

УДК 543.42+547.82

**ИССЛЕДОВАНИЕ ТАУТОМЕРНОГО РАВНОВЕСИЯ ОСНОВАНИЙ  
НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ**© 2007 Г.Н. Тен<sup>1\*</sup>, В.И. Баранов<sup>2</sup><sup>1</sup>Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского<sup>2</sup>Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН, Москва

Статья поступила 15 августа 2006 г.

С доработки — 16 ноября 2006 г.

Проведены модельные расчеты относительных констант кислотности и основности оснований нуклеиновых кислот (ОНК) и их таутомерных форм. Дана общая характеристика влияния водного растворителя на таутомерное равновесие ОНК. Показано, что при таутомерном превращении ОНК их кислотно-основные свойства меняются на противоположные. Рассмотрена одна из возможных причин образования комплементарных пар с редкими таутомерными формами ОНК.

**Ключевые слова:** основания нуклеиновых кислот, водный раствор, таутомеры, относительные константы кислотности и основности, модельный расчет, мутации в ДНК.

**ВВЕДЕНИЕ**

Решение многих биохимических задач требует знания констант таутомерного равновесия и диссоциации оснований нуклеиновых кислот (ОНК). В тех случаях, когда количество исследуемой таутомерной формы ОНК мало, так что экспериментальное определение ее содержания крайне затруднено, используют различные модельные представления, например, определение констант ионизации фиксированных моделей таутомерных форм, позволяющие затем вычислить константы равновесия [ 1 ]. Нами был предложен полуэмпирический квантовохимический метод оценки относительных констант стабильности  $S_{\text{отн}}$  таутомеров и таутомерного равновесия  $K_{\text{отн}}$  и на этой основе проведен анализ особенностей таутомерии ОНК в изолированном состоянии [ 2 ]. Апробация метода при анализе кето-енольной таутомерии урацила (U), тимина (T), их тиозамещенных [ 3 ], а также кето-енольной и аминок-иминной таутомерии аденина (A), пурина (P), гуанина (G) и цитозина (C) показала его высокую эффективность. В частности, удалось выяснить целый ряд важных, ранее не интерпретированных особенностей таутомерии ОНК. Например, на основе расчетов было показано, что определяющую роль в прототропной таутомерии играют энергетические и зарядовые изменения областей переноса протона. Это позволило, в частности, объяснить присутствие в изолированном состоянии  $N_9H-$ ,  $N_7H-$  и иминной таутомерных форм аденина. Однако определение таутомерного состава в изолированном состоянии, равно как и определение механизма таутомерии, недостаточно для понимания особенностей таутомерного превращения ОНК в различных фазовых состояниях, например, в жидкостях.

Несомненно, наиболее важной средой для ОНК является вода, которая не только взаимодействует с растворенными молекулами, но и выполняет ряд важнейших функций, связанных как с процессами самоорганизации и упорядочения, так и со стабилизацией структуры ДНК. Обычно квантовохимические расчеты взаимодействия ОНК с водой сводятся к рассмотрению модели взаимодействия двух (или нескольких) молекул, а именно молекулы ОНК и молекулы

\* E-mail: TenGN@info.sgu.ru

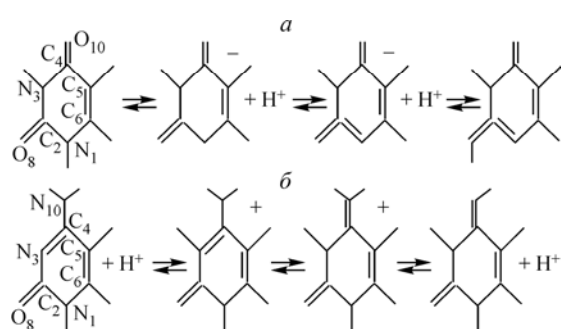


Рис. 1. Схема депротонирования дикетонной формы U с одновременным таутомерным переходом в кето-енольную форму — а; схема протонирования кето-аминной формы С с одновременным таутомерным переходом в кето-иминную форму — б

воды, ассоциированных водородными связями, которые, в свою очередь, изолированы от остального окружения [4—8]. Такой подход позволяет определить, например, наиболее активные реакционные центры взаимодействия ОНК с молекулой воды, но не дает возможности проанализировать особенности общего влияния водной среды как растворителя на таутомерные процессы молекул ОНК.

В данной работе путем модельного расчета относительных констант кислотности и основности исследуется влияние водного окружения на процессы таутомерии ОНК.

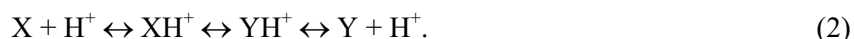
#### МОДЕЛЬНОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНЫХ КОНСТАНТ КИСЛОТНОСТИ И ОСНОВНОСТИ ОНК В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

Учитывая, что для ОНК возможны таутомерные превращения  $X \leftrightarrow Y$  (где X и Y — исходный и образующийся таутомеры), процесс депротонирования, например, для U (рис. 1, а), можно представить в виде следующего уравнения:



При этом степень переноса протона от кислоты к воде как к растворителю характеризуется константой кислотности  $K_K$ .

Константа основности  $K_O$ , напротив, характеризует процесс, в результате которого основание акцептирует протон, например, С (см. рис. 1, б) и который можно описать уравнениями



Модельный расчет констант кислотности и основности можно связать с расчетом относительной константы таутомерного равновесия, если области переноса протона при таутомеризации совпадают с областями депротонирования и протонирования ОНК в случае их взаимодействия с водой (см. рис. 1).

Было показано [1], что относительная константа таутомерного равновесия  $K_{отн}$  для изолированного состояния ОНК рассчитывается в случае кето-енольной таутомерии, например, для U (см. рис. 1, а) по формуле

$$K_{отн} = \frac{En(Q_{C_2-O_8}/E_{C_2-O_8} + Q_{N_1=C_2}/E_{N_1=C_2} + Q_{O_8-H}/E_{O_8-H})}{Kt(Q_{C_2=O_8}/E_{C_2=O_8} + Q_{N_1-C_2}/E_{N_1-C_2} + Q_{N_1-H}/E_{N_1-H})} = \frac{\tilde{q}_{C_2-O_8} + \tilde{q}_{N_1=C_2} + \tilde{q}_{O_8-H}}{\tilde{q}_{C_2=O_8} + \tilde{q}_{N_1-C_2} + \tilde{q}_{N_1-H}}, \quad (3)$$

а для amino-иминного таутомерного превращения, например, для цитозина (рис. 1, б) по формуле

$$K_{отн} = \frac{Im(Q_{N_3-H}/E_{N_3-H} + Q_{C_4=N_{10}}/E_{C_4=N_{10}} + Q_{C_4-N_3}/E_{C_4-N_3})}{Am(Q_{N_{10}-H}/E_{N_{10}-H} + Q_{C_4-N_{10}}/E_{C_4-N_{10}} + Q_{C_4=N_3}/E_{C_4=N_3})} = \frac{\tilde{q}_{N_3-H} + \tilde{q}_{C_4=N_{10}} + \tilde{q}_{C_4-N_3}}{\tilde{q}_{N_{10}-H} + \tilde{q}_{C_4-N_{10}} + \tilde{q}_{C_4=N_3}}, \quad (4)$$

где  $Q$  и  $E$  — заряд и энергия ковалентной связи. Величина  $\tilde{q} = Q/E$  характеризует степень устойчивости ковалентной связи.

В этом случае, т.е. если область переноса протона при таутомерном превращении совпадает с областями протонирования или депротонирования ОНК в воде, можно записать, что  $K_{\text{отн}} = \tilde{q}_Y / \tilde{q}_X$ , или

$$K_{\text{отн}} = \frac{\tilde{q}(Y)}{\tilde{q}(X)} = \frac{\tilde{q}(Y^- + H^+)}{\tilde{q}(X^- + H^+)} = \frac{\tilde{q}(YH^+ - H^+)}{\tilde{q}(XH^+ - H^+)}. \quad (5)$$

Так как степень электролитической диссоциации зависит от природы растворителя и растворенного вещества, а также температуры, то эти факторы при моделировании относительных констант кислотности и основности были учтены нами следующим образом. Во-первых, поскольку значение  $K_{\text{отн}}$  определяет характер процесса (при  $K_{\text{отн}} > 1$  таутомерный процесс идет в направлении  $X \rightarrow Y$ , а при  $K_{\text{отн}} < 1$  —  $X \leftarrow Y$ ) и характеризует способность молекулы, изолированной от окружающей среды, к переносу протона в определенном структурном фрагменте, то эту же величину можно использовать в качестве коэффициента, определяющего степень протонирования и депротонирования ОНК в нейтральном (рН 7) водном растворе (характеристика природы растворенного вещества). Во-вторых, зависимость ионного произведения воды от температуры  $K_b(t)$  дает возможность учесть температурное влияние на процессы таутомеризации. В этом случае

$$K'_{\text{отн}} = K_{\text{отн}} \sqrt{K_b(t)} \quad \text{и} \quad \lg K'_{\text{отн}} = -\text{p}K'_{\text{отн}}. \quad (6)$$

Такое модельное представление относительной константы таутомерного равновесия в водном растворителе позволяет определить кислотные или основные свойства ОНК, а именно: отклонение  $\text{p}K'_{\text{отн}}$  от рН 7 (рассчитанное при  $t = 25^\circ\text{C}$  и ионном произведении воды  $K_b = 1 \cdot 10^{-14}$ ) в сторону щелочной среды характеризует кислотные, а в сторону кислой — основные свойства ОНК. Эти отклонения очень специфичны и присущи самой природе таутомерии; они характеризуют кислотно-основные свойства таутомеров, для количественного описания которых надо вводить соответственно две константы (относительную константу кислотности и относительную константу основности), силовые показатели  $\text{p}K$  которых определяются следующим образом:

$$\text{p}K_{\text{к}} = \text{p}(K'_{\text{отн}} + \Delta), \quad \text{p}K_{\text{о}} = \text{p}(K'_{\text{отн}} - \Delta), \quad (7)$$

где  $\Delta$  характеризует степень кислотности ( $\text{p}K_{\text{к}}$ ) или основности ( $\text{p}K_{\text{о}}$ ) при данной температуре  $t$  по сравнению с  $\text{p}K'_{\text{отн}}$ , вычисленной для нейтрального раствора при  $t = 0^\circ\text{C}$ . Учитывая выражение (5), получаем

$$\Delta = \tilde{q}(Y - X) = \tilde{q}(Y^- - X^-) = \tilde{q}(YH^+ - XH^+). \quad (8)$$

“Относительность” констант связана с тем, что расчет проводится для сопряженной пары таутомеров, т.е. определяется степень кислотности или основности при депротонировании таутомера  $X$  (например, отрыве  $H$  от  $N_1$  в  $U$ ) и последующем протонировании с образованием таутомера  $Y$  (например, присоединении  $H$  к  $O_8$ ) для одной и той же структурной области. В данном случае сила кислот и оснований оценивается по способности сопряженных пар таутомеров конкурировать между собой за обладание протоном. Прототропная таутомерия есть суть такой конкуренции, а относительная константа равновесия характеризует направление и способность молекулы к переносу протона в определенной структурной области (относительно других фрагментов молекулы).

Если при растворении ОНК в чистой воде наблюдается отклонение в кислотную область и  $\text{p}K'_{\text{отн}} < 7$ , то исходный таутомер обладает основными свойствами, а образующийся таутомер — кислотными; если, напротив, наблюдается отклонение в щелочную область и  $\text{p}K'_{\text{отн}} > 7$ , то исходный таутомер обладает кислотными свойствами, а образующаяся таутомерная форма — основными.

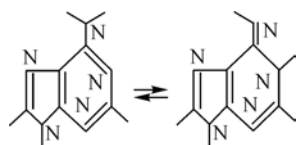


Рис. 2. Схема таутомерного превращения аминной и иминной форм А

## РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТОВ

Предложенный подход позволяет рассчитывать относительные константы для сопряженной кислотно-основной пары, т.е. пары ОНК, связанной таутомерным превращением. Например, таким образом можно определить кислотно-основные свойства аминной и иминной форм А (рис. 2).

Для таких сопряженных кислотно-основных пар выполняется условие протолитического равновесия с учетом относительности модельных констант кислотности и основности:

$$K_k K_o \approx (K_{отн})^2 K_b(t). \quad (9)$$

При расчетах были использованы следующие значения ионного произведения воды ( $K_b, \times 10^{-14}$ ) [9]: 0,11, 0,29, 0,68, 1,00, 1,47, 2,92 и 5,47 при температуре ( $t, ^\circ\text{C}$ ) 0, 10, 20, 25, 30, 40 и 50 соответственно. Поскольку константы диссоциации принято характеризовать величиной  $pK = -\lg K$ , то в таблице приведены вычисленные значения показателей кислотности и основности таутомеров ОНК.

Как и следовало ожидать, значения  $pK$  для нейтрального водного раствора для всех возможных таутомерных превращений ОНК близки к 7, что согласуется с ранее вычисленными относительными константами таутомерного равновесия  $K_{отн}$  [2], значения которых, в свою очередь, близки к 1. При этом, как показывает расчет, отклонение  $pK_{отн}$  от нейтрального значения для разных таутомерных пар составляет не более  $\pm 0,1$ , что и определяет кислотно-основные свойства ОНК.

Известно, например, что А обладает основными свойствами, а U и T — кислотными [1, 8]. Проведенные расчеты относительных констант кислотности и основности действительно показывают отклонения величины  $pK_{отн}$  в нейтральном водном растворе для А в сторону кислотной среды, а для U и T — щелочной. При этом надо учитывать, что в зависимости от структурных изменений молекулы в области переноса протона кислотные или основные свойства ОНК могут меняться на противоположные. Например, при таутомерном переходе  $C(\text{ket-am}) \rightarrow C(\text{ket-im})$  каноническая форма  $C(\text{ket-am})$  обладает явно выраженными основными свойствами. В то же время при таутомерных превращениях  $C(\text{ket-am}) \rightarrow C(\text{en-am})$  и  $C(\text{ket-am}) \rightarrow C(\text{en-im})$  исходная форма С ведет себя как слабая кислота. Это связано с тем, что процесс прототропной таутомерии для разных структурных областей С оценивается разными соотношениями сил по отрыву и присоединению протона, т.е. разными по величине константами кислотности и основности. Поэтому С канонической формы может проявлять либо основные, либо кислотные свойства в зависимости от того, в каком положении находится подвижный атом Н у исходного X и конечного Y таутомеров (см. рис. 1). Согласно расчетам (см. таблицу), при одностадийном процессе образования енольной формы С из кетонной каноническая форма С обладает меньшей способностью отдавать протон по сравнению с двухстадийным процессом (т.е. когда кетонная форма превращается сначала в иминную, а затем в енольную).

Сравнение результатов расчетов с экспериментальными значениями константы ионизации показывает (см. таблицу), что С действительно может обладать как основными, так и кислотными свойствами (в зависимости от условий проведения эксперимента). Это возможно, если наблюдается смещение таутомерного равновесия в кислой, нейтральной или щелочной средах. Так, численные значения относительных констант для С согласуются с экспериментально вычисленными константами ионизации, если механизм превращения С из канонической формы в енольную является двухстадийным: переход  $C(\text{ket-am})$  в  $C(\text{ket-im})$  характеризует кислотные свойства аминной группы, а переход  $C(\text{ket-im})$  в  $C(\text{en-am})$  отражает основной характер протонирования связи  $\text{C}=\text{O}$ , что согласуется с вычисленными относительными константами таутомерного равновесия.

Кроме этого, проведенные расчеты позволяют определить кислотные или основные свойства редких таутомерных форм. Например, если при таутомерном превращении  $A(\text{am}) \rightarrow A(\text{im})$

Вычисленные значения показателей кислотности ( $pK_K$ ) и основности ( $pK_O$ ) для таутомеров ОНК при разных температурах ( $t$ , °C) и экспериментальные значения константы ионизации ( $K_H$ )

Таутомер	$pK'_{отн}$	$pK_{K(O)}$	$t = 0$	10	20	25	30	40	50	$K_H$			
A(am)→A(im)	6,99	$pK_O$	4,97	4,55	4,18	4,01	3,84	3,55	3,27	4,1 <sup>a</sup>	3,6 <sup>b</sup>	4,1 <sup>B</sup>	9,7 <sup>F</sup>
		$pK_K$	10,93	10,51	10,14	9,97	9,80	9,51	9,23				
U→321	7,09	$pK_K$	10,03	9,60	9,23	9,06	8,89	8,60	8,33	9,5	9,25		9,5
		$pK_O$	6,11	5,68	5,31	5,14	4,98	4,68	4,41				
U→141	7,04	$pK_K$	10,41	9,99	9,62	9,45	9,28	8,99	8,71				
		$pK_O$	5,57	5,15	4,78	4,61	4,44	4,15	3,87				
U→121	7,01	$pK_K$	10,73	10,31	9,94	9,77	9,60	9,30	9,04				
		$pK_O$	5,21	4,79	4,42	4,25	4,08	3,78	3,51				
Уридин-5'-фосфат <sup>Д</sup>		$pK_K$			9,34		9,18	9,01	8,85				
T→321	7,02	$pK_K$	10,65	10,23	9,86	9,69	9,53	9,23	8,95	9,9	9,68		
		$pK_O$	5,29	4,87	4,51	4,34	4,17	3,87	3,59				
T→141	7,01	$pK_K$	10,46	10,54	10,17	10,00	9,83	9,54	9,26				
		$pK_O$	4,96	4,54	4,17	4,00	3,83	3,54	3,26				
T→121	7,01	$pK_K$	10,78	10,36	9,99	9,82	9,65	9,36	9,08				
		$pK_O$	5,16	4,74	4,37	4,20	4,03	3,74	3,46				
C(ket-am→en-am)	7,06	$pK_K$	10,18	9,76	9,38	9,22	9,05	8,76	8,48				
		$pK_O$	5,86	5,44	5,06	4,9	4,73	4,44	4,16				
C(ket-am→ket-im)	6,99	$pK_O$	3,89	3,48	3,11	2,93	2,77	2,47	2,20				
		$pK_K$	12,02	11,59	11,22	11,05	10,89	10,59	10,32				
C(ket-im→en-am)	6,98	$pK_O$	5,54	5,12	4,75	4,58	4,42	4,11	3,85	4,46	4,1	4,5	11,8
		$pK_K$	10,34	9,92	9,55	9,38	9,22	8,92	8,65				
C(ket-am→en-im)	7,03	$pK_K$	10,03	9,61	9,24	9,07	8,91	8,61	8,33				
		$pK_O$	5,95	5,53	5,16	4,99	4,83	4,53	4,25				
Цитидин <sup>Д</sup>		$pK_O$			4,32		4,22	4,15	4,06				
G(ket→en)	7,02	$pK_K$	10,8	10,37	10,0	9,84	9,67	9,37	9,1				
		$pK_O$	5,16	4,73	4,36	4,20	4,03	3,73	3,46				
G(am→im)	7,01	$pK_K$	11,29	10,87	10,5	10,33	10,16	9,87	9,59				
		$pK_O$	4,65	4,23	3,86	3,69	3,52	3,23	2,95				
G(ket-im→en-am)	6,99	$pK_O$	5,61	5,19	4,82	4,66	4,48	4,19	3,92				
		$pK_K$	10,33	9,90	9,54	9,38	9,20	8,91	9,64				

П р и м е ч а н и я. <sup>1</sup> Верхняя строчка относится к исходному таутомеру, нижняя — к конечному.

Экспериментальные данные приведены: <sup>a</sup> — для основания; <sup>b</sup> — для рибонуклеозида; <sup>B</sup> — в кислой среде; <sup>F</sup> — в щелочной среде; <sup>Д</sup> — зависимость от температуры [ 1, 10—12 ].

Молекулярные диаграммы всех рассматриваемых таутомеров приведены в [ 2, 3 ].

в нейтральном водном растворе  $pK'_{отн} = 6,99$ , то А канонической (в данном случае аминной) формы, обладая основными свойствами, переходит в редкую (иминную) форму, которая уже имеет слабо выраженные кислотные свойства. Действительно, в нейтральном водном растворе при  $K_b = 10^{-14}$  расчет относительных констант по формуле (7) для таутомерного перехода A(am)→A(im) дает два значения: исходный таутомер A(am) характеризуется значением  $pK_O = 4,01$ , а конечный таутомер A(im) величиной  $pK_K = 9,97$ . Таким образом, изменение положения атома водорода при таутомерном переходе меняет кислотно-основные свойства ОНК на противоположные: если иминная форма А обладает донорными свойствами, то аминная — акцепторными.

В таблице приведены также экспериментальные значения  $pK$  при разных температурах для цитидина [10] и 5'-фосфат-уридина [11]. При сравнении вычисленных значений относительных констант с экспериментом надо иметь в виду, что экспериментальные данные отвечают фиксированным таутомерным формам. Полученные результаты хорошо согласуются с экспериментом, если учесть, что экспериментальным структурам соответствуют исходные таутомеры, получающиеся в результате превращений  $U \rightarrow 141$  и  $C(ket-am) \rightarrow C(ket-im) \rightarrow C(en-am)$ . Более того, если, например, для G учесть таутомерное превращение в енольную форму одновременно с таутомерным переходом протона в имидазольном кольце, то константы  $pK_r$  и  $pK_o$  будут иметь значения 9,27 и 1,93, что согласуется с измерениями для гуанозина в кислой и щелочной средах [1].

Как видно из таблицы, протонирование и депротонирование C и G наблюдается в интервале значений  $pK$  от 12,0 до 2,2, а U, T и A — от 10,9 до 3,3 при изменении температуры от 0 до 50 °C. Отличия в диапазоне обусловлены не только структурными особенностями самих молекул, но и числом возможных переносов протона, и, следовательно, числом водородных связей при образовании комплементарных пар.

В связи с этим представляет интерес рассмотреть, как зависит от кислотно-основных свойств и pH воды способность ОНК образовывать комплементарные пары А—Т и G—С, а также влияние этих факторов на мутационные процессы в ДНК.

Для нейтральной среды (pH 7) возможны следующие ситуации:

а) и после раскручивания, и во время воспроизведения спирали ДНК все основания находятся в канонической форме;

б) до репликации новой спирали ДНК после раскручивания в А возможен таутомерный переход  $A(am) \rightarrow A(im)$  ( $K_{отн} > 1$ ), а в С — один или два последовательных таутомерных перехода  $C(ket-am) \rightarrow C(ket-im)$  и  $C(ket-im) \rightarrow C(en-am)$ ; при этом Т и G не меняют своей канонической формы;

в) во время раскручивания спирали ДНК произошел одновременный туннельный переход протонов и после раскручивания в паре А—Т образуются редкие ( $A^*$ ,  $T^*$ ,  $G^*$ ,  $C^*$ ) таутомерные формы  $A(im)$  и  $T(141)$ , а в паре G—С —  $G(en)$  и  $C(im)$  (рис. 3).

Как показывают результаты расчета относительных констант таутомерного равновесия, для стабилизации канонических форм необходимо либо понижение температуры на ~5 °C, либо смещение pH среды в щелочную область на ~0,2 (при таких условиях  $K_{отн}$  становится меньше 1) (рис. 4; см. таблицу). Кроме этого, смещение pH в щелочную область необходимо и для исключения образования редких комплементарных пар  $A^*—C$  и  $G^*—T$ .

Действительно, сравнивая только кислотно-основные свойства взаимопревращаемых таутомеров и исходя из их протолитического равновесия, можно утверждать, что переход

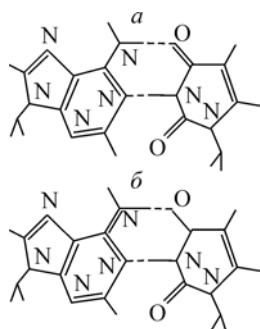


Рис. 3. Молекулярные диаграммы комплементарной пары А(ам)-Т(кет) до (а) и после (б) таутомерного перехода и образования неправильной пары А(им)-Т(ен)

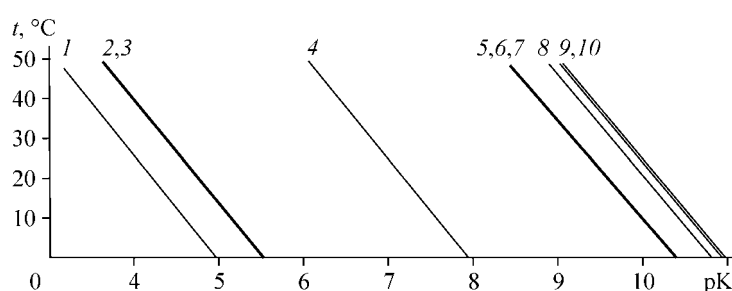


Рис. 4. Температурная зависимость относительных констант основности А(им) (1), G(ket-im) (2), C(ket-im) (3), ионного произведения воды (4) и относительных констант кислотности C(en-am) (5), U(→141)\* (6), G(en-am) (7), T(→121)\* (8), А(им) (9), Т(→141)\* (10). (\*В скобках указаны конечные таутомерные формы)

$A(am) \rightarrow A(im)$  ( $K_{отн} > 1$ ) будет равноценен переходу  $A(am) \rightarrow T(141)$ , поскольку, как видно из рис. 4 и таблицы, только таутомер  $T(141)$  обладает теми же или, по крайней мере, очень близкими кислотными свойствами, что и  $A(im)$ . С одной стороны, это объясняет одну из причин, почему именно  $T$  является комплементарно-сопряженной молекулой с  $A$ . С другой стороны, принимая во внимание только стерический фактор, в рассматриваемом таутомерном переходе  $T(141)$  может быть заменен на  $C(en-am)$ , полученный из  $C(ket-im)$  формы, но для этого надо либо понижение температуры до  $\sim 10^\circ C$ , либо смещение рН среды в щелочную область на  $\sim 0,55$ . Более реально понижение рН среды при комнатной температуре, например, из-за нарушения работы буферных систем, поддерживающих неизменным рН среды.

Совпадение кислотных свойств  $U$ , для которого сопряженной кислотно-основной парой является  $U(141)$ , и  $C(en-am)$  косвенно может свидетельствовать о том, что в процессе эволюции  $U$ , входящий в состав РНК, был замещен  $T$  в полном соответствии как с их кислотными свойствами, так и с кислотно-основными свойствами пар  $A-U$  и  $A-T$ , что соответствовало повышению температуры, и один из видов РНК эволюционировал в более стабильную для данной температуры ДНК.

Интересен тот факт, что для исключения образования комплементарной пары  $A-C^*$  значение водородного показателя среды должно быть смещено в щелочную область и быть равным или выше 7,35, поскольку, как видно из рис. 4, при таких условиях  $C(en-am)$  не образуется. Наилучшее условие для образования стабильной канонической пары  $A-T$  соответствует рН 7,35.

Аналогично объяснение одной из причин образования комплементарной пары  $G-C$ . Во-первых, при образовании этой пары с помощью трех водородных связей и последующими возможными переходами протона нейтральные таутомерные формы образуются только в том случае, если имеют место таутомерные переходы с превращениями  $G(ket-im) \rightarrow G(en-am)$  и  $C(en-am) \rightarrow C(ket-im)$ . Во-вторых, у таутомеров, образующихся именно из этих пар, наблюдается кислотно-основное сопряжение: как видно из рис. 4, основные свойства  $G(ket-im)$  и  $C(en-am)$ , а также кислотные свойства  $G(en-am)$  и  $C(ket-im)$  попарно очень близки, что позволяет не только стабилизировать пару  $G-C$  путем обмена протонами, но и объяснить причины образования редких таутомерных форм  $G^*-T$  или  $T^*-G$  как следствие инверсии их кислотно-основных свойств. В этом случае, как следует из рис. 4, для стабилизации канонических форм  $G-C$  смещение рН в кислотную область должно быть не более  $\sim 0,15$ .

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные модельные расчеты относительных констант кислотности и основности таутомеров ОНК позволили дать общую характеристику влияния водного растворителя на поведение ОНК, находящихся в состоянии таутомерного равновесия.

Таутомерное равновесие для всех сопряженных таутомерных превращений наблюдается вблизи рН 7. Кислотность или основность канонических форм ОНК можно определить по смещению рК относительно нейтрального значения:  $U$  и  $T$  обладают кислотными свойствами, а  $A$  и  $G$  — основными. Кислотно-основные свойства канонической формы  $C$  зависят от того, в какой структурной области молекулы происходит перенос протона.

Изменение положения атома водорода при таутомерном переходе меняет кислотно-основные свойства сопряженной пары таутомеров ОНК на противоположные. Например, если иминная форма  $A$  обладает донорными свойствами, то аминная форма  $A$  — акцепторными.

Сопряженные таутомеры обладают свойством протолитического равновесия, что позволяет объяснить одну из причин образования комплементарных пар  $A-T$  и  $G-C$  не только из канонических таутомеров ОНК, но и из редких таутомерных форм.

Стабилизация условий образования канонических комплементарных пар происходит при смещении рН нейтральной среды в щелочную область на  $\sim 0,35$ .

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации (№ НШ-5203.2006.3).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кочетков Н.К., Будовский Э.И., Свердлов Е.Д. и др. Органическая химия нуклеиновых кислот. – М.: Наука, 1970.
2. Тен Г.Н., Баранов В.И. // Биофизика (в печати).
3. Тен Г.Н., Баранов В.И. // Журн. структур. химии. – 2007. – **48**, № 3. – С. 482 – 490.
4. Chandra A.K., Nguyen M.T., Zeegers-Huyskens Th. // J. Mol. Struct. – 2000. – **519**. – P. 1 – 11.
5. Chandra A.K., Nguyen M.T., Zeegers-Huyskens Th. // J. Phys. Chem. – 1998. – **102**. – P. 6010 – 6016.
6. Podolyan Y., Rubin Y.V., Leszczynski J. // J. Phys. Chem., A. – 2000. – **104**. – P. 9964-9970.
7. Brandl M., Meyer M., Sühnel J. // J. Amer. Chem. Soc. – 1999. – **121**. – P. 2605 – 2606.
8. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. – М.: Мир, 1987.
9. Витинг Л.М., Резницкий Л.А. Задачи и упражнения по общей химии. – М.: Изд-во МГУ, 1995.
10. Lewin S., Humphreys D.A. // J. Chem. Soc., B. – 1966. – N 3. – P. 210 – 213.
11. Aylward N.N. // J. Chem. Soc., B. – 1967. – N 5. – P. 401 – 403.
12. Elguero J., Marzin C., Katritzky A.R., Linda P. The tautomerism of heterocycles. – N. Y.: Academic Press, 1976. – P. 502 – 551.