

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0822U100197

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 14-01-2022

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Мурадова Альона Сергіївна

2. Alona Muradova S.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія. Біологія

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 29-12-2021

Спеціальність за освітою: Високі технології

Місце роботи здобувача: Товариство з обмеженою відповідальністю "Кратія"

Код за ЄДРПОУ: 36798221

Місцезнаходження: вул. Багговутівська, буд. 17, кв. 21, м. Київ, 04107, Україна

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 26.001.258

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, м. Київ, 01033, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, м. Київ, 01033, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 34.15.15, 34.17, 34.17.15

Тема дисертації:

1. Таутомерні і конформаційні переходи у нуклеотидній парі основ G·C: квантово-хімічне дослідження
2. Tautomeric and conformational transitions in canonical base pairs of DNA: a model quantum-mechanical study

Реферат:

1. Визначення основних механізмів перетворення біологічно-важливих пар основ є глобально-важливим завданням для встановлення механізму та природи точкових мутацій. Першопричиною виникнення спонтанних точкових мутацій є утворення неправильних пар основ ДНК у кишені впізнавання ДНК-полімерази. Тривалий час існувала думка, що мутації в організмі людини відбуваються тільки внаслідок зовнішніх чинників, таких як УФ-випромінювання, іонізація, радіоактивні впливи тощо. Але дослідження природи структури ДНК показало, що всередині молекули відбуваються самостійні перетворення, зумовлені перенесенням протону через водневі зв'язки. Однією з теорій виникнення мутацій є таутомерна теорія, запропонована ще у 1963 році Льовдіним. Його припущення витікало зі здатності основ нуклеотидів до таутомеризації, а саме переходу пар основ у протонований стан G*·C* (зірочкою позначається протонувана основа. Пара протонуваних основ називається Льовдінівською). За його теорією, протонувана основа

призводить до утворення мінорної пари основ під час реплікації. Така гіпотеза дала поштовх дослідженням існування мінорних таутомерних форм пар основ. На сьогодні вже показано велику кількість не ВотсонКриківських механізмів спарювання основ інструментальними методами. Наразі вважається, що мутагенний ефект властивий лише для тих пар основ, час життя яких відповідає проміжку часу між реплікаціями, що становить близько 10-10 с. Визначено, що А·Т пари основ дисоціюють раніше, ніж починається наступний процес реплікації, а G·C пари основ здатні перетворюватися у Льовдінівські і призводити до мінорних пар основ під час наступного циклу реплікації. Встановити факт перенесення протону в одній конкретній парі основ, що входить до складу нуклеїнової кислоти емпіричними методами дуже важко. Тому для моделювання глибинних механізмів таутомерних переходів широко застосовують неемпіричні (ab initio) квантово-хімічні розрахункові методи. Ця дисертаційна робота має на меті дослідити механізми таутомерної і конформаційної мінливості канонічних пар основ G·C за допомогою квантовохімічних розрахунків та встановити нові таутомерні структури пар основ G·C. За допомогою квантово-хімічних підходів було змодельовано понад 50 механізмів таутомерних і конформаційних переходів пар основ, виявлено перехідні стани їх взаємного перетворення, а також встановлено понад 80 нових таутомерних і конформаційних варіацій пари основ G·C. Усі розглянуті механізми слід розглядати як процеси, що відбуваються у гідрофобній кані полімерази. Геометрії всіх досліджених пар основ ДНК та перехідних станів були оптимізовані за допомогою пакета Gaussian'09. За допомогою квантово-хімічних розрахунків були досліджені різноманітні форми пар основ G·C та шляхи їх перетворення. Об'єкти дослідження були оптимізовані за допомогою теорії функціоналу густини (DFT) за нормальних умов ($p=1$, $T=298,15$ K), на рівні теорії B3LYP/6-311++G(d,p). Врахування кореляційних ефектів проводилися розрахунками енергій в одній точці, на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd). Вільна енергія Гіббса реакції G розраховувалася на рівні теорії, на якому відбувалася оптимізація. Для усіх досліджених структур, на рівні теорії B3LYP був застосований коефіцієнт корегування 0,9668, а на рівні MP2 – 0,9531. Перехідні стани таутомерних перетворень пар основ G·C ідентифікували методом синхронного квазіньютонівського направлено перенесення STQN (Synchronous Transit-guided Quasi-Newton). Відповідність стаціонарних точок перехідному стану (TS) на гіперповерхні потенціальної енергії (PES) встановлювали за наявності уявних частот (ω_i) у їх коливальних спектрах. Шлях перебігу реакції таутомеризації визначали, розраховуючи зміни системи від перехідного стану у прямому та зворотному напрямках вздовж внутрішньої координати реакції (IRC) за інтеграційним алгоритмом HPC (Hessianbased predictor-corrector integration algorithm). Енергію взаємодії (E_{int}) в парах основ визначали як різницю між енергією димера основ та енергій, розрахованих окремо для кожної основи. Для аналізу розподілу електронної густини застосовано квантову теорію Бейдера «Атомів у молекулах» (QTAIM), використовуючи пакет AIMAll [13] з врахуванням хвильових функцій, отриманих на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)/B3LYP/6-311++G(d,p). Для оцінки бар'єрів активації та зворотних бар'єрів реакцій таутомеризації застосовували стандартну теорію перехідних станів. Нуклеотидні пари основ G·C були досліджені за участі мономерів у рідкісних, частково мутагенних, таутомерних формах. Усі нові таутомерні трансформації (воблізація або зсув основ у парах) зумовлені внутрішніми властивостями G·C нуклеотидних пар основ, усі конформаційні перебудови пов'язані з обертанням пар основ відносно одна одної без перенесення протону.

2. Determining the main mechanisms of transformation of biologically important base pairs is a globally important task for establishing the mechanism and nature of point mutations. The primary cause of spontaneous point mutations is the formation of irregular pairs of DNA bases in the recognition pocket of DNA polymerase. For a long time it was thought that mutations in the human body occur only due to external factors such as UV-radiation, ionization, radioactive influences and so on. But a study of the structure of DNA nature has shown that self-transformations occur inside the molecule due to the transfer of a proton through hydrogen bonds. One of the theories of mutations is the tautomeric theory proposed in 1963 by Lowdin. His assumption stemmed from the ability of nucleotide bases to tautomerize, namely the transition of base pairs to the protonated state $G^* \cdot C^*$ (an asterisk indicates a protonated base. A pair of protonated bases is called Lowdin base pairs). According to his theory, the protonated base leads to the formation of a minor pair of bases during replication. This hypothesis gave

impact to the study of the existence of minor tautomeric forms of base pairs. To date, a large number of non-Watson-Crick bases pairing mechanisms by empirical methods have been shown. It is currently believed that the mutagenic effect is characteristic only of those base pairs whose lifetime corresponds to the time interval between replications, which is about 10-10s. It is determined that the A*·T* base pairs dissociate before the next replication process begins, and the G·C base pairs are able to transform into Lowdin conformation and lead to minor base pairs during the next replication cycle. It is very difficult to establish the fact of proton transfer in one base pair, which is a part of nucleic acid, by empirical methods. Therefore, non-empirical (ab initio) quantum-chemical calculation methods are widely used to model the deep mechanisms of tautomeric transitions. This dissertation aims to investigate the mechanisms of tautomeric and conformational variability of canonical G·C base pairs using quantum chemical calculations and to establish new tautomeric structures of G·C base pair. More than 50 mechanisms of tautomeric and conformational transitions of base pairs were modeled with the quantum-chemical approaches, transient states of their mutual transformation were revealed, and more than 80 new tautomeric and 8 conformational variations of the G·C base pair were established. All the considered mechanisms should be considered as processes occurring in the hydrophobic pocket of the polymerase. Geometries of all investigated DNA base pairs and transition states were optimized using the Gaussian'09. With the help of quantum chemical calculations, various forms of G·C base pairs and ways of their transformation were investigated. The objects of the study were optimized using the density functional theory under normal conditions ($\mu=1$, $T=298.15$ K), at the level of the theory B3LYP/6-311++G (d,p). Correlation effects were taken into account by calculating energies at one point, at the level of the theory MP2/6-311++G(2df,pd). The free Gibbs energy of the reaction G was calculated at the level of the theory at which the optimization took place. For all studied structures, at the level of B3LYP theory, a correction factor of 0.9668 was applied, and at the level of MP2 - 0.9531. Transition states of tautomeric transformations of G·C base pairs were identified by the method of synchronous quasi-Newtonian directional transfer STQN. The correspondence of stationary points to the transition state on the potential energy hypersurface (PES) was established in the presence of imaginary frequencies (ν_i) in their vibrational spectra. The path of the tautomerization reaction was determined by calculating the system changes from the transition state in the forward and reverse directions along the internal reaction coordinate (IRC) according to the HPC integration algorithm (Hessian-based predictor-corrector integration algorithm). The interaction energy (E_{int}) in base pairs was defined as the difference between the base dimer energy and the energies calculated separately for each base. The quantum theory of Bader's "Atoms in Molecules" (QTAIM) was used to analyze the electron density distribution, using the AIMAll package taking into account the wave functions obtained at the level of theory MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p). The standard theory of transition states was used to estimate the activation barriers and reverse barriers of tautomerization reactions. All new tautomeric transformations (approaching or shifting bases in pairs) are due to the intrinsic properties of G·C nucleotide base pairs, all conformational rearrangements involve the rotation of base pairs relative to each other without proton transfer.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Нипорко Олексій Юрійович
2. Nyporko Alex Yu.

Кваліфікація: к. б. н., 03.00.11

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Карпов Павло Андрійович
2. Karpov Pavlo A.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.20

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Волинець Галина Петрівна
2. Volynets Halyna Petrivna

Кваліфікація: к. б. н., 03.00.20

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Войтешенко Іван Сергійович

2. Voiteshenko Ivan S.

Кваліфікація: к. ф.-м. н., 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сиволоб Андрій Володимирович

2. Syvolob Andriy V.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Цимбалюк Ольга Володимирівна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Цимбалюк Ольга Володимирівна

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Реєстратор

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Т.А.