

Замкнута множина Н-зв'язаних гетероасоціатів $m^1\text{Cyt}\cdot m^1\text{Thy}$: квантово-механічне дослідження

А.М. Глушенко^{1*}, Д.М. Говорун^{1,2}

¹ Інститут високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка
просп. Академіка Глушкова, 2, корп. 5, Київ, 03022, Україна

² Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна

Резюме. На рівні квантово-механічної теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) у вакуумному наближенні вперше показано, що повне сімейство гетероасоціатів $m^1\text{Cyt}\cdot m^1\text{Thy}$, які стабілізуються специфічними міжмолекулярними контактами, нараховує 51 структуру в діапазоні відносних енергій Гіббса $0\div 45,86$ ккал/моль за нормальних умов. Глобальному мінімуму енергії відповідає Т-подібний асоціат із двома міжмолекулярними Н-зв'язками N4H...O4, C1H...O2 і двома ван-дер-Ваальсовими контактами C4...N3, N1...O2. Показано, що коротка Вотсон-Криківська пара $m^1\text{Cyt}\cdot m^1\text{Thy}$, яка відповідає за виникнення трансверсії, має відносну енергію Гіббса $0,82$ ккал/моль. Детально проаналізовано основні фізико-хімічні властивості міжмолекулярних, особливо слабких, Н-зв'язків СН...О/Н.

Ключові слова: нуклеотидна основа, пари нуклеотидних основ, неканонічні пари нуклеотидних основ, гетероасоціат, цитозин, 1-метилцитозин, тимін, 1-метилтимін.

Вступ. Нуклеотидні основи (НО) відіграють важливу роль у кодуванні генетичної інформації, просторової структури РНК, а також у конструюванні синтетичних ДНК. Добре відомо [1], що генетична інформація кодується комплементарними парами $\text{Gua}\cdot\text{Cyt}$ і $\text{Ade}\cdot\text{Thy}$. Однак, спотворення цієї інформації — мутації, що виникають за рахунок утворення неправильних пар, зокрема за участі рідкісних таутомерних форм НО [2], призводять до помилок при біосинтезі ДНК [3]. Просторова структура РНК багато в чому визначається міжмолекулярними Н-зв'язками між НО. При цьому особливу увагу в літературі приділяють неканонічним парам НО [4–7]. У той же час синтетичні ДНК теж можуть містити неканонічні пари НО, в залежності від технологічного задуму [8]. Кожен із вказаних вище аспектів потребує вичерпних знань щодо геометричних,

фізико-хімічних характеристик як окремих НО, так і повного сімейства їхніх Н-асоціатів. З'ясуванню цього вельми цікавого з біологічної точки зору питання присвячено цю працю.

Об'єкт і методи дослідження. Мета роботи — отримати геометричні та фізико-хімічні характеристики всіх можливих гетероасоціатів 1-метилцитозину ($m^1\text{Cyt}$) та 1-метилтиміну ($m^1\text{Thy}$) за участі всіх їхніх можливих таутомерних форм. Вихідні структурні гіпотези генерували автоматично за допомогою оригінального алгоритму [9]. Квантово-механічні розрахунки геометричної та електронної будови досліджуваних об'єктів проводили на рівні теорії DFT B3LYP/6-311++G(d,p) у вакуумі. Усі оптимізовані структури перевіряли на стійкість за відсутності уявних частот у їхніх коливальних спектрах, розрахованих у гармонічному наближенні. Електронну енергію взаємодії НО в комплексах і відносну енергію Гіббса останніх визначали на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p). Квантово-механічні розрахунки проведено з

* Corresponding author.

Tel.: +38098-3265927

E-mail address: s4rduk4r@gmail.com

© А.М. Глушенко, Д.М. Говорун, 2014

використанням програмного пакета Gaussian 03 для Win32 [10].

Міжмолекулярні Н-зв'язки ідентифікували методом аналізу електронної густини QTAİM [11] з використанням хвильових функцій, отриманих на рівні теорії V3LYP/6-311++G(d,p). Додатково для ідентифікації СН...О/Н Н-зв'язків було використано NBO-аналіз [12] та методи Грюненберга [13, 14]. В останньому випадку використано програму Compliance 3.0.2 [15]. Енергії класичних Н-зв'язків розраховували методом Іогансена [16, 17], а неканічних СН...О/Н Н-зв'язків і ван-дер-Ваальсових контактів — Еспінози-Молінса-Лекомте [18].

Результати та їхнє обговорення. *Загальні фізико-хімічні характеристики гетероасоціатів m¹Cyt·m¹Thy.* Результати дослідження представлено в таблиці 1. Повне сімейство Н-зв'язаних гомоасоціатів m¹Cyt·m¹Thy складається з 51 структури. У цю множину входять як асоціати, що містять як основні, так і рідкісні таумерні форми НО. Енергетично найвигідніший конформер **1** має Т-подібну структуру і підтримується двома Н-зв'язками та двома ван-дер-Ваальсовими контактами. Його заселеність за нормальних умов становить 30,5 %. Сумарна заселеність конформерів **1** (30,50 %) + **2** (26,66 %) + **3** (22,90 %) + **4** (7,64 %) + **5** (3,80 %) + **6** (3,09 %) + **7** (1,93 %) + **8** (1,14 %) + **9** (0,72 %) + **10** (0,67 %) складає 99,04 %. На нашу думку, цікавим є той факт, що конформер **4**, який відповідає за виникнення спонтанних трансверсій [19-20], має заселеність 7,64 %. Встановлено, що гетероасоціати m¹Cyt·m¹Thy асоційовані такими типами міжмолекулярного Н-зв'язку: NH...N/O, OH...N/O, CH...N/O і ван-дер-Ваальсовими контактами N...N/O, O...O/C, C...N/O/H. Енергії класичних Н-зв'язків лежать у діапазоні 0,64÷12,62 ккал/моль, а неканічних знаходяться у межах 0,66÷2,69 ккал/моль (табл. 1). Із зафіксованих гетероасоціатів m¹Cyt·m¹Thy 20 мають планарну будову (**5**, **7**, **9**, **10**, **16**, **17**, **31**, **32**, **34-37**, **39**, **41-47**), **6** — Т-подібну структуру (**1**, **20**, **24-26**, **49**), **7** має Г-подібну структуру (**2**, **3**, **12**, **21-23**, **48**), **10** — гвинтоподібну будову (**4**, **6**, **11**, **29**, **30**, **33**, **38**, **40**, **50**, **51**), решта **8** — це суттєво непланарні структури (**8**, **13-15**, **18**, **19**, **27**, **28**).

Ідентифікація слабких СН...О/Н Н-зв'язків. У літературі слабким зв'язкам СН...О та СН...N

приділяється особлива увага [22, 23], зокрема, дискутується проблема їхніх фізико-хімічних властивостей і класифікації. Встановлено [24], що за таких умов такі типи специфічних контактів є справжніми Н-зв'язками. Нашу увагу Н-зв'язки СН...О/Н привернули тому, що у повному конформаційному сімействі гетероасоціатів m¹Cyt·m¹Thy 25 з 51 конформера стабілізовані за участю саме цих взаємодій. В 11 конформерах спостерігаються СН...О/Н Н-зв'язки метильної групи у положенні 1, як донора протону. Як видно з табл. 1, усі виявлені нами специфічні контакти СН...О/Н методом QTAİM однозначно ідентифікує як справжні Н-зв'язки. Однак, для остаточної їхньої ідентифікації як справжніх Н-зв'язків ми додатково використали метод NBO-аналізу [12] і метод констант Грюненберга [13, 14].

В таблиці 2 наведено результати квантово-механічних розрахунків стабілізаційних енергій E⁽²⁾ для цих Н-зв'язків та значення сталих Грюненберга. Як видно з наведених даних, усі без винятку значення E⁽²⁾>0. Це свідчить про наявність перенесення заряду з неподіленої електронної пари атома-акцептора на антизв'язок С-Н. Також додатними виявилися всі сталі Грюненберга, що свідчить про стабілізаційний (притягання, а не відштовхування) характер специфічних контактів СН...О/Н.

Додамо до зазначеного вище, що для СН...О/Н контактів нами виявлено лінійну залежність енергії Н-зв'язку ЕНВ від значення електронної густини в критичній точці ρ (рис. 1) такого вигляду: E_{НВ}^{CH...O} = 181.677·ρ + 0.048 і E_{НВ}^{CH...N} = 155.930·ρ + 0.016 з достатньо малими середньоквадратичними відхиленнями 0,0590 ккал/моль і 0,0928 ккал/моль, відповідно. Екстраполяція на основі цих формул до мінімального значення ρ = 0,002 а.о. [24] дає розумні значення мінімальної енергії Н-зв'язку E_{НВ}^{CH...O} (min) = 0,41 ккал/моль і E_{НВ}^{CH...N} (min) = 0,41 ккал/моль.

Висновки. Уперше отримано повне сімейство гетероасоціатів m¹Cyt·m¹Thy, яке складається із 51 структури в діапазоні відносних енергій Гіббса 0÷45,86 ккал/моль за нормальних умов. Гетероасоціати стабілізуються за участю класичних (NH...N/O; OH...N/O), слабких (CH...N/O) Н-зв'язків та ван-дер-Ваальсових контактів (N...N/O; O...O/C; C...N/O/H).

Основні фізико-хімічні властивості усіх можливих гетеросоціатів $m^1\text{Cyt}m^1\text{Thy}$.

Нумерація атомів стандартна [21]

Комп-лекс	ΔG^0 , ккал/моль	μ, D	Н-зв'язок/вдВ контакт АН...В/А...В	ρ , а.о.	$\Delta\rho$, а.о.	100 ϵ	d_{AB} , Å	d_{HB} , Å	Δd_{AH} , Å	$\angle ANB$, град	E_{HB} , ккал/моль
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	0,00	5,22	N3...C4	0,007	0,024	37,56	3,197	–	–	–	1,19
			N4 H...O4	0,021	0,078	7,63	2,997	1,991	0,010	169,3	3,87
			O2...N1	0,005	0,018	68,20	3,329	–	–	–	1,05
			C1H...O2	0,007	0,024	14,01	3,410	2,597	0,000	130,6	1,33
2	0,08	5,58	C1H...N3	0,011	0,033	11,05	3,340	2,488	-0,002	134,1	1,81
			N4H...O2	0,021	0,080	7,42	2,983	1,987	0,010	166,3	3,79
			O2...C6	0,002	0,008	100,99	3,716	–	–	–	0,34
3	0,17	5,65	N3...N1	0,006	0,020	110,83	3,314	–	–	–	1,16
			C1H...O2	0,008	0,023	8,70	3,554	2,584	-0,002	147,8	1,40
			N4H...O2	0,021	0,080	7,02	2,985	1,986	0,010	166,1	3,78
			C1H...N3	0,007	0,025	41,92	3,276	2,762	-0,002	108,5	1,30
4	0,82	2,91	N3H...N3	0,029	0,080	6,49	2,991	1,965	0,024	170,1	6,52
			N4H...O4	0,031	0,107	3,56	2,877	1,855	0,016	174,4	5,28
			O2...O2	0,002	0,008	23,05	3,714	–	–	–	0,33
5	1,23	2,06	N3H...N4	0,039	0,095	6,38	2,875	1,835	0,032	173,1	7,67
			N3H...O2	0,028	0,101	4,15	2,902	1,879	0,017	172,7	5,25
6	1,36	4,96	N3H...N3	0,029	0,079	6,38	2,995	1,969	0,023	169,9	6,40
			N4H...O2	0,028	0,101	3,98	2,901	1,883	0,014	173,2	4,85
			O2...O4	0,002	0,007	39,02	3,773	–	–	–	0,29
7	1,64	1,26	N3H...N4	0,040	0,096	6,38	2,865	1,823	0,033	173,6	7,86
			N3H...O4	0,030	0,103	3,52	2,889	1,863	0,019	173,2	5,61
8	1,95	5,06	C1H...N3	0,014	0,043	4,58	3,411	2,332	-0,001	169,5	2,28
			N4H...O2	0,022	0,089	6,47	2,962	1,948	0,010	174,2	3,70
9	2,22	13,05	C6H...O2	0,013	0,043	2,09	3,335	2,284	0,001	162,6	2,43
			C5-1H1...N3	0,004	0,012	0,17	4,047	2,978	0,000	166,2	0,66
			C1H...O2	0,008	0,030	15,47	3,488	2,449	-0,004	159,4	1,59
10	2,27	13,57	C1H...O2	0,005	0,017	173,42	3,798	2,814	-0,004	150,3	0,93
			C1H...N3	0,006	0,017	5,93	3,791	2,745	-0,004	161,1	0,95
			C6H...O2	0,014	0,051	1,39	3,294	2,211	0,001	175,5	2,65
11	2,60	13,15	C6H...O2	0,014	0,050	2,73	3,299	2,214	0,001	176,7	2,69
			C1H...N3	0,007	0,018	1,58	3,776	2,705	-0,004	167,8	1,03
12	3,04	2,60	C5H...N3	0,012	0,034	4,97	3,510	2,433	0,001	167,8	1,83
			N4H...O4	0,023	0,090	6,68	2,953	1,945	0,010	170,5	3,75
13	3,42	10,39	N4H...O4	0,020	0,082	2,66	3,003	1,995	0,007	172,9	2,93
14	3,53	4,46	N3H...O2	0,028	0,107	5,50	2,873	1,852	0,016	171,0	5,09
			C1H...O4	0,012	0,041	2,46	3,366	2,298	-0,001	165,9	2,28
15	3,85	11,51	N4H...O2	0,020	0,081	4,28	3,011	1,999	0,006	179,5	2,68
16	3,95	1,47	N3H...O2	0,026	0,096	3,63	2,920	1,910	0,014	167,4	4,71
			N3H...O2	0,028	0,103	3,46	2,889	1,875	0,015	168,4	4,97

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
17	4,17	1,37	N3H...O4	0,027	0,097	3,02	2,913	1,900	0,016	168,0	5,02
			N3H...O2	0,029	0,106	3,58	2,876	1,858	0,016	169,5	5,16
18	4,26	7,62	N4H...O2	0,019	0,080	3,43	3,010	2,012	0,006	168,3	2,64
19	4,34	7,76	N4H...O2	0,019	0,079	5,28	3,007	2,013	0,006	166,9	2,67
			C1H...N4	0,004	0,014	130,86	3,879	2,981	-0,003	140,1	0,70
20	4,41	11,05	N3H...C5	0,007	0,021	36,10	3,586	2,650	0,003	153,1	1,66
			C5H...O4	0,004	0,016	61,09	3,602	2,975	0,000	117,4	0,80
			N4H...O4	0,020	0,075	1,08	3,010	2,034	0,008	160,7	3,18
21	4,55	10,58	N3H...N4	0,013	0,039	15,95	3,227	2,360	0,006	142,3	2,82
			N4H...O4	0,022	0,076	3,39	2,974	2,038	0,011	151,9	3,97
22	4,68	10,82	N3H...C5	0,007	0,021	39,85	3,593	2,656	0,003	153,3	1,54
			C5H...O2	0,004	0,015	63,55	3,616	2,991	0,000	117,3	0,77
			N4H...O2	0,019	0,073	1,64	3,025	2,048	0,007	161,1	3,62
23	4,70	11,13	N3H...N4	0,012	0,036	15,80	3,253	2,389	0,006	142,0	2,71
			N4H...O2	0,021	0,074	3,36	2,985	2,052	0,011	151,7	3,72
24	5,15	11,04	C6H...O4	0,011	0,041	5,36	3,355	2,298	0,000	164,7	2,06
			C1H...O4	0,006	0,022	9,39	3,622	2,601	-0,001	156,0	1,21
25	5,15	10,56	C6H...O4	0,011	0,041	5,56	3,353	2,295	0,000	164,7	2,08
			C1H...O4	0,006	0,022	9,86	3,625	2,605	-0,001	155,7	1,20
26	5,58	8,68	C6H...O4	0,011	0,039	4,37	3,365	2,314	0,000	163,1	2,01
			C1H...O4	0,006	0,021	10,59	3,631	2,613	-0,001	155,4	1,17
27	6,37	3,72	C1H...O2	0,011	0,036	6,75	3,436	2,345	0,001	174,7	1,98
			C1H...O4	0,010	0,034	5,45	3,433	2,375	-0,001	163,1	1,84
28	6,42	3,67	C5H...O2	0,011	0,035	6,73	3,439	2,349	0,001	174,0	1,96
			C1H...O4	0,010	0,034	5,35	3,431	2,372	-0,001	163,3	1,85
29	9,91	2,98	N3H...N3	0,030	0,082	6,36	2,968	1,953	1,036	165,7	5,73
			O2...O2	0,002	0,008	27,33	3,722	–	–	–	0,32
			O4H...N4	0,066	0,096	4,76	2,638	1,611	1,030	174,3	11,13
30	10,43	2,06	N3...N3	0,012	0,038	9,84	2,976	–	–	–	2,17
			N4H...O2	0,020	0,068	6,60	3,065	2,049	1,024	170,9	4,88
			O4H...O2	0,038	0,115	4,17	2,740	1,761	0,999	165,7	7,52
31	12,41	6,73	N3H...N3	0,035	0,093	6,40	2,908	1,886	1,034	169,3	6,38
			N4H...O4	0,013	0,042	1,04	3,280	2,260	1,024	173,5	0,64
			O2H...O2	0,056	0,148	2,77	2,606	1,600	1,010	173,7	9,03
32	14,02	5,35	N3H...N3	0,037	0,088	6,22	2,912	1,874	1,045	171,8	7,69
			N4H...O2	0,012	0,037	1,50	3,342	2,321	1,021	178,8	2,15
			O2H...O4	0,052	0,144	2,51	2,625	1,630	1,002	171,5	8,40
33	14,37	2,15	N3...N3	0,013	0,040	9,97	2,944	–	–	–	2,32
			N4H...O4	0,023	0,078	6,10	3,004	1,984	1,028	171,3	5,56
			O2H...O2	0,045	0,126	4,05	2,676	1,687	1,006	166,7	8,68
34	14,43	7,28	H3H...N3	0,036	0,087	6,19	2,923	1,887	1,043	171,6	7,48
			N4H...O4	0,012	0,037	1,18	3,337	2,316	1,021	178,5	2,18
			O2H...O2	0,048	0,141	3,07	2,647	1,657	0,997	171,7	7,76

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
35	15,35	6,02	N3H...N3	0,026	0,074	6,56	3,021	2,010	1,037	164,5	6,46
			O2H...N4	0,080	0,084	4,72	2,579	1,535	1,049	172,5	12,62
			O2...O4	0,003	0,011	6,67	3,536	–	–	–	0,53
36	15,37	5,40	N3H...N3	0,036	0,088	6,23	2,918	1,880	1,044	171,8	7,63
			N4H...O2	0,012	0,038	1,63	3,329	2,308	1,021	178,9	2,21
			O2H...O4	0,052	0,144	2,50	2,627	1,633	1,001	171,4	8,32
37	15,66	3,18	N3H...N3	0,017	0,052	6,10	3,186	2,206	1,028	158,9	4,79
			O2...N4	0,002	0,008	7,69	3,778	–	–	–	0,32
			O4H...O2	0,047	0,147	2,41	2,643	1,656	0,995	170,8	7,23
38	17,97	2,78	N3H...N3	0,030	0,082	6,11	2,962	1,955	1,037	162,7	6,51
			O2...N4	0,002	0,008	13,43	3,766	–	–	–	0,36
			O2H...O4	0,056	0,148	1,99	2,608	1,604	1,007	174,5	8,89
39	18,72	17,11	C5H...N3	0,008	0,022	5,38	3,688	2,629	1,081	166,1	1,15
			N4H...O2	0,022	0,084	5,26	2,990	1,979	1,015	174,6	3,54
40	18,83	4,98	N3H...N3	0,028	0,079	6,02	2,984	1,982	1,035	161,9	6,19
			O4...N4	0,002	0,007	23,58	3,827	–	–	–	0,31
			O2H...O2	0,051	0,146	2,47	2,630	1,631	1,002	175,1	8,24
41	19,40	15,78	C5H...O2	0,009	0,029	3,71	3,502	2,440	1,082	166,7	1,65
			N4H...N3	0,019	0,062	8,55	3,147	2,137	1,014	174,4	3,46
42	19,98	16,33	N4H...N3	0,009	0,029	3,71	3,502	2,440	1,082	166,7	1,65
			C5H...O4	0,019	0,062	8,55	3,147	2,137	1,014	174,4	3,46
43	20,25	5,99	N3H...N3	0,018	0,055	5,98	3,157	2,174	1,029	159,1	5,10
			O2H...O2	0,053	0,154	2,42	2,606	1,612	1,001	171,5	8,13
			O4...N4	0,002	0,008	7,95	3,770	–	–	–	0,33
44	28,00	18,62	C5H...N3	0,008	0,021	5,27	3,692	2,634	1,081	165,8	6,86
			N4H...O4	0,023	0,088	4,41	2,973	1,960	1,016	174,2	3,87
45	28,69	16,20	N4H...N3	0,008	0,021	5,27	3,692	2,634	1,081	165,8	6,86
			C5H...O4	0,023	0,088	4,41	2,973	1,960	1,016	174,2	3,87
46	29,29	17,61	N4H...N3	0,017	0,058	7,44	3,173	2,162	1,013	175,9	3,05
			C5H...O2	0,004	0,014	2,61	3,871	2,806	1,080	168,8	0,74
47	30,40	17,80	C6H...O4	0,013	0,041	1,62	3,357	2,299	1,085	164,7	2,37
			C1H...O4	0,006	0,022	30,25	3,624	2,601	1,089	156,2	1,20
48	33,45	2,88	O2H...O2	0,046	0,142	5,62	2,650	1,655	0,996	178,5	7,60
			C1H...N3	0,009	0,024	7,74	3,514	2,623	1,090	138,5	1,36
49	34,71	3,98	O2H...N3	0,043	0,098	4,40	2,771	1,776	0,998	174,2	7,90
50	41,04	9,41	N4H...N3	0,015	0,045	4,36	3,294	2,279	1,025	170,5	1,36
			O4H...N3	0,041	0,096	5,53	2,791	1,806	0,998	168,1	7,72
51	45,86	12,39	N4H...N3	0,016	0,049	4,26	3,260	2,244	1,025	170,7	1,76
			O4H...N3	0,046	0,098	5,42	2,748	1,755	1,004	169,2	8,65

ΔG^0 — відносна енергія Гіббса ($T=298,15$ К; $P=1$ атм); μ — дипольний момент; АН...В/А...В — атоми, які беруть участь в Н-зв'язку та/або ван-дер-Ваальсовому контакті (рис. 1); ρ — електронна густина, $\Delta\rho$ — лапласіан електронної густини, ϵ — еліптичність у критичних точках (3,-1); E_{HB} — енергія Н-зв'язку; відстані d_{AB} , d_{HB} та кути $\angle\text{АНВ}$ між центрами Н-зв'язку; подовження $\Delta d_{\text{АН}}$ групи АН при утворенні Н-зв'язку АН...В.

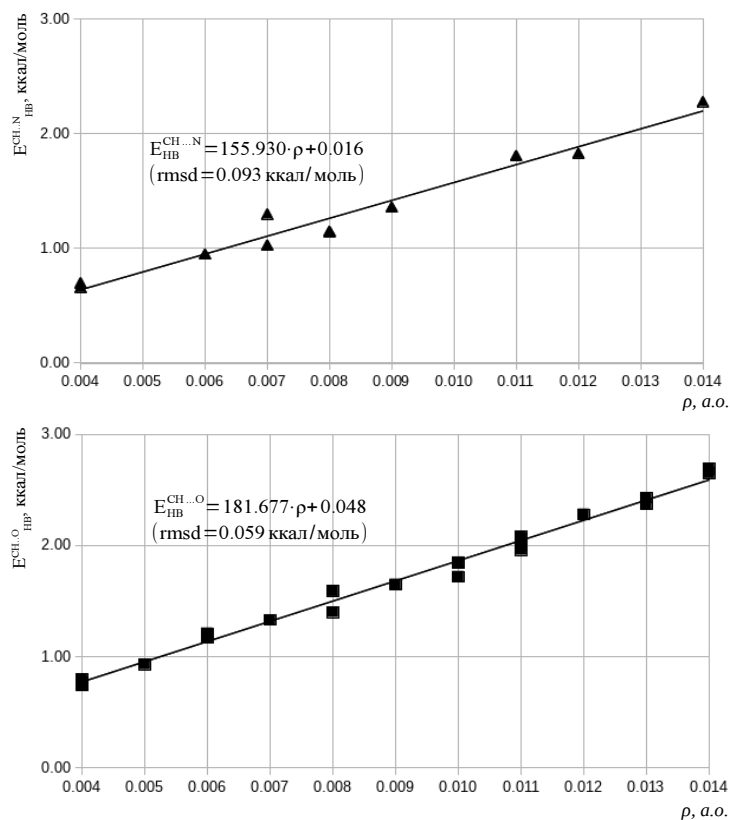


Рис. 1. Залежність енергії $E_{\text{HB}}^{\text{CH}\dots\text{O}/\text{N}}$ Н-зв'язку CH...O/N від електронної густини в критичній точці ρ .

Встановлено, що з-поміж усіх можливих гетероасоціатів 20 мають планарну будову, 6 — Т-подібну структуру, 7 — Г-подібну будову, 10 — гвинтоподібну структуру (у тому числі 4, 6), решта 8 суттєво непланарні структури (в тому числі 8). При цьому перші 10 конформерів мають сумарну заселеність >99 %. Доведено, що метильна група, яка заміщує сахарофосфатний остов, є донором Н-зв'язків і впливає на розподіл Гіббса гетероасоціатів.

Встановлено лінійну залежність між енергією Н-зв'язку CH...O/N та значенням елект-

ронної густини в критичній точці ρ . Показано, що енергетично найвигідніший гетероасоціат $m^1\text{Cyt}\cdot m^1\text{Thy}$ має Т-подібну будову, а його заселеність становить 30,50 % за нормальних умов. У той же час встановлено, що гетероасоціат $m^1\text{Cyt}\cdot m^1\text{Thy}$, який спричиняє спонтанні трансверсії, має відносну енергію Гіббса 0,82 ккал/моль та є найвигіднішою структурою з-поміж коротких Вотсон-Криківських пар.

Насамкінець автори висловлюють щирю вдячність к.ф.-м.н. Броварець О.О. за увагу до роботи.

Confined set of H-bonded heteroassociates of $m^1\text{Cyt}\cdot m^1\text{Thy}$: quantum-mechanical study

A.M. Glushenkov¹, D.M. Hovorun^{1,2}

¹ Institute of High Technologies, Taras Shevchenko National University of Kyiv
2, Hlushkova Ave, Kyiv, 03022, Ukraine

² Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150, Zabolotnoho Str., Kyiv, 03680, Ukraine

Summary. For the first time on the quantum-mechanical theory level MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) in vacuo was shown that complete family of $m^1\text{Cyt}\cdot m^1\text{Thy}$ base pairs, which are stabilized by specific intermolecular contacts, counts 51 structure in diapason of relative Gibbs energies 0+45.86 kcal/mol under normal conditions. Global energy minimum corresponds to T-structure associate which is stabilized by two intermolecular H-bonds N4H...O4, C1H...O2 and two van-der-Waals contacts C4...N3, N1...O2. It's shown that short Watson-Crick base pair of $m^1\text{Cyt}\cdot m^1\text{Thy}$ which is responsive for creation of transversion has relative Gibbs energy of 0.82 kcal/mol. Performed exhaustive analysis of basic physico-chemical properties of intermolecular, especially weak CH...O/N, H-bonds.

Keywords: nucleic base, nucleic base pairs, non-canonical base pairs, heteroassociate, cytosine, 1-methylcytosine, thymine, 1-methylthymine.

Значення стабілізаційної енергії $E^{(2)}$ та лінійної константи Грюненберга C_{str} для міжмолекулярних Н-зв'язків $\text{CH}\dots\text{O}/\text{N}$ в гетеросоціатах $m^1\text{Cyt}^m\text{Thy}$ (розрахунок на рівні теорії $\text{B3LYP}/6\text{-}311++\text{G}(\text{d},\text{p})$)

Комплекс (див. табл. 1 і рис. 1)	Н-зв'язок АН...В	$E^{(2)}$, ккал/моль	C_{str} , Å/мдин
1	C1H...O2	0,36	39,549
2	C1H...N3	1,00	22,928
3	C1H...O2	0,76	37,566
	C1H...N3	0,03	33,407
8	C1H...N3	3,53	11,200
9	C6H...O2	3,27	16,085
	C5H...N3	0,55	66,521
	C1H...O2	1,00	27,809
10	C1H...O2	0,29	126,112
	C1H...N3	0,74	43,476
	C6H...O2	3,98	11,659
11	C6H...O2	4,10	11,127
	C1H...N3	0,94	50,619
12	C5H...N3	2,44	15,308
14	C1H...O4	2,48	17,742
19	C1H...N4	0,29	181,053
20	N3H...C5	0,00	63,377
	C5H...O4	0,06	43,855
22	N3H...C5	0,00	66,306
	C5H...O2	0,05	45,355
24	C6H...O4	1,90	17,665
	C1H...O4	0,46	51,914
25	C6H...O4	1,89	17,518
	C1H...O4	0,47	53,315
26	C6H...O4	1,82	18,775
	C1H...O4	0,46	54,856
27	C1H...O2	0,99	19,485
	C1H...O4	1,16	21,135
28	C5H...O2	0,95	19,751
	C1H...O4	1,20	20,856
39	C5H...N3	1,61	28,833
41	C5H...O2	1,90	22,920
42	C5H...O4	0,41	104,754
44	C5H...N3	1,60	29,191
45	C5H...O4	2,01	21,421
46	C5H...O2	0,40	103,124
47	C6H...O4	2,92	23,128
	C1H...O4	0,59	81,828
48	C1H...N3	0,74	59,339

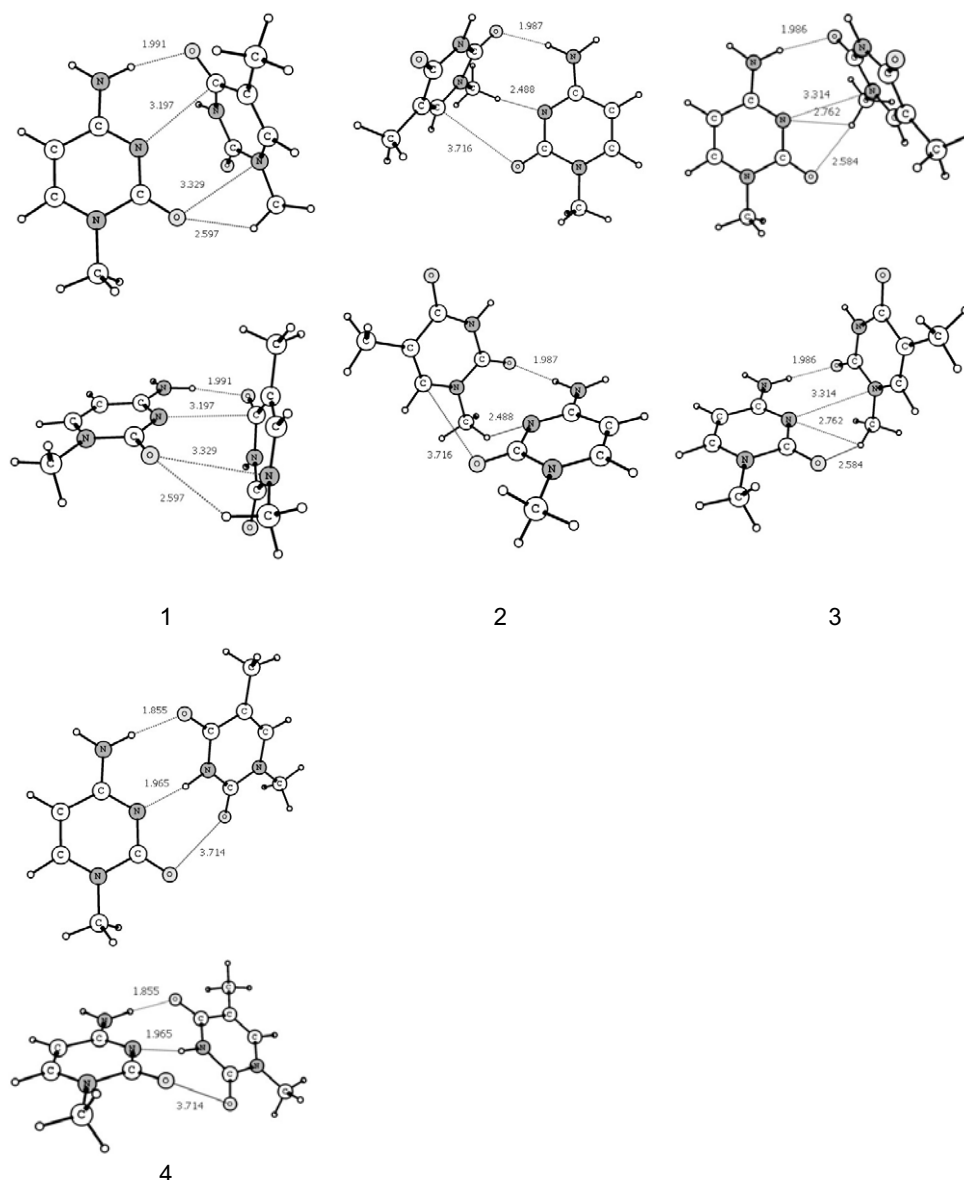


Рис. 2. Деякі найстабільніші гетероасоціати т'Сyt-т'Thy (див. також табл. 1 та 2). Міжмолекулярні Н-з'язки та ван-дер-Ваальсові контакти зображено пунктиром, їхні довжини вказано в Å.

Перелік літератури

1. Watson J.D., Crick F.H.C. A structure for deoxyribose nucleic acid / Watson J.D., Crick F.H.C. // Nature. — 1953. — Vol. 171. — P. 737-738.
2. Watson J.D., Crick F.H.C. Genetical implications of the structure of DNA / Watson J.D., Crick F.H.C. // Nature. — 1953. — Vol. 171. — P. 964-967.
3. Modrich P. DNA mismatch correction / Modrich P. // Ann. Rev. Biochem. — 1987. — Vol. 56. — P. 435-466.
4. Principles of RNA base pairing: structures and energies of the trans Watson-Crick/Sugar edge base pairs / J.E. Sponer, N. Spackova, J. Leszczynski, J. Spomer // J. Phys. Chem. B. — 2005. — Vol. 109. — P. 11399-11410.
5. Non-Watson-Crick base pairing in RNA. Quantum chemical analysis of the cis Watson-Crick/Sugar edge base pair family / J.E. Sponer, N. Spackova, P. Kulhanek, J. Leszczynski, J. Spomer // J. Phys. Chem. A. — 2005. — Vol. 109. — P. 2292-2301.
6. Molecular mechanics investigation of an adenine-adenine non-canonical pair conformational change / K.P. Van Nostrand, S.D. Kennedy, D.H. Turner, D.H. Mathews // J. Chem. Theory Comput. — 2011. — Vol. 11. — P. 3779-3792.
7. Lemieux S., Major F. RNA canonical and non-canonical base pairing types: a recognition method and complete repertoire // Nucleic Acids Research. — 2002. — Vol. 30. — P. 4250-4263.
8. Jissy A.K., Datta A. Design and applications of non-canonical DNA base pairs / Jissy A.K., Datta A. // Phys. Chem. Letters. — 2014. — Vol. 5. — P. 154-166.
9. Глушенков А.Н., Говорун Д.Н. Геометрическое построение всех возможных ассоциированных Н-связей пар нуклеотидных основ / А.Н. Глушенков, Д.Н. Говорун // Доповіди НАН України. — 2014. — № 8. — С. 133-137.
10. Gaussian 03, Revision E.01, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, et al.

11. Бейдер Р. Атомы в молекулах. Квантовая теория / Р. Бейдер. — М: Мир, 2001. — 532 с.
12. Weinhold F., Landis C.R. Discovering chemistry with natural bond orbitals / Weinhold F., Landis C.R. — New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. — 2012. — P. 350.
13. Brandhorst K., Grunenberg J. Efficient computation of compliance matrices in redundant internal coordinates from Cartesian Hessians for nonstationary points / Brandhorst K., Grunenberg J. // J. Chem. Phys. — 2010. — Vol. 132. — P. 184101.
14. Brandhorst K., Grunenberg J. How strong is it? The interpretation of force and compliance constants as bond strength descriptors / Brandhorst K., Grunenberg J. // Chem. Soc. Rev. — 2008. — Vol. 37. — P. 1558-1567.
15. Compliance 2.0.3. — Режим доступу: <http://www.oc.tu-bs.de/Grunenberg/compliance.html>
16. Иогансен А.В. Инфракрасная спектроскопия и спектральное определение энергии водородной связи / А.В. Иогансен // Водородная связь / под ред. Соколова Н.Д. — М.: Химия, 1981. — С. 112-155.
17. Iogansen A.V. Direct proportionality of the hydrogen bonding energy and the intensification of the stretching (XH) vibration in infrared spectra / Iogansen A.V. // Spectrochimica Acta Part A. — 1999. — Vol. 55. — P. 1585-1612.
18. Espinosa E. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities / Espinosa E., Molins E., Lecomte C. // Chem. Phys. Letters. — 1998. — Vol. 285. — P. 170-173.
19. Frederico L.A., Kunkel T.A., Shaw B.R. Cytosine deamination in mismatched base pairs / Frederico L.A., Kunkel T.A., Shaw B.R. // Biochemistry. — 1993. — Vol. 32. — P. 6523-6530.
20. Brovarets' O.O., Hovorun D.M. Atomistic understanding of the CT mismatched DNA base pair tautomerisation via the DPT: QM and QTAIM computational approaches / Brovarets' O.O., Hovorun D.M. // Comp. Chem. — 2013. — Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1002/jcc.23412>
21. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. Пер. с англ. — М.: Мир, 1987. — 584 с.
22. Desiraju G.R. The CH...O Hydrogen bond: structural implications and supramolecular design / Desiraju G.R. // Acc. Chem. Res. — 1996. — Vol. 29. — P. 441-449.
23. Steiner T. The hydrogen bond in the solid state / Steiner T. // Angew. Chem. Int. Ed. — 2002. — Vol. 41. — P. 48-76.
24. 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-mechanical study / Brovarets' O.O., Yurenko Y.P., Hovorun D.M. // Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. — 2013. — Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2013.799439>