



Original article

<https://doi.org/10.26565/2075-3810-2020-43-13>

УДК 577.3

## ГИПОТЕЗА УОТСОНА-КРИКА О РЕДКОЙ ТАУТОМЕРНОЙ МУТАЦИИ И РЕАЛЬНОСТЬ

**Е.С. Крячко***Институт теоретической физики им. Н.Н. Боголюбова НАН Украины,  
ул. Метрологическая, 14-б, Киев, 03143, Украина**e-mail: e\_kryachko@yahoo.com*

Поступила в редакцию 23 декабря 2019 г.

Принята 22 мая 2020 г.

**Актуальность.** В своей основополагающей работе в *Nature* (*Nature*. 1953;171:737), Уотсон и Крик отметили, что структура ДНК допускает т.н. таутомерную модель спонтанных точечных мутаций. Настоящая работа, доложенная на конференции «Нанобиофизика-2019» (Киев) как пленарный доклад, есть, по сути, попытка ответить на такие вопросы: (i) «Да, таутомеризм оснований является вполне привлекательной моделью, но насколько она важна в мутагенезе?», вопрос поставленный Морганом (*Morgan AR. Trends Biochem. Sci.* 1993;18:160–163); (ii) Какую реальность описывает модель редкой таутомерной мутации? В настоящей работе в качестве структуры выбрана уотсон-криковская пара  $[A\cdot T]_{WC}$ . Развивая предложенную ранее модель образования мутаций в паре  $[A\cdot T]_{WC}$  вследствие сдвига оснований в паре относительно друг друга и переключения внутри-парных водородных связей (*Kryachko ES, Sabin JR. Int. J. Quantum Chem.* 2003;91:695–710), показано, что некоторые результирующие мутации обладают достаточно высоким (в  $\sim 1,7$  раз) сродством к электрону по сравнению с канонической парой, что, несомненно, представляет интерес в свете многочисленных явлений, связанных с переносом заряда и присоединением электрона к ДНК.

**Цель работы** — ответить на вопросы, поднятые в **Актуальности**, и показать реалистичность таутомерной модели мутации, модифицированной в настоящей работе на примере уотсон-криковской пары  $[A\cdot T]_{WC}$  и названной моделью *парной таутомерии*.

**Материалы и методы.** Основной метод — компьютерное моделирование, основанное на методе функционала плотности. Все расчеты были проведены с использованием пакета программ GAUSSIAN методом функционала плотности Бекке-Ли-Янга-Парра (Becke-Lee-Yang-Parr), V3LYP.

**Результаты.** В работе показано существование и стабильность *парной таутомерной мутации* в паре аденин–тимин и исследовано, к каким неоднозначным (wobble) парам она может приводить. Также показано, что в силу специфики строения *парной таутомерной мутации* пары аденин–тимин, мутация обладает большим электронным сродством по сравнению с породившей ее парой и тем самым может быть наблюдаема в реальности, и посредством ее можно объяснить ряд явлений переноса заряда в ДНК, что, опять же, подчеркивает ее реальность.

**Выводы.** С одной стороны, предложено обобщение таутомерной гипотезы Уотсона-Крика, получившее в данной работе, конкретно для пары аденин-тимин, название парной таутомерной мутации. Данная мутация относится к дипольно-связывающим-электрон системам, что подразумевает их высокое адиабатическое сродство к электрону. Последнее, с другой стороны, подчеркивает реалистичность предложенной мутационной модели и ее возможное применение к объяснению явлений переноса заряда в ДНК и процессов присоединения электрона к ДНК.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДНК; мутация; таутомерная модель Уотсона-Крика мутаций в ДНК; дипольно-связанный электрон; адиабатическое электронное сродство; модель парной таутомерии.

### THE WATSON-CRICK RARE TAUTOMER HYPOTHESIS OF MUTATIONS AND REALITY

**E.S. Kryachko***Bogolyubov Institute for Theoretical Physics, 14-b Metrolohichna Str., Kiev, 03143, Ukraine*

**Background:** In their *Nature's* seminal work (*Nature*. 1953;171:737), J.D. Watson and F.H.C. Crick noted that the structure of DNA admits a so-called tautomeric model of spontaneous point mutations. This

work reported at the conference "Nanobiophysics-2019" (Kiev) as a plenary report, is actually an attempt to answer the following questions: (i) "Yes, the tautomerism of the bases is a very attractive model, but how important is it in mutagenesis?" by Morgan (*Morgan AR. Trends Biochem. Sci. 1993;18:160–163*); (ii) What reality does the rare tautomeric mutation model describe? The structure  $[A\cdot T]_{WC}$  was selected in the work. Developing the previously proposed mutation model of the Watson-Crick pair  $[A\cdot T]_{WC}$  due to the shift of the bases in the pair relative to each other and the interconnection hydrogen bonds (*Kryachko ES, Sabin JR. Int. J. Quantum Chem. 2003;91:695–710*), it is shown that some resultant structures possess the electron affinity that is 1.7 times higher compared to the canonical pair, which is definitely of interest in the view of the numerous phenomena associated with a charge transfer in and attachment of an electron to DNA.

**Objectives:** Answer the questions raised in the **Background**, and show the realism of the tautomeric  $[A\cdot T]_{WC}$ -mutation model modified in the present work on the example of the Watson-Crick pair  $[A\cdot T]_{WC}$  that is dubbed as a pair-tautomerism model.

**Materials and Methods:** The key method is a computer simulation based on the density functional method. All calculations performed in the present work use the package of programs GAUSSIAN with the density functional method invoking the Becke-Lee-Yang-Parr density functional, B3LYP.

**Results:** The paper shows the existence and stability of paired tautomeric mutations in a pair of adenine-thymine and investigates to what wobble pairs it can lead. It is also shown that, due to the specific structure of the paired tautomeric mutation of the adenine-thymine pair, the mutation possesses a larger electronic affinity in comparison with the pair that it generates, and thus can be observed in reality and through it one can explain a number of phenomena of charge transfer in DNA, which, again, emphasizes its reality.

**Conclusions:** On the one hand, a generalization of the Watson-Crick tautomeric hypothesis, proposed in this work, specifically for the adenine-thymine pair, the name of the paired tautomeric mutation. This mutation refers to dipole-binding-electron systems, which implies their high adiabatic electron affinity. The latter, on the other hand, emphasizes the realism of the proposed mutational model and its possible application to the explanation of the phenomena of charge transfer in DNA and the processes of attachment electron to DNA.

**KEYWORDS:** DNA; mutation; Watson-Crick tautomeric model of DNA mutations; dipole-bound electron; adiabatic electron affinity; pair-tautomerism model.

## ГІПОТЕЗА УОТСОНА-КРІКА ПРО РІДКІСНУ ТАУТОМЕРНУ МУТАЦІЮ І РЕАЛЬНІСТЬ

Е.С. Крячко

*Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України,  
вул. Метрологічна, 14-б, Київ, 03143, Україна*

**Актуальність.** У своїй основоположній статті у *Nature* (*Nature. 1953;171:737*) Дж. Д. Уотсон та Ф.Н.С. Крик зазначили, що структура ДНК допускає так звану таутомерну модель спонтанних точкових мутацій. Дана робота, викладена на конференції "Нанобіофізика-2019" (Київ) як пленарна доповідь, є, по суті, спробою відповіді на такі питання: (i) "Так, таутомеризм основ є цілком привабливою моделлю, але наскільки вона важлива в мутагенезі?", поставлений Морганом (*Morgan AR. Trends Biochem. Sci. 1993;18:160–163*); (ii) Яку реальність описує модель рідкісної таутомерної мутації? У даній роботі на прикладі структури уотсон-криковської пари  $[A\cdot T]_{WC}$  використана більш рання модель мутацій, спричинених зсувом основ у парі і перемиканням водневих зв'язків всередині пари  $[A\cdot T]_{WC}$  (*Kryachko ES, Sabin JR. Int. J. Quantum Chem. 2003;91:695–710*). Показано, що деякі результуючі структури мають спорідненість до електронів у 1,7 разів вищу порівняно з канонічною парою, що, безумовно, представляє інтерес з огляду на численні явища, пов'язані з переносом заряду і приєднанням електрона до ДНК.

**Мета роботи.** Відповісти на питання, підняті в **Актуальності**, і показати реалістичність таутомерної моделі мутацій, модифікованої в даній роботі на прикладі уотсон-криковської пари  $[A\cdot T]_{WC}$  і названої моделлю *парної таутомерії*.

**Матеріали та методи.** Основним методом є комп'ютерне моделювання, засноване на методі функціоналу густини. Всі розрахунки були проведені з використанням пакета програм GAUSSIAN методом функціоналу густини Бекке-Лі-Янга-Парра (Becke-Lee-Yang-Parr), B3LYP.

**Результати.** У роботі показано існування і стабільність *парної таутомерної мутації* в парі аденін-тимін і досліджено, до яких неоднозначних (wobble) пар вона може призводити. Також показано, що внаслідок специфіки будови *парної таутомерної мутації* пари аденін-тимін, мутація володіє великою електронною спорідненістю в порівнянні з початковою парою і тому

може спостерігатись в реальності і за її допомогою можна пояснити ряд явищ переносу заряду в ДНК, що, знову ж таки, підкреслює її реальність.

**Висновки.** З одного боку, запропоновано узагальнення таутомерної гіпотези Уотсона-Крика, що отримало в даній роботі, конкретно для пари аденін-тимін, назву *парної таутомерної мутації*. Така мутація відноситься до дипольно-зв'язуючих-електрон систем, що зумовлює їх високу адіабатичну спорідненість до електрону. Останнє, з іншого боку, підкреслює реалістичність запропонованої мутаційної моделі і її можливе застосування для пояснення явищ переносу заряду в ДНК і процесів приєднання електрона до ДНК.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ДНК; мутація; таутомерна модель Уотсона-Крика мутацій в ДНК; дипольно-пов'язаний електрон; адіабатична електронна спорідненість; модель парної таутомерії.

*"Though facts are inherently less satisfying than the intellectual conclusions drawn from them, their importance should never be questioned."*

James D. Watson (2002)

*"Science and everyday life cannot and should not be separated. Science, for me, gives a partial explanation of life. In so far it goes, it is based on fact, experience and experiment."*

Rosalind Franklin (in a letter to her father, summer 1940)

### **Преамбула и мотивация: суть проблемы**

Не скрою, по суті, проблеми две, и обе связаны с гипотезой Уотсона и Крика о механизме таутомерной мутации. Напомним ее суть.

Итак, по Уотсону и Крику [1, 2], ДНК представляет собой двойную спираль, т.е. две спирали, закрученные друг относительно друга и комплементарно [3] удерживаемые друг с другом молекулярными комплексами, сложенными в стопки вдоль ее оси. Эти молекулярные комплексы — т.н. уотсон-криковские пары,  $[A \cdot T]_{WC}$  и  $[G \cdot C]_{WC}$ , — представляют собой особым образом, посредством водородных связей, спаренные основания нуклеиновых кислот. Последние бывают четырех типов: пуриновые — гуанин и аденин, и пиримидиновые — цитозин и тимин. Уотсон-криковские пары — это пары гуанина с цитозином, и аденина с тимином. Они изображены на Рис. 1.

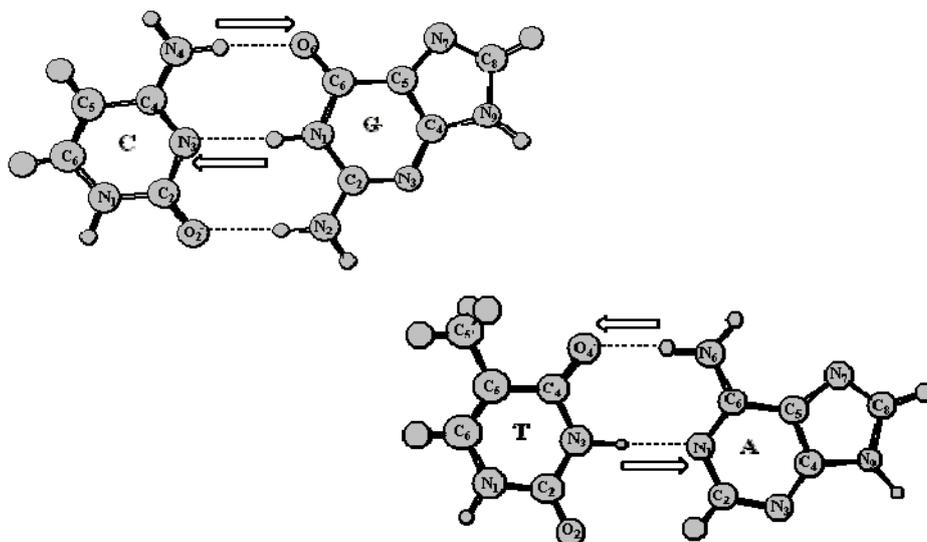


Рис. 1. Уотсон-криковские пары оснований  $[G \cdot C]_{WC}$  (верхняя панель) и  $[A \cdot T]_{WC}$  (нижняя). Их геометрии характеризуются т.н. C'-C' расстоянием  $R$ , которое определяется как расстояние между  $H_9(G,A)$  и  $H_1(C,T)$ , соответственно (см. [20], стр. 37). Стрелки указывают типичные одно-протонные переходы по водородным связям, изображенными пунктирными линиями.

Основания нуклеиновых кислот могут находиться в присущих им таутомерных состояниях. Если предположить, согласно Уотсону и Крику, что основания в ДНК пребывают в основном (т.е. самом энергетически низко-лежащем состоянии), то мутации, определяемые как изменения любого типа [4], возникают вследствие таутомерных переходов этих оснований.

Физика, и биофизика в частности, базируется, в основном, на эксперименте, на фактах [5, 6] (см. также эпиграфы в начале настоящей работы). Факты берутся из наблюдений и экспериментов, цель которых состоит в изучении явлений природы или реальности [7]. Одна из основных целей физики, да и науки вообще — создание моделей (теорий), правдиво описывающих эти факты и реальность [8, 9].

По сути, настоящая работа была навеяна известной работой Эйнштейна, Подольского и Розена «Можно ли считать квантово-механическое описание физической реальности полным?» [10], больше известной как ЭПР-парадокс, парадоксальность которой состоит не только в том [11], что, во-первых, на 1978 год (т.е. спустя 43 года со дня ее публикации) она была процитирована более миллиона раз, во-вторых, она не содержит ни одной ссылки, и в-третьих, по сути, она инициировала т.н. вторую квантовую революцию [12]. В этой работе [10], Эйнштейн, Подольский и Розен подвергли сомнению полноту квантовой теории, полноту в смысле адекватного описания квантовой механикой физической реальности. Примерно в таком же ключе, а именно: «Да, таутомеризм оснований является вполне привлекательной моделью, но насколько она важна в мутагенезе?» — вышла работа Моргана [13] в Разделе «Открытый Вопрос». Добавлю от себя: какую реальность она описывает? Аналогичные вопросы также обсуждались в работах [14–17] (см. также [18]): стоит отметить работу [17], в которой выражается надежда, что «редкие таутомеры и анионные основания ... играют фундаментальную биологическую роль». Более того, согласно предположению Уотсона и Крика, таутомеры являются основным источником неправильных включений пар в структуре ДНК [2, 13]. Свидетельством того, что похожие вопросы отнюдь не абстрактны в данной области свидетельствует, например, работа [19].

Настоящая работа, доложенная на конференции «Нанобиофизика-2019» (Киев) как пленарный доклад, — есть, по сути, попытка ответить на поставленный выше вопрос о реалистичности и важности модели редкого таутомеризма для описания мутагенеза. Естественно, ответ, который и составляет цель настоящей работы, должен лежать в несколько иной плоскости, нежели сама модель редкого таутомеризма (в дальнейшем, сокращенно, таутомерная). В качестве структуры в работе была выбрана уотсон-криковская пара  $[A \cdot T]_{WC}$  (см. нижнюю панель Рис. 1). Причина подобного выбора двоякая: первая обусловлена работой [16] о пребиотическом отборе  $[A \cdot T]_{WC}$  пары, а вторая будет изложена ниже и связана со стабильностью этой пары после таутомерного перехода.

### *Таутомерная модель и репликация*

Начнем с определения таутомерии: это обратимая изомерия, т.е. переход одного изомера молекулы в другой, который идентичен первому по атомной формуле, но различается пространственным расположением атомов. Обычно, как, например, в контексте настоящей работы, рассматривается прототропная таутомерия или таутомеризация, которая связана со сдвигом или переносом одного или нескольких атомов водорода при переходе от одного изомера к другому

Так вот, таутомерная гипотеза Уотсона и Крика состоит в следующем ([2], стр. 129): «В нашей схеме дублирования специфичность репликации достигается посредством специфического спаривания между пуриновым и пиримидиновым

основаниями; аденин с тимином и гуанин с одним из цитозинов. Эта специфичность проистекает из нашего предположения, что каждое из оснований обладает одной таутомерной формой, которая намного более стабильна, чем любая из других возможностей. Однако тот факт, что соединение является таутомерным, означает, что атомы водорода могут иногда менять свое местоположение. Нам представляется правдоподобным, что спонтанная мутация, которая, как мы подразумевали ранее, является изменением в последовательности оснований, происходит из-за того, что основание встречается очень редко в одной из менее вероятных таутомерных форм, в момент, когда комплементарная цепь формируется. Например, в то время как аденин обычно соединяется с тимином, при наличии таутомерного сдвига одного из его атомов водорода он может соединяться с цитозином (Рис. 1, верхняя панель). В следующий раз, когда происходит спаривание, аденин (восстановив свою более обычную таутомерную форму) образует пару с тимином, но цитозин будет спариваться с гуанином, и поэтому произойдет изменение в последовательности оснований».

Давайте рассмотрим таутомерную гипотезу на примере пары  $[G \cdot C]_{WC}$ , представленной на верхней панели Рис. 1. Из последнего следует, что атомы водорода на гуанине следующие: 2 атома H на  $N_2(G)$ , по одному H на  $N_1(G)$ , на  $N_9(G)$ , и на  $C_8(G)$ . Соответствующий таутомер G — это кето 9H-1H (в обозначениях [21]; см. также [22]; «кето» в силу двухвалентного  $O_6(G)$ ), который, согласно Табл. 1 из [21] лежит энергетически выше на  $400 \text{ см}^{-1} \approx 1,144 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$  (для B3LYP, применяемого в работе [21]; для MP2, применяемого в [22], эта оценка составляет  $100 \text{ см}^{-1}$ ) таутомера 7H-1H, занимающего основное таутомерное состояние. Так что гуанин в уотсон-криковской паре G·C не находится в энергетически нижайшем таутомерном состоянии, а в кето-форме (об истории выбора такой формы Уотсоном и Криком поведал Морган в [13]). В данной паре G·C таутомерный переход, указанный двумя стрелками на Рис. 1, можно формально представить в виде:



где  $G^*$  и  $C^*$  — таутомеры гуанина: 9H-АН, — и цитозина: имино, соответственно. По аналогии, для пары А·Т имеем,



$A^*$  — это имино- ( $-N_6(A)H$ -) таутомер А, а  $T^*$  — энольная ( $=O_4(T)H$ ) форма Т.

Итак, согласно таутомерной гипотезе, мутация (таутомерная) возникает в результате перехода или скачка (квантового, по Шрёдингеру [23]) атома водорода (часто говорят о протоне: см., например, [20]) из одного локального положения в другое. По этой причине таутомерная мутация является точечной [24]. Поскольку таутомерия есть частный случай изомерии, то естественно, дабы сохранить число атомов водорода, должно быть два таких перехода: прямой и обратный, что суммарно эквивалентно двойному переносу протона (ДПП), который был впервые предложен Лёвдиным [25] (см. также [26, 27] и приведенные там ссылки). В этом случае — назовем его I — таутомеры остаются в паре как бы сами по себе, не запутанными (un-entangled), аналогично первоначальным основаниям.

Другой случай, II — это когда происходит только один перенос водорода, как, например, вдоль связи  $N_3(T)H_3 \cdots N_1(A)$  на нижней панели Рис. 1. В результате образуется такой «запутанный» димер, состоящий из тимина без  $H_3$  и аденина с  $H_3$ , который можно рассматривать как некоторую мутацию пары, но не отдельно ее оснований. Такая мутация возникла ранее в работе [28] — комплекс  $[A \cdot w \cdot T]_1$  (Рис. 4 из [28]), — который оказался наиболее устойчивым при переносе протона в паре А·Т, приоткрытой молекулой воды.

Давайте процитируем Данилова и Квенцеля ([23], стр. 28): «Для появления [мутации] необходим хотя бы один акт репликации». Так при репликации — давайте рассмотрим, например, механизм Уотсона-Крика (т.н. полуконсервативной репликации; см. [1, 2], а также [29, 30]), — фермент геликаза «проходит» вдоль оси материнской ДНК по водородным связям, связывающих основания в пары, и разрывает их. Ясно, что в процессе репликации доминируют канонические уотсон-криковские пары  $[A \cdot T]_{WC}$  («начало» репликации [31]), которые легче разорвать, чем пару  $[G \cdot C]_{WC}$ , поскольку первые связаны двумя водородными связями [31]. В результате каждая нить становится матрицей при синтезе комплементарной цепи. Давайте предположим, что в стопке пар оснований, среди которых есть как уотсон-криковские, так и таутомерные типов I и II, произошла репликация.

Естественно предположить, что матричная нить должна быть стабильной — в противном случае, синтез дочерних молекул может прерваться. Однако, как было показано в работах [32, 33], пара  $A^* \cdot T^*$ , не является устойчивой, поскольку не удовлетворяет критерию Лёвдина [34], т.к. высота барьера, отделяющая ее от  $[A \cdot T]_{WC}$ , составляет всего лишь  $0,22 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$ , и поэтому соответствующая потенциальная яма не достаточно глубоко, дабы удерживать основное состояние. Таким образом, при предположении существования таутомерной пары оснований  $A^* \cdot T^*$  типа I, механизм полуконсервативной репликации не работает. Какой тогда выход из данной ситуации? В этом и состоит суть настоящей работы.

Исходя из работы [35], мы показываем существование иного механизма таутомеризации, приводящего к типу II таутомеров. Более того, мы показываем, в рамках приведенной ниже компьютерной методологии, что некоторые из новых II-таутомеров характеризуются достаточно высоким (в  $\sim 1,7$  раз) сродством к электрону по сравнению с канонической парой.

Последнее, несомненно, представляет интерес в свете многочисленных явлений, связанных с переносом заряда в ДНК и присоединением, скажем при радиационном поражении (см. например, [36–45] и представленные там ссылки), электрона к ДНК (в контексте настоящей работы представляет интерес работа [45], показывающая, что слабо-энергетические электроны способны вызвать точечную мутацию).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### *Компьютерная методология*

Все расчеты, выполненные в настоящей работе по оптимизации геометрии выбранных пар ДНК в нейтральном и анионном зарядовых состояниях, без ограничений на возможную планарность, были проведены с использованием пакета программ GAUSSIAN [46] методом функционала плотности Бекке-Ли-Янга-Парра (Becke-Lee-Yang-Parr), B3LYP. Как и положено, выбор молекулярного базиса определяется зарядовым состоянием. Для нейтральных молекул были выбраны базисы: оптимальный  $N \equiv 6-31+G(d)$  и дополненный двойной-зета  $A \equiv \text{aug-cc-pVDZ}$ . Анионные структуры рассчитывались в  $A \equiv \text{aug-cc-pVDZ}$  согласно методике, описанной в работах Шефера [47–49]. В настоящей работе были рассчитаны энергии,  $E$ , исследуемых структур,  $S$ , в обоих зарядовых состояниях (нейтральные — в  $N$  и  $A$ ; анионные — только в  $A$ ) и соответствующие, некалированные, энергии нулевых колебаний (ZPE) и (также некалированные) гармонические колебания. Более того, было рассчитано адиабатическое сродство к электрону, определяемое по формуле (естественно, в одном и том же базисе  $A$ ):

$$AEA(S) := E(S_{\text{neutral}}) - E(S_{\text{anion}}). \quad (3)$$

На вычислительном уровне В3LYP/N пары  $[A\cdot T]_{WC}$  и  $[G\cdot C]_{WC}$  характеризуются, соответственно, расстоянием  $R = 10,18$  и  $10,23$  Å, дипольным моментом  $2,05$  и  $6,13$  D, и энергиями связи (с учетом ZPE)  $E_{binding} = 11,3$  и  $24,3$  ккал·моль<sup>-1</sup>.

В большинстве работ по ДНК можно найти утверждение, что уотсон-криковскую пару  $[A\cdot T]_{WC}$  легче разорвать, чем пару  $[G\cdot C]_{WC}$ , поскольку первая связана двумя водородными связями [28]. Выше, в этом разделе, это утверждение также упоминалось. На самом деле, как считает Морган ([13], стр. 161), пара  $[G\cdot C]_{WC}$  является более устойчивой по сравнению с парой  $[A\cdot T]_{WC}$  благодаря энтропийным эффектам из-за организации гидратационных оболочек и «электронной комплементарности». Последнюю мы понимаем следующим образом. Полярность молекулы, а также ее поляризационное взаимодействие с соседними молекулами, зависит от дипольного момента первой и ее поляризуемости. Рис. 2 демонстрирует «сложение» дипольных моментов оснований гуанина ( $6,8$  D) и цитозина ( $6,9$  D) в рассчитанный полный дипольный момент пары  $[G\cdot C]_{WC}$ , равный  $6,1$  D (поляризуемость пары составляет  $241,5$  а.е.). Рассчитанный полный дипольный момент пары  $[A\cdot T]_{WC}$  равен  $2,1$  D, который плохо складывается из дипольных моментов аденина ( $2,5$  D) и тимина ( $4,6$  D), направленных почти навстречу друг другу. Рассчитанная поляризуемость последней пары несколько меньше ( $235,3$  а.е.), чем первой.

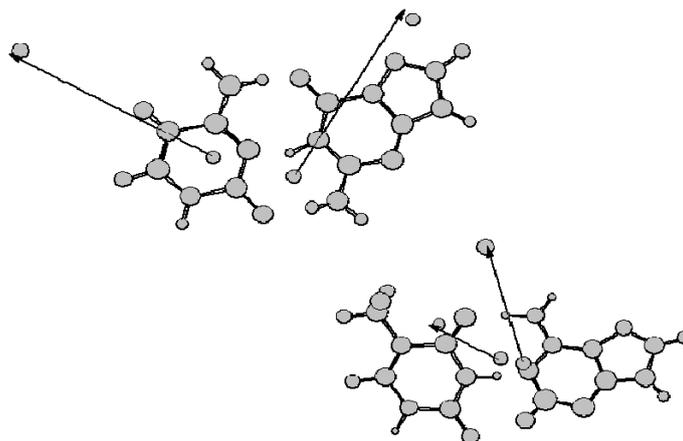


Рис. 2. Демонстрация «сложения» дипольных моментов оснований при образовании канонических пар  $[G\cdot C]_{WC}$  (верхняя панель) и  $[A\cdot T]_{WC}$  (нижняя; см. Рис. 1). Стрелки указывают полные дипольные моменты оснований.

### ***Модель таутомеризации в паре А·Т: нейтральное зарядовое состояние***

Итак, выше мы выяснили, что таутомерная модель по механизму Лёвдина не работает в паре  $[A\cdot T]_{WC}$ . Предположив противное, т. е. что если бы он существовал, то образуемая таутомерная пара  $A^*\cdot T^*$  оказалась бы неустойчивой. Иной механизм формирования таутомерной пары  $[A\cdot T]_{tautomer}$  из пары  $[A\cdot T]_{WC}$  был предложен в работе [35].

В настоящей работе он представлен на Рис. 2 и Рис. 3. Идея механизма такова. В паре  $[A\cdot T]_{WC}$  есть две водородные связи:  $N_3-H_3(T)\cdots N_1(A)$  и  $N_6-H_6(A)\cdots O_4(T)$ . Они, естественно, могут переключаться между различными донорами. Так, переключение последней,  $N_6-H_6(A)\cdots O_4(T)$ , между  $O_4(T)$  и  $N_3(T)$  приводит к проталкиванию  $H_3(T)$  к  $N_1(A)$  и образованию двух бифуркантных водородных связей — этим всем «оркестрирует» переходная структура  $[A\cdot T]^{TS-1}$ , которая изображена на Рис. 3. Она отстоит от  $[A\cdot T]_{WC}$  на  $16,6$  ккал·моль<sup>-1</sup> и характеризуется частотой  $114i$  см<sup>-1</sup>. Таким образом, пара  $[A\cdot T]_{WC}$ , преодолевая вышеуказанный барьер, переходит в пару  $[A\cdot T]_1$ ,

которая представляет собой таутомер уотсон-криковской пары  $[A \cdot T]_{WC}$  типа II и лежит ниже барьера  $[A \cdot T]^{TS-1}$  на примерно  $3,7$  ккал·моль<sup>-1</sup>.

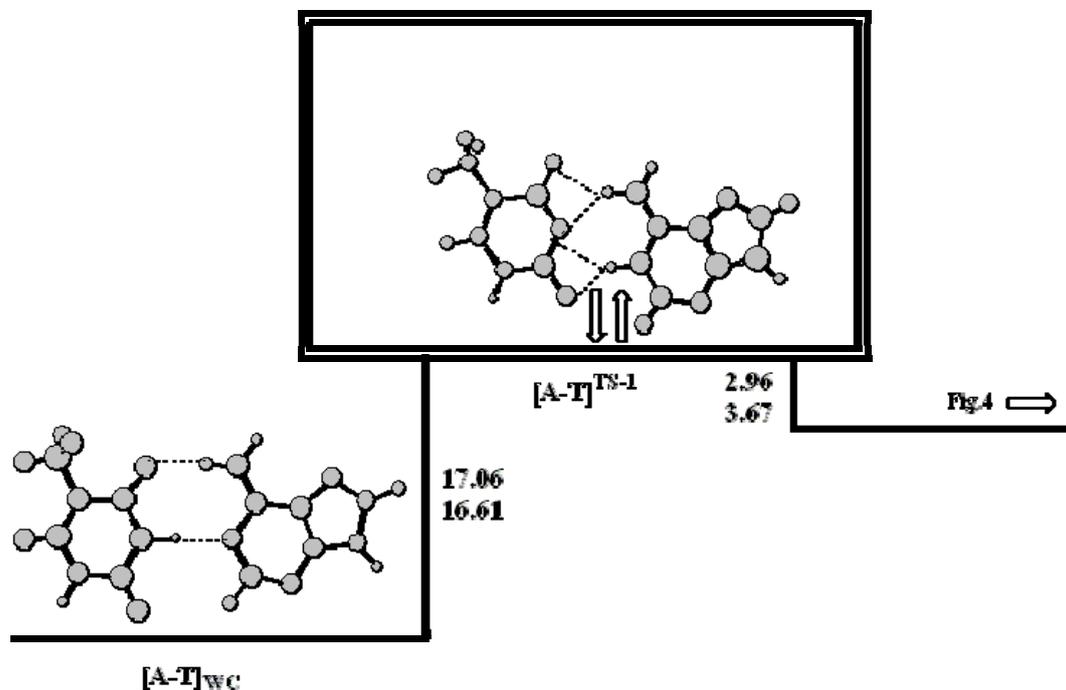


Рис. 3. «Переключающий» механизм формирования таутомерной пары  $[A \cdot T]_{\text{tautomer}}$  из пары  $[A \cdot T]_{WC}$ : Акт 1. На барьерных стенках указаны соответствующие им энергии: верхнее значение — без учета нулевых колебаний (ZPE); нижнее — с учетом.

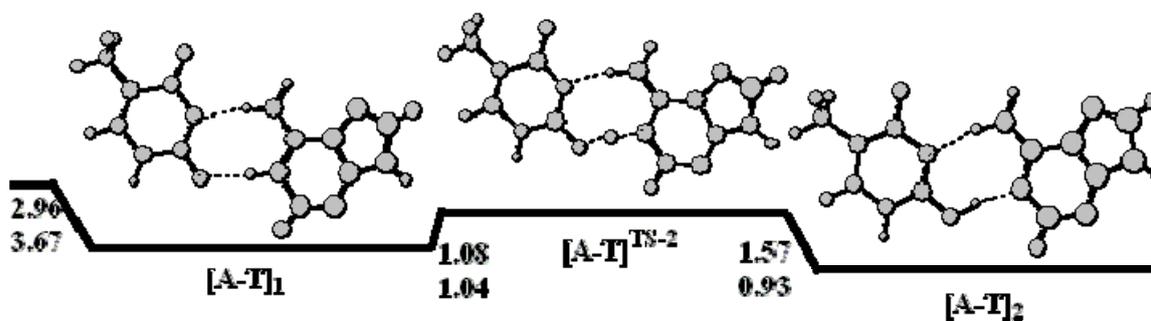


Рис. 4. Продолжение Рис. 3. «Переключающий» механизм формирования таутомерной пары  $[A \cdot T]_{\text{tautomer}}$  из пары  $[A \cdot T]_{WC}$ : Акт 2. На барьерных стенках указаны соответствующие им энергии: верхнее значение — без учета нулевых колебаний (ZPE); нижнее — с учетом.

Пара  $[A \cdot T]_1$  представляет двойкий интерес. Во-первых, она образована благодаря следующим водородным связям —  $N_1-H_1(A) \cdots O_2(T)$  и  $N_6-H_6(A) \cdots N_1(T)$ , в которой связи  $N_1-H_1(A)$  и  $N_6-H_6(A)$  выглядят как некая «вилка».

Предположим, что пара  $[A \cdot T]_1$  находится в двуспиральной матрице, где при полуконсервативной репликации происходит разрыв этих водородных связей, расхождение нитей, и к одной из последних, содержащих или А-, или Т-таутомер, подходит новая спираль с присущим ей набором оснований. Возможные сценария спаривания этих двух последних нитей посредством вышеуказанной «вилки» представлены на Рис. 5: в а) изображена пара  $[A \cdot C]$ ; в б) — пара  $[G \cdot T]$ . Согласно гипотезе неоднозначного соответствия (или гипотезе качания) обе пары относятся к неканоническим, не-уотсон-криковским, неоднозначным (wobble) парам оснований (mispairing, mismatch) [50].

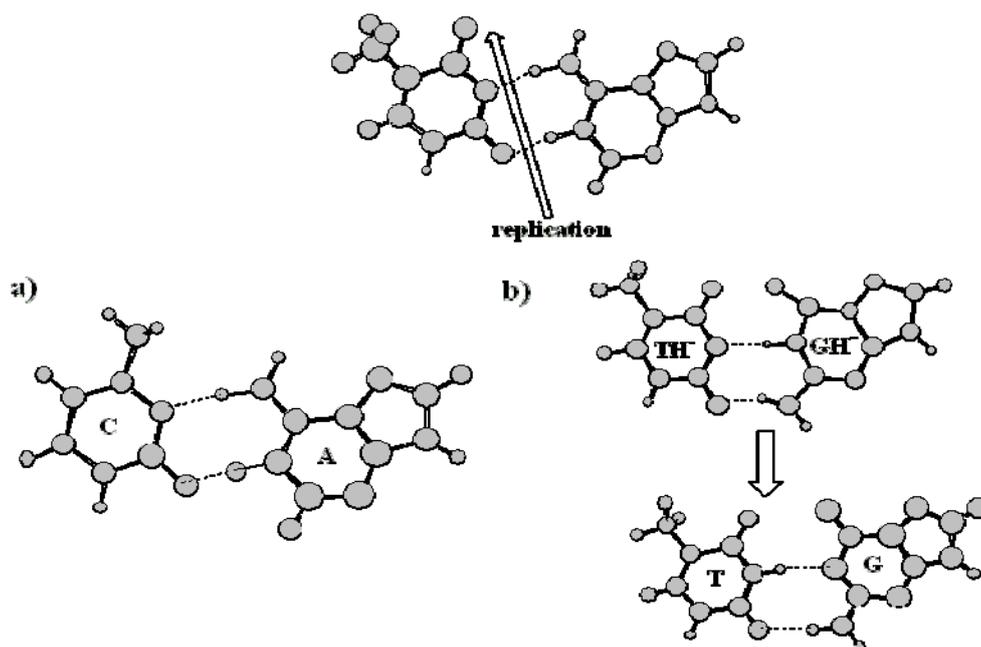


Рис. 5. Два возможных сценария образования неправильно-спаренных пар [A-C], а), и [G-T], б), при репликации пары [A·T]<sub>1</sub>. Заметим, что дефис в обозначениях пар применяется вместо центральной точки в уотсон-криковских парах используется для демонстрации их неоднозначности (wobble).

### Модель таутомеризации в паре А·Т: анион

Выше мы часто упоминали дипольные моменты оснований и их канонических пар. Давайте посмотрим на это с иной стороны, со стороны работы Ферми и Теллера 1947 года [51] (см. также [52]), в которой Ферми и Теллер рассматривали связывание электрона простейшим двух-зарядным диполем. Оказалось (см. [53–55] и приведенные там ссылки), что минимальный дипольный момент для такого связывания должен быть больше 1,625 D (в приближении Борна-Оппенгеймера) и 2,5 D (вне его).

В разделе «Компьютерная методология» было показано, что дипольный момент пары [A·T]<sub>WC</sub> равен 2,1 (точнее, 2,05) D. На основании указанных выше оценок, естественно полагать, что эта пара является недостаточно электрон-связывающей: рассчитанная в базисе B3LYP/AEAE ([A·T]<sub>WC</sub>) = 0,35 eV. Напротив, полный дипольный момент пары [A·T]<sub>1</sub> равен 7,16 D и, следовательно, ее адиабатическое сродство к электрону должно быть выше — именно, согласно расчетам, равно 0,507 eV, т.е. превосходит примерно в 1,7 раза AEAE ([A·T]<sub>WC</sub>). В этом, по нашему мнению, заключается возможная роль таутомерной мутации типа II аденин-тиминовой пары оснований.

### Обсуждение

Мотивация и логика данной работы достаточно проста. Очевидно, — см. например, обзор [27], — что таутомерная модель мутаций в ДНК реалистична только для пары гуанин-цитозин, и не реалистична для пары аденин-тимин. В чем причина такой дискриминации между каноническими парами оснований ДНК? В чем тогда состоит их такое различие, что гипотеза Уотсона-Крика о редкой таутомерной мутации не работает для второй? На первый взгляд, вроде бы ни в чем, хотя, естественно, доводы о том, что вторая пара слабее первой, если судить по энергии связи, могут сыграть свою роль. Доводы эти уже обсуждались — см., например, ([13], стр. 161), и были признаны несостоятельными. Они также были обсуждены в настоящей работе, в разделе «Компьютерная методология».

Тем не менее, различие между парами существует, и оно заключается в подвижности их водородных связей (переключении между соседними донорами), и из этой подвижности следует несколько иная модель таутомерной мутации в контексте гипотезы Уотсона-Крика: в настоящем контексте, мутация — это не следствие спаривания таутомеров оснований, а следствие *парной таутомерии*, которое есть внутреннее свойство самой пары, только ей присущее. Ранее нами введен термин «парной таутомерии», при котором происходит только один перенос водорода, как, например, вдоль связи  $N_3(T)H_3 \cdots N_1(A)$  (см. нижнюю панель Рис. 1). В результате образуется такой «запутанный» димер, состоящий из тимина без  $H_3$  и аденина с  $H_3$ , который можно рассматривать как некоторую *мутацию пары*, но не отдельно ее оснований.

В этом и состоит суть настоящей работы, которая, с помощью компьютерного эксперимента, показывает существование и стабильность *парной таутомерной мутации* в паре аденин-тимин, и исследует, к каким раскачивающимся или неоднозначным (wobble) парам она может приводить. Последние, на наш взгляд, вносят вклад в общее число парных таутомерных мутаций, которое считалось несколько несогласованным (см. [13], стр. 160). Нами также показано, что в силу специфики строения *парной таутомерной мутации* пары аденин-тимин, мутация обладает большим электронным сродством по сравнению с породившей ее парой и тем самым может быть наблюдаема в реальности: так, посредством ее можно объяснить ряд явлений переноса заряда в ДНК, что, опять же, подчеркивает ее реальность.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор не имеет никаких конфликтов интересов.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Настоящая работа выполнена в рамках темы «Властивості низьковимірних функціональних матеріалів на наномасштабах» отделения Физики и астрономии НАН Украины (0120U100855). Я хотел бы выразить благодарность Сергею Н. Волкову и Виктору И. Данилову за многократные обсуждения, а также Джеку Саймонсу (J. Simons) и Киту Боуэну (K. Bowen) за обсуждение вопросов существования дипольно-связанных анионов, и Шандору Сухаи (S. Suhai) за грант в Немецком центре раковых исследований (DKFZ, Hei-delberg). Я также благодарю рецензентов данной работы за их полезные комментарии и замечания и Марию Суховию за полезные замечания и редактирование украинского реферата.

### Author's ORCID ID

E. S. Kryachko  <https://orcid.org/0000-0002-8179-1849>

### REFERENCES

1. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. Nature. 1953;171:737–8. <https://doi.org/10.1038/171737a0>
2. Watson JD, Crick FHC. The structure of DNA. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1953;18:123–31. <https://doi.org/10.1101/sqb.1953.018.01.020>
3. Crick FHC, Watson JD. The complementary structure of deoxyribonucleic acid. P Roy Soc A–Math Phy. 1954;223:80–96. <https://doi.org/10.1098/rspa.1954.0101>
4. Auerbach C. Problems in chemical mutagenesis. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1951;16:199–213. <https://doi.org/10.1101/sqb.1951.016.01.016>
5. Vol'kenstein MV. Molekulyarnaya biofizika [Molecular biophysics]. Moscow: Nauka; 1975. 616 p. (in Russian)
6. Marais A, Adams B, Ringsmuth AK, Ferretti M, Gruber JM, Hendrikx R, et al. The future of quantum biology. J R Soc Interface. 2018;15:20180640. <https://doi.org/10.1098/rsif.2018.0640>

7. Mirman R. The reality and dimension of space and the complexity of quantum mechanics. *Int J Theor Phys.* 1988;27:1257–76. <https://doi.org/10.1007/BF00670681>
8. Kryachko ES. Selected theses on science. In: Valsiner J, Lutsenko A, Antoniouk A, editors. *Sustainable Futures for Higher Education: The Making of Knowledge Makers.* Springer, Cham; 2018. pp. 189–206. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-96035-7>
9. Engel'gardt VA. Facts and ideas in the creative work of scientist. In: *Kratkii mig torzhestva: O tom, kak delayutsya nauchnye otkrytiya [A brief moment of triumph: How scientific discoveries are made].* Moscow: Nauka; 1989. pp. 20–26. (in Russian).
10. Einstein A, Podolsky B, Rosen N. Can quantum-mechanical description of physical reality be considered complete? *Phys Rev.* 1935;47:777–80. Available from: <https://journals.aps.org/pr/cited-by/10.1103/PhysRev.47.777>
11. Cantrell CD, Scully MO. The EPR paradox revisited. *Phys Rep.* 1978;43:499–508. [https://doi.org/10.1016/0370-1573\(78\)90211-9](https://doi.org/10.1016/0370-1573(78)90211-9)
12. Jaeger L. *The second quantum revolution: From entanglement to quantum computing and other super-technologies.* Springer, Cham; 2018. 339 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-98824-5>
13. Morgan AR. Base mismatches and mutagenesis: how important is tautomerism? *Trends Biochem Sci.* 1993;18(5):160–3. [https://doi.org/10.1016/0968-0004\(93\)90104-U](https://doi.org/10.1016/0968-0004(93)90104-U)
14. Topal MD, Fresco JR. Complementary base pairing and the origin of substitution mutations. *Nature* 1976;263:285–9. <https://doi.org/10.1038/263285a0>
15. Kimsey, IJ, Petzold K, Sathyamoorthy B, Stein ZW, Al-Hashimi HM. Visualizing transient Watson-Crick-like mispairs in DNA and RNA duplexes. *Nature.* 2015;519:315–20. <https://doi.org/10.1038/nature14227>
16. Quinn JR, Zimmerman SC, Del Bene JE, Shavitt I. Prebiotic selection of the AT base-pair? A physical organic approach to understanding AT base-pair stability indicates special stability (1,2). *ACS Symposium Series.* 2009 Dec 20;1025:95–107. <https://doi.org/10.1021/bk-2009-1025.ch005>
17. Nollau P, Wagener Ch. Methods for detection of point mutations: performance and quality assessment. *Clin Chem.* 1997;43(7):1114–28. <https://doi.org/10.1093/clinchem/43.7.1114>
18. Grebneva EA. Role of hydrogen bonds in the processes of formation of gene mutations. *Soviet Journal of Chemical Physics [Khimicheskaya Fizika].* 1993;12(7):1024–31. (in Russian)
19. Brovarets' OO, Hovorun DM. Proton tunnelling in the A-T Watson-Crick DNA base pair: myth or reality? *J Biomol Struct Dyn.* 2015;33:2716–20. <https://doi.org/10.1080/07391102.2015.1092886>
20. Saenger W. *Principy strukturnoj organizacii nukleinykh kislot [Principles of Nucleic Acid Structure].* Moscow: Mir; 1987. 584 p. (in Russian)
21. Marian CM. The guanine tautomer puzzle: quantum chemical investigation of ground and excited states. *J. Phys. Chem.* 2007;111:1545–53. <https://doi.org/10.1021/jp068620v>
22. Alonso JL, Pena I, Lopez JC, Vaquero V. Rotational spectral signatures of four tautomers of guanine. *Angew Chem Int Ed.* 2009;48(33):6141–3. <https://doi.org/10.1002/anie.200901462>
23. Schroedinger E. *Chto takoe zhizn' s tochki zreniya fiziki? [What is life? The physical aspect of the living cell].* Moscow: Gosudarstvennoe izdatel'stvo inostrannoj literatury; 1947. 150 p. (in Russian).
24. Danilov VI, Kvencel' GF. *Jelektronnye predstavleniya v teorii tochechnykh mutacij [Electronic representations in point mutation theory].* Kiev: Naukova dumka; 1971. 84 p. (in Russian)
25. Löwdin P-O. Proton tunneling in DNA and its biological implications. *Rev Mod Phys.* 1963;35:724–32. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.35.724>
26. Kryachko ES. The origin of spontaneous point mutations in DNA via Löwdin mechanism of proton tunneling in DNA base pairs: cure with covalent base pairing. *Int J Quantum Chem.* 2002;90:910–23. <https://doi.org/10.1002/qua.975>
27. Kryachko ES. The origin of spontaneous point mutations in DNA: Löwdin's mechanism of proton tunneling in DNA base pairs. In: Brändas EJ, Kryachko ES, editors. *Fundamental world of quantum chemistry: A Tribute to the Memory of Per-Olov Löwdin.* Vol. II. Dordrecht: Kluwer; 2003. pp. 583–629. ISBN: 1-4020-1286-1
28. Kryachko ES, Volkov SN. To the understanding of the mechanism of formation of point mutations in DNA. *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr.* 2018;7:103–12. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.07.103> (in Ukrainian)
29. Lehninger AL. *Biochemistry. The molecular basis of cell structure and function.* New York: Worth Publishers, Inc; 1970. 833 p.
30. Alberts B. DNA replication and recombination. *Nature.* 2003;421(6921):431–5. <https://doi.org/10.1038/nature01407>
31. Widłak W. DNA replication, mutations, and repair. In: Widłak W, editor. *Molecular Biology. Lecture Notes in Computer Science,* vol. 8248. Berlin: Springer; 2013. p. 49–69. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-45361-8\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-45361-8_4)

32. Florián J, Hroudá V, Hobza P. Proton transfer in the adenine-thymine base pair. *J Am Chem Soc.* 1994;116(4):1457–60. <https://doi.org/10.1021/ja00083a034>
33. Gorb L, Podolyan Y, Dziekonski P, Sokalski WA, Leszczynski J. Double-proton transfer in adenine-thymine and guanine-cytosine base pairs. A post-Hartree-Fock ab initio study. *J Am Chem Soc.* 2004;126(32):10119–29. <https://doi.org/10.1021/ja049155n>
34. Löwdin P.-O. The mathematical definition of a molecule and molecular structure. In: Maruani J (ed) *Molecules in physics, chemistry, and biology: Physical Aspects of Molecular Systems. Series: Topics in molecular organization and engineering, vol 2.* Dordrecht: Kluwer; 1988. pp 3–60. [https://doi.org/10.1007/978-94-009-2851-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-94-009-2851-0_1)
35. Kryachko ES, Sabin JR. Quantum chemical study of the hydrogen-bonded patterns in A-T base pair of DNA: Origins of tautomeric mispairs, base flipping, and Watson-Crick  $\Rightarrow$  Hoogsteen conversion. *Int J Quantum Chem.* 2003;91:695–710. <https://doi.org/10.1002/qua.10462>
36. Arnold AR, Grodick MA, Barton JK. DNA charge transport: from chemical principles to the cell. *Cell Chemical Biology.* 2016;23(1):183–197. <https://doi.org/10.1016%2Fj.chembiol.2015.11.010>
37. Apalkov VM, Chakraborty T. Electron dynamics in a DNA molecule. *Phys Rev B.* 2005;71:033102. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.71.033102>
38. Simons J. How do low-energy (0.1-2 eV) electrons cause DNA-strand breaks? *Acc Chem Res.* 2006;39(10):772–9. <https://doi.org/10.1021/ar0680769>
39. Wetmore SD, Boyd RJ, Eriksson LA. Electron affinities and ionization potentials of nucleotide bases. *Chem Phys Lett.* 2000;322(1–2):129–35. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(00\)00391-2](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(00)00391-2)
40. Wang YF, Tian SX. Shape resonance states of the low-energy electron attachments to DNA base tautomers. *Phys Chem Chem Phys.* 2011;13:6169–75. <https://doi.org/10.1039/C0CP01721C>
41. Boldissar S, de Vries MS. How nature covers its bases. *Phys Chem Chem Phys.* 2018;20:9701–16. <https://doi.org/10.1039/C8CP01236A>
42. Danilov VI, Mikhaleva OV, Slyusarchuk ON, Stewart JJ, Alderfer JL. On the new mechanism of mutations induced by UV-light. A theoretical study of the double-proton phototautomerism in a model base pair of DNA. *Biopolym Cell.* 1997;13(4):261–8. <http://doi.org/10.7124/bc.000488>
43. Shukla M, Leszczynski J, editors. *Radiation induced molecular phenomena in nucleic acids. A comprehensive theoretical and experimental analysis.* Dordrecht: Springer; 2008. 677 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4020-8184-2>
44. Kumar A, Mishra PC, Suhai S. Adiabatic electron affinities of the polyhydrated adenine-thymine base pair: A density functional study. *J Phys Chem A.* 2005;109(17):3971–9. <https://doi.org/10.1021/jp0456178>
45. Sukhoviya MI, Birdus SE, Shafranyosh MI, Svida YuYu, Shafranyosh II. Molecular mechanisms of influence of slow electrons on biological structures. *Biophysal bulletin.* 2019;42(1),68–74. <https://doi.org/10.26565/2075-3810-2019-42-06> (in Ukrainian).
46. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, et al. *Gaussian 09*, Revision C.01; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2010. Available from: <https://gaussian.com/>
47. Gu J, Leszczynski J, Schaefer HF III. Interactions of electrons with bare and hydrated biomolecules: From nucleic acid bases to DNA segments. *Chem Rev.* 2012 June 13;112(11):5603–40. <https://doi.org/10.1021/cr3000219>
48. Wesolowski SS, Leininger ML, Pentchev PN, Schaefer HF III. Electron affinities of the DNA and RNA bases. *J Am Chem Soc.* 2001;123:4023–8. <http://doi.org/10.1021/ja003814o>
49. Richardson NA, Wesolowski SS, Schaefer HF III. Electron affinity of the guanine-cytosine base pair and structural perturbations upon anion formation. *J Am Chem Soc.* 2002; 124(34):10163–70. <http://doi.org/10.1021/ja020009w>
50. Modrich P. Mechanism in *E. coli* and human mismatch repair (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed.* 2016 May 20;55(30):8490–501. <http://doi.org/10.1002/anie.201601412>
51. Fermi E, Teller E. The capture of negative mesotrons in matter. *Phys Rev.* 1947 Sep 1;72(5):399–408. <http://doi.org/10.1103/PhysRev.72.399>
52. Turner JE. Minimum dipole moment required to bind an electron—molecular theorists rediscover phenomenon mentioned in Fermi-Teller paper twenty years earlier. *Am J Phys.* 1977;45:758–66. <https://doi.org/10.1119/1.10767>
53. Desfrancois Ch, Abdul-Carime H, Schermann JP. Ground-state dipole-bound anions. *Int J Mod Phys B.* 1996;10(12):1339–95. <https://doi.org/10.1142/S0217979296000520>
54. Jordan KD, Wang F. Theory of dipole-bound anions. *Annu Rev Phys Chem.* 2003;54:367–96. <https://doi.org/10.1146/annurev.physchem.54.011002.103851>
55. Simons J. Molecular anions. *J Phys Chem A.* 2008 Jul;112(29):6401–511. <http://doi.org/10.1021/jp711490b>