

Протонодонорно-протоноакцепторні властивості модифікованих нуклеотидних основ та їхня комплексотвірна здатність: результати квантово-хімічного дослідження

А. Л. Потягайло, А. В. Степанюгін, С. П. Самійленко, Д. М. Говорун

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

Напівемпіричним квантово-хімічним методом АМ1, який добре зарекомендував себе для подібного кола об'єктів і задач, досліджено протонодонорно-протоноакцепторні властивості 42 модифікованих нуклеотидних основ. На основі отриманих даних побудовано ряди кислотності та лужності цих основ. Зроблено висновки про характер само- і гетероасоціації деяких модифікованих основ та їхньої специфічної взаємодії з нейтральною і депротонованою карбоксильною групою амінокислот у вакуумі. Коротко обговорюється біологічна значущість одержаних результатів.

Вступ. Здатність приєднувати або відщеплювати протон нуклеотидними основами є їхньою важливою фізико-хімічною характеристикою, що має найтісніше відношення до функціонування нуклеїнових кислот (НК) [1, 2]. Вона визначає, з одного боку, комплексотвірні властивості нуклеотидних основ, а саме — спроможність тих чи інших атомних груп виступати донорами або акцепторами водневого зв'язку і лежить, зокрема, в основі елементарних механізмів перенесення протона у точкових білково-нуклеїнових контактах як від бічних радикалів амінокислот (особливо протонованих) на основу, так і в зворотному напрямку [3]. З іншого боку, вона детермінує таку важливу з біологічної точки зору форму мінливості нуклеотидних основ, як прототропна таутомерія [4, 5].

На превеликий жаль, числова інформація щодо кислотно-лужних властивостей ізольованих нуклеотидних основ залишається надто обмеженою (див. [6—10] і наведену там бібліографію). З використанням напівемпіричного квантово-хімічного методу АМ1, який добре зарекомендував себе для подібного кола об'єктів і задач [6—10], вивчено протонодонорні та протоноакцепторні властивості усіх канонічних нуклеотидних основ — Ade, Gua, Cyt, Thy і Ura, дезамінованих аналогів — Xan і

Nur та складових частин — Pur, Puc та Im [6—10]. На сьогоднішній день ці дані складають найповнішу базу даних, отриманих у рамках одного й того ж методу.

Виявлено, що кислотно-лужні властивості цих молекул суттєво залежать від їхнього таутомерного та зарядового стану: високоенергетичні таутомери основ є сильнішими кислотами, ніж низькоенергетичні, а протонування основ значно підвищує їхні кислотні властивості та пригнічує лужні [8]. Доведено також, що нуклеотидні основи є доволі сильними СН-кислотами [11], причому ця властивість (на відміну від класичних СН-кислот) не пов'язана безпосередньо з величиною заряду на атомі водню. Показано, що розрахунок кислотно-лужних властивостей основ дозволяє більш надійно прогнозувати структуру найімовірніших точкових контактів типу «нуклеотидна основа—амінокислотний залишок», не використовуючи значно складнішої процедури розрахунку геометричної і енергетичної структури останніх [3].

Мета цього дослідження полягала в істотному розширенні вищезгаданої бази даних за рахунок поповнення її модифікованими нуклеотидними основами. З-поміж усіх відомих модифікованих основ ми вибрали лише ті, модифікація яких зводиться до метилування атомів азоту, взаємної зміни поло-

© А. Л. ПОТЯГАЙЛО, А. В. СТЕПАНЮГІН, С. П. САМІЙЛЕНКО,
Д. М. ГОВОРУН, 2004

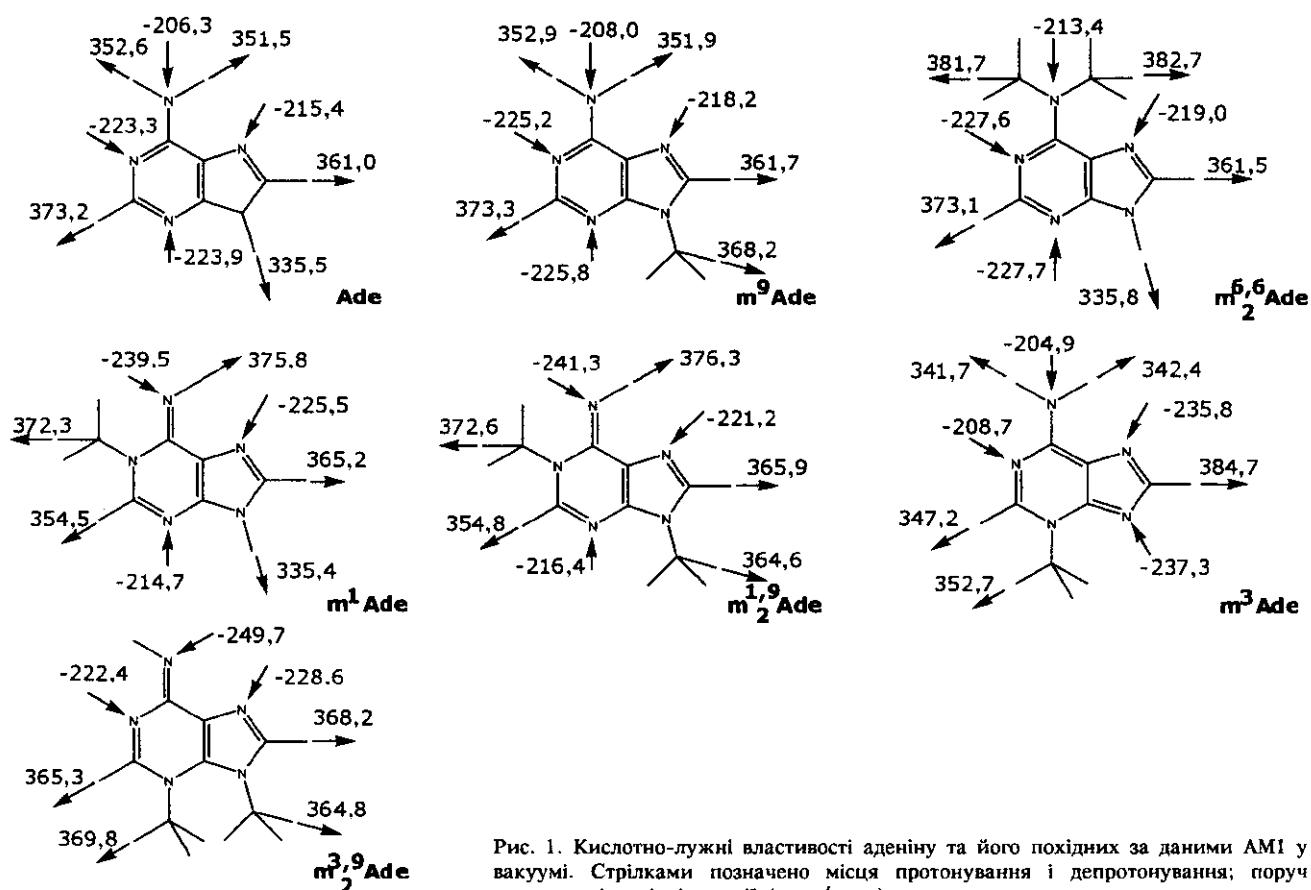


Рис. 1. Кислотно-лужні властивості аденіну та його похідних за даними АМ1 у вакуумі. Стрілками позначено місця протонування і депротонування; поруч наведено відповідні енергії (ккал/моль)

ження аміно- і карбонільних груп та до заміни групи СН на ендочиклічний атом азоту. При такій модифікації основ відбувається настільки суттєве збурення їхньої електронної будови, що всі спроби якісного передбачення змін кислотно-лужних властивостей порівняно з немодифікованими основами є неефективними і не можуть замінити прямих квантово-хімічних розрахунків. Біологічний інтерес до цих об'єктів зумовлений тим, що серед них є мінори НК, метаболіти нуклеотидних основ [12, 13], сполуки з біологічною та терапевтичною дією, зокрема, азапохідні Cyt [14, 15].

Привертає до себе увагу той цікавий факт, що всі нуклеотидні основи з метильованими ендочиклічними атомами азоту є фіксованими високоенергетичними таутомерами канонічних основ. На наш погляд, ця обставина, про яку в літературі донедавна не згадувалося, може пролити світло на біологічну роль високоенергетичних таутомерів нуклеотидних основ. Така точка зору узгоджується із запропонованою нами раніше концепцією біологічної значущості високоенергетичних таутомерних форм [16—18].

Матеріали і методи. Для реалізації поставленої мети ми скористалися напівемпіричним квантово-хімічним методом АМ1: методику розрахунків кислотно-лужних властивостей детально викладено в роботах [6, 7].

У своєму дослідженні ми використали не лише модифіковані нуклеотидні основи, порівнюючи їх з відповідними канонічними основами, але і їхні аналоги, метильовані в положенні N1 піримідинів і N9 пуринів (рис. 1—5), які є найпростішими моделями відповідних нуклеозидів. Нумерація атомів досліджених основ — загальноприйнята [1].

Результати і обговорення. Перш ніж обговорювати отримані нами результати щодо енергій протонування і депротонування модифікованих основ, коротко охарактеризуємо особливості їхньої геометричної структури.

Встановлено, що енергетично найвигіднішою структурою m^3 Ade є аміноформа, а m^1 Ade — іміноформа з локалізацією імінопротонів у положеннях 9 і 6 (рис. 1). Привертає до себе увагу, що в складі нуклеозидів, найпростішими моделями яких є сполуки, метильовані в положенні N9, тобто $m^{1,9}$ Ade

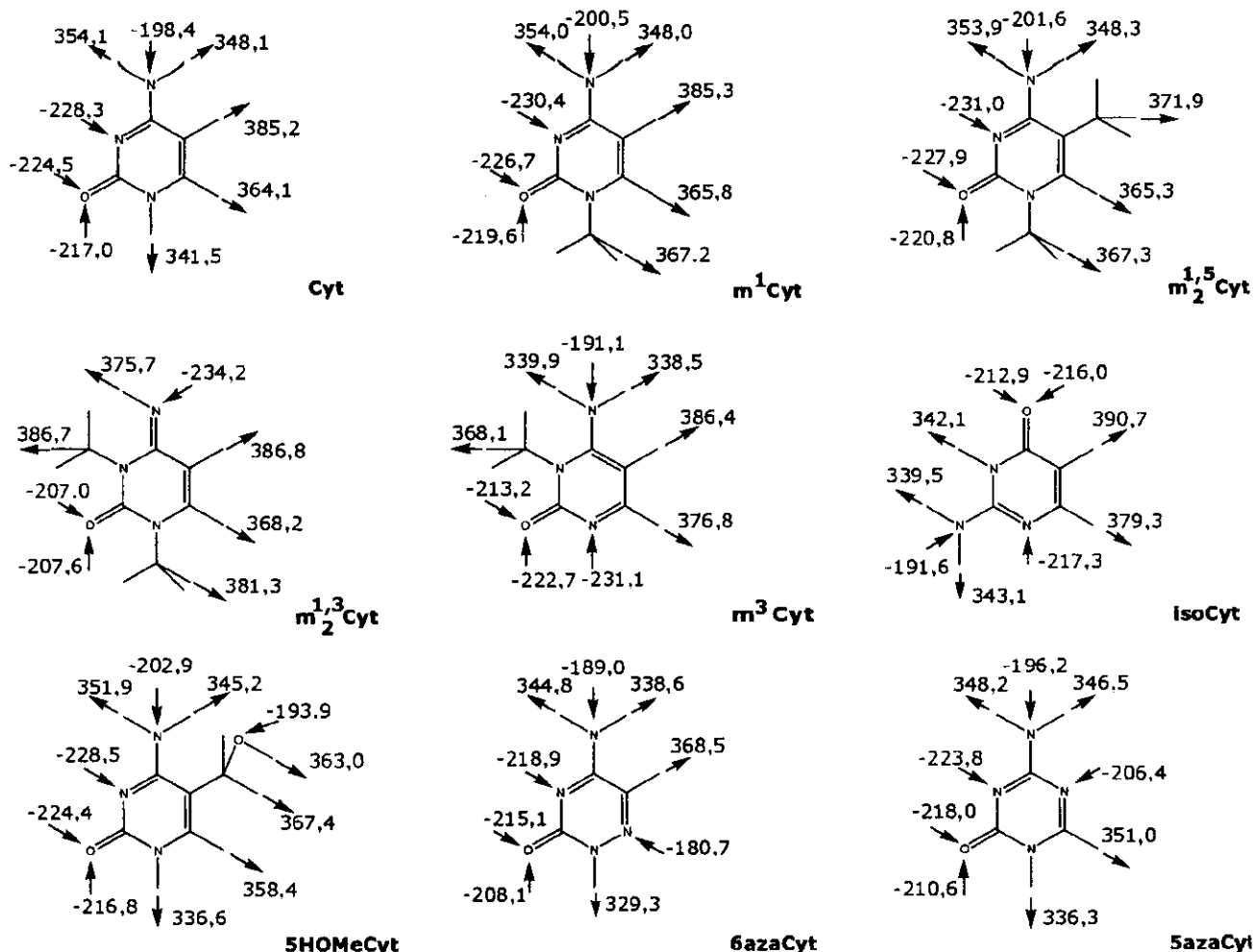


Рис. 2. Кислотно-лужні властивості цитозину та його похідних за даними АМІ у вакуумі. Стрілками позначено місця протонування і депротонування; поруч наведено відповідні енергії (ккал/моль)

і $m_2^{3,9}$ Ade, обидві основи знаходяться в іміноформі, проте з різною орієнтацією імінопротона в положенні N6 відносно атома N7 імідазольного кільця. Варто зазначити, що теплота утворення m^1 Ade (105,70 ккал/моль) перевищує таку m^3 Ade (102,60 ккал/моль), який є його геометричним ізомером: ці енергетичні параметри корелюють з аналогічними характеристиками відповідних таутомерів Ade [19].

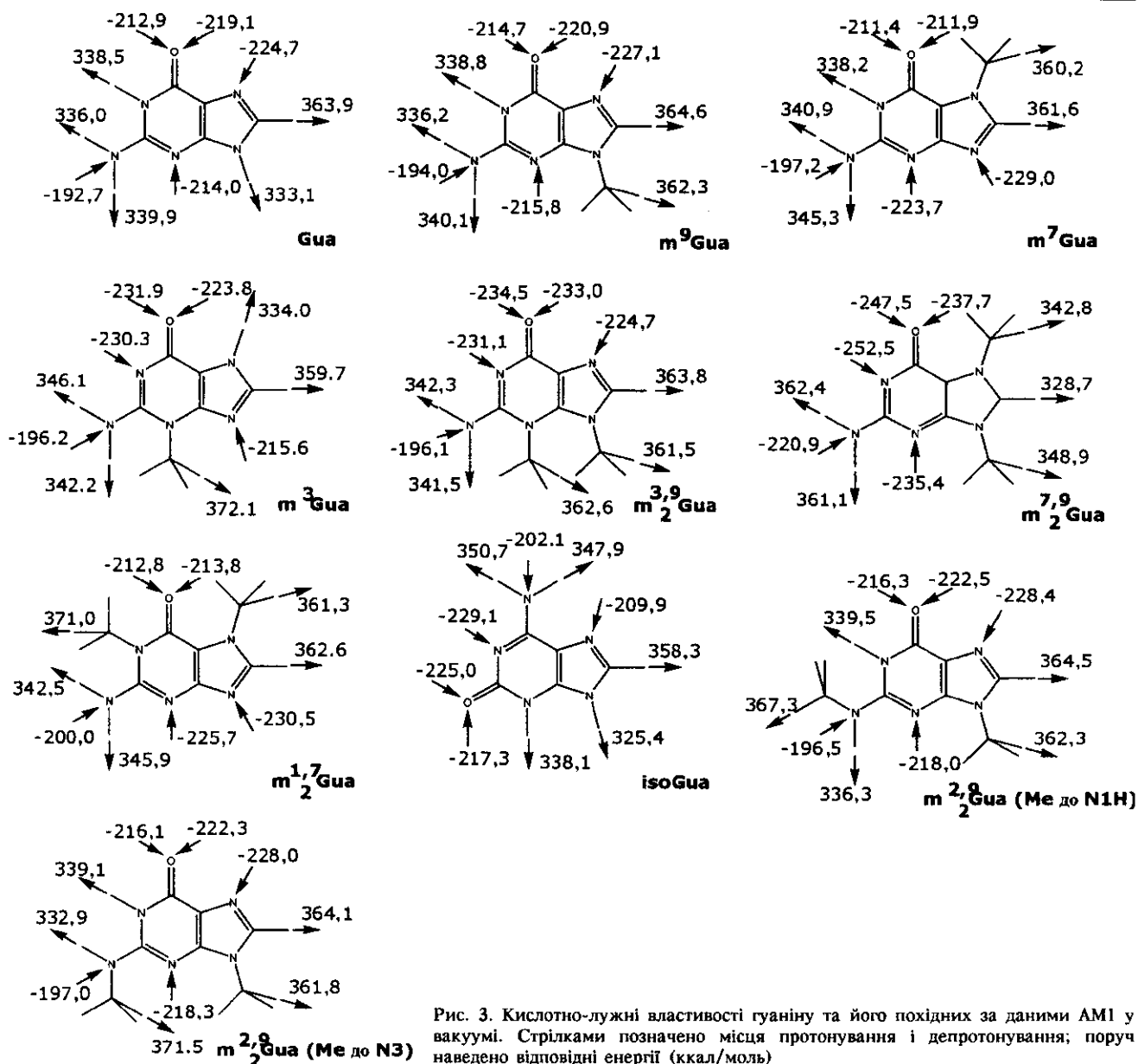
І, навпаки, теплота утворення $m_2^{1,9}$ Ade (109,88 ккал/моль) менша за аналогічну величину його геометричного ізомеру $m_2^{3,9}$ Ade (118,09 ккал/моль) у повній відповідності з теплою утворення прототропних таутомерів, з яких утворюються ці модифіковані основи шляхом фіксації останніх метилюванням.

Енергетично найвигіднішою структурою m^3 Cyt є аміноформа (рис. 2) (без атома водню у поло-

женні N1), тобто ця сполука є по суті рідкісним таутомером Cyt (N3H), фіксованим метилюванням групи N3H. При цьому теплота утворення m^3 Cyt (8,83 ккал/моль) перевищує теплоту утворення m^1 Cyt (7,95 ккал/моль). Сполука $m_2^{1,3}$ Cyt перебуває в іміноформі з *цис*-орієнтацією імінопротона відносно сусідньої метильної групи.

Із двох конформерів $m_2^{2,9}$ Gua енергетично вигіднішим (на 0,45 ккал/моль) є той з них, у якого група CH₃ орієнтована в бік N1H (рис. 3).

Основи з подвійно метилюваним імідазольним кільцем — $m_2^{7,9}$ Gua, $m_2^{7,9}$ Хап і $m_2^{7,9}$ Нур (рис. 4) є цвітеріонами, що мають великий дипольний момент. Надлишковий позитивний заряд у цих електронейтральних молекул локалізований в імідазольному кільці, а негативний — в піримідиновому. Вони також є високоенергетичними цвітеріонними таутомерами Gua, Хап і Нур, відповідно фіксова-



ними метилзаміщенням. Енергетично найвигіднішими таутомерами $m^7\text{Gua}$ і $m^9\text{Gua}$ є аміноформи N1H і N7H відповідно.

Представлені на рис. 1—5 числові результати можна подати як ряди прототильності (лужності):

$m_2^{7,9}\text{Gua}$ (−252,5) > $m_2^{3,9}\text{Ade}$ (−249,7) >
 > $m_2^{3,9}\text{Hyp}$ (−247,2) > $m_2^{1,9}\text{Ade}$ (−241,3) >
 > $m^1\text{Ade}$ (−239,5) > $m^3\text{Ade}$ (−237,3) >
 > $m_2^{7,9}\text{Xan}$ (−235,8) > $m_2^{3,9}\text{Gua}$ (−234,5) >
 > $m_2^{1,3}\text{Cyt}$ (−234,2) > $m^3\text{Gua}$ (−231,9) >
 > $m^3\text{Cyt}$ (−231,1) > $m_2^{1,5}\text{Cyt}$ (−231,0) >
 > $m_2^{1,7}\text{Gua}$ (−230,5) > $m^1\text{Cyt}$ (−230,4) >
 > isoGua (−229,1) > $m^7\text{Gua}$ (−229,0) >

> 5HOMeCyt (−228,5) > $m_2^{2,9}\text{Gua N1H}$ (−228,4) >
 > Cyt (−228,3) > $m_2^{2,9}\text{Gua N3}$ (−228,0) >
 > $m_2^{6,6}\text{Ade}$ (−227,7) > $m^9\text{Gua}$ (−227,1) >
 > $m^8\text{Ade}$ (−225,8) > Gua (−224,7) >
 > Ade (−223,9) > 5azaCyt (−223,8) >
 > $m^9\text{Hyp}$ (−221,2) > 6azaCyt (−218,9) >
 > $m^6\text{Pur}$ (−218,7) > Hyp (−218,3) >
 > isoCyt (−217,3) > $m^9\text{Xan}$ (−216,0) >
 > Pur (−214,1) > $m_2^{1,3}\text{Ura}$ (−214,0) >
 > $m^3\text{Xan}$ (−211,0) > $m^1\text{Xan}$ (−210,5) >
 > $m^3\text{Thy}$ (−209,4) > $m^1\text{Thy}$ (−208,8) >
 > Xan (−208,7) > $m^3\text{Ura}$ (−207,8) >
 > $m^1\text{Ura}$ (−207,2) > 5HOMeUra (−202,5)

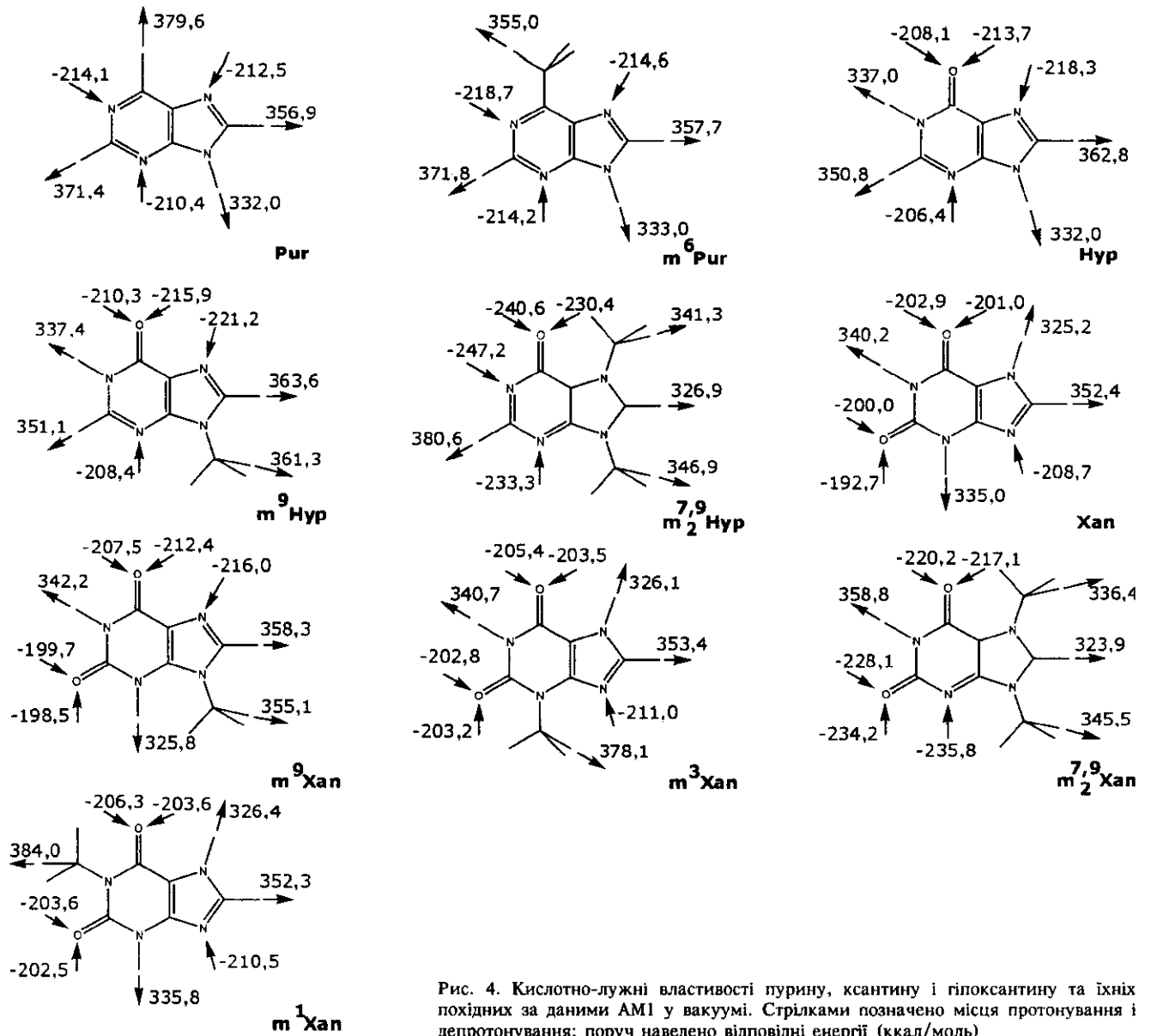


Рис. 4. Кисотно-лужні властивості пурину, ксантину і гіпоксантину та їхніх похідних за даними АМІ у вакуумі. Стрілками позначено місця протонування і депротонування; поруч наведено відповідні енергії (ккал/моль)

і кислотності (електрофільності):

- m₂^{7,9}Xan (323,9) > Xan (325,2) >
- > 5HOMeUra (325,4) > isoGua (325,4) >
- > m⁹Xan (325,8) > m³Xan (326,1) >
- > m¹Xan (326,4) > m₂^{7,9}Hyp (326,9) >
- > m₂^{7,9}Gua (328,7) > 6azaCyt (329,3) >
- > m³Thy (331,4) > m³Ura (331,9) >
- > Pur (332,0) > Hyp (332,0) >
- > m₂^{2,9}Gua N3 (332,9) > m⁶Pur (333,0) >
- > Gua (333,1) > m³Gua (334,0) >
- > m¹Ade (335,4) > Ade (335,5) >
- > m₂^{6,6}Ade (335,8) > m⁹Gua (336,2) >
- > 5azaCyt (336,3) > m₂^{2,9}Gua NH (336,3) >

- > 5HOMeCyt (336,6) > m¹Thy (336,8) >
- > m⁹Hyp (337,4) > m⁷Gua (338,2) >
- > m³Cyt (338,5) > isoCyt (339,5) >
- > Cyt (341,5) > m₂^{3,9}Gua (341,5) >
- > m³Ade (341,7) > m₂^{1,7}Gua (342,5) >
- > m¹Ura (347,1) > m¹Cyt (348,0) >
- > m₂^{1,5}Cyt (348,3) > m⁹Ade (351,9) >
- > m₂^{1,9}Ade (354,8) > m₂^{1,3}Ura (361,6) >
- > m₂^{3,9}Ade (364,8) > m₂^{1,3}Cyt (368,2)

(у дужках наведено значення відповідних енергій у ккал/моль).

Таким чином, із досліджених нами молекул «рекордсменом»-протофілом є цвтеріон m₂^{7,9}Gua,

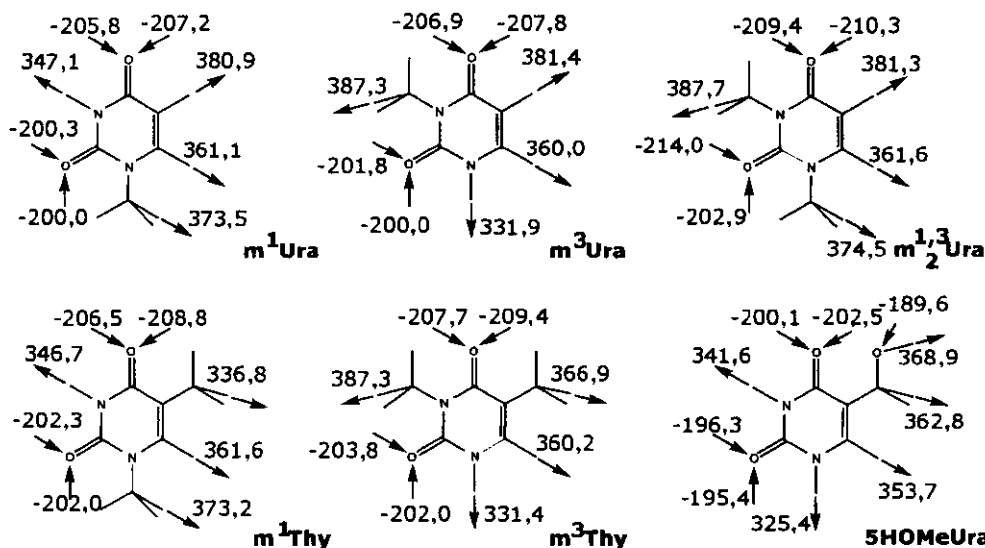


Рис. 5. Кислотно-лужні властивості урацилу і тиміну та їхніх похідних за даними АМІ у вакуумі. Стрілками позначено місця протонування і депротонування; поруч наведено відповідні енергії (ккал/моль)

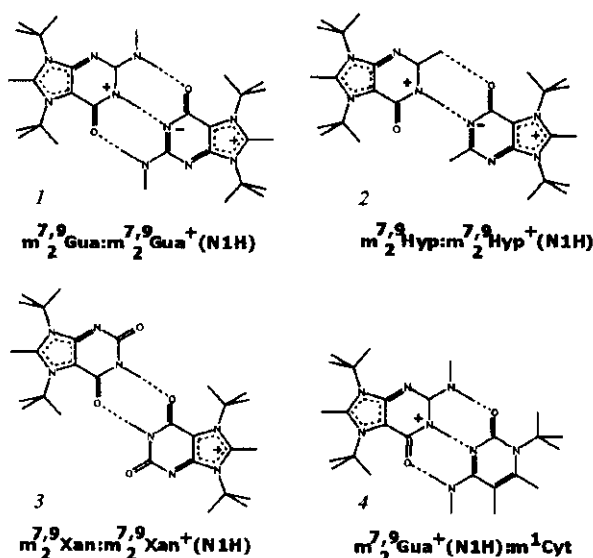


Рис. 6. Гетеро- і гомоасоціації деяких модифікованих нуклеотидних основ (місця протонування основи вказано в дужках)

що являє собою мінорну основу ДНК і РНК, — енергія протонування його по місцю N1 сягає -252,5 ккал/моль! При цьому найслабші лужні властивості демонструє база Cyt — енергія протонування цієї модифікованої основи в положенні N3 становить лише -218,9 ккал/моль, тобто отриманий нами ряд прототильності перекриває досить великий енергетичний діапазон — 33,6 ккал/моль.

Цікаво, що $m^1\text{Ade}$ є прототильнішою сполукою, аніж $m^3\text{Ade}$. Проте для їхніх моделей нуклеотидів $m_2^{1,9}\text{Ade}$ і $m_2^{3,9}\text{Ade}$ маємо зворотню картину і значно більшу різницю енергій протонування.

$m^3\text{Cyt}$ демонструє помітно гіршу здатність приєднувати протон порівняно з його аналогом нуклеотиду $m_2^{1,3}\text{Cyt}$.

Привертає до себе увагу і той факт, що азапохідні Cyt мають меншу протонноакцепторну властивість, ніж канонічна основа, причому база Cyt є значно гіршим прототилем у порівнянні з база Cyt.

Загалом спостерігається така закономірність: усі досліджені нами модифіковані нуклеотидні основи (за винятком азапохідних) є значно кращими акцепторами водневого зв'язку, ніж канонічні аналоги чи найпростіші моделі їхніх нуклеозидів.

Впадає в око й те, що пуринові основи, подвійно модифіковані в імідазольному кільці, — $m_2^{7,9}\text{Xan}$, $m_2^{7,9}\text{Hyp}$ і $m_2^{7,9}\text{Gua}$ є надзвичайно сильними СН-кислотами з дуже низькою енергією депротонування (323,9; 326,9 і 328,7 ккал/моль відповідно) групи С8Н. Заміщення групи СН Cyt на ендоциклічний атом азоту суттєво підвищує кислотність молекули: база Cyt і особливо база Cyt є значно ліпшими NH-кислотами, ніж канонічна основа Cyt. Необхідно відзначити також іще одну закономірність — екзоциклічна іміногрупа $>C=NH$ в $m^1\text{Ade}$, $m_2^{1,9}\text{Ade}$, $m_2^{3,9}\text{Ade}$ і $m_2^{1,3}\text{Cyt}$ є прекрасним акцептором протона і дуже поганим його донором. Окрім того, на прикладі $m_2^{2,9}\text{Gua}$ показано, що протоннодонорні та протонноакцепторні властивості модифікованої основи залежать від її конформаційного стану. Це положення, на наш погляд, має загальнобіологічне значення.

Отримані числові дані щодо кислотно-лужних властивостей модифікованих основ дозволяють зробити деякі висновки про характер їхньої самоасоціації та специфічної взаємодії з електронейтральною та депротонованою карбоксильною групами амінокислот.

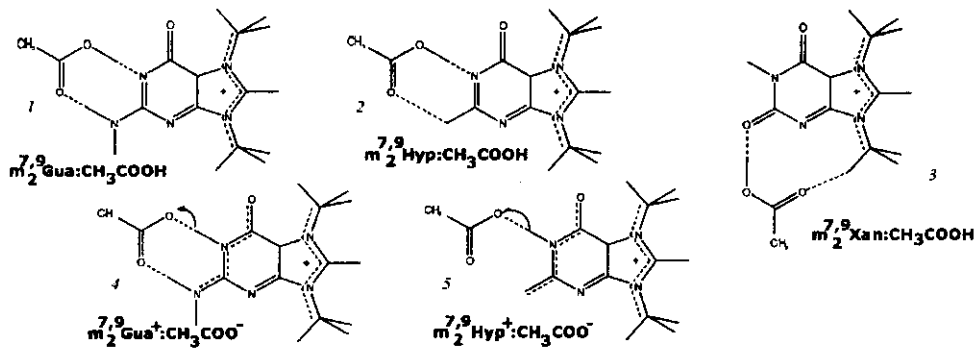


Рис. 7. Комплекси деяких модифікованих пуринових основ з нейтральною та депротонованою карбоксильною групою (міжмолекулярне перенесення протона показано стрілкою)

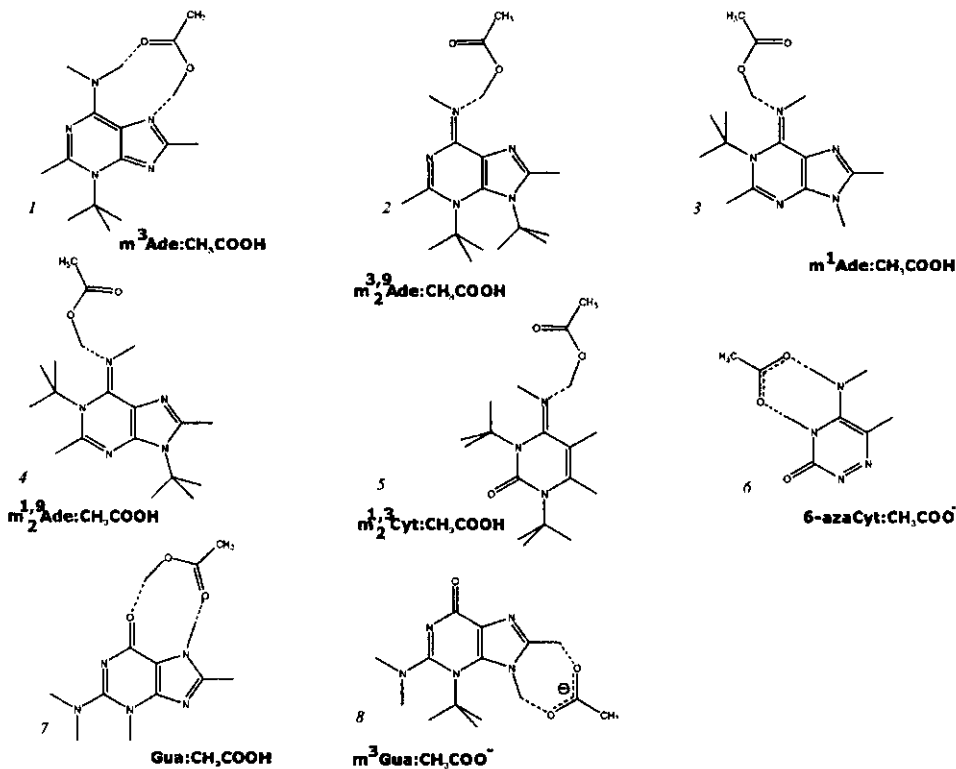


Рис. 8. Комплекси деяких модифікованих пуринових основ з нейтральною та депротонованою карбоксильною групою

За аналогією з Cyt [20, 21] можна стверджувати, що $m_2^{7,9}\text{Gua}$ і $m_2^{7,9}\text{Hyp}$ самоасоціюються шляхом утворення напівпротонованих пар (рис. 6, схеми 1, 2).

Цілком імовірно, що їхні гомополінуклеотиди згортаються у напівпротоновані подвійні спіралі, елементарну повторювану ланку яких зображено на рис. 6 (схеми 1, 2). $m_2^{7,9}\text{Xan}$ у цьому сенсі є винятком: протон, що приєднується, не бере участі у міжмолекулярному водневому зв'язку з чисто стеричних перешкод (схема 3). При цьому напівпротоновані пари утворюють такий ряд стабільно-

сті (у дужках подано енергію міжмолекулярної взаємодії, ккал/моль): $m_2^{7,9}\text{Gua}:m_2^{7,9}\text{Gua}^+ (-28,1) \approx m^1\text{Cyt}:m^1\text{Cyt}^+ (-27,6) > m_2^{7,9}\text{Hyp}:m_2^{7,9}\text{Hyp}^+ (-23,0) > m_2^{7,9}\text{Gua}:m^1\text{Cyt} (-22,0) > m_2^{7,9}\text{Xan}:m_2^{7,9}\text{Xan}^+ (-14,5)$. (Останній комплекс стабілізується парою водневих зв'язків $\text{O2}\dots\text{N1H}$ і $\text{N1H}\dots\text{O2}$.) Привертає до себе увагу той факт, що енергія самоасоціації сполук $m_2^{7,9}\text{Gua}:m_2^{7,9}\text{Gua}^+$ і $m^1\text{Cyt}:m^1\text{Cyt}^+$ більша за енергію гетероасоціації $m_2^{7,9}\text{Gua}:m^1\text{Cyt}$.

Найімовірнішим місцем специфічної взаємодії електронейтральних $m_2^{7,9}\text{Gua}$, $m_2^{7,9}\text{Hyp}$ і $m_2^{7,9}\text{Xan}$ з карбоксилат-іоном є група C8H. Специфічна взає-

модія цих сполук з електронейтральною карбоксильною групою відбувається так, як це зображено на рис. 7 (схеми 1—3): за даними методу АМ1, характерною особливістю цих комплексів є відсутність перенесення протона від карбоксильної групи на основу у вакуумі. У зневодненому ДМСО спостерігається перенесення протона від електронейтральної карбоксильної групи на модифіковану основу [22].

Це означає, що відповідальною за згаданий ефект є сольватація. Оскільки, про що йшлося вище, $m_2^{7,9}\text{Gua}$ і $m_2^{7,9}\text{Hур}$ сильно самоасоціюються в апротонних середовищах шляхом захоплення вільного протона з оточення, то додавання до їхнього розчину електронейтральної карбоксильної групи повинно зсувати рівновагу у бік протонваної форми, а карбоксилат-іона — в зворотному напрямку — у бік депротонваної форми (рис. 8). Цей висновок повністю підтверджується експериментально [23, 24].

На рис. 8 (схеми 1—8) зображено також найімовірніші комплекси деяких модифікованих нуклеотидних основ з електронейтральною карбоксильною групою, щодо геометричної структури яких у літературі точиться жвава дискусія [25]. Загальною їхньою рисою (рис. 8, 1—5, 7) є відсутність перенесення протона у вакуумі від електронейтральної карбоксильної групи на іміногрупу $\text{C}=\text{NH}$ модифікованої основи, яке ініціюється при переході в розчин у зневодненому ДМСО. Для комплексів модифікованих основ з карбоксилат-іоном (рис. 8, 6, 8) характерним є переведення основи під час специфічної взаємодії у рідкісну таутомерну форму: N3H базаCyt і $\text{N9H m}^3\text{Gua}$.

Немає сумніву в тому, що біологічне значення отриманих нами даних щодо протондонорно-протонакцепторних властивостей модифікованих нуклеотидних основ не вичерпується передбаченням схем їхньої самоасоціації та специфічної взаємодії з амінокислотними залишками і має, вочевидь, значно ширшу царину застосування.

Не виключено, зокрема, що функціональна значущість $m^7\text{Gua}$ у складі кеп-структур НК [26] пов'язана з високою протофільністю цієї основи в положенні N1 , тобто здатністю його вступати у сильні водневі зв'язки як акцептора протона.

A. L. Potyahaylo, A. V. Stepanyugin, S. P. Samijlenko,
D. M. Hovorun

Proton acceptor and proton donor properties of modified nucleotide bases and their complexing ability: quantum chemical investigation

Summary

Proton acceptor and proton donor properties of 40 modified nucleotide bases have been investigated by the AM1 semiempirical

quantum chemical method, proven to be rather good for such tasks and matters. Based on the data obtained, the orders of the acidity and basicity have been built. The authors have also concluded about the character of self- and hetero-association of some modified nucleotide bases and their specific interactions with both neutral and deprotonated carboxylic groups of amino acids in vacuum. Biological significance of these findings is briefly discussed.

A. L. Potyahaylo, A. V. Stepanyugin, S. A. Samojlenko,
D. H. Hovorun

Протондонорно-протонакцепторные свойства модифицированных нуклеотидных оснований и их комплексобразующая способность: результаты квантово-химического исследования

Резюме

Полуэмпирическим квантово-химическим методом АМ1, хорошо зарекомендовавшим себя для подобного круга объектов и задач, исследованы протондонорно-протонакцепторные свойства ряда модифицированных нуклеотидных оснований, насчитывающего 42 молекулы. На основе полученных данных построены ряды кислотности и основности этих оснований; сделаны выводы о характере само- и гетероассоциации некоторых модифицированных оснований и их специфических взаимодействий с электронейтральной и депротонированной карбоксильной группой аминокислот в вакууме. Коротко обсуждается биологическое значение полученных результатов.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот.—М.: Мир, 1987.—584 с.
2. Зарудная М. И., Говорун Д. Н. Самоассоциаты гомополимерных трактов клеточных РНК: физиологические механизмы образования и функционирования // Phys. Alive.—1999.—7, № 2.—Р. 38—52.
3. Говорун Д. М. Фізико-хімічні механізми біомолекулярного впізнавання: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук.—Київ: ІМБіГ НАН України, 1999.—34 с.
4. Говорун Д. М. Прототропна таутомерія азотистих основ: новий погляд на стару проблему // Биополимеры и клетка.—1997.—13, № 3.—С. 191—196.
5. 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.—С. 128—131.
6. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Кислотно-лужні властивості молекулярного ксантину та його комплексотвірна здатність // Биополимеры и клетка.—1994.—10, № 6.—С. 61—64.
7. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Газофазні кислотно-лужні властивості молекулярного гіпоксантину // Биополимеры и клетка.—1995.—11, № 1.—С. 36—39.
8. 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.
9. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Кислотно-лужні властивості піримідину, імідазолу та пурину у вільному стані: розрахунок методом АМ1 // Биополимеры и клетка.—1995.—11, № 5.—С. 21—23.
10. Говорун Д. М., Кондратюк І. В. Газофазні кислотно-лужні властивості канонічних нуклеотидних основ // Доповіді НАН України.—1998.—№ 1.—С. 207—212.

11. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Нуклеотидні основи як СН-кислоти // Биополимеры и клетка.—1995.—11, № 5.—С. 15—20.
12. *Handbook of biochemistry and molecular biology // Nucleic Acids* / Ed. G. D. Fasman.— Boca Raton: CRC press, 1986.— Vol. 1.—637 p.
13. Adams R. L. P. DNA methylation. The effect of minor bases on DNA-protein interactions // *Biochem. J.*—1990.—265.—P. 309—320.
14. Samijlenko S. P., Alexeeva I. V., Palchykivs'ka L. H., Kondratyuk I. V., Stepanyugin A. V., Shalamay A. S., Hovorun D. M. ¹H NMR investigation on 6-azacytidine and its derivatives // *Spectrochim. acta.*—1999.—A55.—P. 1133—1141.
15. Samijlenko S. P., Alexeeva I. V., Palchykivs'ka L. H., Kondratyuk I. V., Stepanyugin A. V., Shalamay A. S., Hovorun D. M. Structural peculiarities of 6-azacytosine and its derivatives imply intramolecular H-bonds // *J. Mol. Struct.*—1999.—484.—P. 31—38.
16. Samijlenko S. P., Kondratyuk I. V., Kolomiets' I. M., Potyahajlo A. L., Hovorun D. M. Prototropic molecular-zwitterionic tautomerism of xanthine and hypoxanthine: unexpected biological view // Биополимеры и клетка.—2000.—16, № 2.—С. 124—137.
17. 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.—P. 109—118.
18. Говорун Д. М. Фізико-хімічна концепція функціонування біополімерів // Доповіді НАН України.—2000.—№ 2.—С. 171—175.
19. Norinder U. A theoretical reinvestigation of the nucleic bases adenine, guanine, cytosine, thymine and uracil using AM1 // *J. Mol. Struct.*—1987.—151.—P. 259—269.
20. Зарудная М. И., Потягайло А. Л., Говорун Д. Н. Конформационные переходы поли(С) и поли(дС): исследование методом протонной буферной емкости // Биополимеры и клетка.—2000.—16, № 6.—С. 496—504.
21. Зарудная М. И., Самійленко С. П., Потyahajlo А. Л., Говорун Д. М. Structural transitions in polycytidilic acid: Proton buffer capacity data // *Nucleosides, Nucleotidides and Nucl. Acids.*—2002.—21, N 2.—P. 125—137
22. Желтовський М. В., Самійленко С. П., Коломієць І. М., Кондратюк І. В., Степанюгін А. В. Дослідження взаємодії гіпоксантину, ксантину та їх метил- і глікозилпохідних з карбоксильною групою амінокислот спектроскопічними методами // Биополимеры и клетка.—1993.—9, № 3.—С. 72—77.
23. Zheltovsky N. V., Samojlenko S. A., Kondratyuk I. V., Kolomiets I. N., Stepanyugin A. V. Recognition of purine bases by the amino acid carboxylic group // *J. Mol. Struct.*—1995.—344, N 1.—P. 53—61.
24. Samijlenko S. P., Kolomiets' I. M., Kondratyuk I. V., Stepanyugin A. V. Model consideration on physico-chemical nature of protein-nucleic acid contacts through amino acid carboxylic groups: spectroscopic data // Биополимеры и клетка.—1998.—14, № 1.—С. 47—52
25. Брусков В. И. Модельные системы белково-нуклеинового узнавания: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.—М.: МГУ, 1990.—38 с.
26. Furuichi Y., Shatkin A. J. Viral and cellular mRNA capping: past and prospects // *Adv. Virus Res.*—2000.—55.—P. 135—184.

УДК 573.3

Надійшла до редакції 23.12.03