

Теоретическое изучение фотогидратов пириимидиновых оснований и механизм мутагенного действия УФ-света

В. И. Данилов, Дж. Л. Альдерфер¹

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, 03143, Украина

¹ Раковый институт им. Розвел Парк
14263, Баффало, Нью-Йорк, ул. Элм и Карлтон

Проведено квантовомеханическое изучение основного состояния пириимидиновых оснований, их гидратов и таутомерных форм с помощью многоконfigurационной теории самосогласованного поля с оптимизацией геометрии в рамках гамильтониана метода AM1. Обнаружено, что в отличие от цитозина обе конформации иминоформы его фотогидрата (anti и syn) более устойчивы, чем аминаформа. Моделирование гидратации этих систем методом Монте-Карло показало, что в случае цитозина вода больше стабилизирует его аминаформу, в то время как в случае гидрата цитозина больше стабилизируется иминоформа. Гидрат цитозина имеет структуру, подобную урацилу, поэтому он может образовывать пару оснований с аденином, в результате чего при ошибке репликации возникает транзиция G-C → A-T(U) или C → T(U). Полученные данные свидетельствуют о том, что таутомерия может служить в качестве механизма мутагенного действия УФ-света.

Введение. Действие УФ-света на бактерии, фаги и животные клетки вызывает летальный и мутагенный эффекты. Мутагенный эффект УФ-света обусловлен образованием в нуклеиновых кислотах димеров пириимидиновых оснований, содержащих цитозин, и гидратов цитозина (см., например, [1]). Возникающие таким образом мутации связаны с заменами оснований, т. е. являются точечными. В ряде работ [2—7] было показано, что значительная часть точечных мутаций представляет собой транзиции гуанин-цитозин → аденин-тимин, G-C → A-T, или цитозин → тимин (урацил), C → T(U). Незначительная часть мутаций была отнесена к транзициям A-T → G-C или T(U) → C.

По мнению ряда авторов [8—11], кодирующие свойства Cyt в таких димерах и гидратах изменяются в силу его дезаминирования и последующего образования Ura. Это является причиной возникновения транзиций G-C → A-T или C → T(U) при ошибках репликации.

Наряду с наиболее часто обсуждаемым механизмом УФ-мутагенеза, обусловленным дезаминированием нейтральной и катионной форм гидратов цитозина [8—10], существует также возможность другого механизма. Согласно этому механизму [11], образование гидрата Cyt под действием УФ-света приводит к сдвигу таутомерного равновесия от структуры, благоприятствующей аминаформе, к структуре, которая благоприятствует иминоформе. Это возможно, если иминогруппа Cyt находится в anti-конформации по отношению к атому N(3). В этом случае цитозин в процессе репликации чаще направляет включение аденина во вновь синтезируемый тяж, чем включение гуанина. Другими словами, восстановленный Cyt может вести себя подобно Thy или Ura, в результате чего при ошибке репликации будет наблюдаться транзиция G-C → A-T(U) или C → T(U). Если же иминогруппа имеет syn-конформацию, тогда, скорее всего, Cyt не сможет образовать пары ни с одним из оснований, в результате чего возникнет делеция. Здесь следует отметить, что время полураспада

фотогидратов Cyt в ДНК (58 мин, для мононуклеотида — 102 мин) достаточно для того, чтобы гидраты могли вмещиваться в такие внутриклеточные процессы, как транскрипция и репликация [12].

На возможность такого механизма косвенно указывают экспериментальные данные Брауна и Хевлинса [13], которые нашли, что в хлороформе 5,6-дигидроцитозин и ряд его производных преимущественно существуют в иминоформе, а в воде их константа таутомеризации возрастает более чем на три порядка по сравнению с Cyt. Об этом же свидетельствуют наши прежние расчеты основных таутомерных форм цитозина и 5,6-дигидро-6-гидроксиламиноцитозина [14], выполненные в π -электронном приближении.

Несмотря на то, что механизм УФ-мутагенеза, обусловленный сдвигом amino-иминного таутомерного равновесия, объясняет ряд экспериментальных данных (см. [11]), он не имеет прямого экспериментального подтверждения. Теоретическое изучение указанного механизма также не проводилось.

Методы. В связи с вышеизложенным мы предпочли тщательное квантовомеханическое изучение основного состояния (S_0) пиримидиновых оснований Cyt, Ura, Thy и их гидратов, которые представляют собой 5,6-дигидро-6-гидроксипроизводные [15, 16] цитозина (ho^6hCyt), урацила (ho^6hUra), тимина (ho^6hThy). Кроме того, была изучена amino-иминная и лактам-лактимная таутомерия этих же соединений в состоянии S_0 . При этом были рассмотрены оба возможных положения имино- и гидроксильной групп по отношению к атому N(3) — *anti*- и *syn*-конформации. В дальнейшем эти таутомерные формы для каждого основания обозначаются как таутомеры *ta* и *ts* соответственно. Для фотогидрата Thy были изучены два его возможных стереоизомера — *cis*-гидрат и *trans*-гидрат.

Учитывая большое число и сложность интересующих нас систем, мы выбрали для их изучения полуэмпирические методы AM1 и PM3, включенные в пакет MOPAC 6. Эти методы оказались очень эффективными при изучении основного состояния многих молекул в одноконfigurационном приближении и с оптимизацией геометрии.

Номинально этот пакет также применим для описания основного и возбужденных состояний с учетом конфигурационного взаимодействия, которое включает как однократные, так и многократные возбуждения. Однако его применение в течение ряда лет было невозможно из-за определенных недостатков и ряда ошибок, содержащихся в указанном пакете.

В 1992 г. мы адаптировали квантовохимиче-

ские методы пакета MOPAC 6 для изучения основного и возбужденных состояний в многоконfigurационном приближении, что нашло свое отражение в новой версии пакета MOPAC 93 (более подробно об этом см. в [17]). Последующее детальное изучение молекул, для которых в одноконfigurационном приближении было получено наилучшее согласие теоретически рассчитанных теплот образования с экспериментальными данными (см. [17]), показало, что многоконfigurационная теория самосогласованного поля с оптимизацией геометрии в рамках методов AM1 и PM3 существенно улучшает указанную ситуацию. Учет конфигурационного взаимодействия для состояния S_0 позволил нам правильно воспроизвести относительную стабильность различных таутомеров пиримидиновых оснований и их производных, которая была предсказана продвинутым методом *ab initio* с экстенсивным учетом корреляции электронов [18, 19]. Более того, полученные нами значения энергетической разности между таутомерами находятся в разумном количественном согласии с результатами работ [18, 19].

Кроме того, мы нашли, что параметризация метода AM1, учитывающего все валентные электроны, очень полезна при описании спектров поглощения, флуоресценции и фосфоресценции нуклеотидных оснований, ряда их производных, а также эксимерных состояний.

Следует отметить, что расчеты методом *ab initio* в хартри-фоковском приближении не всегда гарантируют правильность полученных результатов. Так, результаты расчетов основного состояния Cyt и ^{5F}Cyt , проведенные методом *ab initio* с базисной системой 3-21G [20], привели к неправильному порядку относительной стабильности таутомеров этих молекул. Использование более широкой базисной системы (6-31G*) изменяет предсказания относительной стабильности трех наиболее стабильных таутомеров Cyt [21, 22]. Однако и этот базис не дает правильного порядка стабильности таутомеров цитозина. Учет корреляции электронов [21, 22] также ничего не меняет в этом смысле. В то же время базисная система DZP, учитывающая поляризационные функции на каждом атоме, позволяет получить правильный порядок относительных стабильностей указанных таутомеров Cyt и ^{5F}Cyt уже на уровне приближения Хартри—Фока [18, 23]. Таким образом, при проведении расчетов *ab initio* решающим для получения правильного порядка стабильности таутомеров является правильный выбор базисных функций.

В данной работе версия пакета MOPAC 93 применена для исследования состояния S_0 вышеуказанных систем. При проведении квантовомеха-

нических расчетов была использована многоконфигурационная теория самосогласованного поля с оптимизацией геометрии в рамках гамильтониана метода AM1. Для построения волновой функции состояния S_0 рассматривалось активное пространство самосогласованных молекулярных орбиталей (МО), состоящее из четырех высших заполненных и четырех низших вакантных МО. Многоконфигурационная волновая функция основания включает конфигурацию основного состояния и все однократно и двукратно возбужденные конфигурации (361 микросостояние в терминах МОРАС).

Так как значительная часть экспериментальных работ по образованию фотогидратов выполнена в водном растворе и возникновение мутаций частично связывают с образованием фотогидратов Cyt, мы провели также компьютерное моделирование гидратации Cyt и его 5,6-дигидро-6-гидроксипроизводного в аминной и иминной формах.

Расчеты были выполнены методом Монте-Карло в каноническом (T, V, N) ансамбле, используя выборку Метрополиса [24]. В каждой изученной системе (основание + водный кластер) число молекул воды составляло 400. Температура системы была равной 298 К. В качестве граничных условий мы воспользовались кластерным приближением Абрахама и др. [25—27], так как оно хорошо описывает образование ядра жидкости и жидких растворов из пара.

Атомы водородов метильных групп были учтены в явном виде. Для вычисления энергий межмолекулярного взаимодействия использованы полуэмпирические атом-атомные потенциальные функции, предложенные Полтевым и его коллегами (см. сводку данных [28]). Заряды на различных атомах оснований и их фотогидратов вычислены так же, как в нашей недавней работе [28].

Первоначально радиус сферы был равен такому для найденной начальной конфигурации кластера молекул воды вокруг каждой молекулы растворенного вещества ($R_c = 23,0 \text{ \AA}$). Для создания в такой сфере «водоподобной» структуры были проведены вычисления, включающие $2,4 \cdot 10^6$ конфигураций. Затем, согласно кластерной теории [25—27], радиус сферы для рассматриваемых систем был увеличен до $25,0 \text{ \AA}$ и проведены дальнейшие вычисления, которые включали $2,4 \cdot 10^6$ конфигураций. Таким образом, чтобы уравновесить каждую из систем, были использованы $4,8 \cdot 10^6$ конфигураций, которые при вычислении средних свойств были отброшены.

В наших вычислениях статистическая ошибка (значение дисперсии) была вычислена с точностью $\pm 0,005$. Для того чтобы при вычислении термоди-

намических данных достичь указанной точности, длины генерируемых марковских цепей для изучаемых систем были следующими: для Cyt — $2,4 \cdot 10^7$ конфигураций, для Cyt^{ta} — $1,32 \cdot 10^7$ конфигураций, для ho^hCyt — $1,36 \cdot 10^7$ и для ho^hCyt^{ta} — $1,76 \cdot 10^7$ конфигураций.

Все расчеты выполнены в Киеве на группе рабочих станций UltraSparc-II Раковского института им. Розвел парк в Баффало (США) с помощью глобальной сети INTERNET.

Результаты и обсуждение. Вычисленные теплоты образования (ΔH) оснований, фотогидратов и их таутомерных форм приведены в табл. 1.

Если верно предположение, что фотогидратация пиримидиновых оснований протекает через один из высших колебательных уровней состояния S_0 [29, 30], то, как видно из значений ΔH , гидрат Ura образуется легче, чем гидрат Cyt. Это находится в согласии с экспериментальными данными (см. обзор [31]).

Подобная ситуация наблюдается для Thy: его гидратация происходит с большей легкостью, чем гидратация Cyt. Согласно нашим теоретическим результатам, образование ho^hThy (*trans*) энергетически более выгодно, чем ho^hThy (*cis*). В то же время экспериментально было показано, что под действием УФ-света образуется *cis*-изомерная форма гидрата Thy [16]. Обнаружить *trans*-изомер гидрата Thy не удалось, хотя его образование наблюдается под действием рентгеновского излучения [16].

Такой же вывод следует из вычисленных значений теплот образования Ura, Thy и Cyt в состоянии S_1 (в табл. 1 они не приведены). Так, согласно нашим расчетам, значения ΔH составляют — 31,60 ккал/моль для ho^hUra, — 34,58 ккал/моль для ho^hThy (*trans*), — 33,05 ккал/моль для ho^hThy (*cis*) и 13,71 ккал/моль для ho^hCyt. Иначе говоря, эти данные показывают, что под действием УФ-света гидраты Ura и Thy образуются легче, чем гидрат Cyt.

Как следует из констант скорости реверсии гидратов (см. [31]), Cyt намного менее стабилен по отношению к дегидратации, чем Ura. Результаты квантовомеханических расчетов (см. табл. 1) показали, что проигрыш в теплоте образования при реакции дегидратации больше для Ura и Thy, чем для Cyt. Это свидетельствует о том, что гидрат Cyt менее устойчив, чем гидраты Ura и Thy. Последнее может служить одним из объяснений того факта, что присутствие гидратов Cyt в облученной ДНК удалось доказать не сразу [32].

Изучение химически синтезированного продукта добавления воды к Thy показало, что обра-

Таблица 1
Теоретические значения теплот образования (ΔH)
пиримидиновых оснований, фотогидратов и их
таутомерных форм (ккал/моль соединения)

Соединение	ΔH
Ura	-61.7(-54.0)
Ura ^{1a}	-44.5(-35.8)
Ura ^{1s}	-49.8(-41.3)
ho ⁶ hUra	-125.0(-119.1)
ho ⁶ hUra ^{1a}	-102.7(-95.6)
ho ⁶ hUra ^{1s}	-110.0(-102.6)
Thy	-68.3(-61.1)
Thy ^{1a}	-51.9(-43.3)
Thy ^{1s}	-56.8(-48.4)
ho ⁶ hThy (cys)	-127.5(-121.9)
ho ⁶ hThy (trans)	-131.3(-125.3)
ho ⁶ hThy (cys) ^{1a}	-107.5(-100.1)
ho ⁶ hThy (trans) ^{1a}	-109.2(-101.9)
ho ⁶ hThy (cys) ^{1s}	-114.4(-106.8)
ho ⁶ hThy (trans) ^{1s}	-114.0(-106.9)
Cyt	-5.2(2.6)
Cyt ^{1a}	-1.5(6.2)
Cyt ^{1s}	-4.3(4.2)
ho ⁶ hCyt	-66.0(-59.2)
ho ⁶ hCyt ^{1a}	-68.1(-61.2)
ho ⁶ hCyt ^{1s}	-72.2(-64.1)

зующееся соединение сравнимо по своей стабильности с гидратом Ura (см. обзор [31]). В ранних работах фотогидратация Thy не наблюдалась в связи с тем, что величина его квантового выхода на три порядка меньше, чем для Ura [31]. Именно это привело исследователей к ошибочному выводу, что гидрат Thy нельзя обнаружить из-за его большой нестабильности.

Сравнение значений теплот образования рассматриваемых соединений показывает, что в газовой фазе аминокформа Cyt и лактамная форма Thy и Ura более устойчивы, чем соответствующие им редкие имино- и лактимная формы. При переходе к фотогидратам Thy и Ura таутомерное равновесие сдвигается еще больше в сторону образования обычной формы. В то же время в фотогидрате Cyt обе конформации его иминоформы (*anti* и *syn*) более устойчивы, чем аминокформа.

Таким образом, при образовании в газовой фазе фотогидрата Cyt происходит существенный сдвиг таутомерного равновесия, в результате чего иминоформа преобладает над аминокформой по сравнению с таутомерным равновесием в самом Cyt. В этом случае лактам-иминный таутомер Cyt может образовать пару с аденином, в силу чего при ошибках репликации возникают транзиции G-C → A-T или C → T(U). Полученные нами данные могут служить основанием для осуществления под действием УФ-света механизма мутаций за счет сдвига таутомерного равновесия в гидрате Cyt.

Аналогичные выводы могут быть сделаны из данных, полученных в одноконfigurационном приближении и приведенных в скобках табл. 1. Видно, однако, что количественные значения теплот образования, вычисленные в многоконfigurационном (более точном) и одноконfigurационном (менее точном) приближениях, заметно отличаются. Для Cyt и его таутомерных форм они имеют даже разный знак. В связи с этим следует подчеркнуть, что необходимо с очень большой осторожностью относиться к качественным и количественным результатам ряда работ, в которых был использован метод AM1 без учета конфигурационного взаимодействия. Так, метод AM1 в одноконfigurационном приближении правильно предсказал порядок стабильностей таутомерных форм Ura (2-оксо-4-оксоформа > 2-гидрокси-4-оксоформа > 2-оксо-4-гидроксиформа), однако его предсказание относительного порядка стабильностей таутомеров Cyt (2-оксо-4-аминоформа > 2-оксо-4-амино-N(3)-H-форма > 2-гидрокси-4-аминоформа > 2-оксо-4-иминоформа) оказалось неправильным (см. [19]). Следует отметить, что большинство экспериментальных данных по изучению фотогидратации пиримидиновых оснований получено в водном растворе, где растворитель может стабилизировать аминокформу в большей степени, чем иминоформу, в результате чего вывод, сделанный выше, может быть поставлен под сомнение. Поэтому нами было проведено изучение влияния воды на таутомерное равновесие фотогидрата Cyt методом Монте-Карло.

Результаты расчетов средних значений потенциальной энергии системы U , энергии взаимодействия вода-вода (U_{ww}) и энергии взаимодействия вода-основание (U_{wb}) для amino- и imino(*ta*)-форм гидрата Cyt в водном кластере методом Монте-Карло представлены в табл. 2. Кроме того, здесь же даны значения статистической ошибки (стандартного отклонения) для U .

Как видно из этой таблицы, гидратация аминокформы цитозина энергетически более выгодна, чем гидратация его иминоформы. Этот вывод со-

Таблица 2
Энергетические характеристики гидратации amino- и иминоформ цитозина и его гидрата

Соединение	U^*	U_{ww}^*	U_{wb}^*
Cyt	$-8,341 \pm 0,005$	-8,128	-0,213
Cyt ^{im}	$-8,301 \pm 0,005$	-8,087	-0,214
ho ^h Cyt	$-8,307 \pm 0,005$	-8,059	-0,248
ho ^h Cyt ^{ia}	$-8,368 \pm 0,005$	-8,136	-0,232

*Ккал/моль растворителя.

гласується с выводом работы [33], в которой были вычислены разности свободных энергий таутомеров Cyt методом молекулярной динамики. Из табл. 2 видно также, что указанная выгодность целиком обусловлена энергетическим членом U_{ww} , описывающим взаимодействие молекул воды друг с другом. Наряду с этим гидратация 5,б-дигидро-6-гидроксипроизводного цитозина более благоприятна для его иминоформы по сравнению с аминокормой. В то же время взаимодействие вода—основание U_{wb} стабилизирует ho^hCyt^{ia} в меньшей степени, чем ho^hCyt. Хотя сопоставление теории с экспериментом невозможно из-за отсутствия экспериментальных данных для моделируемых систем, однако количественное значение этой энергетической выгоды значительно превосходит статистическую ошибку, возникающую при вычислениях методом Монте-Карло. В воде anti-конформация иминоформы гидрата Cyt примерно на 24,4 ккал/моль энергетически более выгодна, чем его аминокорма. Из табл. 2 следует, что эта выгодность полностью определяется энергетическим членом U_{ww} . Иначе говоря, вода вокруг ho^hCyt^{ia} более структурирована, чем вокруг ho^hCyt.

Таким образом, иминоформа гидрата Cyt (anti-конформация) более устойчива, чем его обычная аминокорма не только в газовой фазе, но также и в водном кластере. Полученные нами результаты поддерживают высказанное выше предположение и свидетельствуют в пользу таутомерии как возможного механизма мутагенного действия УФ-света.

В. I. Данилов, Дж. Л. Альдерфер

Теоретичне вивчення піримідинових фотогідратів і механізм мутагенної дії УФ-світла

Резюме

Проведено квантовомеханічне вивчення основного стану піримідинових основ, їхніх гідратів і таутомерних форм за допо-

могою багатоконфігураційної теорії самоузгодженого поля з оптимізацією геометрії в рамках гамільтоніану AM1. Виявлено, що на відміну від цитозину обидві конформації іміноформи його фотогідрату (anti і syn) стабільніші, ніж аминокорма. Моделювання гідратації цих систем методом Монте-Карло показало, що у випадку цитозину вода більше стабілізує його іміноформу, у той час як у випадку гідрату цитозину більше стабілізується іміноформа. Гідрат цитозину має структуру, подібну урацилу, тому він може створити пару основ з аденином, внаслідок чого при помилці реплікації виникає транзиція G-C → A-T(U) або C → T(U). Отримані дані свідчать про те, що таутомерія може бути одним з механізмів мутагенної дії УФ-світла.

V. I. Danilov, J. L. Alderfer

Theoretical study of pyrimidine photohydrates and mechanism of mutagenic action of UV-light

Summary

The quantum mechanical study for the ground state of normal and rare tautomeric forms of pyrimidine bases and their photohydrates has been performed by means of multi-configurational SCF method in frame of semiempirical Hamiltonian AM1 with full geometry optimization. Unlike the cytosine, it is detected that both rare imino form conformations (trans and cys) of cytosine photohydrate are more stable than its normal amino form. Hydration simulation of these compounds by the Monte Carlo method showed that in the case of cytosine the water stabilizes more its amino form while in the case of cytosine photohydrate more stable becomes its imino form. The cytosine photohydrate possesses an uracil similar structure, so it is able to form a base pair with adenine. As a result of G-C → A-T(U) or C → T(U) transitions occur during the nucleic acids replicaton error. The data obtained serve an evidence that the tautomerism is a possible mechanism of UV-light mutagenic effect.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Данилов В. И., Квенцель Г. Ф. Электронные представления в теории точечных мутаций.—Киев: Наук. думка, 1971.—С. 51—55.
2. Drake J. W. Properties of ultraviolet-induced rII mutants of bacteriophage T4 // J. Mol. Biol.—1963.—6.—P. 268—283.
3. Howard B. D., Tessman I. Identification of the altered bases in mutated single-stranded DNA // J. Mol. Biol.—1964.—9.—P. 372—375.
4. Witkin E. M. Radiation-induced mutations and their repair // Science.—1966.—152.—P. 1345—1353.
5. Yanofsky C., Drapeau G. R., Guest J. R., Carlton B. C. The complete amino acid sequence of the tryptophan synthetase A protein (α subunit) and its colinear relationship with the genetic map of the A gene // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1967.—57.—P. 296—298.
6. Remsen J. F., Cerutti P. A. Ultraviolet inactivation and miscoding of irradiated R17-RNA in vitro // Biochem. and Biophys. Res. Commun.—1972.—48.—P. 430—436.
7. Meistrich M. L., Drake J. W. Mutagenic effects of thymine dimers in bacteriophage T4 // J. Mol. Biol.—1972.—66.—P. 107—114.
8. Johns H. E., LeBlanc J. C., Freeman K. B. Reversal and deamination rates of the main ultraviolet of cytidylic acid // J. Mol. Biol.—1965.—13.—P. 849—861.
9. Freeman K. B., Hariharan P. V., Johns H. E. The Ultraviolet photochemistry of cytidylyl-(3'-5')-cytidine // J. Mol. Biol.—1965.—13.—P. 833—848.
10. Дядюша Г. Г., Данилов В. И., Шрамко О. В. Электронные

- аспекты механизмов летального и мутагенного действия УФ-света // Молекуляр. биология.—1967.—1.—С. 539—543.
11. Grossman L. Studies on mutagenesis induced *in vitro* // Photochem. and Photobiol.—1968.—7.—P. 727—735.
 12. Vanderhoek J. Y., Cerutti P. A. The stability of deoxycytidine photohydrates in the mononucleotide, oligonucleotides and DNA // Biochem. and Biophys. Res. Commun.—1973.—52.—P. 1156—1161.
 13. Brown D. M., Hewlins M. J. E. Dihydrocytosine and related compounds // J. Chem. Soc. (C).—1968.—P. 2050—2055.
 14. Данилов В. И., Ксенцель Г. Ф. Электронные представления в теории точечных мутаций.—Киев: Наук. думка, 1971.—С. 34—39.
 15. Miller N., Cerutti P. Structure of the photohydration products of cytidine and uridine // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1968.—59.—P. 34—38.
 16. Fisher G. J., Johns H. E. Thymine hydrate formed by ultraviolet and gamma irradiation of aqueous solutions // Photochem. and Photobiol.—1973.—18.—P. 23—27.
 17. Stewart J. J. P. MOPAC 93 MANUAL: Fujitsu Limited.—Tokyo, 1993.—P. 1—378.
 18. Les A., Adamowicz L., Bartlett R. J. Relative stability of cytosine tautomers with the coupled cluster method and first-order correlation orbitals // J. Phys. Chem.—1989.—93.—P. 4001—4005.
 19. Les A., Adamowicz L. Oxo-hydroxy tautomerism of uracil and 5-fluorouracil // J. Phys. Chem.—1989.—93.—P. 7078—7081.
 20. Scanlan M. J., Hillier I. H. An *ab initio* study of tautomerism uracil, thymine, 5-fluorouracil, and cytosine // J. Amer. Chem. Soc.—1984.—106.—P. 3737—3745.
 21. Kwiatkowski J. S., Bartlett R. J., Person W. B. Contributions from electron correlation to the relative stabilities of the tautomers of nucleic acid bases // J. Amer. Chem. Soc.—1988.—110.—P. 2353—2358.
 22. Person W. B., Szczepaniak K., Szczesniak M., Kwiatkowski J. S., Hernandez L., Czerninski R. Tautomerism of nucleic acid bases and the effect of molecular interactions on tautomeric equilibria // J. Mol. Struct.—1989.—194.—P. 239—258.
 23. Adamowicz L. Determination of the relative stability of fluorocytosine tautomers with single and double excitation coupled-cluster (CCSD) method // Chem. Phys. Lett.—1988.—153.—P. 147—152.
 24. Metropolis N., Rosenbluth A. W., Rosenbluth M. N., Teller A. N., Teller E. Equation of state calculations by fast computing machines // J. Chem. Phys.—1953.—21.—P. 1087—1092.
 25. Lee J. K., Barker J. A., Abraham F. F. Theory and Monte Carlo simulation of physical clusters in the imperfect vapor // J. Chem. Phys.—1973.—58.—P. 3166—3180.
 26. Abraham F. F. Monte Carlo simulation of physical clusters of water molecules // J. Chem. Phys.—1974.—61.—P. 1221—1225.
 27. Mruzik M. R., Abraham F. F., Schreiber D. E., Pound G. M. A Monte Carlo study of ion-water clusters // J. Chem. Phys.—1976.—64.—P. 481—491.
 28. Alderfer J. L., Danilov V. I., Poltev V. I., Slyusarchuk O. N. A study of the hydration of deoxydinucleoside monophosphates containing thymine, uracil and its 5-halogen derivatives: Monte Carlo simulation // J. Biomol. Struct. and Dyn.—1999.—16.—P. 1107—1117.
 29. Wang S. Y., Nnadi J. C. Mechanism for the photohydration of pyrimidines // Chem. Commun.—1968.—P. 1160—1162.
 30. Wang S. Y. A «hot» ground state intermediate in the photohydration of pyrimidines // Excited states in organic chemistry and biochemistry / Eds B. Pullman, N. Goldblum.—Dordrecht: D. Reidel Publ. Comp., 1977.—P. 39—52.
 31. Fisher G. J., Johns H. E. Pyrimidine photohydrates // Photochem. and Photobiol. of Nucl. Acids. Chemistry / Ed. S. H. Wang.—New York: Acad. press, 1976.—Vol. 1.—P. 169—224.
 32. Grossman L., Rodgers E. Evidence for the presence of cytosine photohydrates in the irradiated nucleic acids // Biochem. and Biophys. Res. Commun.—1968.—33.—P. 975—983.
 33. Cieplak P., Bash P., Singh U. C., Kollman P. A. A theoretical study of tautomerism in the gas phase and aqueous solution: a combined use of «state-of-the-art» *ab initio* quantum mechanics and free energy perturbation methods // J. Amer. Chem. Soc.—1987.—109.—P. 6283—6289.

УДК 577.2:577.323.425:577.323.427
Поступила в редакцию 26.05.99