

# Квантово-хімічне підтвердження гіпотези Вахтерсхаузера про еволюційне походження комплементарних пар основ ДНК

О.О. Броварець\*

*Відділ молекулярної та квантової біофізики  
Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна*

*Науково-навчальний центр «Державна ключова лабораторія молекулярної і клітинної біології»  
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна*

*Кафедра молекулярної біології, біотехнології та біофізики  
Інститут високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка  
просп. Академіка Глушкова, 2г, Київ, 03022, Україна*

**Резюме.** Уперше отримано квантово-хімічні докази, що підтверджують гіпотезу про еволюційне походження комплементарних пар основ ДНК (Wächtershäuser, 1988). Показано, що воднево-зв'язані пари — еволюційні попередники Вотсон-Криківських пар основ ДНК — є, з одного боку, ізоморфними та ізоелектронними структурами, а з іншого — вони ізоморфні та ізоелектронні Вотсон-Криківським парам. Більше того, усі чотири пари мають близькі динамічні властивості, причому еволюційні аналоги Вотсон-Криківських пар можуть набувати всіх чотирьох конфігурацій, характерних для Вотсон-Криківських пар основ ДНК.

**Ключові слова:** молекулярна еволюція; гіпотеза про походження пар основ ДНК; ізоморфність; ізоелектронність; квантово-хімічні розрахунки.

**Вступ.** У роботі [1] висловлено та якісно обґрунтовано із залученням фізико-хімічних аналогій, представлених у літературі, гіпотезу про еволюційне походження пуриново-піримідинових пар основ ДНК. Ця гіпотеза дозволяє обійти «камінь спотикання» цієї біологічно важливої проблеми, а саме — абіогенний синтез піримідинових основ — цитозину і тиміну, використовуючи їхні пуринові еволюційні попередники, а саме — ксантин та ізогуанін, глікозидний зв'язок яких локалізований у положенні 3 піримідинового кільця (рис. 1). На думку автора цієї гіпотези, пари, зображені на рис. 1, є близькими за своїми геометричними

та електронними характеристиками як між собою, так і з Вотсон-Криківськими парами основ ДНК. Це положення, по суті, є «наріжним каменем» гіпотези.

Метою нашої роботи є квантово-хімічна перевірка цих якісних припущень і доказів. При цьому об'єктами дослідження слугували воднево-зв'язані пари основ — еволюційні попередники Вотсон-Криківських пар основ ДНК (рис. 1). Предмет дослідження — подібність (у широкому фізико-хімічному сенсі) досліджуваних пар основ як між собою, так і з Вотсон-Криківськими парами основ ДНК.

**Матеріали і методи.** Квантово-хімічне вивчення геометричної та електронної будови досліджуваних воднево-зв'язаних пар основ проведено на рівні теорії DFT B3LYP/6-311++G(d,p) у вільному стані [2]. Усі зоптимізовані пари перевірено на стійкість за від-

\* Corresponding author.  
Tel.: +38068-8148504  
E-mail address: brovarets@list.ru

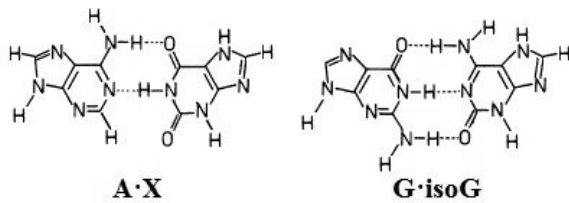


Рис. 1. Геометрична структура комплементарних пар нуклеотидних основ А·Х і G·isoG — еволюційних попередників Вотсон-Криківських пар основ ДНК А·Т та G·С відповідно [1]. Зв'язки N3H піримідинових кілець Х і isoG відіграють роль глікозидних. Х — ксантин, isoG — ізогуанін.

сутністю уявних частот у їхніх коливальних спектрах, розрахованих у гармонійному наближенні. При цьому для частот використано масштабуючий множник 0,9668. Енергію Гіббса досліджуваних структур визначали на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p), використовуючи обчислення в одній точці (так звані «single point calculations»).

Енергію Гіббса (за нормальних умов) та електронну енергію взаємодії у парах основ ДНК визначали на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) з урахуванням так званої BSSE-поправки на базисний набір функцій [3]. Усі квантово-хімічні розрахунки проведено з використанням програмного пакета «Gaussian'09» [4].

Розподіл електронної густини в парах основ аналізували, використовуючи теорію Бейдера «Атомів у молекулах» [5] і хвильові функції, отримані на рівні теорії B3LYP/6-311++G(d,p).

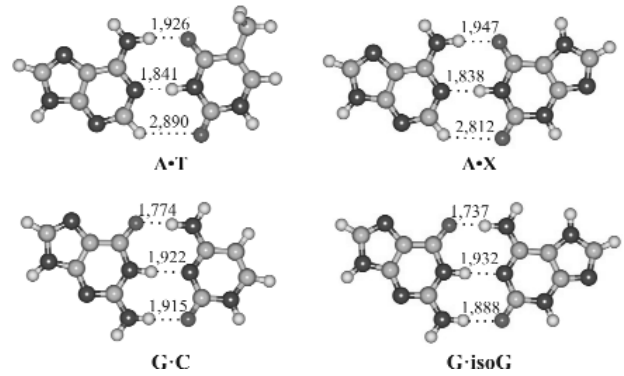


Рис. 2. Геометрична будова Вотсон-Криківських пар основ ДНК та їхніх еволюційних аналогів А·Х і G·isoG, отримана на рівні теорії B3LYP/6-311++G(d,p) у вільному стані. Пунктиром позначено Н-зв'язки АН...В: їхні довжини Н...В подано в Å (див. також табл. 1-3).

Міжмолекулярні Н-зв'язки ідентифікували за наявністю критичної точки (3,-1) між двома валентно незв'язаними атомами. Топологію електронної густини аналізували за допомогою програмного пакета AIM2000 [6], використовуючи стандартні опції.

Енергію канонічних NH...O/N Н-зв'язків визначали за формулою Йогансена [7]:

$$E_{HB} = 0,33 \cdot \sqrt{\Delta\nu - 40},$$

де  $\Delta\nu$  — величина зсуву частоти валентного коливання воднево-зв'язаної групи АН при утворенні Н-зв'язку АН...В (А та В — N, O). Для усунення коливальних резонансів застосовували часткове дейтерування.

Енергію неканонічних СН...O Н-зв'язків розраховували за формулою Еспінози-Молінса-Лекомте [8], базуючись на розподілі елек-

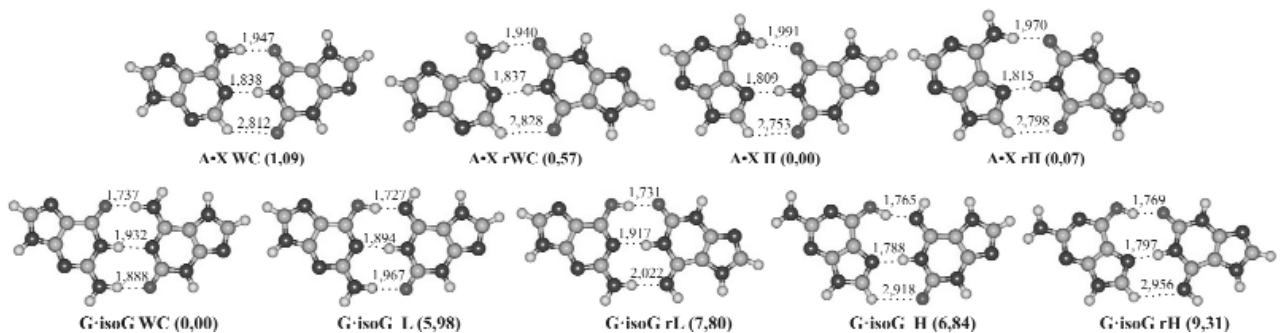


Рис. 3. Геометрична структура всіх чотирьох можливих конфігурацій, які можуть набувати пари основ А·Х (верхній ряд) і G·isoG — (нижній ряд) — еволюційні попередники Вотсон-Криківських пар основ ДНК А·Т та G·С відповідно. Результати отримано на рівні теорії B3LYP/6-311++G(d,p) у вільному стані. Позначення пар основ: WC — Вотсон-Криківська, rWC — обернена Вотсон-Криківська, L — Льовдінівська, rL — обернена Льовдінівська, H — Хугстинівська, rH — обернена Хугстинівська. Біля кожної пари в дужках наведено її відносну енергію Гіббса за нормальних умов, визначену на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p).

Електронно-топологічні, геометричні, спектрально-коливальні та енергетичні характеристики міжмолекулярних водневих зв'язків у Вотсон-Криківських парах основ ДНК та їхніх еволюційних попередниках (див. також рис. 2)

| Пари основ      | H-зв'язок<br>АН...В | $d_{A...B}$ ,<br>Å | $d_{H...B}$ ,<br>Å | $\angle AN...B$ ,<br>град. | $\Delta d_{AN}$ ,<br>Å | $\rho$ ,<br>ат.од | $\Delta\rho$ ,<br>ат.од | $100 \cdot \epsilon$ | $-\Delta v$ ,<br>см <sup>-1</sup> | $E_{HB}$ ,<br>ккал/моль |
|-----------------|---------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|------------------------|-------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| A-T<br>[13, 14] | N6H...O4            | 2,946              | 1,926              | 173,5                      | 0,014                  | 0,026             | 0,093                   | 4,39                 | 240,8                             | 4,68                    |
|                 | N3H...N1            | 2,886              | 1,841              | 178,8                      | 0,032                  | 0,040             | 0,093                   | 6,49                 | 572,7                             | 7,62                    |
|                 | C2H...O2            | 3,975              | 2,890              | 132,3                      | 0,0002                 | 0,004             | 0,014                   | 3,40                 | -4,9                              | 0,74*                   |
| A-X             | N6H...O6            | 2,962              | 1,947              | 173,5                      | 0,013                  | 0,025             | 0,088                   | 4,83                 | 220,7                             | 4,44                    |
|                 | N1H...N1            | 2,883              | 1,838              | 178,5                      | 0,033                  | 0,040             | 0,093                   | 6,51                 | 585,3                             | 7,71                    |
|                 | C2H...O2            | 3,639              | 2,812              | 132,8                      | 0,0001                 | 0,005             | 0,016                   | 2,23                 | -7,4                              | 0,87*                   |
| G-C<br>[13, 14] | N4H...O6            | 2,809              | 1,774              | 178,8                      | 0,027                  | 0,037             | 0,120                   | 3,71                 | 457,4                             | 6,74                    |
|                 | N1H...N3            | 2,954              | 1,922              | 177,1                      | 0,020                  | 0,033             | 0,088                   | 6,93                 | 363,1                             | 5,93                    |
|                 | N2H...O2            | 2,936              | 1,915              | 178,4                      | 0,012                  | 0,027             | 0,094                   | 5,77                 | 213,7                             | 4,35                    |
| G-isoG          | N6H...O6            | 2,775              | 1,737              | 179,5                      | 0,027                  | 0,041             | 0,127                   | 3,56                 | 478,3                             | 6,91                    |
|                 | N1H...N1            | 2,963              | 1,932              | 176,1                      | 0,020                  | 0,032             | 0,087                   | 7,14                 | 361,8                             | 5,92                    |
|                 | N2H...O2            | 2,909              | 1,888              | 177,4                      | 0,013                  | 0,028             | 0,100                   | 5,51                 | 233,8                             | 4,59                    |

Позначення:  $d_{A...B}$  і  $d_{H...B}$  — відстані між атомами А і В та Н і В відповідно, які беруть участь у Н-зв'язку АН...В;  $\angle AN...B$  — кут Н-зв'язування;  $\Delta d_{AN}$  — подовження хімічного зв'язку АН при утворенні Н-зв'язку АН...В;  $\rho$  і  $\Delta\rho$  — значення електронної густини і Лапласіану електронної густини в критичній точці (3,-1) відповідно;  $\epsilon$  — еліптичність;  $-\Delta v$  — зсув частоти валентного коливання  $\nu(AN)$  при втягуванні групи АН у Н-зв'язок АН...В;  $E_{HB}$  — енергія Н-зв'язку, розрахована за формулою Йогансена [7] або Еспінози-Молінса-Лекомте (позначено зірочкою) [8].

етронної густини у (3,-1) критичній точці контакту:

$$E_{HB} = 0,5 \cdot V(r),$$

де  $V(r)$  — значення густини локальної потенціальної енергії в критичній точці (3,-1) Н-зв'язку.

Використано стандартну нумерацію атомів основ ДНК [9].

**Результати та їхнє обговорення.** Отримані результати представлено на рисунках 1-3 та в таблицях 1-4. Їхній аналіз дає змогу дійти таких висновків.

Еволюційні попередники Вотсон-Криківських пар основ ДНК є воднево-зв'язаними комплексами, причому кожна пара (як і Вотсон-Криківські пари основ ДНК) стабілізується трьома міжмолекулярними Н-зв'язками (рис. 1-3, табл. 1). До честі автора гіпотези [1], якісно дібрані ним таутомерні стани X та isoG виявилися, як показали проведені нами розрахунки, глобальними мінімумами. Геометричні, електронно-топологічні, коливальні й енергетичні характеристики Н-зв'язків наведено в табл. 1.

Для всіх Н-зв'язків спостерігається додатне значення Лапласіану електронної густини

$\Delta\rho$  у критичній точці (3,-1) Н-зв'язку АН...В, при цьому його значення розміщується в межах  $0,016 \div 0,127$  ат.од. У той же час значення електронної густини  $\rho$ , яка зазвичай розглядається як міра міцності Н-зв'язування [5], лежить у діапазоні  $0,005 \div 0,041$  ат.од. Найслабшим з-поміж усіх зафіксованих є неканонічний Н-зв'язок C2H...O2 (0,87 ккал/моль) у парі основ А-X, у той час як найсильнішим є канонічний Н-зв'язок N6H...O6 (6,91 ккал/моль) у парі основ G-isoG. Цікаво, що найменше значення еліптичності  $2,23 \cdot 10^{-2}$  спостерігається для неканонічного Н-зв'язку C2H...O2 в парі А-X (табл. 1).

Усі ідентифіковані Н-зв'язки задовольняють геометричним критеріям Н-зв'язування: відстані  $d_{H...B}$  менші, ніж сума Ван-дер-Ваальсових радіусів Бонді [10] (для атомів водню Н (1,20 Å), кисню О (1,52 Å) та азоту N (1,55 Å)), і лежать у межах  $2,775 \div 3,639$  Å. Кути Н-зв'язування розміщуються в діапазоні  $132,8 \div 179,5^\circ$  (табл. 1).

Видовження донорної групи АН при утворенні Н-зв'язку  $d_{AN}$  додатне в усіх без винятку випадках та лежить у межах  $0,0001 \div 0,033$  Å.

Таблиця 2

Енергетичні характеристики (у ккал/моль за стандартних умов) Вотсон-Криківських пар основ ДНК та їхніх еволюційних попередників. Розрахунок на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)/V3LYP/6-311++G(d,p) у вільному стані

| Пари основ   | $-\Delta G_{\text{int}}$ | $-\Delta E_{\text{int}}$ | $\sum E_{\text{HB}}$ | $-\frac{\sum E_{\text{HB}}}{E_{\text{int}}}, \%$ |
|--------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|--|
| A·T [13, 14] | 1,43                     | 14,92                    | 13,04                | 87,3   |
| A·X          | 1,18                     | 14,68                    | 13,01                | 88,6   |
| G·C [13, 14] | 15,97                    | 29,28                    | 17,02                | 58,1   |
| G·isoG       | 18,52                    | 31,20                    | 17,42                | 55,8   |

Позначення:  $-\Delta G_{\text{int}}$  — енергія Гіббса взаємодії основ у парі (за нормальних умов);  $-\Delta E_{\text{int}}$  — електронна енергія взаємодії основ у парі;  $\sum E_{\text{HB}}$  — сумарна енергія трьох міжмолекулярних Н-зв'язків у парах основ (див. також табл. 1).

При цьому його мінімальне значення (0,0001 Å) спостерігається для Н-зв'язку C2H...O2 у парі А·Х, а максимальне (0,033 Å) — для Н-зв'язку N1H...N1 у парі А·Х (табл. 1).

Спектроскопічні характеристики Н-зв'язків добре узгоджуються з геометричними даними. Зсув частоти валентного коливання донорної групи АН  $\nu(\text{АН})$  додатний при Н-зв'язуванні (зсув у червону область спектра) для усіх канонічних Н-зв'язків, а для неканонічного Н-зв'язку C2H...O2 зафіксовано «блакитний зсув» валентного коливання  $\nu(\text{C2H})$  (табл. 1). Проте зростання частоти (на 18,0  $\text{cm}^{-1}$ ) та інтенсивності (у 1,02 разів) неплосинного коливання групи C2H  $\gamma(\text{C2H})$  при утворенні Н-зв'язку свідчить про те, що неканонічний контакт C2H...O2 є справжнім Н-зв'язком [11].

Як і у Вотсон-Криківських парах основ ДНК, сумарна енергія Н-зв'язків у досліджених парах менша (табл. 2). Це означає, що, окрім Н-зв'язування, й інші типи міжмолекулярних взаємодій [12] роблять суттєвий внесок в енергію стабілізації досліджених пар основ ДНК. Така ситуація характерна і для Вотсон-Криківських пар основ ДНК [13, 14]. Обидві досліджені пари є термодинамічно стійкими структурами з  $\Delta G_{\text{int}} < 0$  за кімнатної температури, причому пара А·Х — еволюційний прототип Вотсон-Криківської пари основ А·Т — має меншу енергію взаємодії, ніж інша пара

Таблиця 3

Вибрані геометричні параметри Вотсон-Криківських пар основ ДНК та їхніх еволюційних попередників. Розрахунок на рівні теорії V3LYP/6-311++G(d,p) у вільному стані (див. також рис. 2)

| Геометричні параметри | A·T [13, 14] | A·X    | G·C [13, 14] | G·isoG |
|-----------------------|--------------|--------|--------------|--------|
| R(H-H)                | 10,132       | 10,110 | 10,213       | 10,220 |
| (N1/N3)HH(T/C/X/isoG) | 54,7         | 55,0   | 55,1         | 54,7   |
| N9HH(A/G)             | 54,2         | 55,1   | 53,1         | 53,1   |

Позначення: R(H-H) — відстань між глікозидними атомами водню H, Å; (N1/N3)HH і N9HH — глікозидні кути, град.

G·isoG — еволюційний прототип Вотсон-Криківської пари основ G·C (табл. 2).

Аналіз числових даних щодо основних геометричних характеристик досліджуваних пар та Вотсон-Криківських пар основ ДНК, наведених у табл. 3, дозволяє дійти висновку про ізоморфність усіх чотирьох пар основ. Пара основ А·Х стабілізується двома канонічними та одним неканонічним Н-зв'язком СН...О як у Вотсон-Криківській, так і у Хугстинівській конфігураціях. У той же час пара основ G·isoG має три канонічні Н-зв'язки у Вотсон-Криківській і Льовднівській та два канонічних і один неканонічний Н-зв'язок СН...N у Хугстинівській конфігурації (рис. 2, 3).

З іншого боку, числові дані, наведені в табл. 1 та рис. 2 і 3, свідчать про ізоелектронність усіх чотирьох пар як структур, що мають подібні патерни міжмолекулярного Н-зв'язування. Нарешті, значення частот міжмолекулярних коливань пар (табл. 4), а саме — їхні близькі величини для кожної із шести мод — вказують на схожість їхніх динамічних властивостей. Більше того, квантово-хімічний аналіз засвідчує, що Вотсон-Криківська пара основ А·Т, як і її еволюційно віддалений аналог А·Х, можуть набувати всіх чотирьох біологічно важливих конфігурацій, а саме — Вотсон-Криківської, оберненої Вотсон-Криківської, Хугстинівської і оберненої Хугстинівської (рис. 3). Таку ж саму властивість демонструють льовднівські пари G·C та пари — еволюційного попередника останньої, які утворю-

ються з основних таутомерних форм подвійним перенесенням протонів уздовж середнього і верхнього міжмолекулярних Н-зв'язків (рис. 3).

Таким чином, отримані в цій праці результати підтверджують гіпотезу Вахтерсхаузера про еволюційне походження Вотсон-Криківських пар основ ДНК [1].

**Висновки.** Уперше отримано квантово-хімічні докази, що підтверджують гіпотезу Вахтерсхаузера про еволюційне походження комплементарних пар основ ДНК. Показано, що воднево-зв'язані пари — еволюційні попередники Вотсон-Криківських пар основ ДНК — є, з одного боку, ізоморфними й ізоелектронними структурами, а з іншого — вони ізоморфні й ізоелектронні Вотсон-Криківським парам. Більше того, усі чотири пари мають близькі динамічні властивості, причому еволюційні аналоги Вотсон-Криківських пар можуть набувати всіх чотирьох конфігурацій, характерних для Вотсон-Криківських пар основ ДНК.

Насамкінець висловлюємо щирі вдячності проф. Говоруну Д.М. за увагу до роботи, а також Інформаційно-обчислювальному центру Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України, НТК

Таблиця 4

Частоти міжмолекулярних коливальних мод (у  $\text{cm}^{-1}$ ) Вотсон-Криківських пар основ ДНК та їхніх еволюційних попередників. Розрахунок на рівні теорії B3LYP/6-311++G(d,p) у вільному стані

| A·T<br>[13, 14] | A·X   | G·C<br>[13, 14] | G·isoG |
|-----------------|-------|-----------------|--------|
| 20,9            | 17,5  | 18,7            | 14,3   |
| 30,6            | 31,5  | 31,8            | 26,6   |
| 56,9            | 53,4  | 60,3            | 49,7   |
| 63,8            | 55,4  | 93,5            | 93,8   |
| 101,9           | 97,7  | 125,2           | 101,6  |
| 105,4           | 102,8 | 129,4           | 105,1  |

«Інститут монокристалів» та Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України у складі Українського національного Ґриду за люб'язно надані обчислювальні ресурси і програмне забезпечення.

Роботу виконано за підтримки гранта Президента України для обдарованої молоді на 2012 рік (договір № 30/2012) та гранта Президента України для підтримки наукових досліджень молодих учених на 2012 рік (договір № 44/400-2012, проект № GP/F44/086).

Надійшла в редакцію 28.01.2013 р.

#### Quantum-chemical justification of the Wächtershäuser's evolutionary emergence hypothesis of the complementary DNA base pairs

O.O. Brovarets'

Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine  
150, Zabolotnoho Str., Kyiv, 03680, Ukraine

Research and Educational Center «State Key Laboratory of Molecular and Cell Biology»  
150, Zabolotnoho Str., Kyiv, 03680, Ukraine

Institute of High Technologies, Taras Shevchenko National University of Kyiv  
2g, Hlushkova Ave, Kyiv, 03022, Ukraine

**Summary.** The quantum-chemical evidence to support the evolutionary origin hypothesis of the complementary DNA base pairs (Wächtershäuser, 1988) was obtained for the first time. It was shown that hydrogen-bonded base pairs — the evolutionary precursors of the Watson-Crick DNA base pairs — are, on the one hand, isomorphic and isoelectronic structures, and, on the other hand, they are isomorphic and isoelectronic with the Watson-Crick base pairs. Moreover, all four base pairs have similar dynamical properties, and the evolutionary analogues of the Watson-Crick base pairs can acquire all four configurations characteristic for the Watson-Crick DNA base pairs.

**Keywords:** molecular evolution; hypothesis of the DNA base pairs emergence; isomorphy; isoelectronicity; quantum-chemical calculations.

#### Перелік літератури

1. Wächtershäuser G. An all-purine precursor of nucleic acids // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1988. — 85, No. 4. — P. 1134-1135.

2. Parr R.G., Yang W. Density-functional theory of atoms and molecules. — Oxford: Oxford University Press, 1989. — 352 p.

3. *Boys S.F., Bernardi F.* The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors // *Mol. Phys.* — 1970. — 19, No. 4. — P. 553-566.
4. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., ... Pople J.A.* Gaussian 09 (Revision B.01). — Wallingford CT: Gaussian Inc., 2010.
5. *Bader R.W.F.* Atoms in molecules. A quantum theory. — Oxford: Clarendon Press, 1990. — 436 p.
6. *Keith T.A.* AIMAll (Version 11.12.19). — 2011. Retrieved from <http://aim.tkgristmill.com>.
7. *Iogansen A.V.* Direct proportionality on the hydrogen bonding energy and the intensification of the stretching  $\nu(\text{XH})$  vibration in infrared spectra // *Spectrochim. Acta. Part A.* — 1999. — 55, No. 7-8. — P. 1585-1612.
8. *Espinosa E., Molins E., Lecomte C.* Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities // *Chem. Phys. Lett.* — 1998. — 285, No. 3-4. — P. 170-173.
9. *Saenger W.* Principles of nucleic acid structure. — New York: Springer, 1984. — 556 p.
10. *Bondi A.J.* Van der Waals volumes and radii // *J. Phys. Chem.* — 1964. — 68, No. 3. — P. 441-451.
11. *Brovarets' O.O., Yurenko Y.P., Hovorun D.M.* Intermolecular CH...O/N H-bonds in the biologically important pairs of natural nucleobases: a thorough quantum-chemical study // *J. Biomol. Struct. Dynam.* — 2013. DOI: 10.1080/07391102.2013.799439.
12. *Kaplan I.* Intermolecular interactions: Physical picture, computational methods and model potentials (Wiley Series in Theoretical Chemistry). — 2006. — Chichester: John Wiley & Sons Ltd. — 367 p.
13. *Brovarets' O.O.* Under what conditions does G-C Watson-Crick DNA base pair acquire all four configurations characteristic for A-T Watson-Crick DNA base pair? Quantum-chemical study // *Ukr. Biochem. J.* — 2013. — 85, No. 4. — P. 98-103.
14. *Brovarets' O.O.* Structurally-energetic properties of the four configurations of the A-T and G-C DNA base pairs: comparative quantum-chemical analysis // *Ukr. Biochem. J.* — 2013. — 85, No. 4. — P. 104-110.