

Структурно-динамічна модель спонтанних напіврозкритих станів ДНК

Д. М. Говорун

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

На основі дослідження напівемпіричним квантовохімічним методом MNDO/H гіперповерхні потенціальної енергії Уотсон-Криківських пар Ade:Thy і Gua:Cyt у вільному стані запропоновано структурно-динамічну модель спонтанних напіврозкритих станів дволанцюгової ДНК. У рамках цієї моделі напіврозкриті метастабільні стани ДНК пов'язуються із спонтанним напіврозкритим метастабільним станом Уотсон-Криківської пари Ade:Thy, котрий стабілізується двома внутрішньопарними водневими зв'язками N3H...N1 і C2H...O2 з вивільненою від водневого зв'язування аміногрупою Ade. При цьому віртуальним напіврозкритим станам пари Gua:Cyt, що утворюються внаслідок повороту екзоциклічної аміногрупи Gua та Cyt в цис- та транс-положення відносно сусіднього подвійного зв'язку, відводиться роль попередника метастабільних напіврозкритих станів ДНК, які виникають при значно вищих температурах. Віртуальні напіврозкриті стани, на думку автора, сприяють також утворенню індукованих (наприклад взаємодією з лігандами різноманітної природи) напіврозкритих станів. Наводиться низка експериментальних фактів, які знаходять послідовне пояснення в рамках запропонованої моделі, підтверджуючи тим самим її адекватність.

Вступ. Однією з характерних особливостей динамічної поведінки ДНК є наявність спонтанних метастабільних напіврозкритих станів комплементарних пар нуклеотидних основ, відмінною структурною рисою котрих є вивільнена від внутрішньопарного водневого зв'язування аміногрупа (див. [1, 2] і наведену там бібліографію). Аналіз літератури [1—3] вказує на те, що ці нелінійно-динамічні властивості ДНК можуть відігравати неабияку роль в процесах реплікації, рекомбінації і транскрипції.

Усталеної точки зору на фізико-хімічну природу напіврозкритих станів ДНК та їхню структуру нині не існує.

Найобґрунтованішу структурно-динамічну модель напіврозкритих станів ДНК, що базується на спонтанних таутомерних перетвореннях в Уотсон-Криківських парах канонічних нуклеотидних основ, запропоновано в роботі [1]. Однак вона, на погляд автора, може застосовуватися для пояснення походження скоріше не спонтанних, а наведених механізмів напіврозкриття комплементарних пар ДНК за рахунок різноманітних зовнішніх чинників, таких як УФ-опромінювання, взаємодія з

іонами металів чи лігандами білкової природи і т. п. Річ у тім, що в Уотсон-Криківських парах спонтанного синхронного перенесення протонів вздовж внутрішньопарних водневих зв'язків з утворенням високоенергетичного метастабільного стану комплементарних основ не відбувається [4—8].

Окрім того, таутомерна модель напіврозкритих метастабільних станів ДНК [1] не узгоджується з експериментально встановленими закономірностями прототропної таутомерії ізольованих нуклеотидних основ [9, 10]. Дійсно, з-поміж усіх канонічних нуклеотидних основ найбільшу схильність до прототропних таутомерних перетворень мають Gua і Cyt [9, 10]. Для Ade і Thy в тих же енергетичних масштабах вона практично відсутня [9, 10]. Це означає, що ймовірність реалізації напіврозкритих станів в Уотсон-Криківських парах нуклеотидних основ за рахунок спонтанних прототропних таутомерних переходів [1] повинна бути значно вищою для пари Gua:Cyt, аніж для пари Ade:Thy. А це суперечить експериментальним даним з тестування спонтанних напіврозкритих станів ДНК різними фізико-хімічними методами (див. [1, 2] і наведену там бібліографію), згідно з якими ймовірність утво-

рення напіврозкритих станів на збагачених парами А:Т ділянках ДНК значно вища, ніж на ділянках з підвищеним вмістом пари G:C.

На погляд автора, значно продуктивнішою у цьому відношенні є точка зору на природу спонтанних напіврозкритих станів ДНК як такої, що визначається структурно-динамічними властивостями канонічних нуклеотидних основ та їхніх Уотсон-Криківських пар в основному таутомерному стані. Так, зафіксована раніше здатність групи C2H Ade вступати у водневий зв'язок (Н-зв'язок) [11] вказує на можливе існування високоенергетичного метастабільного стану Уотсон-Криківської пари Ade:Thy, що стабілізується двома внутрішньопарними Н-зв'язками C2H...O2 і N1...HN3 з вивільненою від водневого зв'язування аміногрупою Ade. Окрім того, за рахунок анізотропного внутрішнього обертання аміногруп спарених Gua і Cyt та Ade [12] можуть утворюватися також віртуальні (короткоживучі) стани Уотсон-Криківських пар, зокрема, напіврозкриті.

Методи. Для кількісної реалізації цих простих структурно-динамічних уявлень з метою пояснення фізико-хімічної природи спонтанних напіврозкритих станів ДНК використано напівемпіричний квантовохімічний метод MNDO/H, який добре зарекомендував себе для подібного кола задач [12, 13].

Детальну методику розрахунків в режимі оптимізації всіх структурних параметрів з нормою градієнта < 0,01 описано в [12, 13].

Результати і обговорення. Встановлено, що характер внутрішнього обертання екзоциклічної аміногрупи Ade, Gua та Cyt в Уотсон-Криківських парах Ade:Thy і Gua:Cyt, як і у вільних нуклеотидних основах [12], є анізотропним.

Так, у парі Ade:Thy аміногрупі Ade значно

вигідніше повертатися у напрямку *цис*-орієнтації амінопротонів відносно сусіднього подвійного зв'язку C6N1. У перехідному стані обертання для цього випадку (на гіперповерхні потенціальної енергії (ГППЕ) йому відповідає високоенергетичний локальний максимум) площина аміногрупи ортогональна до площини пуринового кільця і нахилена під кутом 53° до екзоциклічного зв'язку C6N6. При цьому обидва еквівалентні амінопротони втягнуті у біфуркаційний водневий зв'язок з атомом кисню O4 комплементарного Thy (рис. 1, а). Відносна енергія цього віртуального «консервативного» стану пари перевищує аналогічний бар'єр внутрішнього обертання аміногрупи вільного Ade [12] на 7,81 ккал/моль і становить 14,08 ккал/моль. При цьому результуюча енергія трьох внутрішньопарних водневих зв'язків, які стабілізують віртуальний консервативний стан, помітно нижча (на 14,75 ккал/моль) аналогічної величини для основного стану Уотсон-Криківської пари Ade:Thy і дорівнює 8,14 ккал/моль. При обертанні аміногрупи Ade в парі Ade:Thy в протилежному напрямку утворюється віртуальний напіврозкритий стан пари з *транс*-орієнтацією еквівалентних амінопротонів відносно сусіднього подвійного зв'язку C6N1 Ade (рис. 1, б). Енергія цього перехідного стану на 6,69 ккал/моль вища, ніж у попередньому випадку. На ГППЕ пари йому відповідає глобальний максимум. У цьому перехідному стані площина аміногрупи Ade ортогональна до площини пуринового кільця і утворює кут 59° з екзоциклічним зв'язком C6N6. Еквівалентні амінопротони при цьому участі в Н-зв'язуванні не беруть, віртуальний напіврозкритий стан пари Ade:Thy стабілізується лише одним внутрішньопарним водневим зв'язком N3H...N1 з енергією 4,15 ккал/моль.

Віртуальний консервативний стан пари

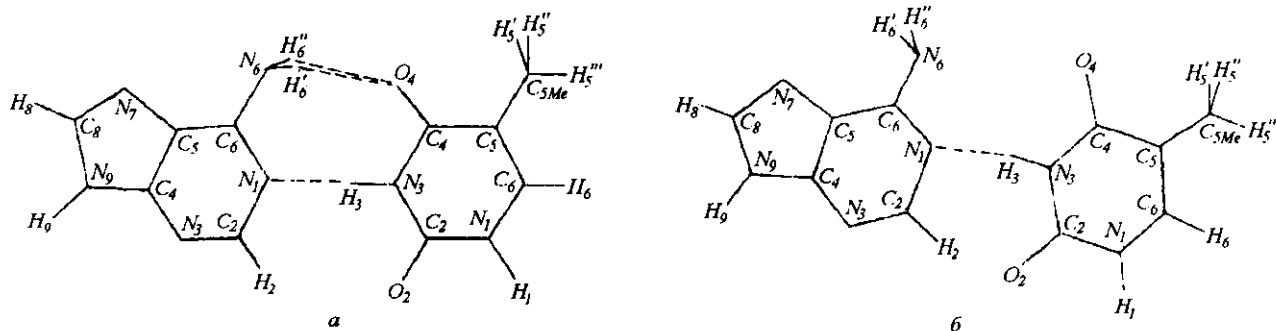


Рис. 1. Віртуальні стани Уотсон-Криківської пари Ade:Thy у вільному стані, що відповідають перехідним станам обертання аміногрупи Ade навколо екзоциклічного зв'язку CN: а — низькоенергетичний віртуальний консервативний стан; б — високоенергетичний віртуальний напіврозкритий стан

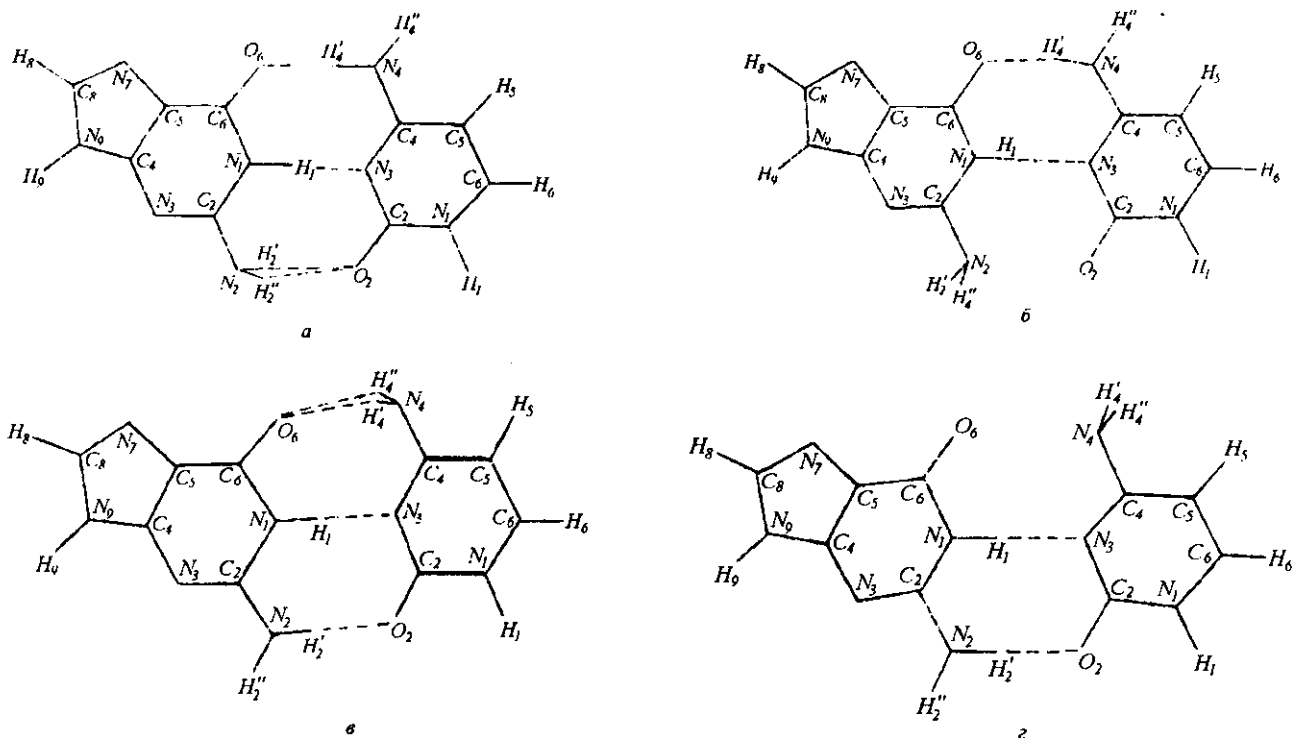


Рис. 2. Віртуальні стани Уотсон-Криківської пари Gua:Cyt у вільному стані, що відповідають перехідним станам обертання аміногрупи Gua та Cyt навколо екзоциклічного зв'язку CN: *a* — енергетично найвигідніший з-поміж усіх віртуальних станів пари віртуальний консервативний стан з *транс*-орієнтацією еквівалентних амінопротонів аміногрупи Gua відносно зв'язку C2N2; *б* — енергетично найвигідніший віртуальний консервативний стан з *цис*-орієнтацією еквівалентних амінопротонів аміногрупи Gua відносно зв'язку C2N2; *в* — віртуальний консервативний стан з *цис*-орієнтацією еквівалентних амінопротонів аміногрупи Cyt відносно зв'язку C4N3; *г* — віртуальний напіврозкритий стан з *транс*-орієнтацією еквівалентних амінопротонів аміногрупи Cyt відносно зв'язку C4N3, що відповідає глобальному максимуму ГПШЕ пари

Gua:Cyt, який утворюється внаслідок повороту аміногрупи Gua у напрямку *транс*-орієнтації амінопротонів відносно сусіднього подвійного зв'язку C2N3 (рис. 2, *a*) на 4,7 ккал/моль енергетично вигідніший, ніж віртуальний напіврозкритий стан пари, що утворюється поворотом аміногрупи Gua у напрямку *цис*-орієнтації амінопротонів відносно сусіднього подвійного зв'язку C2N2 Gua (рис. 2, *б*). Відносна енергія перехідного стану внутрішнього обертання аміногрупи Gua у першому випадку (площина аміногрупи в цьому стані ортогональна до площини кільця і утворює кут 55° з екзоциклічним зв'язком C2N2) становить 12,74 ккал/моль. При цьому обидва еквівалентні амінопротони втягнуті у біфуркаційний водневий зв'язок з атомом кисню O2 комплементарного Cyt. Результуюча енергія чотирьох внутрішньопарних водневих зв'язків дорівнює 25,10 ккал/моль, що на 6,76 ккал/моль менше за енергію основного енергетичного стану Уотсон-Криківської пари. Відносна енергія перехідного стану внутрішнього обертання

аміногрупи Gua в парі Gua:Cyt у другому випадку (рис. 2, *б*) становить 17,44 ккал/моль. Віртуальний напіврозкритий стан пари Gua:Cyt стабілізується лише двома внутрішньопарними H-зв'язками з результуючою енергією 14,86 ккал/моль. Еквівалентні амінопротони Gua при цьому участі у внутрішньопарному H-зв'язуванні не беруть.

Окрім цих, Уотсон-Криківська пара Gua:Cyt за рахунок анізотропного обертання аміногрупи Cyt має ще два віртуальних стани — консервативний (рис. 2, *в*) і напіврозкритий (рис. 2, *г*). Віртуальний консервативний стан, який утворюється внаслідок повороту аміногрупи Cyt у напрямку *цис*-орієнтації її амінопротонів відносно сусіднього подвійного зв'язку C4N3 (рис. 2, *в*) на 14,35 ккал/моль енергетично вигідніший, ніж віртуальний напіврозкритий стан пари, що утворюється поворотом аміногрупи Cyt у напрямку *транс*-орієнтації її амінопротонів відносно сусіднього подвійного зв'язку C4N3 Cyt (рис. 2, *г*). Відносна енергія перехідного стану обертання аміногрупи Cyt у першо-

му випадку (площина аміногрупи ортогональна до площини кільця, екзоциклічний зв'язок C4N4 утворює з нею кут 52°) (рис. 2, в) становить 14,22 ккал/моль. При цьому обидва еквівалентні амінопротони Cyt втягнуті у біфуркаційний водневий зв'язок з атомом кисню O6 комплементарного Gua. Результируюча енергія чотирьох внутрішньопарних водневих зв'язків, які стабілізують цей віртуальний консервативний стан, дорівнює 18,88 ккал/моль, що на 12,98 ккал/моль менше за аналогічну величину для основного енергетичного стану пари. Відносна енергія перехідного стану обертання аміногрупи Cyt у другому випадку (площина аміногрупи ортогональна до площини кільця, екзоциклічний зв'язок утворює з нею кут 56°) (рис. 2, з) становить 28,57 ккал/моль. Еквівалентні амінопротони Cyt при цьому участі у внутрішньопарному Н-зв'язуванні не беруть: цей віртуальний напіврозкритий стан пари Gua:Cyt стабілізується лише двома внутрішньопарними Н-зв'язками з енергією 12,41 ккал/моль. На ГППЕ пари йому відповідає глобальний максимум; всім іншим перехідним станам внутрішнього обертання аміногрупи Cyt і Gua в парі Gua:Cyt відповідають локальні максимуми.

Віртуальні стани Уотсон-Криківської пари Gua:Cyt, які утворюються внаслідок одночасного обертання аміногруп Gua і Cyt, є малоімовірними, оскільки їхня відносна енергія, як показують розрахунки, набагато перевищує таку для розглянутих вище випадків, і тому вони детально не аналізуються.

Таким чином, для обох Уотсон-Криківських пар віртуальні консервативні стани є енергетично вигіднішими, ніж віртуальні напіврозкриті стани, оскільки вони стабілізуються більшою кількістю внутрішньопарних Н-зв'язків і для них повністю відсутнє електростатичне відштовхування вільних

електронних пар (ВЕП) амінного атома азоту і відповідного атома кисню комплементарної основи, як це має місце у віртуальних напіврозкритих станах пар. Характерною властивістю віртуальних консервативних станів Уотсон-Криківських пар ДНК є підвищена реакційна здатність амінного азоту: у порівнянні з основним станом він має помітно вищу протофільність, причому його ВЕП зорієнтована назовні у борозенку ДНК. Енергетично найвигідніші віртуальні стани (як консервативні, так і напіврозкриті) реалізуються в парі Gua:Cyt шляхом повороту аміногрупи Gua в той чи інший бік відносно сусіднього подвійного зв'язку C2N3.

Ці дані не лише повністю узгоджуються з експериментальними даними [14], отриманими методом ЯМР-спектроскопії, але й дозволяють їх значно глибше витлумачити: енергетично найвигідніший з-поміж віртуальних станів Уотсон-Криківських пар консервативний стан, що утворюється за рахунок теплової обертальної рухливості аміногрупи Gua в парі Gua:Cyt має у розчині, як і у вакуумі, внутрішньомолекулярне походження (сольтатація лише змінює її енергетику у порівнянні з вакуумом). При цьому перехідний стан анізотропної обертальної рухливості аміногрупи Gua в парі Gua:Cyt, що спостерігається експериментально [14], стабілізується чотирма внутрішньопарними Н-зв'язками з *транс*-орієнтацією еквівалентних амінопротонів Gua відносно подвійного сусіднього зв'язку C2N3.

Встановлено також, що на відміну від Уотсон-Криківської пари Gua:Cyt пара Ade:Thy у вільному стані (рис. 3, а) є конфігураційно нестійкою. Вона може за рахунок теплового збудження спонтанно переходити у високоенергетичний метастабільний напіврозкритий стан, що стабілізується двома внутрішньопарними Н-зв'язками — N3H...N1 і

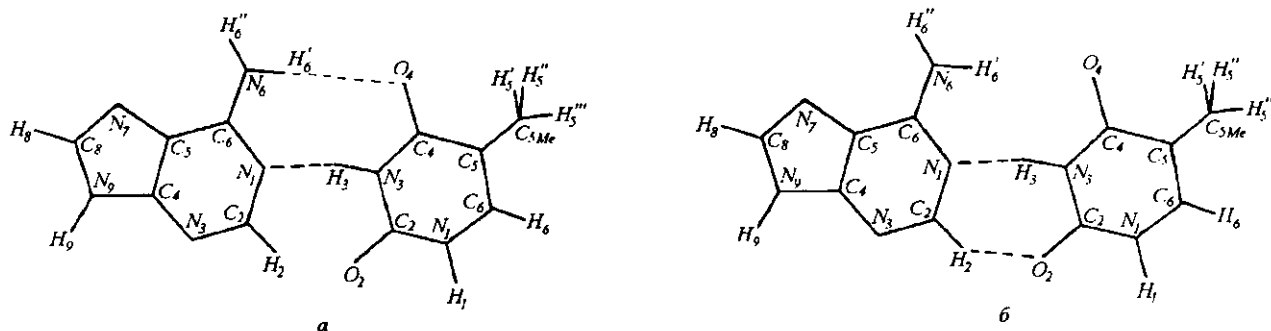


Рис. 3. Конфігураційна нестійкість пари Ade:Thy у вільному стані: а — класична Уотсон-Криківська пара; б — метастабільний напіврозкритий стан

$C2H...O2$ (при цьому внутрішньопарний Н-зв'язок за участю амінопротона Ade розривається) (рис. 3, б). Цей метастабільний напіврозкритий стан пари лише на 5,34 ккал/моль перевищує енергію класичної Уотсон-Криківської пари Ade:Thy. Енергетичний профіль переходу пари Ade:Thy із стабільного класичного (Уотсон-Криківського) у метастабільний напіврозкритий стан вздовж координати реакції має вигляд асиметричного двоямного потенціалу з бар'єром 8,24 ккал/моль (рис. 4). Перехідному станові цієї реакції відповідає конфігурація пари, що стабілізується лише одним внутрішньопарним Н-зв'язком $N3H...N1$. При фізіологічній температурі цей процес має надбар'єрний характер, оскільки частота компетентної міжмолекулярної моди (106 см^{-1}), термічна заселеність якої може призвести до тунелювання, набагато нижча за бар'єр. Характерно, що цей перехід є дипольно-активним — він супроводжується істотною зміною дипольного моменту пари (дипольний момент переходу лежить приблизно в площині пари), при цьому основний стан є полярнішим ($1,56 D$), ніж метастабільний напіврозкритий ($1,21 D$). Слід при цьому особливо наголосити, що спонтанний напіврозкритий метастабільний стан пари Ade:Thy потребує для свого утворення значно менше теплової енергії, аніж будь-який з можливих спонтанних віртуальних станів (як напіврозкритих, так і консервативних) обох Уотсон-Криківських пар.

Зафіксовані структурно-динамічні властивості Уотсон-Криківських пар нуклеотидних основ у вільному стані можуть детермінувати відповідну нелінійно-динамічну поведінку дволанцюгової ДНК: її спонтанні метастабільні стани [1] цілком логічно пов'язати з описаним вище напіврозкритим метастабільним станом нуклеотидної пари Ade:Thy. При цьому зафіксованим спонтанним напівроз-

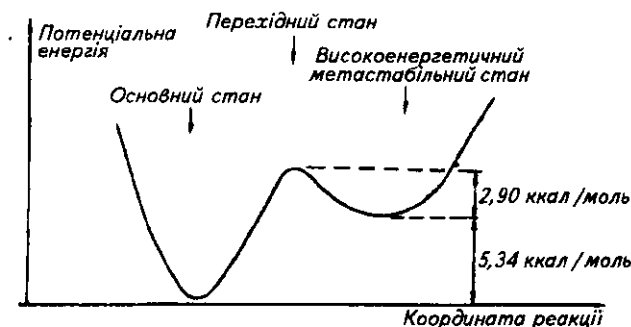


Рис. 4. Профіль потенціальної енергії вздовж координати реакції переходу пари Ade:Thy з основного стану у метастабільний напіврозкритий

критим станам пари Gua:Cyt відводиться роль попередника метастабільних напіврозкритих станів ДНК, що реалізуються при значно вищих температурах. Окрім того, вони сприяють утворенню наведених (наприклад взаємодією з лігандами різноманітної природи) напіврозкритих станів ДНК.

Реалізація напіврозкритих станів дволанцюгової ДНК супроводжується локальною зміною конфігурації цукрово-фосфатного ланцюга, оскільки метастабільний напіврозкритий стан пари Ade:Thy не є ізоморфним Уотсон-Криківському (в останньому випадку відстань між глікозидними атомами азоту комплементарних Ade і Thy та кут між їхніми глікозидними імінозв'язками помітно більші (на $1,5\text{ Å}$ та на 26° відповідно), ніж у першому випадку). З іншого боку, перехід пари Ade:Thy ДНК у напіврозкритий стан буде призводити до зменшення кута пропелера (i , значить, — до підсилення стекингу) через послаблення внутрішньонуклеотидного Н-зв'язку $C1'N1'...O2$ (Thy) за рахунок його біфуркації з внутрішньопарним Н-зв'язком $C2H...O2$ (Thy). Оскільки ці ефекти значною мірою урівноважуються, то можна очікувати, що енергія напіврозкритого стану ДНК (у розрахунку на одну пару А:Т) буде не набагато перевищувати енергію вільного стану пари. Тим більше, що спонтанні напіврозкриті метастабільні стани ДНК можуть додатково стабілізуватися за рахунок взаємодії з гідратною оболонкою [15]. Реалізація віртуальних напіврозкритих станів у парах G:C у складі ДНК є, вочевидь, значно складнішою, ніж у вільному стані, через істотні стеричні перепони [16]. Проте, як показує експеримент [17], цілком реальною.

Головною відмінною рисою спонтанних напіврозкритих станів ДНК (метастабільних і короткоживучих віртуальних) порівняно з такими ж станами вільних Уотсон-Криківських пар є те, що у першому випадку вони контролюються флуктуаційно-модульованим двоямним потенціалом на відміну від двоямного практично стаціонарного потенціалу у другому випадку. Причиною цього є досить сильна взаємодія відповідних внутрішньопарних рухів з акустичними фонами: на відміну від вільних комплементарних пар основ напіврозкриті стани ДНК стимулюються фонами [18].

На адекватність запропонованої моделі спонтанних напіврозкритих метастабільних станів ДНК вказують, зокрема, наступні експериментальні результати, які повністю з нею узгоджуються:

— переважна схильність пар А:Т ДНК порівняно із парами G:C до утворення довгоживучих напіврозкритих станів, що детектуються низкою фізико-хімічних методів [2];

— залежність температури плавлення поліА:поліТ від концентрації заміни Ade → m⁰Ade [19]. По суті кожне таке заміщення фіксує напіврозкритий метастабільний стан полінуклеотиду — пара в місці заміщення стабілізується двома внутрішньопарними Н-зв'язками N3H...N1 і C2H...O2. При зростанні концентрації m⁰Ade в складі полінуклеотиду температура плавлення останнього швидко зменшується;

— температурні особливості непружного розсіювання теплових нейтронів на орієнтованих плівках ДНК [20]. Його поведінка при T > 270 K, що відображує перехід теплової рухливості протонів від квазігармонійної до суттєво ангармонійної, яка відбувається між двома квазістійкими станами, цілком логічно пояснюється існуванням напіврозкритих метастабільних станів пар А:Т;

— характер обертальної рухливості аміногрупи G, C і A в Уотсон-Криківських парах ДНК та її температурна залежність, за даними ЯМР-спектроскопії [17].

Перелік дослідних даних на підтвердження «працездатності» запропонованої моделі може бути продовжений [21, 22].

Окрім того, запропонована модель дозволяє прогнозувати поведінку напіврозкритих станів ДНК при модифікації канонічних нуклеотидних основ, наприклад, заміщення Thy на s²Thy або Ade на 2-azaAde (чи на m²Ade або на 2-iminoAde). В першому випадку ймовірність існування спонтанних напіврозкритих метастабільних станів ДНК повинна різко зменшуватися через послаблення внутрішньопарного Н-зв'язку C2H...S2 і сильне зростання стекінгу [23]. У другому випадку напіврозкриті метастабільні стани ДНК взагалі унеможливаються, оскільки пара 2-azaAde:Thy (чи m²Ade:Thy або 2-iminoAde:Thy) на відміну від Уотсон-Криківської пари Ade:Thy є конфігураційно стійкою і не утворює поряд з основним високоенергетичного метастабільного стану з вивільненою від Н-зв'язування аміногрупою.

Таким чином, розвинена в роботі на основі простих структурно-динамічних уявлень молекулярно-кінетична модель напіврозкритих метастабільних станів ДНК вигідно відрізняється від існуючих [1] не лише своєю адекватністю, але й прогностичною здатністю.

Уявляється надзвичайно цікавою реалізація запропонованої моделі у комп'ютерному експерименті [24], зокрема, при дослідженні можливостей розповсюдження напіврозкритих станів вздовж дволанцюгової ДНК у вигляді нелінійних усамітнених хвиль [25—27], а також статичних алостеричних ефектів [28]. Окрім того, є сенс ще раз повернути-

ся як до експериментальних [29], так і до теоретичних досліджень [30] особливостей плавлення А:Т-збагачених ділянок ДНК, яке, з огляду на викладене вище, повинно відбуватися у два етапи з обов'язковим проходженням метастабільної стадії передплавлення, пов'язаної з існуванням метастабільних напіврозкритих станів ДНК.

Нарешті, врахування викладених у роботі уявлень про структурно-динамічні властивості Уотсон-Криківських пар нуклеотидних основ може виявитися вирішальним у дослідженнях низькочастотної поведінки нуклеїнових кислот методами молекулярної динаміки [31], у рамках яких нуклеотидні основи і їхні Уотсон-Криківські пари продовжують традиційно розглядатися як квазіжорсткі кінетичні одиниці, що не відбиває дійсного стану речей [13, 32].

Автор вдячний С. П. Самійленко, І. В. Кондрацюку та Я. Р. Міщук за увагу до роботи.

Д. Н. Говорун

Структурно-динамическая модель спонтанных полураскрытых состояний ДНК

Резюме

На основе исследования полуэмпирическим квантовохимическим методом MNDO/H топологических свойств гиперповерхности потенциальной энергии Уотсон-Криковских пар Ade:Thy и Gua:Cyt в свободном состоянии предложена структурно-динамическая модель спонтанных полураскрытых состояний двуцепочечной ДНК. В рамках этой модели полураскрытые метастабильные состояния ДНК отождествляются с полураскрытым метастабильным состоянием Уотсон-Криковской пары Ade:Thy, которое стабилизируется двумя водородными связями N3H...N1 и C2H...O2 с освобожденной от водородного связывания аминогруппой Ade. При этом виртуальным полураскрытым состоянием пары Gua:Cyt, образующимся за счет поворотов экзоциклической аминогруппы Gua и Cyt в цис- и транс-положении соответственно относительно соседней двойной связи C2N3, отводится роль предвестника метастабильных полураскрытых состояний ДНК, реализующихся при более высоких температурах. Виртуальные полураскрытые состояния, по мнению автора, способствуют также образованию индуцированных (например взаимодействием с лигандами различной природы) полураскрытых состояний. Приводится ряд экспериментальных фактов, находящихся последовательное объяснение в рамках предложенной модели, подтверждающая тем самым ее адекватность.

D. M. Hovorun

A structural-dynamic model on spontaneous semiopen states in DNA

Summary

In this work there is suggested a structural-dynamic model on semiopen states in a two-strand DNA based on the semiempirical quantum-mechanical MNDO/H investigation of topologic properties of potential energy hyperface of free Watson-Crick Ade:Thy and Gua:Cyt pairs. In the frame of this model semiopen methastable states of Ade:Thy rich DNA sites are related to the spontaneous methastable state of Ade:Thy Watson-Crick pair, which is stabilized

by two intrapair N3H...N1 and C2H...O2 hydrogen bonds, the Ade amino group being released from an H-bond. Therewith virtual semiopen states of the Gua:Cyt pair which are formed as a result of the turn of Gua and Cyt amino groups to cis- and trans-position with respect to the adjacent C2N3 bonds are believed to be a predecessors of metastable semiopen DNA states, arising in the Gua:Cyt rich sites at much higher temperature. The author is opinion that the virtual semiopen states favour to the formation of induced (for example by interactions with ligands of various nature) semiopen states. A number of experimental facts explained in the frame of the proposed model confirm its adequacy.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волков С. Н. Приоткрытое состояние двойной спирали ДНК // Молекуляр. биология.—1995.—29, № 5.—С. 1086—1094.
2. Франк-Каменецкий М. Д. Флуктуационная подвижность ДНК // Там же.—1983.—17, № 3.—С. 639—652
3. Reiss C. Selected topics in molecular biology, in need of «hard» science // Nonlinear excitations in biomolecules (Les Houches School (May 30 to June 4, 1994) / Ed. M. Peyrard.—Amsterdam: Springer, 1994.—P. 35—60.
4. Данилов В. И., Квенцель Г. Ф. Электронные представления в теории точечных мутаций.— Киев: Наук. думка, 1971.—83 с.
5. Гребнева Е. А. Облучение ДНК ультрафиолетовым светом: потенциальные изменения и мутации // Молекуляр. биология.—1994.—28, № 4.—С. 805—812.
6. Гребнева Е. А. Тепловое электронное девозбуждение как механизм двухпротонных переходов в ДНК // Доповіді НАН України.—1994.—№ 2.—С. 73—75.
7. Florian J., Hroudá V., Hobza P. Proton transfer in the adenine-thymine base pair // J. Amer. Chem. Soc.—1994.—116, N 4.—P. 1457—1460.
8. Lango R. L., Preitas L. C. G. Adenine-thymine proton relay: electric field and environmental effects on point mutation DNA // Int. J. Quant. Chem.—1990.—17.—P. 35—44.
9. 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.
10. Nowak M. J., Les A., Adamowicz L. Application of ab-initio quantum mechanical calculations to assign matrix-isolation IR spectra of oxopyrimidines // Trends Phys. Chem.—1994.—4.—P. 137—168.
11. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Нуклеотидні основи як СН-кислоти // Біополімери і клітка.—1995.—11, № 5.—С. 15—20.
12. Говорун Д. М., Кондратюк І. В. Анізотропія обертальної рухливості аміногрупи в канонічних нуклеотидних основах // Доповіді НАН України.—1996.—№ 10.—С. 151—154.
13. Говорун Д. М., Мішук Я. Р., Кондратюк І. В. Топологічні властивості гіперповерхні потенціальної енергії канонічних нуклеотидних основ // Біополімери і клітка.—1996.—12, № 5.—С. 13—17.
14. Williams N. G., Williams L. D., Show B. R. Dimers, trimers and tetramers of cytosine with guanine // J. Amer. Chem. Soc.—1988.—111, N 8.—P. 7205—7209.
15. Малеев В. Я., Семенов М. А., Гасан А. И., Каптур В. А. Физические свойства системы ДНК — вода // Биофизика.—1993.—38, № 5.—С. 768—790.
16. Журкин В. Б. Локальная подвижность двойной спирали ДНК. Сравнение конформационных расчетов с экспериментом // Молекуляр. биология.—1983.—17, № 3.—С. 622—638.
17. Kochoyan M., Leroy J. L., Gueron N. Processes of base-pair opening and proton exchange in Z-DNA // Biochemistry.—1990.—29, N 20.—P. 4799—4805.
18. Пиллард А. Физика колебаний. Квантово-механические системы.—М.: Высш. школа, 1989.—263 с.
19. Engel J. D., von Hippel P. H. Effects of methylation on the stability of nucleic acid conformations // J. Biol. Chem.—1978.—253.—P. 927—930.
20. Grimm H., Rupprecht A. Inelastic neutron scattering studies of oriented DNA // Nonlinear excitations in biomolecules (Les Houches School (May 30 to June 4, 1994) / Ed. M. Peyrard.—Amsterdam: Springer, 1994.—P. 101—115.
21. Moe J. G., Russu I. M. Proton exchange and base-pair opening kinetics in 5'-d(CGCGAATTCGCG)-3' and related dodecamers // Nucl. Acids Res.—1990.—18, N 4.—P. 821—827.
22. McAteer K., Ellis P. D., Kennedy M. A. The effects of sequence context on base dynamics at TpA steps in DNA studied by NMR // Ibid.—1995.—23, N 19.—P. 3962—3966.
23. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот.—М.: Мир, 1987.—584 с.
24. Collins M. A., Zang F. Model simulation of base pair motion in B-DNA // Nonlinear excitations in biomolecules (Les Houches School, May 30 to June 4, 1994) / Ed. M. Peyrard, Amsterdam: Springer, 1994.—P. 117—125.
25. Волков С. Н. Механизм дальнего действия в ДНК // Докл. АН УССР. Сер. А.—1988.—№ 2.—С. 48—52.
26. Якушевич Л. В. Динамика ДНК // Молекуляр. биология.—1989.—23, № 3.—С. 652—662.
27. Маневич Л. И., Савин А. В., Смирнов В. В., Волков С. Н. Солитоны в невырожденных бистабильных системах // Успехи физ. наук.—1994.—164, № 9.—С. 937—958.
28. Burd F. J., Martell R. M., Dodgson J. B., Wells R. D. Transmission of stability (telestability) in deoxyribonucleic acid // J. Biol. Chem.—1975.—250, N 13.—P. 5109—5113.
29. Любченко Ю. А. Внутримолекулярное плавление ДНК: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.— М., Ин-т молекуляр. генетики АН СССР.—1988.—52 с.
30. Ландо Д. Ю., Фридман А. С. Теория плавления химически модифицированных ДНК, содержащих сшивки между цепями // Молекуляр. биология.—1995.—29, № 5.—С. 1064—1075.
31. Auffinger P., Westhof E. H-bond stability in the tRNA^{Asp} anticodon hairpin: 3 ns of multiple molecular dynamics simulations // Biophys. J.—1996.—71, N 2.—P. 940—954.
32. Говорун Д. М., Мішук Я. Р., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Динамічна стереоізомерія Уотсон-Кріківських пар нуклеотидних основ // Доповіді НАН України.—1995.—№ 11.—С. 121—123.

УДК 577.3

Надійшла до редакції 11.11.1996