

УДК 577.3

Повне сімейство воднево зв'язаних пар основ ДНК $m^1\text{Thy}\cdot m^1\text{Thy}$. Квантово-хімічне дослідження

Д.П. Плоднік^{1*}, І.С. Войтешенко^{1,2}, Д.М. Говорун^{1,2}

¹ Інститут високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка
просп. Глушкова, 4г, Київ, 03022, Україна

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

Резюме. Уперше квантово-хімічними методами на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) отримано повне сімейство Н-зв'язаних самоасоціатів нуклеотидних основ $m^1\text{Thy}\cdot m^1\text{Thy}$, що налічує 10 різних структур. Описано міжмолекулярні водневі зв'язки, що їх стабілізують; при цьому основну увагу звернено на Н-зв'язки СН...N.

Ключові слова: тимін, самоасоціація, водневі зв'язки, квантова хімія.

Тимін (Thy) (5-метилурацил) — піримідинова азотиста основа, що присутня в усіх живих клітинах у складі ДНК [1]. Він бере участь у збереженні та передачі генетичної інформації, відіграє виключно важливу біологічну роль. У випадку дії ультрафіолетового випромінювання на молекулу ДНК може відбуватися самоасоціація основ унаслідок утворення водневих зв'язків між сусідніми тимінами, що призводить до появи петель у ланцюзі ДНК і може провокувати помилки реплікації [2, 3]. Тому дослідження фізико-хімічної природи димеризації тиміну є важливою проблемою сучасної біофізики.

Літературні джерела дають інформацію про дослідження неканонічної пари нуклеотидних основ Thy·Thy [4, 5], проте досі немає даних щодо кількості варіантів таких самоасоціацій. Наше дослідження спрямоване на заповнення цієї прогалини.

У цій роботі вперше за допомогою квантово-

хімічних методів досліджено повну множину воднево зв'язаних пар основ $m^1\text{Thy}\cdot m^1\text{Thy}$, проведено аналіз структурних та енергетичних характеристик водневих зв'язків, що їх стабілізують.

Матеріали і методи. Як об'єкт дослідження нами обрано всі можливі воднево зв'язані стійкі гомоасоціати $m^1\text{Thy}\cdot m^1\text{Thy}$, у яких тимін (Thy), метильований за глікозидним атомом нітрогену (N1), знаходиться в основній таутомерній формі та які отримані нами вперше. Предметом дослідження були енергетичні й геометричні характеристики вищезгаданих самоасоціатів та основні фізико-хімічні параметри Н-зв'язків, які їх стабілізують.

Квантово-хімічні розрахунки геометричної та електронної будови досліджуваних об'єктів проводили на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) у вакуумному наближенні. Всю множину зоптимізованих структур перевірено на стійкість за відсутністю уявних частот у їхніх коливальних спектрах. Дослідження проведено з використанням програмного пакета «GAUSSIAN03» [6].

Розподіл електронної густини в парах основ і хвильові функції, одержані на рівні теорії

* Corresponding author.
Tel.: +38044-5260582
E-mail address: dp.plodnik@gmail.com

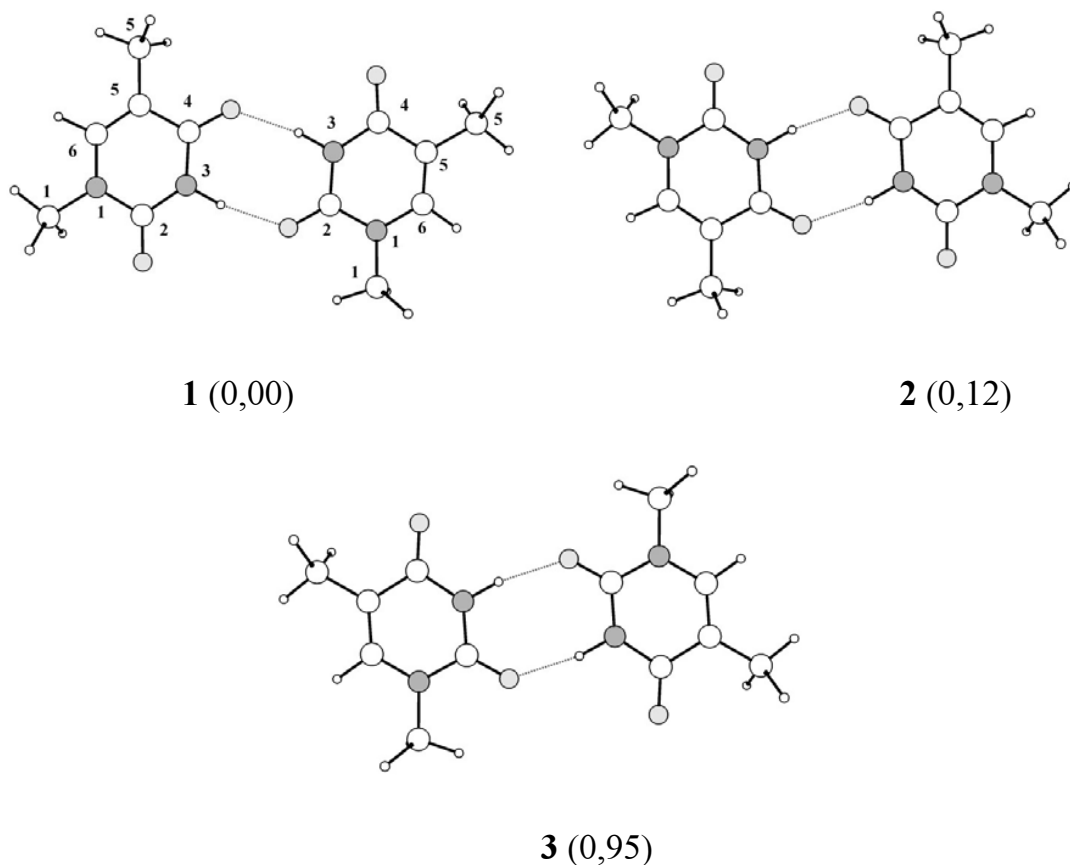


Рис. 1. Енергетично найвигідніші воднево зв'язані гомосоціати t^1Thy-t^1Thy . Пунктиром позначено міжмолекулярні Н-зв'язки. У дужках вказано відносну енергію Гіббса (ккал/моль) комплексів за температури 298,15 К. Нумерація атомів стандартна

V3LYP/6-311++G(d,p), аналізували, використовуючи теорію Річарда Бейдера «Атоми в молекулах» [7]. Міжмолекулярні Н-зв'язки [8] ідентифікували за наявністю критичної точки (3,-1) між двома валентно незв'язаними атомами та додатного значення лапласіану електронної густини в цій точці. Топологію електронної густини аналізували за допомогою програмного пакета «AIMALL» [9], використовуючи стандартні опції.

Результати та їхнє обговорення. Нами вперше отримано повне сімейство Н-зв'язаних пар основ ДНК t^1Thy-t^1Thy в основній таутмерній формі в кількості 10 структур. Отримані конформери лежать в енергетичних межах відносної енергії Гіббса 0-7,91 ккал/моль за нормальних умов (рис. 1, табл. 1).

Глобальному мінімуму вільної енергії Гіббса відповідає плоскосиметрична пара (1), поруч з нею розміщуються ще дві біологічно важливі пари (2) і (3) (рис. 1, табл. 1). За ними зі значним енергетичним відривом знаходиться пара 4 (табл. 1), яка стабілізована двома

Н-зв'язками C1H...O2, N3H...O2 (табл. 2). Сумарна заселеність пар 1-3 становить 49,7 % (1) + 40,3 % (2) + 9,9 % (3) = 99,9 %. Дипольний момент досліджених конформерів лежить у межах від 0,00 до 7,20 D. Серед них структури 1-3 є плоскосиметричними, а решта 7 пар мають непланарну будову, що позначається в збільшенні їх відносної енергії Гіббса.

Детально вивчено основні фізико-хімічні характеристики міжмолекулярних водневих зв'язків, що стабілізують пари. Загальна кількість Н-зв'язків — 20, з-поміж них: NH...O — 10, CH...O — 10 зв'язків. При цьому енергія водневих зв'язків E_{HB} лежить у межах 1,49-5,52 ккал/моль. Усі пари основ, які досліджували, мають по два Н-зв'язки.

Найсильніші водневі зв'язки типу NH...O, що знаходяться в конформері із плоскосиметричним розташуванням основ, мають енергію по $E_{HB}=5,52$ ккал/моль кожен та однакові геометричні параметри: $d_{AB}=2,873$ Å, $d_{HB}=1,852$ Å, $\angle ANB=170,1^\circ$. Найслабший же Н-зв'язок цього ж типу має енергію $E_{HB}=4,05$ ккал/моль і

Таблиця 1

Енергетичні характеристики всіх можливих Н-зв'язаних комплексів м'Тһу-м'Тһу, у яких основа знаходиться в основній таутомерній формі. Розрахунок на рівні теорії MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) у вакуумі

Пара	ΔG , ккал/моль	μ , D	Н-зв'язки
1	0,00	2,52	N3H...O4, N3H...O2
2	0,12	0,00	N3H...O4, N3H...O4
3	0,95	0,00	N3H...O2, N3H...O2
4	5,06	7,20	C1H...O2, N3H...O2
5	5,27	5,35	C1H...O4, N3H...O2
6	5,52	5,94	C5H...O2, N3H...O4
7	5,87	3,77	C5H...O4, N3H...O2
8	7,01	3,75	C1H...O4, C5H...O2
9	7,25	0,00	C1H...O2, C1H...O2
10	7,91	1,43	C5H...O4, C5H...O4

Позначення: ΔG — відносна енергія Гіббса за нормальних умов, μ — дипольний момент

такі геометричні параметри: $d_{AB}=2,930 \text{ \AA}$, $d_{HB}=1,911 \text{ \AA}$, $\angle ANB=173,3^\circ$.

Найсильніший Н-зв'язок СН...О має енергію $E_{HB}=2,39$ ккал/моль і такі геометричні параметри: $d_{AB}=3,362 \text{ \AA}$, $d_{HB}=2,273 \text{ \AA}$, $\angle ANB=177,80^\circ$. Найслабший водневий зв'язок цього ж типу має енергію $E_{HB}=1,49$ ккал/моль і такі геометричні параметри: $d_{AB}=3,573 \text{ \AA}$, $d_{HB}=2,481 \text{ \AA}$, $\angle ANB=179,90^\circ$.

Для всіх без винятку некласичних (слабких) Н-зв'язків за участі групи СН як донора протона характерна додатна стала Грюненберга [10] (15,18-32,64 $\text{\AA}/\text{мдин}$), а також ненульова

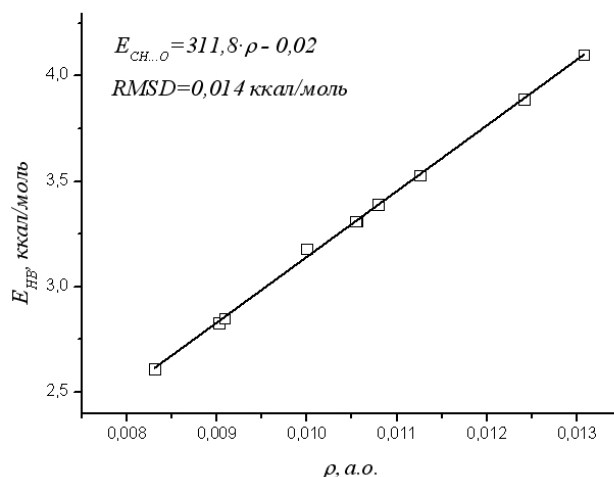


Рис. 2. Залежність енергії міжмолекулярних Н-зв'язків СН...О від величини електронної густини у відповідній критичній точці

енергія $E^{(2)}$ (0,37-3,17 ккал/моль) згідно з NBO аналізом [11].

Показано, що співвідношення енергії неканонічних Н-зв'язків E_{HB} СН...О та електронної густини в критичній точці демонструє лінійну залежність (рис. 2).

Висновки. Уперше на квантово-хімічному рівні отримано повну множину воднево зв'язаних самоасоціатів м'Тһу-м'Тһу і досліджено їх структурні та фізико-хімічні параметри. Ці результати можуть бути корисними для експериментальної інтерпретації особливостей самоасоціації м'Тһу методами спектроскопії.

Надійшла в редакцію 12.12.2014 р.

The complete family of H-bonded DNA base pairs м'Тһу-м'Тһу. Quantum chemical study

D.P. Plodnik¹, I.S. Voiteshenko^{1,2}, D.M. Hovorun^{1,2}

¹ Institute of High Technologies, Taras Shevchenko National University of Kyiv
2g, 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 at MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory by a quantum-chemical methods was received a complete family of H-linked self associates of nucleotide bases м'Тһу-м'Тһу, which includes 10 different structures. An intermolecular hydrogen bonds that stabilize them was described; the main attention is paid to hydrogen bonds СН...N.

Keywords: thymine, self association, hydrogen bonds, quantum chemistry.

Електронно-топологічні, геометричні й енергетичні характеристики міжмолекулярних водневих зв'язків у всіх можливих самоасоціатах $m\text{Thy}m'\text{Thy}$. Розрахунок на рівні теорії DFT B3LYP/6-31++G(d,p) у вакуумі

Пара	H-зв'язок АН...В	ρ , ат. од.	$\Delta\rho$, ат. од.	$d_{A...B}$, Å	$d_{H...B}$, Å	$\angle\text{АН}...В$, град	$\Delta d_{\text{АН}}$, Å	$E_{\text{НВ}}$, ккал/моль
1	N3H...O4	0,029	0,103	2,888	1,869	169,8	0,0176	5,34
	N3H...O2	0,029	0,105	2,881	1,864	169,5	0,0163	5,13
2	N3H...O4	0,030	0,106	2,873	1,852	170,1	0,0184	5,52
	N3H...O4	0,028	0,106	2,873	1,852	170,1	0,0184	5,52
3	N3H...O2	0,028	0,102	2,895	1,879	169,1	0,0156	4,97
	N3H...O2	0,028	0,102	2,895	1,879	169,1	0,0155	4,97
4	C1H...O2	0,012	0,041	3,383	2,294	180,0	-0,0033	2,27
	N3H...O2	0,024	0,096	2,930	1,911	173,3	0,0113	4,05
5	C1H...O4	0,013	0,044	3,362	2,273	177,8	0,0031	2,39
	N3H...O2	0,024	0,096	2,931	1,911	174,0	0,0116	4,10
6	C5H...O2	0,010	0,032	3,471	2,402	165,5	-0,0002	1,82
	N3H...O4	0,023	0,094	2,939	1,919	173,6	0,0117	4,12
7	C5H...O4	0,011	0,034	3,449	2,376	166,2	-0,0002	1,94
	N3H...O2	0,024	0,096	2,934	1,914	173,5	0,0120	4,19
8	C1H...O4	0,011	0,039	3,396	2,324	167,3	-0,0013	2,08
	C5H...O2	0,008	0,026	3,573	2,481	179,9	-0,0008	1,49
9	C1H...O2	0,011	0,036	3,401	2,351	161,2	-0,0026	1,94
	C1H...O2	0,011	0,036	3,401	2,352	161,1	0,0031	1,94
10	C5H...O4	0,009	0,029	3,515	2,437	168,7	-0,0001	1,63
	C5H...O4	0,009	0,029	3,520	2,440	169,5	-0,0001	1,64

Примітка: ρ і $\Delta\rho$ — значення електронної густини і лапласіану електронної густини в критичній точці відповідно; $d_{A...B}$, $d_{H...B}$ — відстань між атомами А і В та Н і В відповідно, які беруть участь у Н-зв'язку АН...В; $\angle\text{АН}...В$ — кут Н-зв'язування; $\Delta d_{\text{АН}}$ — подовження зв'язку АН при утворенні Н-зв'язку АН...В; $E_{\text{НВ}}$ — енергія Н-зв'язку, розрахована методом Йогансена (у випадку класичних контактів) [12] або ж за формулою Еспінози [13] (у випадку Н-зв'язків СН...N). Нумерація атомів ідентична до рис. 1

Перелік літератури

1. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. — М: Мир, 1987. — 584 с.
2. Goodsell D.S. The molecular perspective: ultraviolet light and pyrimidine dimers // The Oncologist. — 2001. — No. 6. — P. 298–299. (doi: 10.1634/theoncologist.6-3-298)
3. McAteer K., Jing Y., Kao J., Taylor J.S., Kennedy M.A. Solution-state structure of a DNA dodecamer duplex containing a cis-syn thymine cyclobutane dimer, the major UV photoproduct of DNA // J. Mol. Biol. — 1998. — No. 282. — P. 1013–1032.
4. Shankar A., Jagota A., Mittal J. DNA base dimers are stabilized by hydrogen bonding interactions including non-Watson-Crick pairing near graphite surfaces // J. Phys. Chem. — 2012. — Vol. 11, No. 116 (40). — P. 12088–12094. (doi: 10.1021/jp304260t)
5. Gentil A., Le Page F., Margot A. et al. Mutagenicity of a unique thymine-thymine dimer or thymine-thymine pyrimidine pyrimidone (6-4) photoproduct in mammalian cells // Nucl. Acids Res. — 1996. — Vol. 24, No. 10. — P. 1837–1840.
6. Gaussian 03, Revision C. 02, Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery Jr.J.A., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., and Pople J.A. // Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
7. Bader R.W.F. Atoms in molecules. A quantum theory. — Oxford: Calendon Press, 1990. — P 436.
8. Steiner T. The hydrogen bond in the solid state // Angew. Chem. Int. Ed. — 2002. — No. 41. — P. 48–76.
9. Keith T.A. AIMAll (version 10.05.04). 2008. (aim.tkgristmill.com).
10. Grunenberg J., Barone G. Are compliance constants ill-defined descriptors for weak interactions? // Royal Society of Chem. — 2013. — No. 3. — P. 4757–4762.
11. Weinhold F., Landis C.R. Natural bond orbitals and extensions of localized bonding concepts // Chem. Educ. Res. Pract. Eur. — 2001. — No. 2. — P. 91–104.
12. Iogansen A.V. Direct proportionality of the hydrogen bonding energy and the intensification of the stretching $\nu(\text{XH})$ vibration in infrared spectra // Spectrochim. Acta. Part A. — 1999. — Vol. 55. — P. 1585–1612.
13. Espinosa E., Alkorta I., Rozas I. et al. About the evaluation of the local kinetic, potential and total energy densities in closed-shell interactions // Chem. Phys. Lett. — 2001. — Vol. 336, No. 5–6. — P. 457–461.