

# Прототропна таутомерія азотистих основ: новий погляд на стару проблему

Д. М. Говорун

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

*Підсумовуються результати циклу розрахунково-теоретичних досліджень фізико-хімічних закономірностей прототропної таутомерії нуклеотидних основ, виконаних у рамках напівемпіричного квантовохімічного методу AM1 (режим оптимізації всіх структурних параметрів). Застосувавши нетрадиційний підхід, який ґрунтується на тому, що максимальна чисельність сімейства прототропних таутомерів основи визначається загальною кількістю протонів і вільних електронних пар атомів — акцепторів протона, вдалося встановити, що у відношенні прототропної таутомерії нуклеотидні основи є значно мобільнішими структурами (прототропна таутомерія нуклеотидних основ має молекулярно-цвітеріонний характер і відбувається за участю карбопротонів), аніж це вважалося раніше. Обговорюється біологічна значущість отриманих результатів, які сформульовано максимально узагальнено і можуть бути розповсюджені, на думку автора, на значно ширше коло об'єктів, ніж канонічні нуклеотидні основи, їхні «складові частини» та продукти їхньої модифікації, зокрема дезамінування.*

Тривалий час явище прототропної таутомерії нуклеотидних основ розглядається у молекулярній біології та біофізиці у зв'язку з проблемою зберігання та відтворення генетичної інформації [1]. Зі спонтанними чи наведеними у той чи інший спосіб таутомерними переходами комплементарних нуклеотидних основ у рідкі (високоенергетичні) форми пов'язуються механізми утворення неправильних пар ДНК — потенційне джерело помилок біосинтезу [2—4].

Деякі автори [5] вбачають у прототропній таутомерії Уотсон-Криківських пар ДНК, яка реалізується шляхом синхронного перенесення протонів уздовж внутрішньопарних водневих зв'язків, фізико-хімічний механізм спонтанних напіввідкритих станів ДНК [6], які відіграють неабияку роль у її функціонуванні [1].

Традиційно як теоретичні [2—4, 7—11], так і експериментальні дослідження [12, 13] прототропної таутомерії нуклеотидних основ виходять з того, що вона має виключно молекулярний характер, і протони при атомах вуглецю в ній участі не беруть. Такий підхід ґрунтується на нехтуванні СН-кислотністю нуклеотидних основ і значною

мірою наявності в них сильного електронного спряження.

Тим часом, отримані нами [14] а також іншими авторами [15] дані переконливо свідчать, що азотисті основи є типовими СН-кислотами [16, 17]. Поеднання NH- та СН-кислотних властивостей [14, 15] з яскраво вираженою протофільністю [18—21] азотистих основ — молекул із сильним електронним спряженням [7—20] дає всі підстави очікувати, що прототропна таутомерія останніх має молекулярно-цвітеріонний характер і реалізується за участю всіх без винятку протонів. Слушне на перший погляд заперечення, що набагато вища енергія таутомерів-цвітеріонів у порівнянні з основною таутомерною формою зводить нанівещь їхнє неможливе біологічне значення, знімається, оскільки, як відомо [23], біохімічні реакції за участю нуклеїнових кислот (НК) з ендотермічним ефектом близько 10 ккал/моль і вище [24, 25] займають далеко не останнє місце в молекулярній біології та біохімії.

Реалізувавши цей нетрадиційний підхід, який ґрунтується на тому, що максимальна чисельність сімейства прототропних таутомерів нуклеотидної основи визначається загальною кількістю протонів і вільних електронних пар (ВЕП) атомів — донорів

протона. в рамках напівемпіричного квантовохімічного методу AM1 (режим оптимізації всіх структурних параметрів), який добре зарекомендував себе для подібних об'єктів і задач [8, 9], вдалося встановити, що з погляду прототропної таутомерії нуклеотидні основи є значно мобільнішими структурами [26—33], аніж вважалося раніше [7—13]. Це істотно розширює коло фізико-хімічних ефектів, спричинених прототропною таутомерією, а відтак і поглиблює її біологічну значущість.

Доведено, що прототропна таутомерія нуклеотидних основ має молекулярно-цвітеріонний характер — в ній беруть участь усі без винятку протони молекули як при атомах азоту та кисню, так і при атомах вуглецю (так звані карбопротони) [26—33]. Для всіх вивчених молекул основний, тобто енергетично найвигідніший таутомер з-поміж сімейства всіх можливих, є молекулярною формою: Im(N1C2C4C5), Pur(C2C4C5C6), Pur(C2C6C8N9), Nur(N1C2C8N9), Xan(N1N3C8N7), Ura(Thy)(N1N3C5C6), Cyt(N1N4N4C5C6), Ade(C2N6N6C8N9), Gua(N1N2N2C8N9) (тут і далі в дужках наведено атоми, на яких локалізуються протони). Серед усіх можливих таутомерів-цвітеріонів пуринових основ та імідазолу енергетично найвигіднішою є так звана ілідна форма, яка утворюється шляхом міграції протона при атомі C8 (C2 в Im) на сусідній ендодиклічний атом азоту, зв'язаний з останнім подвійним зв'язком: Im(N1N3C4C5), Pur(C2C6N7N9), Nur(N1C2N7N9), Xan(N1N3N7N9), Ade(C2N6N6N7N9), Gua(N1N2N2N7N9). В піримідинах енергетично найвигідніші таутомери-цвітеріони утворюються шляхом переходу найкислішого (з-поміж карбопротонів) протона при атомі C6 (C2 в Pur) на атом, що є найкращим акцептором протона (N1 або N3, N3 і O4 в Pur, Cyt і Ura (Thy) відповідно): Pur(N1 (або N3) C4C5C6), Cyt(N1N3N4N4C5), Ura(Thy)(N1N3O4C5) (в останньому випадку протон при атомі O4 має *цис*-орієнтацію відносно сусіднього зв'язку C5H). Характерно, що відносна енергія основних таутомерів-цвітеріонів піримідинових основ більше ніж удвічі перевищує аналогічну величину для пуринів. При цьому молекулярне і молекулярно-цвітеріонне підсімейство для кожної з пуринових основ перетинаються в енергетичній шкалі відносних енергій; в усіх без винятку піримідинах вони розділені істотною енергетичною щільною, що перевищує 10 ккал/моль. Це однозначно вказує на значно більшу схильність пуринових основ порівняно з піримідиновими до цвітеріонної таутомерії.

Показано, що всі прототропні таутомери канонічних нуклеотидних основ з екзоциклічним атомом азоту (Ade, Gua і Cyt) є стереохімічно нежор-

сткими дипольно-нестійкими структурами з непланарною будовою та інверсно-площинним механізмом взаємоперетворення «енантіомерів» з енергетичним бар'єром, що не перевищує 1 ккал/моль.

З'ясувалося, що традиційне в розрахунково-теоретичних дослідженнях [7, 9, 10] планарне наближення не є, строго кажучи, адекватним для всього сімейства прототропних таутомерів навіть у тих випадках, коли основна таутомерна форма є планарною дипольно-стійкою структурою. З-поміж досліджених молекул винятками щодо цього є Im [30] (всі його прототропні таутомери, що складаються з основної молекулярної форми Im(N1C2C4C5) та двох цвітеріонних — Im(N1N3C4C5) і Im(N1C2N3C4 (або C5)), є планарними (симетрія  $C_2$ ) дипольно-стійкими структурами), Pur [31] (його повне сімейство таутомерів складається з 33 планарних (симетрія  $C_2$ ) дипольно-стійких структур — 4 молекулярних і 29 цвітеріонних) та Nur [29] (всі його молекулярно-цвітеріонні таутомери є планарними (симетрія  $C_2$ ) дипольно-стійкими структурами). Для кожної з усіх інших досліджених основ (Pur, Ura, Thy, Xan) серед переважної більшості планарних молекулярно-цвітеріонних таутомерів зафіксовано принаймні декілька суттєво непланарних дзеркально-симетричних пар таутомерів (симетрія  $C_1$ ) як з площинно-інверсним (Xan(N1N7C8O6), Ura(N1N3O4C6) та ін.), так і з поворотним механізмом (Pur(N1N3C4C6), Cyt(N1N3N4N4C5), Xan(N3N7C8N9) та ін.) взаємоперетворення «енантіомерів» (в останньому випадку відповідний енергетичний бар'єр зростає до кількох ккал/моль).

Окрім того, неадекватність планарного наближення [7, 9, 10] при розрахунково-теоретичному дослідженні прототропної таутомерії нуклеотидних основ, як з'ясувалося, пов'язана ще й з тим, що воно у окремих випадках примусово фіксує нестійкі конформації окремих таутомерів, що не відповідають глобальному мінімумові на гіперповерхні потенціальної енергії (ГППЕ). В результаті отримане в такий спосіб сімейство прототропних таутомерів виявляється дещо ширшим за реальне. Показовою ілюстрацією цього є результати робіт [8] і [9], отримані для одних і тих же молекул — канонічних нуклеотидних основ — одним і тим же методом (AM1) в режимі оптимізації всіх структурних параметрів [8] і в традиційному планарному наближенні [9]. В останньому випадку сімейство прототропних таутомерів містить «комп'ютерно заморожені» нестійкі конформації таутомерів, що відповідають максимумові ГППЕ. В реальних таутомерних сімействах Nur і Xan [27—29], зокрема, роль таких «заморожених» структур відіграють

планарні перехідні стани обертання екзоциклічної гідроксильної групи цілої низки реальних таутомерів, що відповідають глобальному максимумові ГППЕ: Нур(N1C2O6C8), Нур(C2O6N7C8) (гідроксильна група *транс*-орієнтована відносно сусідньої групи N1H і N7H відповідно), Хап(N1O2C8N9), Хап(N1O2N7C8) (*транс*-орієнтація гідроксилу відносно сусіднього зв'язку N1H), Хап(N1O6C8N9) (*транс*-орієнтація гідроксилу відносно сусіднього зв'язку N1H), Хап(O2N3N7C8) (*транс*-орієнтація гідроксилу відносно сусіднього зв'язку N3H) і т. п. (перелік цих таутомерів-прототипів може бути продовжено на основі якісного аналізу сімейства молекулярно-цвітеріонних таутомерів Хап, наведеного в роботі [26]).

Виявлено досить стійку структурну кореляцію, яка має місце майже для всіх прототропних таутомерів з гідроксильною групою [8, 27—29]: *цис*-орієнтація останньої відносно сусіднього подвійного зв'язку C=C чи C=N є енергетично вигіднішою, ніж *транс*-орієнтація. Основним електронним чинником, що детермінує цей орієнтаційний ефект, є кулонівське відштовхування ВЕП гідроксильного атома кисню і сусіднього (сусідніх) з ним ендоциклічного (ендоциклічних) атомів азоту. В тих випадках, коли гідроксильна група не лежить в площині кільця, її орієнтація зумовлена, в основному, стеричним фактором — електростатичним відштовхуванням її атома водню від атома водню сусідньої групи NH.

Слід особливо наголосити, що прототропна таутомерія нуклеотидних основ спряжена з такою біологічно важливою властивістю останніх, як комплексотвірна здатність [18—21]. У цьому легко переконатися, порівнюючи такі фізико-хімічні характеристики прототропних таутомерів одного і того ж сімейства, як розподіл зарядів на атомах, дипольний момент, перший адіабатичний потенціал іонізації тощо, які змінюються від таутомера до таутомера в досить широких межах [26—33]. Найбільші збурення електронної структури, а разом з ними і комплексотвірної здатності спостерігаються при переході від молекулярної таутомерної форми до цвітеріонної. Показовим у цьому відношенні прикладом є  $m^7\text{Gua}$  — фіксований метилюванням високоенергетичний таутомер-цвітеріон  $\text{Gua}$  [33], який є значно гетерополярнішою і амфотернішою сполукою, ніж  $\text{Gua}$  в основній таутомерній формі. Енергія його протонування по атому N1 становить  $-250,8$  ккал/моль, а енергія депротонування глікозидного зв'язку N9H дорівнює  $316,4$  ккал/моль (розрахунок методом АМ1), що значно відрізняється від аналогічних величин для основної таутомерної форми  $\text{Gua}$  [21] — енер-

гія його протонування по атому N7 складає лише  $-224,7$  ккал/моль, а енергія депротонування зв'язку N9H становить  $333,1$  ккал/моль.

Цілком природно, що нові погляди на прототропну таутомерію нуклеотидних основ розширюють і поглиблюють вже існуючі уявлення про її можливу біологічну значущість та відкривають нові ймовірні аспекти її функціональних проявів.

Перш за все, в цьому контексті треба зауважити, що всі без винятку такі біологічно важливі аналоги канонічних нуклеотидних основ, як мінорні компоненти ДНК ( $m^5\text{Cyt}$ ,  $m^4\text{Cyt}$ ,  $m^6\text{Ade}$ ,  $m^1\text{Gua}$ ,  $m^2\text{Gua}$ ,  $m^7\text{Gua}$ ) та РНК ( $m^6\text{Ade}$ ,  $m^1\text{Ade}$ ,  $m^3\text{Ade}$ ,  $m_2^{6,6}\text{Ade}$ ,  $m^3\text{Cyt}$ ,  $m^4\text{Cyt}$ ,  $m^5\text{Cyt}$ ,  $m^1\text{Gua}$ ,  $m^2\text{Gua}$ ,  $m^3\text{Gua}$ ,  $m^7\text{Gua}$ ,  $m^3\text{Ura}$  та ін.) [34], отримані шляхом метилювання останніх, є не чим іншим, як фіксованими таутомерними формами. Цей зовсім не випадковий збіг обставин може, зокрема, пролити світло на фізико-хімічні механізми алкілювання НК — не виключено, що перехідним станом цієї біологічно важливої реакції є відповідні рідкі таутомерні форми нуклеотидних основ. До речі, саме дослідження структурно-енергетичних закономірностей прототропної таутомерії пуринових основ за участю карбопротонів дозволило встановити, що перехідним станом реакції воднево-третієвого обміну групи C8H цих молекул з водою при сприятливих рН є ілідна форма [35].

Окрім того, в рамках такого нетрадиційного підходу вдалося зафіксувати залежність швидкості цього процесу, що є одним з найпростіших і водночас найінформативніших експериментальних методів вивчення структурно-динамічних властивостей нуклеопротейдних комплексів у нативних умовах [36], від конформації основи і зробити принципово важливий висновок про те, що вона визначається власне не конформацією НК, а її збуренням при переході відповідної пуринової основи з основної таутомерної форми в ілідну, що далі не одне й те ж саме. Спадає на думку, що подібно до воднево-третієвого обміну групи C8H пуринів з водою аналогічний обмін груп NH нуклеотидних основ [6] є теж не прямим (шляхом розриву — відновлення відповідного зв'язку, по якому йде обмін), а опосередкованим процесом, коли перехідний стан — рідка таутомерна форма — утворюється шляхом естафетного протонування — депротонування основи за участю протонів середовища.

Про практичну важливість молекулярно-цвітеріонної таутомерії нуклеотидних основ свідчить також і те, що інформація стосовно енергетичних властивостей певної частини молекулярно-цвітеріонних таутомерів є необхідною умовою з'ясуван-

ня того, як протонодонорні-протоноакцепторні властивості нуклеотидних основ залежать від зміни зарядового стану шляхом протонування — депротонування останніх [37]. Нагальна необхідність детального дослідження такого кола питань тісно пов'язана з біологічною значущістю феномену взаємозалежності міжмолекулярного водневого зв'язування за участю компонентів НК [38, 39].

Варто також наголосити, що повне сімейство прототропних молекулярно-цвітерійонних таутомерів кожної з нуклеотидних основ, а не лише її основна таутомерна форма є найпродуктивнішим ізоструктурним «полігоном» для висвітлення основних квантовохімічних підвалів тих фізико-хімічних властивостей нуклеотидних основ, що детермінують перебіг елементарних процесів нуклеїново-нуклеїнового та білково-нуклеїнового впізнавання, а саме: стереохімічної нежорсткості [22], включаючи анізотропію поворотної рухливості аміногрупи [40] і топологічні властивості їхньої ГППЕ [41], нерівноцінність амінних зв'язків [42], наявність внутрішньомолекулярних водневих зв'язків та їхні кооперативні властивості [43] тощо.

Слід розглянути також залежність комплексотвірної здатності нуклеотидних основ від їхнього таутомерного стану та її можливі практичні реалізації. Характерні результати в цьому напрямку отримано при вивченні фізико-хімічних властивостей низькомолекулярних комплексів типу «нуклеотидна основа — похідна амінокислоти» методами ЯМР, оптичної, зокрема коливальної спектроскопії, та комп'ютерного моделювання [39, 44]. Показано, що сильна специфічна взаємодія карбоксилат-аніона індукуює в нуклеотидних основах перехід з основної таутомерної форми у високоенергетичну рідку ( $\text{Ade}(\text{N9H}) + \text{RCOO}^- = \text{Ade}(\text{N7H}):\text{RCOO}^-$ ;  $\text{Xan}(\text{N7H}) + \text{RCOO}^- = \text{Xan}(\text{N9H}):\text{RCOO}^-$ ) зі значно вищою комплексотвірною здатністю по відношенню до карбоксилат-іона. В рамках комп'ютерного моделювання, виконаного напівемпіричним квантовохімічним методом MNDO/H у вакуумному наближенні, вдалося зафіксувати непоодинокі випадки синхронного перенесення протонів вздовж міжмолекулярних водневих зв'язків у комплексах канонічних нуклеотидних основ з модельною сполукою — мурашиною кислотою [45], що переводять нуклеотидну основу з основної таутомерної форми у високоенергетичну рідку зі значно вищою комплексотвірною здатністю по відношенню до карбоксильної групи.

Окрім того, термодинамічна спряженість комплексотвірної здатності нуклеотидних основ з таутомерією є причиною квазігетеромолекулярності утворених ними кристалів. Так, наприклад, ква-

зігетеромолекулярність кристалу isoCyt зумовлена співіснуванням в ньому двох молекулярних таутомерів — основної ( $\text{N2N2N3C5C6}$ ) і рідкої ( $\text{N1N2N2C5C6}$ ) форм, які не пов'язані операціями просторової групи симетрії [46, 47]. При цьому рідка форма isoCyt( $\text{N1N2N2C5C6}$ ) не є енергетично найвигіднішою з-поміж рідких таутомерів [12] — її енергія перевищує енергію основної таутомерної форми isoCyt на 12,2 ккал/моль (розрахунок методом AM1 в режимі оптимізації всіх структурних параметрів з нормою градієнта  $< 0,01$ ). Така, на перший погляд, нелогічна ситуація виявляється, як це не дивно, термодинамічно вигіднішою, аніж гомомолекулярний кристал, побудований із структурно тотожних молекул — основного таутомера isoCyt( $\text{N2N2N3C5C6}$ ). Характерно, що при переході з вільного стану у кристалічний спостерігається істотна структурна деформація обох таутомерних форм isoCyt (так звана агрегаційна мінливність [48]) як стереохімічно нежорстких структур [22].

Причиною квазігетеромолекулярності кристалів азотистих основ може бути також спряженість прототропної таутомерії із стереохімічною нежорсткістю [22]. Так, зокрема, квазігетеромолекулярність кристалів Cyt і  $s^2\text{Cyt}$  зумовлена наявністю симетрично незалежних молекул, тобто молекул, не зв'язаних операціями просторової групи симетрії, які через свою нежорсткість мають різну геометрію, — так зване явище контактної конформерії [46, 47]. У даному випадку співіснують конформери основної таутомерної форми Cyt і  $s^2\text{Cyt}$ ( $\text{N1N4N4C5C6}$ ).

Нарешті, термодинамічна спряженість прототропної таутомерії азотистих основ з їхньою комплексотвірною здатністю має прямим своїм наслідком сильну залежність таутомерії, зокрема розподілу таутомерів у сімействі по енергії, від фізико-хімічних властивостей оточення [3, 10, 11, 13]. При цьому енергетична вигідність того чи іншого таутомера навіть у «інертному» [50] розчині визначається не лише його полярністю — дипольним моментом у вільному стані (класична модель Онзагера [51]), а й поляризованістю [5], причому в енергетичному відношенні ці фактори порівнянні [52].

Насамкінець треба підкреслити, що автор, не претендуючи на вичерпне залучення численних літературних джерел, тим не менше прагнув максимально можливого узагальнення отриманих результатів: з огляду на це, викладені вище закономірності прототропної таутомерії можуть бути розповсюджені, принаймні на якісному рівні, на значно ширше коло біологічно важливих об'єктів,

зокрема, модифіковані нуклеотидні основи, нуклеозиди, нуклеотиди, НК і навіть на амінокислоти, прототропна таутомерія котрих, як і нуклеотидних основ, має молекулярно-цвітеріонний характер [49, 53], причому в ній беруть участь і протони при атомах вуглецю.

Вичерпна інформація щодо геометричної та електронної структури повного сімейства молекулярно-цвітеріонних таутомерів азотистих основ та їхніх складових частин, а також деяких їхніх фізико-хімічних властивостей, зокрема ГППЕ, розрахованих методом АМІ в режимі оптимізації всіх параметрів, знаходиться у комп'ютерному банку даних відділу молекулярної біофізики ІМБіГ НАН України.

Роботу виконано при фінансовій підтримці Державного комітету України з питань науки і технологій (проект № 5.4/77).

Д. Н. Говорун

Прототропная таутомерия азотистых оснований: новый взгляд на старую проблему

Резюме

Подводятся итоги цикла расчетно-теоретических исследований, выполненных в рамках полупериодического квантовохимического метода АМІ, касающихся физико-химических закономерностей прототропной таутомерии нуклеотидных оснований. Применяя нетрадиционный подход, базирующийся на том, что максимальная численность семейства прототропных таутомеров основания определяется общим количеством протонов и неподеленных электронных пар атомов — акцепторов протона, удалось установить, что в отношении прототропной таутомерии нуклеотидные основания представляют собой значительно более мобильные структуры (прототропная таутомерия нуклеотидных оснований имеет молекулярно-цвітеріонный характер и происходит с участием карбопротонов), чем это было принято считать ранее. Обсуждается биологическая значимость полученных результатов, которые сформулированы в работе с максимально возможным обобщением и могут быть распространены, с точки зрения автора, на более широкий круг объектов, включая аминокислоты.

D. M. Hovorun

The prototropic tautomerism of nitrogen bases: a new insight into the old problem

Summary

The summary is made of the series of calculation-theoretical investigations fulfilled by the semiempirical quantum-chemical AMI method on physico-chemical features of prototropic tautomerism of nucleotide bases. Applying of non-traditional approach which is based on the view that highest possible numbers of prototropic tautomers of bases are determined by an overall quantity of protons and electron lone pairs of proton acceptor atoms, the success was achieved in ascertaining that as regards prototropic tautomerism nucleotide bases are more mobile structures (prototropic tautomerism of nucleotide bases has a molecular-zwitterionic character involving carboprotons as well) than it was assumed earlier. A

biological significance of the data obtained, which are generalized and may be extended from the author's point of view to largier range of objects, amino acids included.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Льюин Б. Гены.—М.: Мир, 1987.—544 с.
2. Полтев В. И., Брусков В. И., Шулюшина 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.
3. Данилов В. И., Квенцель Г. Ф. Электронные представления в теории точечных мутаций.—Киев: Наук. думка, 1971.—83 с.
4. Гребнева Е. А. Облучение ДНК ультрафиолетовым светом: потенциальные изменения и мутации // Молекуляр. биология.—1994.—28, № 4.—С. 805—812.
5. Волков С. Н. Приоткрытое состояние двойной спирали ДНК // Там же.—1995.—29, № 5.—С. 1086—1094.
6. Франк-Каменецкий М. Д. Флуктуационная подвижность ДНК // Там же.—1983.—17, № 3.—С. 639—652.
7. Пюльман Б., Пюльман А. Квантовая биохимия.—М.: Мир, 1965.—654 с.
8. Norinder U. A theoretical reinvestigation of the nucleic bases adenine, guanine, cytosine, thymine and uracil using AMI // J. Mol. Struct.—1987.—151.—P. 259—269.
9. Sabio M., Topiol S., Lumma W.C., Jr. An investigation of tautomerism in adenine and guanine // J. Phys. Chem.—1990.—94, N 4.—P. 1366—1372.
10. Kwiatkowski J. S., Person W. B. The tautomerism of the nucleic acid bases revisited: from non-interacting to interacting bases // Theor. biochem. and mol. biophys. / Eds D. L. Beveridge, R. Lavery.—New York: Adenine press, 1990.—P. 153—171.
11. Зефиоров Н. С., Трач С. С. Перегруппировки и циклизации. XV. Таутомерия: общие проблемы, классификация, поиск новых топологических и реакционных типов // Журн. орг. химии.—1976.—12, № 4.—С. 697—718.
12. Шеина Г. Г. Прототропная таутомерия пуриновых и пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот: Дис. ... д-ра хим. наук.—Киев: Ин-т биоорг. химии и нефтехимии АН Украины, 1992.—42 с.
13. Person W. B., Szczepaniak K., Szczesniak M. et al. Tautomerism of nucleic acid bases and the effect of molecular interactions on tautomerism equilibria // J. Mol. Struct.—1989.—194.—P. 239—258.
14. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Нуклеотидні основи як СН-кислоти // Біополімери і клітка.—1995.—11, № 5.—С. 15—20.
15. Брусков В. И., Окон М. С. Термодинамические характеристики С-Н...О водородных связей, образуемых аналогами оснований нуклеиновых кислот // Докл. АН СССР.—1984.—277, № 6.—С. 1482—1486.
16. Погорельый В. К., Вишнякова Т. Б. Водородная связь и СН-кислотность // Успехи химии.—1984.—53, № 12.—С. 1985—2008.
17. Вишнякова Т. Б., Погорельый В. К. Соотношение между протондонорной способностью в водородных связях и СН-кислотностью // Теор. и эксперим. химия.—1984.—20, № 1.—С. 31—36.
18. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Кислотно-лужні властивості піримідину, імідазолу та пурици у вільному стані: розрахунок методом АМІ // Біополімери і клітка.—1995.—11, № 5.—С. 21—23.
19. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В.

- Газофазні кислотно-лужні властивості молекулярного гіпоксантину // Там же.—№ 1.—С. 36—39.
20. Говорун Д. М., Кондратиюк І. В., Желтовський М. В. Кислотно-лужні властивості молекулярного ксантину та його комплексотвірна здатність // Там же.—1994.—10, № 6.—С. 61—64.
21. Говорун Д. М., Кондратиюк І. В. Газофазні кислотно-лужні властивості канонічних нуклеотидних основ // Доповіді НАН України.—1997 (друкується).
22. Говорун Д. М., Міщук Я. Р., Кондратиюк І. В. Про квантовохімічну природу стереохімічної нежорсткості канонічних нуклеотидних основ // Біополімери і клетка.—1996.—12, № 5.—С. 5—12.
23. Малер Г., Кордес Ю. Основы биологической химии.—М.: Мир, 1970.—568 с.
24. Говорун Д. М. Структурно-енергетичні особливості спонтанного дезамінування канонічних та модифікованих нуклеотидних основ // Біополімери і клетка.—1997.—13, № 1.—С. 36—38.
25. Говорун Д. М. Пошкодження пуринових основ кисневими радикалами: енергетичний та структурний аспекти // Там же.—1997.—13, № 4 (друкується).
26. Говорун Д. М., Кондратиюк І. В., Желтовський М. В. Прототропна молекулярно-цвітеріонна таутомерія ксантину: розрахунок методом АМ1 // Там же.—1994.—10, № 6.—С. 52—60.
27. Говорун Д. М., Кондратиюк І. В., Желтовський М. В. Прототропна молекулярно-цвітеріонна таутомерія гіпоксантину: розрахунок методом АМ1 у вакуумному наближенні // Там же.—1995.—11, № 1.—С. 30—35.
28. Кондратиюк І. В., Говорун Д. М., Желтовський М. В. Прототропна таутомерія молекулярного ксантину // Доповіді НАН України.—1995.—№ 4.—С. 109—112.
29. Говорун Д. М., Кондратиюк І. В., Желтовський М. В. Прототропна молекулярно-цвітеріонна таутомерія гіпоксантину // Там же.—№ 7.—С. 135—138.
30. Говорун Д. М., Кондратиюк І. В., Желтовський М. В. Прототропна молекулярно-цвітеріонна таутомерія імідазолу та піримідину // Біополімери і клетка.—1995.—11, № 6.—С. 41—44.
31. Говорун Д. М., Кондратиюк І. В., Желтовський М. В. Прототропна молекулярно-цвітеріонна таутомерія пурину // Там же.—С. 45—50.
32. Говорун Д. М., Кондратиюк І. В. Квантовохімічні розрахунки свідчать: прототропна таутомерія канонічних нуклеотидних основ має молекулярно-цвітеріонний характер. І. Піримідини // Там же.—1996.—12, № 1.—С. 42—48.
33. Говорун Д. М., Кондратиюк І. В. Квантовохімічні розрахунки свідчать: прототропна таутомерія канонічних нуклеотидних основ має молекулярно-цвітеріонний характер. ІІ. Пурини // Там же.—С. 49—52.
34. Handbook of biochemistry and molecular biology / Ed. G. D. Fasman.—Boca Raton: CRC Press, 1983.—Vol. II.—923 p.
35. Говорун Д. М., Кондратиюк І. В., Желтовський М. В. Про фізико-хімічний механізм воднево-грітійового обміну групи СВН8 нуклеотидних основ пуринового ряду з водою // Біополімери і клетка.—1995.—11, № 3—4.—С. 24—28.
36. Агранович И. М. Конформационные особенности ДНК в растворе и в биологических объектах, выявляемые методом медленного  $^{1}H \leftrightarrow ^{3}H$ -обмена: Автореф. дис. ... канд. хим. наук.—М.: ИМБ АН СССР, 1985.—21 с.
37. Говорун Д. М., Кондратиюк І. В., Желтовський М. В. Вплив протонування та депротонування на кислотно-лужні властивості пурину, піримідину та імідазолу // Біополімери і клетка.—1995.—11, № 3—4.—С. 29—34.
38. Міщук Я. Р. Вивчення фізико-хімічної природи елементарних актів білково-нуклеїнового та нуклеїново-нуклеїнового візнавання на низькомолекулярних модельних системах: Автореф. дис. ... канд. біол. наук.—Київ: ІМБіГ АН України, 1993.—21 с.
39. Кондратиюк 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.
40. Говорун Д. М., Кондратиюк І. В. Анізотропія обертальної рухливості аміногрупи в канонічних нуклеотидних основах // Доповіді НАН України.—1996.—№ 10.—С. 152—155.
41. Говорун Д. М., Міщук Я. Р., Кондратиюк І. В. Топологічні властивості гіперповерхні потенціальної енергії канонічних нуклеотидних основ // Біополімери і клетка.—1996.—12, № 5.—С. 13—17.
42. Говорун Д. М., Міщук Я. Р., Кондратиюк І. В., Желтовський М. В. Нееквівалентність аміних атомів водню в канонічних нуклеотидних основах // Доповіді НАН України.—1995.—№ 8.—С. 130—132.
43. Говорун Д. М., Міщук Я. Р., Кондратиюк І. В., Желтовський М. В. Внутрішньомолекулярні кооперативні водневі зв'язки в нуклеотидних основах // Там же.—1996.—№ 8.—С. 141—144.
44. Коломієць І. М. Вивчення специфічної взаємодії карбоксильної групи амінокислот з нуклеотидними основами, нуклеозидами та їхніми метилпохідними методами оптичної спектроскопії: Автореф. дис. ... канд. біол. наук.—Київ, ІМБіГ НАН України, 1996.—21 с.
45. Говорун Д. М., Міщук Я. Р., Кондратиюк І. В., Кучер В. В. Специфічна взаємодія канонічних нуклеотидних основ з карбоксильною групою амінокислот та карбоксилат-аніоном: розрахунок методом MNDO/H у вакуумі // Біополімери і клетка.—1997 (друкується).
46. Зоркий П. М., Разумаєва А. Е. О сосуществовании в органических кристаллах молекул, имеющих разное строение // Журн. структ. химии.—1979.—20, № 3.—С. 463—466.
47. Разумаєва А. Е., Зоркий П. М. Количественное сравнение геометрии органических молекул // Там же.—1980.—21, № 2.—С. 77—82.
48. Уразовский С. С. Молекулярный полиморфизм.—Київ: Изд-во АН УССР, 1956.—336 с.
49. Гурская Г. В. Структуры аминокислот.—М.: Наука, 1966.—160 с.
50. Курц А. Л. Роль растворителя в органических реакциях // Журн. Всеобщ. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева.—1984.—29, № 5.—С. 530—540.
51. Самошин В. В., Зефирова Н. С. Конформационные превращения органических молекул в растворах // Там же.—1984.—29, № 5.—С. 521—530.
52. Булгаревич С. Б., Мовинович Д. Я. Приближение Озагера и универсальные взаимодействия полярных молекул // Журн. общ. химии.—1992.—62(124), № 10.—С. 2187.
53. Кизель В. А. Физические причины диссимметрии живых систем.—М.: Наука, 1985.—120 с.