

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 577.32

НАЙПРОСТІША МОЛЕКУЛЯРНА МОДЕЛЬ ЦУКРОВОФОСФАТНОГО ЛАНЦЮГА 2'-ДЕЗОКСИРИБО- ПОЛІНУКЛЕОТИДІВ: КВАНТОВО-ХІМІЧНА ПЕРЕВІРКА НА АДЕКВАТНІСТЬ

І. С. ВОЙТЕШЕНКО¹, Р. О. ЖУРАКІВСЬКИЙ², Л. А. БУЛАВІН¹, Д. М. ГОВОРУН^{2,3}

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна;

²Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, Київ;

³Інститут високих технологій Київського національного
університету імені Тараса Шевченка, Україна;
e-mail: isvoiteshenko@gmail.com

Квантово-хімічними методами DFT B3LYP/6-31++G(d,p) та DFT B3LYP/6-31G(d,p) підтверджено фізичну адекватність найпростішої молекулярної моделі «цукровий залишок (ЦЗ) – фосфатна група (ФГ) – ЦЗ» цукровофосфатного ланцюга 2'-дезоксирибополінуклеотидів. Доведено, що її ускладнення до рівня «ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ-ЦЗ» і вище практично не змінює числові значення номенклатурних торсійних кутів. Ці кути також майже не залежать від природи протиіону (заміни Na⁺ на Li⁺, K⁺ чи Cs⁺) та переходу від вакуумного наближення до континуального з діелектричними проникностями 1,4; 24,9 та 78,4. Показано, що модель втрачає свою адекватність у тому разі, коли кінцевою її ланкою є ФГ.

Ключові слова: 2'-дезоксирибополінуклеотид, молекулярна модель цукровофосфатного ланцюга, квантово-хімічні дослідження, оточення ДНК, протиіони ДНК.

Нещодавно нами проведено повний конформаційний аналіз найпростішої сполуки типу «цукровий залишок (ЦЗ) – фосфатна група (ФГ) – ЦЗ», що моделює цукровофосфатний ланцюг 2'-дезоксирибополінуклеотидів, зокрема ДНК. Природно, що доведення цієї біологічно важливої задачі до логічного завершення потребує відповіді на закономірне запитання про фізичну адекватність таких модельних уявлень. Ця робота є логічним продовженням попередніх [1–3] і має за мету дати відповідь на це запитання.

Матеріали і методи

Досліджені нами раніше найпростіші моделі типу ЦЗ-ФГ-ЦЗ [1–3], які продукують цукровофосфатні ланцюги, подібні нативним В-формам ДНК, ускладнювали, приєднуючи додаткову кінцеву фосфатну групу (ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ) та додатковий кінцевий цукровий залишок (ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ-ЦЗ) (рис. 1, 2).

Оптимізацію геометрії ускладнених молекулярних моделей без структурних обмежень

проведено за допомогою теорії функціоналу густини для аніонних моделей методом DFT B3LYP/6-31++G(d,p), для інших моделей методом DFT B3LYP/6-31G(d,p) (у разі застосування конформерів, нейтралізованих іоном Cs⁺ – DFT B3LYP/GenECP). Критерієм стійкого стану одержаних структур слугувала відсутність в їхніх коливальних спектрах уявних частот. Коливальні спектри розраховували в гармонічному наближенні. Квантово-хімічні розрахунки проведено з використанням програмного пакету «GAUSSIAN03» для платформи Win32 [4]. Для дослідження впливу середовища використано континуальну модель розчинника – так звану РСМ-теорію [5]. У роботі використано загальноприйняті позначення атомів та номенклатурних конформаційних параметрів [6].

Результати та обговорення

Порівняння результатів, одержаних для ускладненої моделі ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ (рис. 1) і найпростішої молекулярної моделі ЦЗ-ФГ-ЦЗ [1–3], вказує на наявність значних

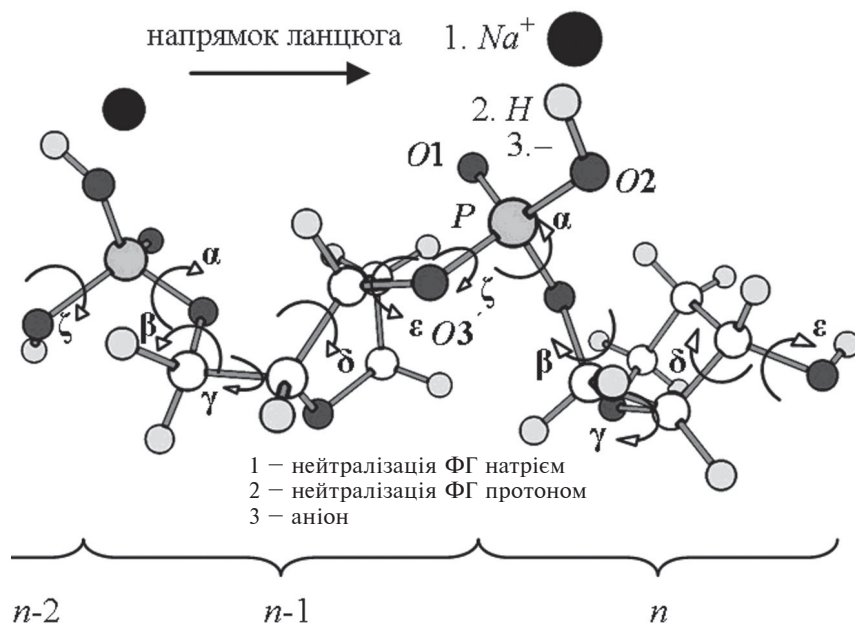


Рис. 1. Ускладнена модель ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ цукровофосфатного ланцюга 2'-деоксирибополінуклеотидів, позначення кутів згідно з [6, с. 26]

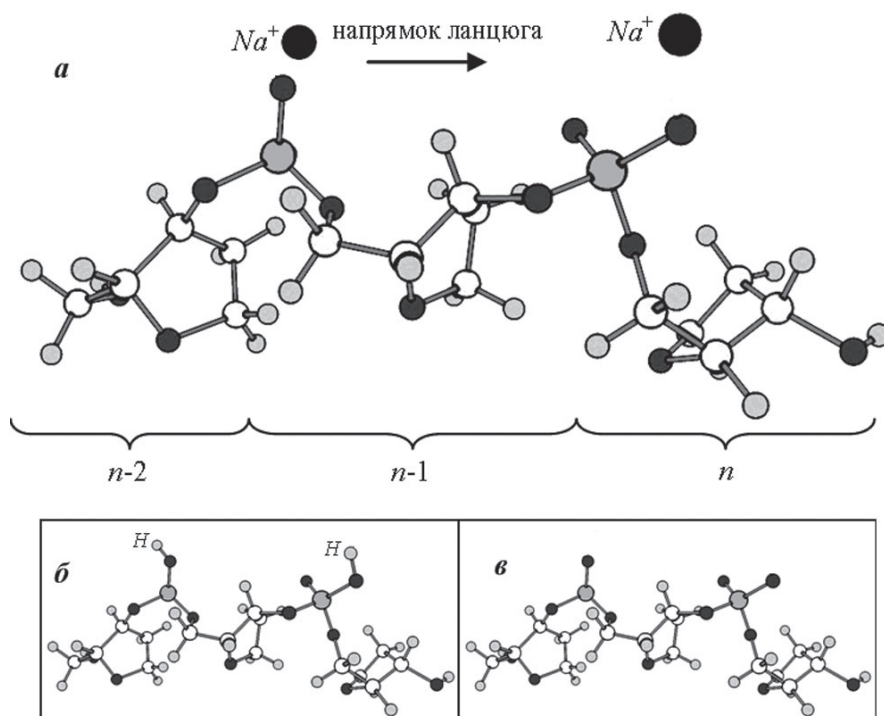


Рис. 2. Ускладнена модель ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ-ЦЗ цукровофосфатного ланцюга 2'-деоксирибополінуклеотидів: а) нейтралізація ФГ натрієм, б) нейтралізація ФГ протоном, в) аніон

змін, пов'язаних із додатковою кінцевою ФГ (табл. 1). Так, для моделі ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ, в якій ФГ нейтралізовані іоном Na^+ , спостерігається

порушення нативної структури фуранозного кільця ЦЗ ланки з номером $n-1$ (рис. 1), порівняно з моделлю, де ФГ нейтралізована

Таблиця 1. Структурні параметри В-подібного конформера ускладненої моделі ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ цукровофосфатного ланцюга 2'-дезоксирибополі nukлеотидів (див. також рис. 1) порівняно з моделлю ЦЗ-ФГ-ЦЗ. Розрахунки у вакуумному наближенні. Подробиці розрахунків див. у тексті

Модель	Торсійний кут, град.											
	ϵ_n	δ_n	γ_n	β_n	α_n	ζ_{n-1}	ϵ_{n-1}	δ_{n-1}	γ_{n-1}	β_{n-1}	α_{n-1}	ζ_{n-2}
ЦЗ-ФГ-ЦЗ; ФГ, нейтралізована протоном [2]	-160,5	139,5	51,2	160,7	-51,5	-94,3	-160,5	139,5	51,2	160,7	-51,5	-94,3
ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ; ФГ, нейтралізовані іоном натрію	180,0	135,0	49,2	165,2	-70,3	-83,7	-165,9	73,5	26,5	-128,6	-84,5	-84,9
ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ; ФГ, нейтралізовані протоном	179,4	133,6	50,3	159,2	-53,9	-91,5	-153,6	134,1	53,3	79,5	8,0	-60,7
ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ, аніон	-151,6	142,7	49,2	-111,8	-75,7	-84,9	-165,0	147,3	55,0	165,3	-68,4	-74,9

протоном. Для аніонної моделі ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ втрачається відповідність кута β його нативно-му значенню [7].

У той же час для молекулярної моделі ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ-ЦЗ (рис. 2), у разі коли ФГ нейтралізована протоном чи іоном Na^+ , числові значення номенклатурних конформаційних змінних близькі до аналогічних значень найпростішої молекулярної моделі ЦЗ-ФГ-ЦЗ (табл. 2). Проте аніонна модель такого самого рівня складності має значні відмінності всіх кутів β від нативного значення та невідповідність кута δ_{n-1} значенню в нативній конформації [7]. Схожі результати одержано і для складніших моделей типу ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ-ЦЗ. При цьому, в тому разі, коли ФГ нейтралізована протоном чи іоном Na^+ , значення відповідних номенклатурних кутів майже збігаються (розбіжність не перевищує 20 град.) як між собою, так і з аналогічними значеннями для найпростішої моделі ЦЗ-ФГ-ЦЗ. У той же час аніонна модель демонструє розбіжність деяких торсійних кутів та значні зміни конформацій фуранозних кілець.

Таким чином, одержані результати переконливо свідчать про те, що найпростіша молекулярна модель цукровофосфатного ланцюга 2'-дезоксирибополі nukлеотидів ЦЗ-ФГ-ЦЗ є адекватною з фізичної точки зору. Подальше її ускладнення вимагає лише додаткових обчислювальних ресурсів і збільшення часу обчислень.

На прикладі найпоширеніших розчинників та одного з інертних газів нами також вивчено можливий вплив оточення на структурні параметри досліджуваних моделей. При цьому як стартові використано В-подібні конформери найпростішої молекулярної моделі ЦЗ-ФГ-ЦЗ, які було одержано нами раніше [2, 3]. Встановлено, що наявність оточення, а саме таких середовищ як вода ($\epsilon = 78,36$), етанол ($\epsilon = 24,85$) та аргон ($\epsilon = 1,43$), практично не збурює значень номенклатурних кутів, одержаних у вакуумному наближенні незалежно від способу нейтралізації заряду ФГ (табл. 3).

Також не зафіксовано відчутних відхилень номенклатурних конформаційних змінних найпростішої молекулярної моделі ЦЗ-ФГ-ЦЗ у разі заміщення іона Na^+ на Li^+ , K^+ чи Cs^+ (табл. 4).

Насамкінець ми підтвердили, що основні структурні характеристики найпростішої молекулярної моделі цукровофосфатного ланцюга 2'-дезоксирибополі nukлеотидів, одержані на рівнях теорій DFT B3LYP/6-31++G(d,p) та DFT B3LYP/6-31G(d,p) [1–3], практично не

Таблиця 2. Структурні параметри В-подібного конформера ускладненої моделі ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ-ЦЗ цукровофосфатного ланцюга 2'-дезоксирибонуклеотидів (див. також рис. 2) порівняно з моделлю ЦЗ-ФГ-ЦЗ. Розрахунки у вакуумному наближенні. Подробиці розрахунків див. у тексті

Модель	Торсійний кут, град.															
	ϵ_n	δ_n	γ_n	β_n	α_n	ζ_{n-1}	ϵ_{n-1}	δ_{n-1}	γ_{n-1}	β_{n-1}	α_{n-1}	ζ_{n-2}	ϵ_{n-2}	δ_{n-2}	γ_{n-2}	β_{n-2}
ЦЗ-ФГ-ЦЗ; ФГ, нейтралізована прононом [2]	-160,5	139,5	51,2	160,7	-51,5	-94,3	-160,5	139,5	49,4	160,7	-51,5	-94,3	-160,5	139,5	49,4	160,7
ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ-ЦЗ; ФГ, нейтралізовані іоном натрію	177,7	136,0	49,1	159,8	-69,3	-80,1	-149,0	133,0	50,1	173,6	-69,5	-78,9	-153,8	136,9	47,7	173,3
ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ-ЦЗ; ФГ, нейтралізовані прононом	179,6	134,0	49,3	169,3	-54,6	-90,7	-149,2	135,1	50,1	162,1	-53,0	-91,8	-152,7	137,2	47,1	177,3
ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ-ЦЗ, аніон	-155,3	142,9	49,7	-111,5	-77,8	-84,8	-162,9	144,7	56,8	-162,4	-69,0	-70,4	-110,7	78,7	39,8	-75,5

Таблиця 3. Залежність структурних характеристик В-подібного конформера моделі ЦЗ-ФГ-ЦЗ цукровофосфатного ланцюга 2'-дезоксирибонуклеотидів від середовища: розрахунок методом DFT B3LYP/6-31G(d,p) у наближенні РСМ

Модель	Середовище	Торсійний кут, град.							
		γ_n	β_n	α_n	ζ_{n-1}	ϵ_{n-1}	δ_{n-1}		
ФГ, нейтралізована прононом	вакуум	49,4	160,2	-52,8	-91,7	-151,6	138,0		
	аргон	49,5	160,5	-53,9	-90,6	-152,6	137,8		
	етанол	51,1	160,4	-55,4	-88,0	-153,4	138,4		
ФГ, нейтралізована іоном натрію	вода	50,9	160,4	-55,3	-88,3	-152,8	137,1		
	вакуум	48,6	170,6	-70,6	-78,0	-150,9	136,9		
	аргон	49,5	170,8	-70,9	-76,9	-150,5	135,6		
	етанол	49,6	170,1	-71,9	-75,9	-153,5	137,1		
	вода	49,4	171,0	-71,2	-76,7	-151,9	135,5		

Таблиця 4. Залежність структурних характеристик В-подібного конформера найпростішої моделі ЦЗ-ФГ-ЦЗ цукровофосфатного ланцюга 2'-дезоксирибополінуклеотидів від виду протиіонів

Протиіон	Торсійний кут, град.					
	γ_n	β_n	α_n	ζ_{n-1}	ε_{n-1}	δ_{n-1}
Na ⁺	48,6	170,6	-70,6	-78,0	-150,9	136,9
Li ⁺	49,8	168,0	-68,5	-80,7	-152,1	129,2
K ⁺	48,8	170,6	-70,5	-79,8	-151,8	128,5
Cs ⁺	48,9	170,3	-70,0	-80,1	-152,1	127,2

залежать від подальшого підвищення їхнього рівня (табл. 5), абсолютні відхилення для торсійних кутів не перевищують 16,6 градуса.

Таким чином, підтверджено фізичну адекватність найпростішої молекулярної моделі ЦЗ – ФГ – ЦЗ цукровофосфатного ланцюга 2'-дезоксирибополінуклеотидів. Доведено, що її ускладнення до рівня ЦЗ-ФГ-ЦЗ-ФГ-ЦЗ і вище практично не змінює числових значень номенклатурних торсійних кутів. Також встановлено, що кути в моделі ЦЗ-ФГ-ЦЗ майже не залежать від переходу із вакуумного наближення до континуального з діелектричною проникністю 1,4; 24,9 та 78,4. Показано, що найпростіша модель втрачає свою адекватність у тому разі, коли кінцевою її ланкою є ФГ. Заміна іона Na⁺, який нейтралізує ФГ найпростішої молекулярної моделі ЦЗ – ФГ – ЦЗ, на Li⁺, K⁺ чи Cs⁺, майже не впливає на числові значення номенклатурних кутів.

Автори висловлюють щиру подяку компанії «GAUSSIAN» (США) за люб'язно надане Д. М. Говоруну програмне забезпечення.

ПРОСТЕЙШАЯ МОЛЕКУЛЯРНАЯ МОДЕЛЬ САХАРОФОСФАТНОЙ ЦЕПИ 2'-ДЕЗОКСИРИБО-ПОЛИНУКЛЕОТИДОВ: КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКАЯ ПРОВЕРКА НА АДЕКВАТНОСТЬ

И. С. Войтешенко¹, Р. А. Жураковский²,
Л. А. Булавин¹, Д. Н. Говорун^{2,3}

¹Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Украина;

²Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев;

³Институт высоких технологий Киевского национального университета имени Тараса Шевченко, Украина;
e-mail: isvoiteshenko@gmail.com

Квантово-химическими методами DFT B3LYP/ 6-31++G(d,p) и DFT B3LYP/ 6-31G(d,p) подтверждена физическая адекватность простейшей молекулярной модели «сахарный остаток (СО) – фосфатная группа (ФГ) – СО» сахарофосфатной цепи 2'-дезоксирибополінуклеотидов. Доказано, что ее усложнение до уровня «СО-ФГ-СО-ФГ-СО» и выше практически не изменяет числовые значения номенклатурных торсионных углов. Углы так же почти не зависят от природы протиоионов (замены Na⁺ на Li⁺, K⁺ или Cs⁺) и перехода от вакуумного приближения к континуальному с диелектрической проницаемостью 1,4; 24,9 и 78,4. Показано, что модель теряет свою адекватность в том случае, когда конечным ее звеном является ФГ.

Ключевые слова: 2'-дезоксирибополінуклеотид, молекулярная модель сахарофосфатной цепи, квантово-химические исследования, окружение ДНК, протиоионы ДНК.

Таблиця 5. Залежність структурних параметрів найпростішої моделі ЦЗ-ФГ-ЦЗ цукровофосфатного ланцюга 2'-дезоксирибополінуклеотидів від рівня квантово-хімічної теорії. θ – кут спірального обертання, град. Позначення кутів γ , β , α , ζ , ε , δ , P та ν^{\max} див. рис. 1, значення кутів у градусах; d – довжина зв'язку Å

	Кут	Метод					
		DFT B3LYP				MP2	
		6-31++G(d,p)	6-311++G(d,p)	cc-pvdz	cc-pvtz	6-31G(d,p)	6-311++G(d,p)
Аніон	θ	72,2	70,0	74,5	71,9	74,0	69,5
	γ_n	65,3	64,4	66,1	67,1	52,3	59,7
	β_n	179,9	175,6	178,4	178,4	163,3	177,5
	α_n	-77,5	-77,3	-77,7	-77,9	-70,5	-72,0
	ζ_{n-l}	-76,0	-78,0	-73,3	-76,2	-67,8	-69,8
	ε_{n-l}	-106,4	-105,8	-105,1	-106,0	-109,8	-110,0
	δ_{n-l}	80,4	80,0	82,0	80,0	80,0	78,9
	P_{n-l}	15,3	15,8	9,5	15,9	12,2	12,7
	ν^{\max}_{n-l}	38,4	38,3	38,1	38,2	40,4	40,7
ФГ, нейтралізована протоном	Кут	6-31G(d,p)	6-311++G(d,p)	cc-pvdz	cc-pvtz	6-31G(d,p)	6-311++G(d,p)
	θ	73,5	65,3	73,5	66,0	74,9	68,8
	γ_n	50,5	50,5	50,3	50,7	49,0	49,1
	β_n	158,8	156,5	157,3	159,0	155,9	155,1
	α_n	-52,0	-52,1	-52,3	-53,8	-52,4	-53,2
	ζ_{n-l}	-93,3	-94,9	-93,4	-94,4	-93,3	-94,4
	ε_{n-l}	-152,1	-148,0	-147,3	-147,6	-167,8	-170,0
	δ_{n-l}	139,4	129,0	138,3	131,3	146,1	139,8
	$\angle(O3'-P-O2-H)_n$	-75,9	-72,1	-81,0	-82,2	-69,4	-67,8
	$\angle(P-O2-H)_n$	111,8	113,8	110,2	112,6	111,7	112,8
	$d(O2-H)_n$	0,97	0,96	0,97	0,96	0,97	0,96
	P_{n-l}	147,4	132,8	145,6	136,7	154,3	144,7
ν^{\max}_{n-l}	36,4	37,8	36,6	37,1	38,5	40,6	
ФГ, нейтралізована іоном натрію	Кут	6-31G(d,p)	6-311++G(d,p)	cc-pvdz	cc-pvtz	6-31G(d,p)	6-311++G(d,p)
	θ	76,1	72,4	77,2	74,3	75,9	78,7
	γ_n	49,3	49,2	49,9	49,6	48,3	48,0
	β_n	169,2	168,8	168,7	170,5	164,6	170,9
	α_n	-70,4	-69,9	-69,8	-70,9	-67,1	-69,8
	ζ_{n-l}	-78,8	-79,0	-78,7	-78,3	-82,3	-76,1
	ε_{n-l}	-148,8	-145,6	-147,1	-144,6	-165,2	-154,0
	δ_{n-l}	139,7	132,6	139,9	134,7	146,7	141,4
	$\angle(O3'-P-O1-Na^+)_n$	121,2	120,7	121,3	120,8	122,1	120,7
	$\angle(P-O1-Na^+)_n$	87,7	88,2	87,5	88,0	87,5	88,2
	$d(O1-Na^+)_n$	2,24	2,26	2,24	2,25	2,28	2,29
	P_{n-l}	148,2	138,6	148,7	142,3	155,8	147,0
ν^{\max}_{n-l}	37,0	37,7	37,1	37,2	39,1	40,6	

**THE SIMPLEST MOLECULAR MODEL
OF 2'-DEOXYRIBOPOLINUCLEOTIDES
SUGAR-PHOSPHATE BACKBONE:
QUANTUM-CHEMICAL ADEQUACY
CHECK**

*I. S. Voitshenko¹, R. O. Zhurakivsky²,
L. A. Bulavin¹, D. M. Hovorun^{2,3}*

¹Taras Shevchenko Kyiv National
University, Kyiv, Ukraine;

²Institute of Molecular Biology and Genetics,
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;

³Institute of High Technologies, Taras Shevchenko
Kyiv National University, Ukraine;
e-mail: isvoitshenko@gmail.com

S u m m a r y

The physical adequacy of the simplest molecular model «sugar residue (SR) – phosphate group (PG) – SR» of 2'-deoxyribopolinucleotides sugar-phosphate backbone is confirmed at DFT B3LYP/6-31++G(d,p) and DFT B3LYP/6-31G(d,p) of quantum-chemical methods. It is proved that complicacy of the model to the «SR-PG-SR-PG-SR» and higher levels does not noticeably change the numerical values of torsion angles. Also these angles depend negligibly on counterion nature (e.g. Na⁺ to Li⁺, K⁺ or Cs⁺ change) and transition from vacuum to continuum approximation with medium dielectrical values of 1.4, 24.9, and 78.4. It is shown that model loses its adequacy when PG is the end link.

Key words: 2'-deoxyribopolinucleotide, molecular model of sugar-phosphate backbone, quantum-chemistry, medium and counterions of DNA molecules.

1. *Войтешенко І. С., Жураківський Р. О., Булавін Л. А., Говорун Д. М. // Доп. НАН України. – 2010. – № 11. – С. 158–166.*
2. *Войтешенко І. С., Жураківський Р. О., Булавін Л. А., Говорун Д. М. // Доп. НАН України. – 2011. – № 6. – С. 188–196.*
3. *Войтешенко І. С., Жураківський Р. О., Булавін Л. А., Говорун Д. М. // Доп. НАН України. – 2011. – № 7. – С. 173–180.*
4. *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., Pople J. A., Gaussian Inc., Wallingford CT, 2004.*
5. *Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. // Chem. Rev. – 2005. – 105. – P. 2999–3093.*
6. *Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. – М.: Мир, 1987. – 584 с.*
7. *Schneide B., Neidle St., Berman H. M. // Biopolymers. – 1997. – 42. – P. 113–124.*

Отримано 12.04.2011