio* расчетов в вакууме

Резюме

По данным *ab initio* расчетов (MP2/6-31G\*\*//HF/6-31G\*\*) в вакууме, являющемся приемлемой имитацией гидрофобного окружения в местах белково-нуклеиновых контактов, специфическое взаимодействие ацетат-иона — модели депротонированной карбоксильной группы аспарагиновой и глутаминовой кислот — с пурином переводит основание из основной таутомерной формы N9H в высокоэнергетическую N7H с энергетическим выигрышем 0,46 ккал/моль. Эффект достигается за счет большей комплексообразующей способности таутомера N7H в сравнении с таутомером N9H, которая с избытком компенсирует повышение внутренней энергии при переходе N9H → N7H (около 3,90 ккал/моль). Обсуждается возможная биологическая роль полученных результатов для элементарных актов белково-нуклеинового узнавания, в частности, ферментативного катализа.

#### ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Павлов Б. А., Терентьев А. П. Курс органической химии.—М.: Госхимиздат, 1962.—592 с.
2. *Handbook of Biochemistry and Molecular Biology: Nucleic Acids* / Ed. G. D. Fasman.—New York: CRC press, 1986.—Vol. 1.—637 p.
3. *Гетероциклические соединения* / Под ред. Р. Эльдерфельда.—М.: Мир, 1969.—Том 8.—363 с.
4. Lin J., Yu S., Peng S., Akiyama K., Li K., Lee L. K., LeBreton P. R. Ultraviolet photoelectron studies of the ground-state electronic structure and gas-phase tautomerism of purine and adenine // *J. Amer. Chem. Soc.*—1980.—102, N 14.—P. 4627—4631.
5. Pecourt J.-M. L., Peon J., Kohler B. Ultrafast internal conversion of electronically excited RNA and DNA bases in water // *J. Amer. Chem. Soc.*—2000.—122, N 38.—P. 9348—9349.
6. Watson D. G., Sweet R. M., Marsh R. E. Crystal and molecular structure of purine // *Acta Crystallogr.*—1965.—19, N 4.—P. 573—580.
7. Novak A. Intermolecular hydrogen bond vibrations // *Croat. chem. acta.*—1982.—55, N 1—2.—P. 147—169.
8. Зоркий П. М., Разуваева А. Е. О сосуществовании в органических кристаллах молекул, имеющих разное строение // *Журн. структур. химии.*—1979.—20, № 3.—С. 463—466.
9. Pugmire R. J., Grant D. M. Carbon-13 magnetic resonance. XIX. Benzimidazole, purine, and their anionic and cationic species // *J. Amer. Chem. Soc.*—1971.—93, N 8.—P. 1880—1887.
10. Majoube M., Millie Ph., Chinsky L., Vergoten G. Resonance Raman spectra for purine // *J. Mol. Struct.*—1995.—355, N 2.—P. 147—158.
11. Borin A. C., Serrano-Andres L., Fulscher M. P., Roos B. O. A theoretical study of electronic spectra of N9 and N7 purine tautomers // *J. Phys. Chem. A.*—1999.—103, N 12.—P. 1838—1845.
12. Stepanian S. G., Sheina G. G., Radchenko E. D., Blagoi Yu. P. Theoretical and experimental studies of adenine, purine and pyrimidine isolated molecular structure // *J. Mol. Struct.*—1985.—124.—P. 333—346.
13. Sheina G. G., Radchenko E. D., Stepanian S. G., Blagoi Yu. P. Prototropic tautomerism of nucleic acid purine bases // *Stud. biophys.*—1986.—114, N 1/3.—P. 123—131.
14. Nowak M. J., Lapinski L., Kwiatkowski J. S. An infrared matrix isolation study tautomerism in purine and adenine // *Chem. Phys. Letts.*—1989.—157, N 12.—P. 14—18.
15. Nowak M. J., Lapinski L., Kwiatkowski J. S., Leszczynski J. Infrared matrix isolation and *ab initio* quantum mechanical studies of purine and adenine // *Spectrochim. acta.*—1991.—47A, N 1.—P. 87—103.
16. Nowak M. J., Rostkowska H., Lapinski L., Kwiatkowski J. S., Leszczynski J. Experimental matrix isolation and theoretical *ab initio* HF/6-31G (d, p) studies of infrared spectra of purine, adenine and 2-chloroadenine // *Spectrochim. acta.*—1994.—50A, N 6.—P. 1081—1094.
17. Nowak M. J., Rostkowska H., Lapinski L., Kwiatkowski J. S., Leszczynski J. Tautomerism N(9)H N(7)H of purine, adenine and 2-chloroadenine: combined experimental IR matrix isolation and *ab initio* quantum mechanical studies // *J. Phys. Chem.*—1994.—98, N 11.—P. 2813—2816.
18. Caminati W., Maccaferri G., Favero P. G., Favero L. B. Free jet absorption millimeter wave spectrum of purine // *Chem. Phys. Letts.*—1996.—251, N 3, 4.—P. 189—192.
19. Nir E., Kleinermanns K., Grace L., de Vries M. S. On photochemistry of purine nucleobases // *J. Phys. Chem.*—2001.—105, N 21.—P. 1838—1845.
20. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Кислотно-лужні властивості піримідину, імідазолу та пурину у вільному стані: розрахунок методом AM1 // *Биополимеры и клетка.*—1995.—11, № 5.—С. 21—23.
21. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Прототропна молекулярно-цітронна таутомерія пурину // *Биополимеры и клетка.*—1995.—11, № 6.—С. 45—50.
22. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Вплив протонування та депротонування на кислотно-лужні властивості пурину, піримідину та імідазолу // *Биополимеры и клетка.*—1995.—11, № 3—4.—С. 29—34.
23. Shishkin O. V., Gorb L., Leszczynski J. Conformational flexibility of pyrimidine ring in adenine and related compounds // *Chem. Phys. Letts.*—2000.—330.—P. 603—611.
24. Samijlenko S. P., Bogdan T. V., Trygubenko S. A., Potyahaylo A. L., Hovorun D. M. Deprotonated carboxylic group of amino acids transforms adenine into its rare tautomers // *Укр. біохім. журн.*—2000.—72, № 6.—P. 92—95.
25. Самійленко С. П., Потягайло А. Л., Степанюгін А. В., Богдан Т. В., Держинський М. Е., Говорун Д. М. Квантовохімічні розрахунки специфічної взаємодії ізогуаніну з нейтральною та депротонованою карбоксильною групою амінокислот // *Укр. біохім. журн.*—2001.—73, № 3.—С. 147—151.
26. Samijlenko S. P., Kondratyuk I. V., Potyahaylo A. L., Stepanyugin A. V., Hovorun D. M. Specific interactions of deprotonated carboxylic group with uracil and thymine provoke diketo keto-enol tautomeric transition in bases // *Укр. біохім. журн.*—2001.—73, № 4.—P. 128—131.
27. Schmidt M. W., Baldrige K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S. J., Windus T. L., Dupuis M., Mont-

- gomery J. A. General atomic and molecular electronic structure systems (review) // *J. Comput. Chem.*—1993.—14.—P. 1347—1363.
28. Broo A., Holmen A. *Ab initio* MP2 and DFT calculations of geometry and solution tautomerism of purine and some purine derivatives // *Chem. Phys.*—1996.—211.—P. 147—161.
29. Ha T.-K., Keller M. J., Gunde R., Gunthard H. H. Quantum chemical study of structure, energy, rotational constants, dipole moments and electric field gradients of all isomeric adenines // *J. Mol. Struct. (Theochem)*.—1996.—364.—P. 161—181.
30. Cleland W. W., Frey P. A., Gerlt J. A. The low barrier hydrogen bond in enzymatic catalysis // *J. Biol. Chem.*—1998.—273, N 40.—P. 25529—25532.
31. Kondratyuk I. V., Samijlenko S. P., Kolomiets I. M., Hovorun D. M. Prototropic molecular-zwitterionic tautomerism of xanthine and hypoxanthine // *J. Mol. Struct.*—2000.—523, N 1.—P. 109—118.
32. Kondratyuk I. V., Samijlenko S. P., Kolomiets I. M., Potyaylo A. L., Hovorun D. M. Prototropic molecular-zwitterionic tautomerism of xanthine and hypoxanthine: unexpected biological view // *Биополимеры и клетка.*—2000.—16, № 2.—P. 124—137.
33. Koshland D. E. Application of a theory of enzyme specificity to protein synthesis // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1958.—44, N 2.—P. 98—104.

УДК 573.3

Надійшла до редакції 05.03.01