

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.07.103>

УДК 539.199+577.3

Є.С. Крячко, С.Н. Волков

Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України, Київ

E-mail: eugene.kryachko@ulg.ac.be, snvolkov@bitp.kiev.ua

До розуміння механізму утворення точкових мутацій в ДНК

Представлено академіком НАН України А.Г. Загороднім

Запропоновано механізм утворення точкових мутацій в ДНК, який враховує флуктуаційну появу в подвійній спіралі привідкритих молекулою води комплементарних пар. У рамках методу функціонала густини проаналізовано можливі переходи протонів у привідкритій парі А · Т і розраховано структури та енергії проміжних станів пари. Показано, що утворення привідкритої пари в ДНК каталізує стабільність нерегулярних форм нуклеїнових основ, які можуть слугувати джерелом точкової мутації. Оцінена ймовірність такої мутації в ДНК (10^{-10} – 10^{-11}) пояснює відомі експериментальні результати.

Ключові слова: точкові мутації, ДНК, нуклеїнові основи, таутомери, квантова хімія.

Спадкові властивості біологічних систем визначаються безпосередньо збереженням генетичної інформації в молекулі ДНК, точністю її передачі до молекул РНК і далі до білків. Пошкодження біологічних макромолекул, що охоплюють довгі ділянки ДНК або РНК, можуть спричинити значні зміни в білках — мутації, однак без зовнішнього впливу вони відбуваються з дуже малою ймовірністю і не є регулярними. Більший інтерес викликають точкові зміни в генетичному апараті клітини, які зазвичай пов'язані з помилками на рівні окремих нуклеїнових основ, — зміна (або заміна) форми основи в комплементарній парі. Це так звані точкові мутації, які можуть обумовлювати появу ряду хронічних захворювань і мати систематичний характер.

Незважаючи на великий науковий і практичний інтерес до досліджень точкових мутацій, механізм їх виникнення до теперішнього часу вивчений недостатньо. Це обумовлено складністю макромолекулярних комплексів, умовами, в яких відбувається передача інформації, та труднощами прямого спостереження за утворенням нерегулярних форм нуклеїнових основ *in vivo*.

Відповідно до гіпотези Уотсона і Крика [1], точкові мутації в подвійній спіралі ДНК можуть виникати в результаті таутомерних перетворень нуклеїнових основ в комплементарних (WC) парах і реалізуються за рахунок зміни місць зв'язування атомів водню (їх протонів) в основах. До подібного висновку прийшов Льовдін [2], який вважав що таутомерні зміни нуклеїнових основ відбуваються завдяки одночасним двопротонним переходам по

водневих зв'язках між основами в парах. Тобто, в парі А · Т водень Н₆(А) переходить до О₄(Т), а водень Н₃(Т) — до N₁(А) (рис. 1, а). У результаті утворюється пара з основами в таутомерних формах: [А · Т]_{WC} ⇔ А* · Т*, де А* — іміноформа аденіну, а Т* — енольна форма тиміну. Гіпотези [1, 2] до цього часу остаточно не підтверджені. Відомо, що таутомерні перетворення нуклеїнових основ у фізіологічному розчині відбуваються з імовірністю ~10⁻⁴—10⁻⁵, а в організмах реалізуються з імовірністю ~10⁻⁹—10⁻¹² на пару основ [3, 4].

Квантово-хімічні розрахунки процесів утворення точкових мутацій зазвичай зводяться до вивчення переходів протонів по водневих зв'язках у парах основ ДНК в умовах вакууму або істотної дегідратації середовища [5–7] без врахування, що окремі молекули води можуть відігравати важливу роль у процесах обміну протонів у нуклеїнових основах [8]. Особливу увагу привертають дослідження протонних переходів у комплементарній парі А · Т ДНК. Як показали достатньо ґрунтовні квантово-хімічні розрахунки двопротонних переходів у цій парі [5, 6], профіль вільної енергії переходу протонів має тільки один мінімум, який відповідає основному стану нуклеїнових основ у парі (аміноформа для А і кето для Т). Таким чином, теоретичні розрахунки вказують на неможливість таутомерного перетворення в парі А · Т. Аналогічні розрахунки для пари G · C [6] свідчать про існування метастабільного стану пари таутомерів і, відповідно, про можливість таутомерного перетворення пари за реалістичних значень енергії бар'єра переходу (~13–14 ккал/моль). Водночас наведені в роботі [7] розрахунки таутомерних перетворень пар показують аномально високі значення бар'єрів таутомерних переходів протонів як у парах А · Т (~20 ккал/моль), так і в парах G · C (~35 ккал/моль), що унеможлиблює неупереджену інтерпретацію експерименту [3, 4]. Підкреслимо також, що, хоча результати розрахунків у роботах [6, 7] для пар А · Т і для пар G · C значно різняться, в експериментальних дослідженнях не виявлено будь-яких відмінностей у процесах утворення точкових мутацій для макромолекул ДНК з різним вмістом пар А · Т і G · C [3, 4].

Зважаючи на відзначені розбіжності теоретичних і експериментальних досліджень, виникає необхідність більш детального аналізу механізмів утворення точкових мутацій в ДНК. У представленій роботі наведено результати досліджень механізму утворення точкових мутацій для пари А · Т.

Новий механізм утворення мутації. Вочевидь в аналізі даних експериментальних і теоретичних досліджень точкових мутацій у ДНК необхідно враховувати, що у фізіологічних умовах водневі зв'язки в парах не є стабільними. У разі певних флуктуацій у структурі подвійної спіралі стають імовірними розриви водневих зв'язків поміж основами в парах [10]. У парі А · Т вважаються можливими розриви водневого зв'язку між аміногрупою аденіну і киснем тиміну (N₆—H₆…O₄). Такі флуктуації в структурі пар А·Т мають досить високу ймовірність, 10⁻²—10⁻³ [10–12] і спостерігаються в експериментах з водневого обміну та формальдегідної кінетики.

У роботі [9] показано, що флуктуації в структурі пари А · Т можуть сприяти вбудовуванню молекули води на місце водневого зв'язку N₆—H₆…O₄ і утворенню привідкритої водою пари (див. рис. 1, б). Пара [А · w · Т]₀ залишається стабільною в структурі ДНК і істотно не порушує регулярності подвійної спіралі [9]. Можливість утворення пар [А · w · Т]₀ у ДНК було підтверджено в роботах з молекулярно-динамічного моделювання рухливості основ у парах ДНК у водному розчині [13].

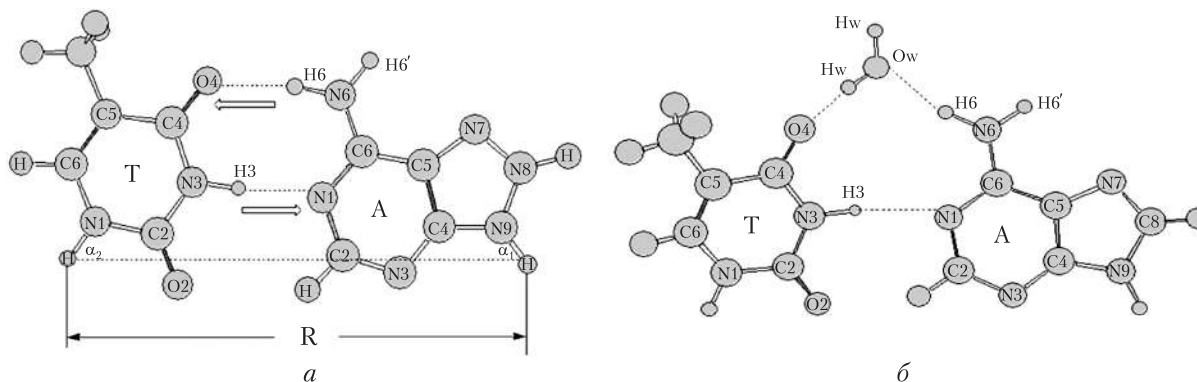


Рис. 1. Структура канонічної уотсон-криківської пари $[A \cdot T]_{WC}$ (а), відстань R визначає характерний розмір пари, стрілками вказано одинарні переходи протонів по водневих зв'язках. Структура привідкритої водою пари $A \cdot T$ ($[A \cdot w \cdot T]_0$) в ДНК (б), молекула води вбудовується з боку великого жолоба подвійної спіралі на місце зовнішнього водневого зв'язку [9]

Перехід уотсон-криківської пари $A \cdot T$ у привідкритий стан може значно полегшити протонні переходи в парі, знизити бар'єри переходів для протонів $H_6(A)$ і $H_4(T)$ та спричинити зміни таутомерного стану основ у парі. Тобто привідкритий стан пари $[A \cdot w \cdot T]_0$ може стати джерелом точкової мутації в ДНК.

Для обґрунтування можливого механізму утворення мутації нами розраховано енергії і структури станів привідкритої молекулою води пари $A \cdot T$ на шляху переходу протонів від іміногрупи тиміну (N_3H_3) до N_1 аденіну, потім від аміногрупи аденіну (N_6H_6) до молекули води (O_wH_w) і далі до кисню O_4 тиміну. В результаті привідкрита пара $[A \cdot w \cdot T]_0$ перетворюється на пару таутомерів $[A^* \cdot w \cdot T^*]$, де A перебуває в своїй імінній формі, а T — в енольній формі. Відзначимо, що обрана траєкторія переходів протонів є обґрунтованою результатами досліджень кінетики водневого обміну в нуклеїнових основах [14], згідно з якими вивільнення протона $H_6(A)$ відбувається після протонування $N_1(A)$.

Методи і результати. Усі розрахунки з оптимізації геометрії, без обмежень на можливу планарність, проведено з використанням пакета програм GAUSSIAN [15], методом функціонала густини Лі–Янга–Парра (Lee–Yang–Parr), B3LYP, в базисі 6-311++G(d, p), який є задовільним для даної системи і адекватно описує як нейтральні, так і протоновані структури. Розраховано енергії (E) і структури привідкритої пари вздовж траєкторії переходів протонів у парі. Для отриманих структур розраховано також відповідні нескаліровані енергії нульових коливань (ZPE), а також частоти гармонійних (теж нескалірованих) коливань, які дають змогу характеризувати положення таутомерних структур на загальній енергетичній поверхні таутомерних переходів.

З результатів розрахунків випливає, що вбудова молекули води в область водневого зв'язку пари $N_6-H_6(A) \cdots O_4(T)$ спричинює заміну цього зв'язку на ланцюжок двох послідовних водневих містків $N_6(A)-H_6(A) \cdots O_w-H_w$ та $O_w-H_w \cdots O_4(T)$. При цьому один з атомів водню молекули води не бере участі в жодному зв'язку, залишаючись, по суті, “вільним”. Відзначимо, що область привідкриття пари $A \cdot T$ є недостатньою для вбудови молекули води в площині пари. Тому вода лежить поза її площиною і виникає два енергетично

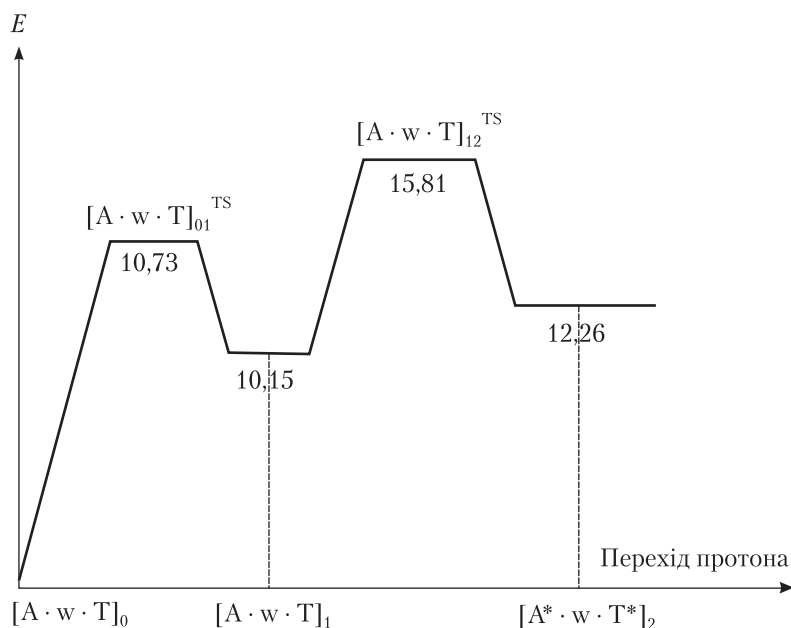


Рис. 2. Профіль енергії переходу протонів у привідкритій молекулою води пари $A \cdot T$ відповідно до траєкторії $[A \cdot w \cdot T]_0 \Rightarrow [A \cdot w \cdot T]_1 \Rightarrow [A \cdot w \cdot T]_2 \equiv [A^* \cdot w \cdot T^*]$. Вказано енергії (ккал·моль⁻¹), розраховані з ZPE

еквівалентних ізомери, в яких молекула води лежить або вище, або нижче площини пари. Для кожного ізомеру “вільний” атом водню спрямований вгору або вниз відносно площини $N_6(A) - O_w - O_4(T)$. Бар’єр між ізомерами описується перехідним станом $[A \cdot w \cdot T]_0^{TS}$, який лежить вище ізомерів на 0,34 ккал·моль⁻¹ без ZPE і 0,01 ккал·моль⁻¹ з ZPE. Таким чином, висота бар’єра є досить малою і можна вважати, що обидва ізомери реалізуються однаковою мірою, а положення вільного водню не впливає на переходи протонів.

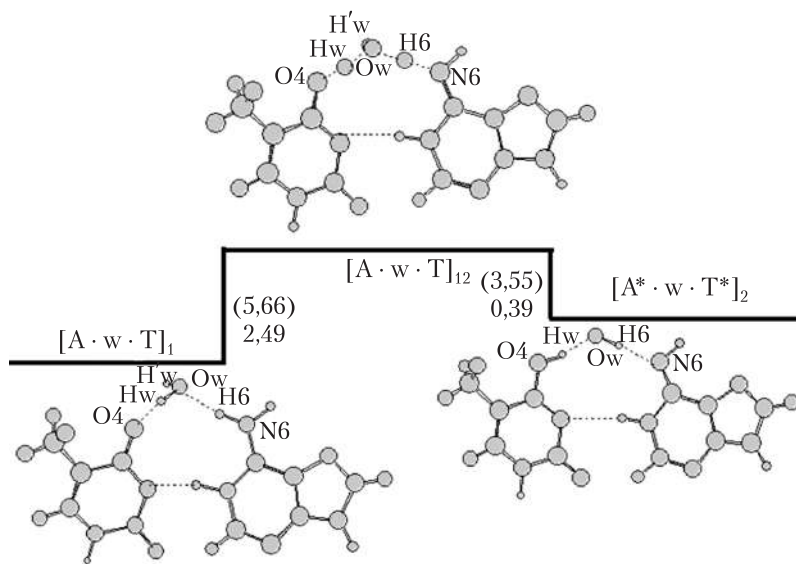
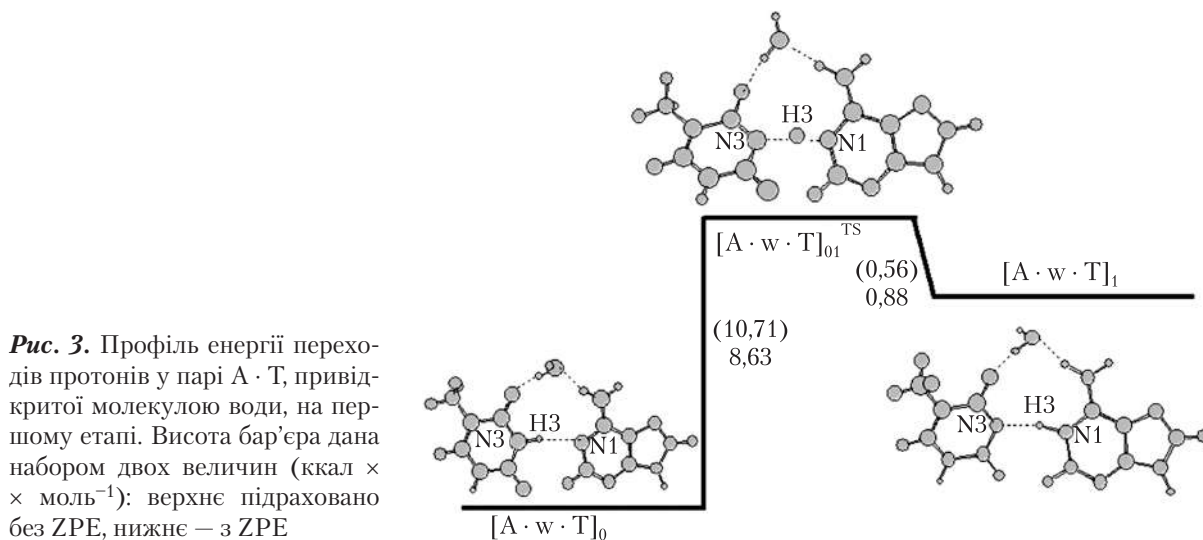
Як свідчать отримані результати, перехід $[A \cdot w \cdot T]_0 \Rightarrow [A^* \cdot w \cdot T^*]$ здійснюється в два етапи (рис. 2) (обидва етапи зображено окремо на рис. 3 і 4).

На першому етапі (рис. 3) відбувається одинарне перенесення протона через перехідний стан $[A \cdot w \cdot T]_{01}^{TS}$ вздовж водневого містка $N_3(T) - H_3(T) \cdots N_1(A)$:



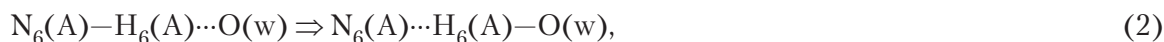
У результаті утворюється хімічний зв’язок $[H_3(T) - N_1(A)]$, який за допомогою містка (1) пов’язує аденін з тиміном в не-уотсон-криківську пару. При цьому відбувається зміна відстані між атомами $N_1(A)$ і $N_3(T)$ в парі і перехід водню H_3 до атома $N_1(A)$ з утворенням нового хімічного і водневого зв’язків. Бар’єр переходу (1) становить 8,6 ккал·моль⁻¹ (з ZPE), відповідна перехідна частота $\nu_{TS} = 98,9i \text{ см}^{-1}$ свідчить про “гострий” характер бар’єра. Перехід протона супроводжує зміна геометрії привідкритої пари (таблиця). Так, відстань $R[N_3(T) - N_1(A)]$ поступово зменшується і досягає мінімального значення в області бар’єра переходу $[A \cdot w \cdot T]_{01}^{TS}$, а водень H_3 на бар’єрі займає проміжне положення з аномально великим значенням довжини водневого зв’язку. Після переходу привідкритої пари в стан $[A \cdot w \cdot T]_1$ відстані $R[N_3(T) - H_3]$ та $R[N_3(T) - N_1(A)]$ збільшуються, але незначно (див. таблицю).

У цілому, на першому етапі переходу водню H_3 відстань між атомами центрального водневого зв’язку $N_3(T)$ і $N_1(A)$ значно зменшується, також зменшується розмір R самої пари, а кут відносного нахилу основ у парі збільшується (див. таблицю). Як впливає з наведених



результатів, пара стискається вздовж центрального водневого зв'язку і розвертається в бік великого жолоба подвійної спіралі.

На другому етапі (рис. 4) має місце перехід $[A \cdot w \cdot T]_1 \Rightarrow [A \cdot w \cdot T]_2 \equiv [A^* \cdot w \cdot T^*]$, здійснюваний з перехідним станом $[A \cdot w \cdot T]_{12}^{TS}$ з невеликим бар'єром $\approx 2,5$ ккал · моль⁻¹ і перехідною частотою $\nu_{TS} \approx 1102,6$ см⁻¹. Така величина перехідної частоти свідчить про плавність переходу. Це пов'язано з тим, що перехід є фактично одночасним двопротонним переносом через перехідний стан $[A \cdot w \cdot T]_{12}^{TS}$ вздовж водневих зв'язків, які зв'язують вбудовану молекулу води з привідкритою парою (див. рис. 4):



Енергетичні та геометричні параметри привідкритої молекулою води пари А · Т на етапах переходу протонів по водневих зв'язках і утворення таутомерів в імінній (А*) та енольній (Т*) формах (у першому рядку для порівняння наведено розраховані параметри комплементарної пари А · Т. R – відстань між Н₉(А) та Н₁(Т), α₁ = ∠N₉(А)Н₉Н₁(Т), α₂ = ∠N₁(Т)Н₁Н₉(А) визначено на рис. 1, а)

| Стан А · Т пари | Відносна енергія (ΔE), ккал·моль ⁻¹ | Відносна енергія з ZPE, ккал·моль ⁻¹ | Відстань між атомами [N ₃ (Т)–N ₁ (А)] ([N ₃ (Т)–Н ₃]), Å | R, Å | A = (α ₂ –α ₁), ° |
|---|--|---|--|-------|--|
| [А · Т] _{WC} | – | – | 2,88 (1,04) | 10,18 | 0,6 |
| [А · w · Т] ₀ | 0 | 0 | 3,08 (1,04) | 9,51 | 2,4 |
| [А · w · Т] ₀₁ ^{TS} | 10,71 | 8,63 | 2,65 (1,52) | 9,13 | 7,4 |
| [А · w · Т] ₁ | 10,15 | 7,75 | 2,75 (1,69) | 9,16 | 5,9 |
| [А · w · Т] ₁₂ ^{TS} | 15,81 | 10,24 | 3,03 (2,01) | 9,14 | 12,4 |
| [А · w · Т] ₂ ⁼ | 12,26 | 9,85 | 3,30 (2,29) | 9,33 | 14,4 |
| [А* · w · Т*] | | | | | |

У результаті на другому етапі утворюється привідкрита водою таутомерна пара А* · w · Т*, стабільність якої визначається висотою правої стінки бар'єра (або глибиною ями), рівної ≈ 3,6 ккал · моль⁻¹, що відповідає ≈ 1260 см⁻¹, і таким чином вміщує основний стан низько розташованої коливальної моди Н-зв'язку. В цій парі її розмір (R) і відстань між атомами центрального водневого зв'язку набувають близьких до звичайних значень, але кут розкриття пари в бік великого жолоба стає значно більшим, α ~ 14° (див. таблицю). Така геометрія привідкриття пари сприяє збереженню стекінг-контактів з сусідніми парами в подвійній спіралі і забезпечує стабільність ДНК.

Оцінка ймовірності появи таутомерного стану пари А · Т. Використовуючи результати розрахунків енергії привідкритої пари з різними положеннями протонів і молекули води, можна визначити ймовірність появи таутомерного стану привідкритої пари А* · w · Т*, де А* і Т* – нерегулярні таутомери нуклеїнових основ. Ця ймовірність може бути оцінена за формулою

$$P_{po} = \rho_{po} \omega_{pt}, \quad (4)$$

де перший множник – ймовірність появи відкритої молекулою води пари основ в ДНК, а другий – ймовірність переходу протонів у привідкритій парі і утворення таутомерного стану пари.

Як показує аналіз експериментальних даних, ймовірність утворення привідкритих пар (див. рис. 1, б) у ДНК оцінюється значенням $\rho_{po} = 10^{-2} - 10^{-3}$ [11]. Другий множник у виразі (4) – ймовірність переходу протонів по водневих зв'язках у привідкритих парах, яка може бути визначена за результатами квантово-хімічних розрахунків, наведеними в цій роботі.

З отриманих результатів видно, що таутомерні перетворення основ у парі А · Т відбуваються в два етапи. Перший етап (див. рис. 3) – це перехід протона Н₃ тиміну до аденіну (стан [А · w · Т]₁) через перехідний стан пари [А · w · Т]₀₁^{TS}, який відіграє роль бар'єра переходу. Ймовірність утворення стану [А · w · Т]₁ дорівнює

$$\omega_1 = \exp(-E_{1b} / kT), \quad (5)$$

де E_{1b} – енергія бар'єра переходу, різниця енергій станів [А · w · Т]₀ і [А · w · Т]₀₁^{TS}.

Другий етап (див. рис. 4) — перехід пари основ зі стану $[A \cdot w \cdot T]_1$ у стан $[A \cdot w \cdot T]_2$, відбувається через перехідний стан $[A \cdot w \cdot T]_{12}^{TS}$, який у даному випадку відіграє роль бар'єра переходу. Відповідно, ймовірність переходу має такий вигляд:

$$w_2 = \exp(-E_{2b} / kT), \quad (6)$$

де E_{2b} — різниця енергій станів $[A \cdot w \cdot T]_1$ та $[A \cdot w \cdot T]_{12}^{TS}$.

Повна ймовірність переходу привідкритої пари в стан з нерегулярними таутомерами основ відповідає добутку ймовірностей (5) і (6):

$$W_{pt} = \exp(-E_b / kT), \quad (7)$$

де $E_b = E_{1b} + E_{2b}$ — енергія ефективного бар'єра переходу пари з основного стану $[A \cdot w \cdot T]_0$ у метастабільний $[A \cdot w \cdot T]_2$. За результатами розрахунку енергій переходів з урахуванням нульових коливань маємо $E_b = (8,63 + 2,49)$ ккал · моль⁻¹ = 11,12 ккал · моль⁻¹ (див. таблицю). Розраховане за формулою (7) значення W_{pt} становить $1,6 \cdot 10^{-8}$ і визначає ймовірність переходу привідкритої пари до метастабільного стану з нерегулярними таутомерами. Використовуючи значення W_{pt} і наведене вище значення ймовірності утворення привідкритого стану пари ρ_{po} , оцінюємо ймовірність появи в ДНК пари $[A^* \cdot w \cdot T^*]$, де нуклеїнові основи знаходяться в нерегулярних таутомерних формах: $P_{po} \approx 1,6 \cdot (10^{-10} - 10^{-11})$.

Зрозуміло, що пара $[A^* \cdot w \cdot T^*]$ слугує джерелом появи точкової мутації в ДНК. Суттєво, що молекула води, яка привідкриває пару А·Т, каталізує стабільність нерегулярних форм нуклеїнових основ у ДНК. Отримана оцінка ймовірності появи таких пар в ДНК відповідає експериментальним значенням ймовірності утворення точкових мутацій у розрахунку на пару основ ДНК [3, 4] і підтверджує справедливості запропонованого механізму.

Таким чином, показано можливість переходу нуклеїнових основ у нерегулярні таутомерні форми в привідкритих молекулою води комплементарних парах А · Т. Виконані оцінки ймовірності появи нерегулярних форм нуклеїнових основ у парі показують реалістичність запропонованого механізму утворення спонтанних точкових мутацій у парах А · Т ДНК і добре узгоджуються з відомими експериментальними значеннями. Відповідні оцінки ймовірності мутації для пари G · C, які можуть бути виконані на основі результатів роботи [6], дають близьке значення ймовірності утворення точкової мутації ($\sim 10^{-10}$). Отже, можна вважати, що ймовірність появи точкової мутації в комплементарних парах ДНК мало залежить від нуклеотидного складу, але відбувається за різними сценаріями: або як двопротонний перехід в парі G · C, або як перехід до привідкритого стану в парі А · Т з подальшими таутомерними перетвореннями основ.

Робота частково підтримана програмою “Grid-інфраструктура та Grid-технології для наукових та прикладних застосувань” (проект 0117U003429).

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Watson J.D., Crick F.H.C. The structure of DNA. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1953. **18**. P. 123–131. doi: <https://doi.org/10.1101/SQB.1953.018.01.020>
2. Löwdin P.-O. Proton tunneling in DNA and its biological implications. *Rev. Mod. Phys.* 1963. **35**. P. 724–732. doi: <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.35.724>
3. Данилов, В.И., Квенцель, Г.Ф. Электронные представления в теории точечных мутаций. Киев: Наук. думка, 1971. 84 с.

4. Friedberg E.C., Walker G.C., Siede W., Wood R.D., Schultz R.A., Ellenberger T. DNA repair and mutagenesis. Washington: ASM Press, 2006. 1118 p.
5. Florián J., Hroudá V., Hobza P. Proton transfer in the adenine-thymine base pair. *J. Am. Chem. Soc.* 1994. **116**. P. 1457–1460. doi: <https://doi.org/10.1021/ja00083a034>
6. Gorb L., Podolyan Y., Dziekonski P., Sokalski J., Leszczynski W.A. Double-proton transfer in adenine-thymine and guanine-cytosine base pairs. A Post-Hartree-Fock ab Initio Study. *J. Am. Chem. Soc.* 2004. **126**. P. 10119-10129. doi: <https://doi.org/10.1021/ja049155n>
7. Brovarets' O.O., Hovorun D.M. New structural hypostasis of the A · T and G · C Watson–Crick DNA base pairs caused by their mutagenic tautomerisation in a wobble manner: A QM/QTAIM prediction. *RSC Adv.* (2015). **5**. P. 99594–99605. doi: <https://doi.org/10.1039/C5RA19971A>
8. Полтев В.И., Косевич М.В., Шелковский В.С., Пашинская В.А., Гонзалес Е., Теплухин А.В., Маленков Г.Г. Механизм таутомеризации нуклеиновых оснований в условиях дегидратации. *Молекуляр. биология.* 1995. **29**. С. 220–223.
9. Kryachko E.S., Volkov S.N. Preopening of the DNA base pairs. *Int. J. Quantum Chem.* 2001. **82**. P. 193–204. doi: <https://doi.org/10.1002/qua.1040>
10. Франк-Каменецкий М.Д. Флуктуационная подвижность ДНК. *Молекуляр. биология.* 1983. **17**. С. 639–652.
11. Волков С.Н. Приоткрытое состояние двойной спирали ДНК. *Молекуляр. биология.* 1995. **29**. С. 1086–1094.
12. Frank-Kamenetskii M.D., Prakash S. Fluctuations in the DNA double helix: A critical review. *Phys. Life. Rev.* 2014. **11**, № 2. P. 153–170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2014.01.005>
13. Giudice E., Várnai P., Lavery R. Base pair opening within B-DNA: free energy pathways for GC and AT pairs from umbrella sampling simulations. *Nucl. Acids Res.* 2003. **31**. P. 1434–1443. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkg239>
14. Mandal C., Kallenbach N.R., Englander S.W. Base-pair opening and closing reactions in the double helix: A stopped-flow hydrogen exchange study in poly(rA) • poly(rU). *J. Mol. Biol.* 1979. **135**. P. 391–411. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(79\)90443-1](https://doi.org/10.1016/0022-2836(79)90443-1)
15. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery Jr. J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. Gaussian 09, Revision C.01. Wallingford CT: Gaussian, Inc., 2010.

Надійшло до редакції 04.04.2018

REFERENCES

1. Watson, J. D. & Crick, F. H. C. (1953). The structure of DNA. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 18, pp. 123-131. doi: <https://doi.org/10.1101/SQB.1953.018.01.020>
2. Löwdin, P.-O. (1963). Proton tunneling in DNA and its biological implications. *Rev. Mod. Phys.*, 35, pp. 724-732. doi: <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.35.724>
3. Danilov, V. I., Kvencel', G. F. (1971). Electronic representations in the theory of point mutations. Kiev: Naukova Dumka (in Russian).
4. Friedberg, E. C., Walker, G. C., Siede, W., Wood, R. D., Schultz, R. A. & Ellenberger, T. (2006). DNA repair and mutagenesis. Washington: ASM Press.
5. Florián, J., Hroudá, V. & Hobza, P. (1994). Proton transfer in the adenine-thymine base pair. *J. Am. Chem. Soc.*, 116, pp. 1457-1460. doi: <https://doi.org/10.1021/ja00083a034>
6. Gorb, L., Podolyan, Y., Dziekonski, P., Sokalski, J. & Leszczynski, W.A. (2004). Double-proton transfer in adenine-thymine and guanine-cytosine base pairs. A Post-Hartree-Fock ab Initio Study. *J. Am. Chem. Soc.*, 126, pp. 10119-10129. doi: <https://doi.org/10.1021/ja049155n>

7. Brovarets', O. O., Hovorun, D. M. (2015). New structural hypostasis of the A · T and G · C Watson-Crick DNA base pairs caused by their mutagenic tautomerisation in a wobble manner: A QM/QTAIM prediction. RSC Adv., 5, pp. 99594-99605. doi: <https://doi.org/10.1039/C5RA19971A>
8. Poltev, V. I., Kosevich, M. V., Shchelkovskii, V. S., Pashinskaya, V. A., Gonzalez, E., Teplukhin, A. V., & Malenkov, G. G. (1995). Mechanism of nucleic base tautomerization upon dehydration. Molekulyar. biologiya, 29, pp. 220-223 (in Russian).
9. Kryachko, E. S. & Volkov, S. N. (2001). Preopening of the DNA base pairs. Int. J. Quantum Chem., 82, pp. 193-204. doi: <https://doi.org/10.1002/qua.1040>
10. Frank-Kamenetskii, M. D. (1983). Fluctuation mobility of DNA. Molekulyar. biologiya, 17, pp. 639-652 (in Russian).
11. Volkov, S. N. (1995). Preopened state of DNA double helix. Molekulyar. biologiya, 29, pp. 1086-1094 (in Russian).
12. Frank-Kamenetskii, M. D. & Prakash, S. (2014). Fluctuations in the DNA double helix: A critical review. Phys. Life. Rev., 11, No. 2, pp. 153-170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2014.01.005>
13. Giudice, E., Várnai, P. & Lavery, R. (2003). Base pair opening within B-DNA: free energy pathways for GC and AT pairs from umbrella sampling simulations. Nucl. Acids Res., 31, pp. 1434-1443. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkg239>
14. Mandal, C., Kallenbach, N. R. & Englander S. W. (1979). Base-pair opening and closing reactions in the double helix: A stopped-flow hydrogen exchange study in poly(rA) · poly(rU). J. Mol. Biol., 135, pp. 391-411. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(79\)90443-1](https://doi.org/10.1016/0022-2836(79)90443-1)
15. Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A. F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J. L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery Jr., J. A., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J. J., Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Keith, T., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J. M., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V. G., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Dapprich, S., Daniels, A. D., Farkas, O., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., Fox, D. J. (2010). Gaussian 09, Revision C.01. Wallingford CT: Gaussian, Inc.

Received 04.04.2018

Е.С. Крячко, С.Н. Волков

Институт теоретической физики им. Н.Н. Боголюбова
НАН Украины, Киев
E-mail: egene.kryachko@ulg.ac.be, snvolkov@bitp.kiev.ua

К ПОНИМАНИЮ МЕХАНИЗМА ОБРАЗОВАНИЯ ТОЧЕЧНЫХ МУТАЦИЙ В ДНК

Предложен механизм образования точечных мутаций в ДНК, учитывающий флуктуационное появление в двойной спирали приоткрытых молекулой воды комплементарных пар. В рамках метода функционала плотности проанализированы возможные переходы протонов в приоткрытой паре А · Т и рассчитаны структуры и энергии промежуточных состояний пары. Показано, что образование приоткрытой пары в ДНК катализирует стабильность нерегулярных форм нуклеиновых оснований, которые могут служить источником точечной мутации. Оценка вероятности такой мутации в ДНК (10^{-10} – 10^{-11}) объясняет известные экспериментальные результаты.

Ключевые слова: *точечные мутации, ДНК, нуклеиновые основания, таутомеры, квантовая химия.*

E.S. Kryachko, S.N. Volkov

Bogolyubov Institute for Theoretical Physics

of the NAS of Ukraine, Kiev

E-mail: eugene.kryachko@ulg.ac.be, snvolkov@bitp.kiev.ua

TO THE UNDERSTANDING OF THE MECHANISM
OF FORMATION OF POINT MUTATIONS IN DNA

A mechanism for the point mutations formation in DNA is proposed, which takes into account the fluctuating appearance of the complementary pairs preopened by water molecules in the double helix. In the framework of the density functional method, possible transitions of protons in the preopened A · T pair are analyzed, and their structures and energies are calculated. It has been shown that the formation of preopened base pairs in the DNA catalyzes the stability of the non-regular forms of nucleic bases, which can serve as the source of a point mutation. The estimated probability of such mutation occurrence in DNA (10^{-10} – 10^{-11}) explains the known experimental data.

Keywords: *point mutation, DNA, nucleic bases, tautomers, quantum chemistry.*