

СТРУКТУРНА ГНУЧКІСТЬ ДНК-ПОДІБНИХ КОНФОРМЕРІВ КАНОНІЧНИХ 2'-ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДІВ

Т. Ю. НИКОЛАЄНКО¹, Л. А. БУЛАВІН¹, Д. М. ГОВОРУН^{1,2}

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна;

²Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ;

e-mail: tim_mail@ukr.net

За допомогою оригінальних методик вивчено характеристики структурної гнучкості елементарних мономерних ланок ланцюгів ДНК: молекул 5'-дезоксцитидилової, 5'-тимідилової, 5'-дезоксіденілової та 5'-дезоксигуанілової кислот в їхніх ДНК-подібних конформаціях. Знайдено величини середньоквадратичних відхилень ($4^{\circ} \pm 25^{\circ}$ при 0 К і $7^{\circ} \pm 50^{\circ}$ при 298 К) усіх їхніх конформаційних параметрів від рівноважних значень, обумовлених тепловими або квантовими нульовими коливаннями ядер, а також значення релаксованих силових сталей ($1 \div 35$ ккал/моль·рад⁻²). Виявлено конформаційну чутливість цих величин. Доведено, що кут γ є найжорсткішим, а релаксовані силові сталі для решти конформаційних змінних менші і сумірні між собою. Одержані дані можуть бути використані для побудови структурно-динамічних моделей ДНК.

Ключові слова: структурна гнучкість, релаксовані силові сталі, коливальні відхилення конформаційних параметрів, 2'-дезоксирибонуклеотид, ДНК.

Механічні властивості елементарних ланок ДНК мають важливе значення для процесів її функціонування [1–3], зокрема – деформації ДНК під час її взаємодій із протеїнами [4–6] або іншими біологічно активними молекулами [7, 8]. Із цим пов'язаний значний інтерес до вивчення гнучкості як макромолекули ДНК у цілому [9–12], так і її структурних складових [13–15]. Проте наявні у науковій літературі дослідження мономерних ланок ДНК – канонічних 2'-дезоксирибонуклеотидів (ДРН) [16–22] здебільшого присвячені вивченню геометричних (статичних) властивостей цих молекул, а вивченню квантово-механічними методами їхніх динамічних властивостей не приділяється належної уваги. Разом із цим, відомо [23–27], що характерними властивостями структурних ланок ДНК є їхня структурна нежорсткість щодо конформаційних переходів (наявність на гіперповерхні потенціальної енергії декількох мінімумів, відділених сумірними з енергією теплових коливань бар'єрами) та структурна гнучкість («пологість» згаданих мінімумів, яка проявляється в існуванні у спектрах молекул низькочастотних (до 200 см⁻¹) нормальних коливань).

Метою даної роботи є вивчення структурної гнучкості канонічних ДРН – молекул 5'-дезоксцитидилової (5ДЦК), 5'-тимідилової (5ТК), 5'-дезоксіденілової

(5ДАК) та 5'-дезоксигуанілової (5ДГК) кислот (рис. 1) в їхніх А-, В- і Z-ДНК-подібних конформаціях.

Матеріали і методи

Фізичною величиною, що кількісно описує гнучкість конформаційної змінної τ (наприклад, торсійного кута), є силова стала

$$K_{\tau} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial \tau^2} \right)_{F(\varphi_i)=0}, \quad (1)$$

де E – енергія молекули (сума енергій електронної підсистеми та електростатичної взаємодії ядер), а $F(\varphi_i) = 0$ – додаткові умови, що накладаються на решту ступенів вільності при обчисленні похідної. Прямим методом розрахунку є визначення залежності $E(\tau)$ шляхом сканування гіперповерхні потенціальної енергії із подальшим чисельним її диференціюванням. У залежності від додаткових умов $F(\varphi_i) = 0$, за яких обчислюється похідна (1), одержувані значення K_{τ} будуть різними. Так, зокрема, якщо в процесі сканування за τ проводять мінімізацію енергії молекули за рештою усіх її ступенів вільності φ_i , то силова стала K_{τ} (надалі будемо називати її релаксованою) буде найменшою з усіх можливих [28].

Сканування гіперповерхні потенційної енергії є обчислювально затратним методом, який, до того ж, не може бути пря-

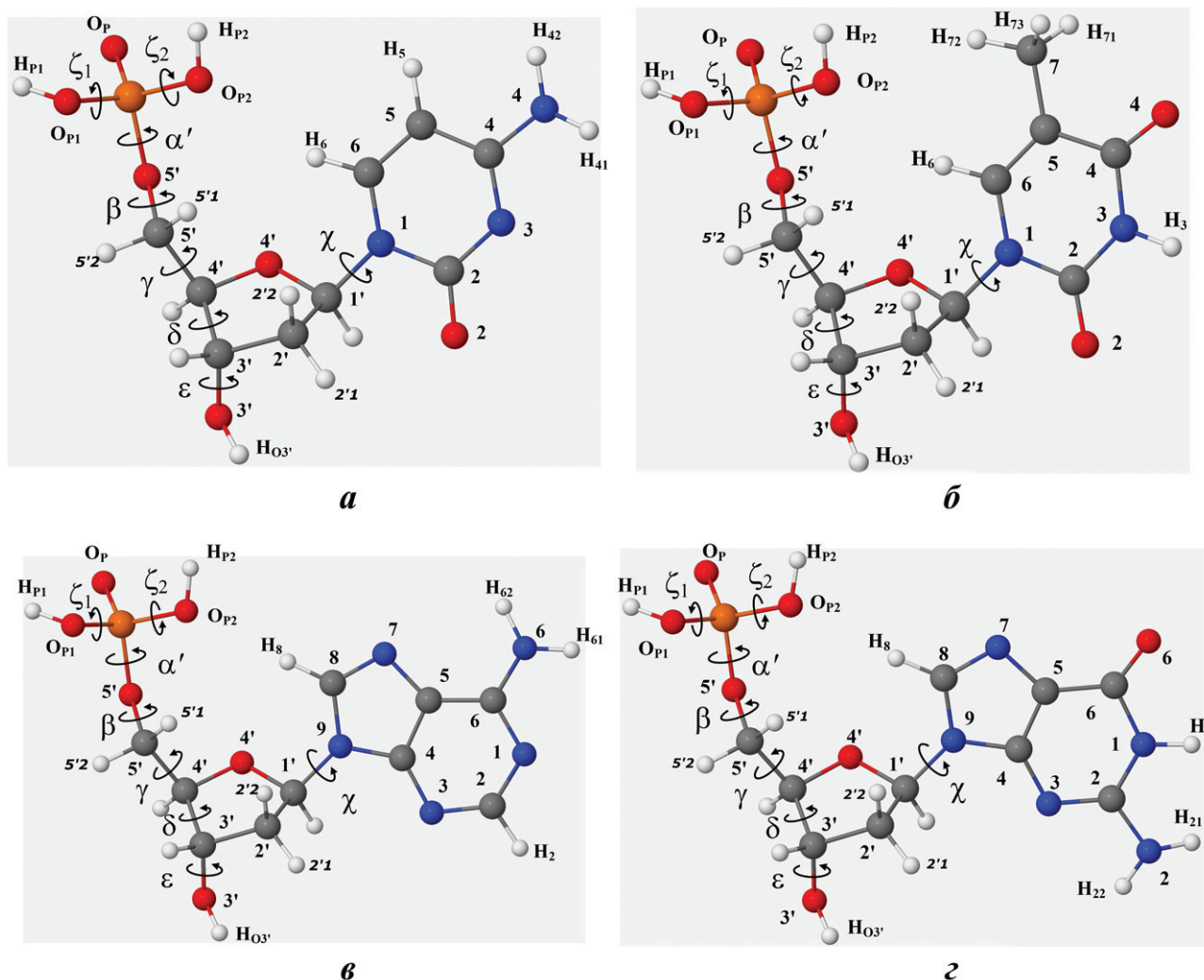


Рис. 1. Структури канонічних 2'-дезоксирибонуклеотидів – молекул 5'-дезокситидилової (а), 5'-тимідилової (б), 5'-дезоксаденілової (в) та 5'-дезоксигуанілової (г) кислот, позначення їхніх атомів та конформаційних параметрів

мо застосованим до «колективних» ступенів вільності – конформаційних змінних, значення яких визначається декартовими координатами великої кількості атомів (наприклад, кути псевдообертання фуранозних [1] або піранозних [29] кілець).

У даній роботі для дослідження структурної гнучкості ДРН використовуються оригінальні методики визначення релаксованих силових сталей [28] та коливальних середньоквадратичних відхилень [30] для конформаційних змінних. Характерною особливістю цих методик є те, що вони можуть бути прямо застосовані до колективних ступенів вільності, а необхідними вхідними даними є лише частоти та форми власних коливань молекули, які одержують за результатами квантово-механічних розрахунків.

Для дослідження структурної гнучкості із одержаних раніше [19–22] методом DFT B3LYP/6-31G(d,p) конформерів канонічних ДРН відібрано структури, подібні до структури нуклеотидів ДНК в її біологічно важливих AI- та VI-формах. Окрім них досліджено також ZI-ДНК-подібні конформери молекул 5ДЦК і 5ДГК. У 5ДГК такі конформери мають, на відміну від згаданих AI- та VI-ДНК-подібних, *sup*-орієнтацію нуклеотидної основи.

Для підвищення точності розрахунку частот та векторів зміщень ядер нормальних коливань, геометрії відібраних конформерів додатково оптимізовано у пакеті Gaussian 03 [31] методом DFT із використанням обмінно-кореляційного функціоналу B3LYP, базисного набору cc-pVTZ та сітки інтегрування підвищеної точності (опція *int=ultrafine*).

На цьому ж рівні теорії в гармонійному наближенні розраховано коливальні спектри. Відзначимо, що після виконання додаткової оптимізації геометрії структури конформерів **78, 97, 121, 136 і 150** (5ДЦК) [19], **60, 48, 55, 73, 103 і 129** (5ТК) [20] та **291, 130 і 243** (5ДАК) [21] зазнали змін і стали відмінними від ДНК-подібних, тому подальше дослідження зосередилося на семи ДНК-подібних конформерах 5ДЦК (**126, 127, 134, 139, 213** (А-ДНК), **119** (В-ДНК), **174** (Z-ДНК)), 7-ми 5ТК (**78, 95, 101, 154, 156** (А-ДНК), **41, 61** (В-ДНК)), 5-ти 5ДАК (**182, 242, 295** (А-ДНК), **136, 197** (В-ДНК)) і 8-ми 5ДГК (**279, 363** (А-ДНК), **185, 189, 284** (В-ДНК), **413, 432, 523** (Z-ДНК)).

Релаксовані силові сталі розраховували за формулою [28]:

$$K_{\tau} = \frac{1}{\sum_{j=1}^M (c^{\tau_j})^2 / k_j}, \quad (2)$$

де $k_j = \mu_j \omega_j^2$ – силова стала для нормального коливання з частотою ω_j , $\mu_j = \sum_{\alpha=1}^N m_{\alpha} (\bar{\xi}_{\alpha}^j)^2$ – зведені маси, m_{α} – маса ядер, $\bar{\xi}_{\alpha}^j$ – вектор зміщення атома з координатами \bar{R}_{α} у j -ому нормальному коливанні, нормований так, що для кожного нормального коливання $\sum_{\alpha=1}^N (\bar{\xi}_{\alpha}^j)^2 = 1$, c^{τ_j} – коефіцієнти сприйнятливості, що для торсійних кутів розраховувалися за формулами, наведеними у роботі [30], а для кута псевдообертання P – у роботі [28].

Величини коливальних середньоквадратичних відхилень $\sigma^{\tau} = \sqrt{\langle (\tau - \langle \tau \rangle)^2 \rangle} = \sqrt{\langle \tau^2 \rangle - \langle \tau \rangle^2}$ конформаційних параметрів (τ) визначали за формулою [30]:

$$\sigma^{\tau} = \sqrt{\sum_{j=1}^M (\sigma^{\tau_j})^2}, \quad (3)$$

в якій внески окремих власних коливань σ^{τ_j} при $T > 0$ дорівнюють:

$$\sigma^{\tau_j} = \sqrt{\frac{\hbar}{2\mu_j \omega_j} \cdot (c^{\tau_j})^2 \cdot \text{cth}\left(\frac{\hbar \omega_j}{2k_B T}\right)},$$

а при $T = 0$ – $\sigma^{\tau_j} = \sqrt{\frac{\hbar}{2\mu_j \omega_j} \cdot (c^{\tau_j})^2}$.

Результати та обговорення

Структури оптимізованих ДНК-подібних конформерів канонічних ДРН наведено на рис. 2, а їхні конформаційні параметри – у

табл. 1–3 разом із конформаційними параметрами АІ- та ВІ-ДНК-подібних конформерів 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату (3DR) [32]. У табл. 3 представлено аналогічні дані для ZІ-ДНК-подібних молекул 5ДЦК і 5ДГК.

У перерахованих в таблицях 1–3 та на рис. 2 конформерів додаткова оптимізація геометрії конформерів неістотно (до 10°) змінила більшість конформаційних параметрів. Винятки становлять у 5ТК – конформери **78** (значення кута χ змінилося на $\Delta\chi = 15^\circ$), **154** ($\Delta\beta = 30^\circ$, $\Delta\chi = 13^\circ$, $\Delta P = 20^\circ$ та конформер **284** ($\Delta\beta = 30^\circ$, $\Delta\chi = 13^\circ$) 5ДГК. У молекули 3DR значення конформаційних параметрів усіх конформерів (**70, 109, 122, 177**) до та після додаткової оптимізації геометрії відрізняються неістотно (не більше 10°).

У табл. 4, 5 та 6 наведено одержані за формулою (2) значення релаксованих силових сталих для конформаційних параметрів, відповідно, АІ-, ВІ- та ZІ-ДНК-подібних конформерів канонічних ДРН та молекули 3DR.

Одержані дані вказують на те, що величини релаксованих силових сталих чутливі до конформації молекул. Так, релаксована силова стала кута псевдообертання P набуває значень від 3,4 ккал/моль·рад² (5ДГК, конформер **432**) до 11,1 ккал/моль·рад² (5ДЦК, **127**). У ВІ-ДНК-подібних конформерах канонічних ДРН її значення (4,5÷5,9 ккал/моль·рад² у 5ДЦК, 5ДАК і 5ДГК та 7,9÷8,9 ккал/моль·рад² у 5ТК) близькі до відповідних значень молекули 3DR (4,5÷4,7 ккал/моль·рад²), тоді як у їхніх АІ-ДНК-подібних конформерах значення K_P (3,7÷11,1 ккал/моль·рад²) помітно вищі, ніж у відповідних конформерів 3DR (1,9 ккал/моль·рад²). При цьому і сам кут псевдообертання в перших лежить у межах 14°÷28°, тобто щонайменше на 33° відрізняється від наявного у 3DR.

Таким чином, за АІ-ДНК-подібної C_3 -endo-конформації фуранозного кільця наявність та тип нуклеотидної основи істотно впливає на його пружні властивості.

Конформаційна чутливість релаксованих силових сталих проявляється також і у значеннях K_{χ} . Найбільш показовим є приклад 5ДЦК, у ВІ-ДНК-подібному конформері **119** якої $K_{\chi} = 2,6$ ккал/моль·рад², тоді як у АІ-ДНК-подібного **139** K_{χ} є на порядок більшою (28,2 ккал/моль·рад²). Це є свідченням впливу конформації фуранозного кільця на механічні властивості глікозидного зв'язку між ним та нуклеотидною основою.

Відзначимо також, що в усіх досліджених ДНК-подібних конформерах канонічних

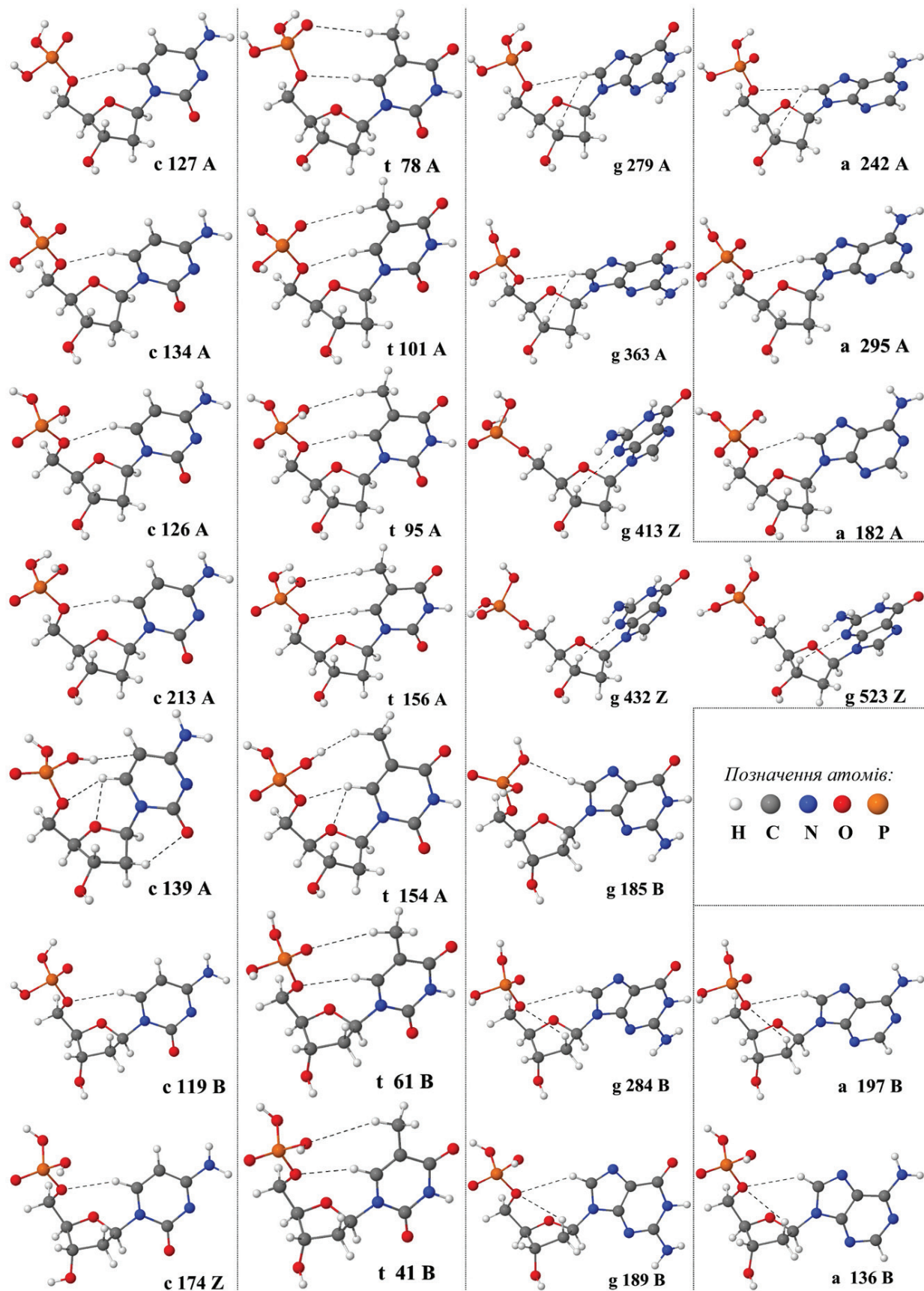


Рис. 2. Структури конформерів канонічних 2'-дезоксирибонуклеотидів, – молекул 5ДЦК (с), 5ТК (t), 5ДГК (g), 5ДАК (a), подібних до А, В і Z-форм ДНК

Таблиця 1. Конформаційні параметри АІ-ДНК-подібних конформерів канонічних 2'-дезоксирибонуклеотидів (5ДЦК, 5ТК, 5ДАК, 5ДГК) та 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату (3DR) (розрахунок на рівні теорії DFT B3LYP/cc-pVTZ)

Молекула	№ конформера	Конформаційні параметри, град.						
		α	β	γ	ϵ	ζ	χ	P
5ДЦК	126	-73,2	-171,9	56,6	-167,6	155,2	-163,9	17,0
	127	-46,5	175,2	57,9	-168,7	-103,5	-160,6	17,7
	134	-51,0	-177,0	56,7	-172,8	-169,6	-162,6	16,5
	139	-66,3	160,9	51,9	-165,5	146,7	-177,7	354,4
	213	-72,3	-170,1	58,8	-165,7	-55,8	-161,1	19,4
5ТК	78	-47,6	167,6	55,1	-163,7	-101,0	-140,6	26,7
	95	-71,0	-170,8	56,2	-162,8	155,7	-155,2	22,8
	101	-50,6	177,7	55,1	-168,2	-167,3	-148,9	22,8
	154	-80,8	-163,5	54,6	-157,4	151,5	-164,9	14,1
	156	-72,9	-176,1	56,6	-161,1	-55,7	-142,7	28,3
5ДАК	182	-70,2	-165,8	56,4	-159,4	155,8	-149,6	17,8
	242	-51,7	166,1	52,9	-161,4	-98,1	-134,0	22,3
	295	-54,7	-178,9	52,8	-166,1	-164,2	-141,9	21,1
5ДГК	279	-54,3	158,9	50,4	-158,6	-95,4	-127,3	25,2
	363	-55,8	178,4	51,4	-163,4	-157,7	-136,0	24,1
3DR	122	-72,0	-177,6	55,7	-164,2	154,2	—	341,0
	177	-55,1	175,4	54,0	-167,3	-166,0	—	343,1

Таблиця 2. Конформаційні параметри ВІ-ДНК-подібних конформерів канонічних 2'-дезоксирибонуклеотидів (5ДЦК, 5ТК, 5ДАК, 5ДГК) та 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату (3DR) (розрахунок на рівні теорії DFT B3LYP/cc-pVTZ)

Молекула	№ конформера	Конформаційні параметри, град.						
		α	β	γ	ϵ	ζ	χ	P
5ДЦК	119	-45,8	-176,4	55,8	175,3	-105,3	-134,9	148,9
5ТК	41	-69,5	-167,2	54,1	179,0	154,8	-127,2	154,3
	61	-45,5	177,8	54,7	176,8	-167,0	-122,3	155,0
5ДАК	136	-70,8	-164,5	53,1	179,1	155,5	-124,1	156,0
	197	-51,5	-178,7	51,6	177,2	-165,1	-119,0	154,5
5ДГК	185	-83,5	153,8	45,6	-180,0	161,5	-130,1	151,9
	189	-70,0	-163,9	52,7	-179,2	156,4	-120,0	156,6
	284	-52,3	177,0	50,0	178,9	-157,4	-114,6	154,8
3DR	70	-72,7	-172,7	50,5	-178,7	155,0	—	144,8
	109	-53,9	177,5	48,9	179,4	-166,0	—	145,1

ДРН та молекули 3DR релаксована силова стала K_γ для кута γ має найбільше значення з усіх (16,9÷33,6 ккал/моль·рад²), тож цей

кут є найжорсткішим ступенем вільності. Своїх близьких до мінімального значень K_γ (16,9÷17,4 ккал/моль·рад²) досягає у ZI-

Таблиця 3. Конформаційні параметри ZI-ДНК-подібних конформерів молекул 5ДЦК та 5ДГК (розрахунок на рівні теорії DFT B3LYP/cc-pVTZ)

Молекула	№ конформера	Конформаційні параметри, град.						
		α	β	γ	ε	ζ	χ	P
5ДЦК	174	-74,5	-162,3	53,5	-70,3	156,8	-137,4	154,2
5ДГК	413	73,6	174,3	-171,3	-163,4	-150,8	69,8	35,6
	432	79,9	173,5	-169,4	-163,5	-158,2	69,7	38,1
	523	53,9	177,2	-169,1	-165,7	157,9	70,3	39,8

Таблиця 4. Релаксовані силові сталі для конформаційних параметрів AI-ДНК-подібних конформерів канонічних 2'-дезоксирибонуклеотидів (5ДЦК, 5ТК, 5ДАК, 5ДГК) та 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату (3DR)

Молекула	№ конформера	Релаксовані силові сталі, ккал/(моль·рад ²)						
		K_α	K_β	K_γ	K_ε	K_ζ	K_χ	K_P
5ДЦК	126₁	6,13	3,29	22,8	3,40	4,43	18,9	8,72
	127₂	9,44	2,63	26,4	3,79	4,85	14,3	11,1
	134₂	9,25	3,87	21,0	4,15	2,01	17,1	10,9
	139₁	12,2	6,31	33,6	4,12	5,19	28,2	7,60
	213₁	8,06	2,11	24,6	3,05	4,32	15,6	9,48
5ТК	78₂	10,3	2,65	28,2	3,71	4,75	4,05	6,16
	95₁	7,20	2,98	22,2	2,99	4,26	6,24	7,37
	101₂	9,38	4,39	23,5	4,06	1,80	4,76	8,25
	154₁	7,16	1,00	23,0	2,02	4,85	11,0	6,05
	156₁	9,63	1,97	22,6	3,06	4,77	3,36	4,72
5ДАК	182₁	5,91	1,86	18,6	2,41	4,25	3,90	7,87
	242₂	9,70	2,54	25,6	3,43	4,47	4,37	5,06
	295₂	9,37	3,70	21,5	3,80	1,55	3,93	6,67
5ДГК	279₂	8,86	1,49	21,8	3,23	3,74	3,54	3,67
	363₂	8,25	4,24	22,1	3,82	0,94	4,16	4,21
3DR	122₁	6,27	2,40	20,0	3,73	3,99	—	1,93
	177₂	8,71	3,09	22,9	4,23	1,65	—	1,95

Примітка: нижні індекси відповідають номеру атома кисню (O_{P1} чи O_{P2}) фосфатної групи, на якому локалізовано протон, що не моделює попередній нуклеотид ланцюга ДНК

ДНК-подібних конформерів ДРН, у яких $\gamma \approx 180^\circ$ і фосфатна група віддалена від фуранозного кільця найбільше. У AI-ДНК-подібного конформера **182** 5ДАК значення $K_\gamma = 18,6$ ккал/моль·рад², є дещо більшим, але також близьким до мінімального. Найбільшого ж значення $K_\gamma = 33,6$ ккал/моль·рад² досягає у AI-ДНК-подібному конформері **139** 5ДЦК,

що імовірно обумовлене наявністю у ньому Н-зв'язку $O_{P1}H_{P1}\cdots C_5$ із енергією 2,6 ккал/моль, визначеною методом [33].

Таким чином, зафіксовано чутливість релаксованих силових сталей до конформації ДРН та показано взаємний вплив їхніх структурних складових на пружні властивості молекули.

Таблиця 5. Релаксовані силові сталі для конформаційних параметрів VI-ДНК-подібних конформерів канонічних 2'-дезоксирибонуклеотидів (5ДЦК, 5ТК, 5ДАК, 5ДГК) та 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату (3DR)

Молекула	№ конформера	Релаксовані силові сталі, ккал/(моль·рад ²)						
		K_α	K_β	K_γ	K_ϵ	K_ζ	K_χ	K_ρ
5ДЦК	119 ₂	8,08	2,41	26,2	4,95	4,68	2,63	5,94
5ТК	41 ₁	5,40	2,14	22,2	5,26	3,88	7,66	8,86
	61 ₂	6,22	3,12	28,1	5,48	1,76	8,62	7,91
5ДАК	136 ₁	5,74	1,92	22,8	5,23	3,86	4,62	5,36
	197 ₂	8,41	3,50	21,2	5,44	1,63	5,78	5,32
5ДГК	185 ₁	3,49	2,62	24,5	5,27	4,12	3,93	4,45
	189 ₁	5,92	1,45	21,5	5,22	3,80	4,99	5,58
	284 ₂	7,85	2,77	21,1	5,57	0,86	5,74	5,19
3DR	70 ₁	6,15	2,05	21,8	5,00	4,00	—	4,54
	109 ₂	9,45	3,03	22,7	5,11	1,68	—	4,66

Примітка: нижні індекси відповідають номеру атома кисню (O_{p1} чи O_{p2}) фосфатної групи, на якому локалізовано протон, що не моделює попередній нуклеотид ланцюга ДНК

Таблиця 6. Релаксовані силові сталі для конформаційних параметрів ZI-ДНК-подібних конформерів молекул 5ДЦК і 5ДГК

Молекула	№ конформера	Релаксовані силові сталі, ккал/(моль·рад ²)						
		K_α	K_β	K_γ	K_ϵ	K_ζ	K_χ	K_ρ
5ДЦК	174	5,76	1,94	22,0	4,59	4,28	2,85	6,44
5ДГК	413	6,99	3,04	17,4	3,63	5,11	11,1	3,50
	432	5,93	2,79	16,9	3,75	4,15	14,1	3,43
	523	9,53	3,37	17,1	3,97	1,18	12,2	4,57

Коливальна структурна мінливість ДНК-подібних конформерів ДРН. Окрім величин релаксованих силових сталих гнучкість біомолекул характеризується і величинами середньоквадратичних відхилень їх конформаційних параметрів, спричинених тепловими або квантовими нульовими коливаннями ядер молекули, так званими коливальними відхиленнями [30].

У табл. 7 наведено найбільші та найменші за усіма ДНК-подібними конформерами канонічних ДРН та молекули 3DR значення коливальних відхилень. Під час визначення величин коливальних відхилень використовувалися коливальні спектри, розраховані на рівні теорії DFT B3LYP/cc-pVTZ у гармонійному наближенні.

Наведені дані вказують на те, що при $T = 0$ К середньоквадратичні коливальні відхилення виявляють значно меншу, а ніж релаксовані силові сталі, конформаційну чутливість: відмінність максимального та мінімального значення перевищує 50% лише для кутів ζ та χ . За кімнатної температури (25 °С) відмінність максимального та мінімального значень виражені значніше.

У табл. 8–10 наведено одержані значення середньоквадратичних коливальних відхилень конформаційних параметрів відповідно AI-, VI- та ZI-ДНК-подібних конформерів канонічних ДРН та молекули 3DR.

Співставлення даних, наведених у табл. 8–10, із відповідними величинами релаксованих силових сталих (табл. 4–6) показує,

Таблиця 7. Найбільші та найменші середньоквадратичні коливальні відхилення (град.) конформаційних параметрів ДНК-подібних конформерів канонічних 2'-дезоксирибонуклеотидів (5ДЦК, 5ТК, 5ДАК, 5ДГК) і 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату при різних температурах

Температура	Значення	σ_α	σ_β	σ_γ	σ_ϵ	σ_ζ	σ_χ	σ_ρ
0 К	min	6,8	6,3	5,3	15,5	15,9	4,9	8,9
	max	7,6	8,3	6,1	19,1	24,4	7,4	11,2
298 К	min	12,9	17,7	8,3	20,1	20,8	8,7	14,2
	max	23,8	44,2	11,0	31,9	48,2	27,3	24,4

що, попри різні динамічні характеристики (моменти інерції у разі торсійних кутів), більш жорсткі (виходячи зі значень релаксованих силових сталей) ступені вільності характеризуються меншими коливальними відхиленнями за $T_a = 298$ К. При $T = 0$ К зв'язок між релаксованими силовими сталими та величинами коливальних відхилень менш строгий. Це вказує на вирішальну роль коливань із частотами $\nu < k_B T_a / h \approx 207$ см⁻¹ у визначенні динамічної поведінки та пружних властивостей ДНК-подібних конформерів канонічних ДРН.

Одержані величини коливальних середньоквадратичних відхилень доповнюють існуючі дані про структурно-динамічну організацію ланок ДНК. Зокрема, їхні значення при $T = 0$ К встановлюють природний масштаб істотності відмінностей між значеннями конформаційних параметрів ДРН: однаковими можна вважати значення конформаційного параметра, які відрізняються між собою менше, ніж на величину його коливального середньоквадратичного відхилення. Сумірні із шириною класичних g^+ , g^- і *trans*-секторів

Таблиця 8. Середньоквадратичні коливальні відхилення конформаційних параметрів АІ-ДНК-подібних конформерів канонічних 2'-дезоксирибонуклеотидів (5ДЦК, 5ТК, 5ДАК, 5ДГК) і 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату (3DR) при $T = 298$ К

Молекула	№ конформера	Середньоквадратичні коливальні відхилення, град.						
		σ_α	σ_β	σ_γ	σ_ϵ	σ_ζ	σ_χ	σ_ρ
5ДЦК	126	18,0	24,4	9,8	25,1	22,3	10,5	15,8
	127	14,7	27,3	9,2	23,9	21,4	12,0	14,2
	134	14,8	22,6	10,2	23,0	32,1	11,0	14,3
	139	12,9	17,7	8,3	23,0	20,8	8,7	17,1
	213	15,8	30,5	9,5	26,4	22,6	11,5	15,2
5ТК	78	14,1	27,2	8,9	24,1	21,6	22,1	18,6
	95	16,7	25,7	9,9	26,6	22,7	17,9	17,1
	101	14,7	21,2	9,7	23,2	33,7	20,4	16,3
	154	16,7	44,2	9,8	31,9	21,4	13,6	18,8
	156	14,5	31,5	9,9	26,4	21,7	24,2	21,0
5ДАК	182	18,4	33,4	10,8	29,4	22,7	22,5	16,6
	295	14,7	23,0	10,1	23,9	36,2	22,5	17,9
	242	14,5	27,8	9,3	25,0	22,2	21,3	20,4
5ДГК	279	15,1	36,2	10,0	25,7	24,1	23,7	23,7
	363	15,7	21,5	10,0	23,8	46,1	21,8	22,2
3DR	122	17,8	28,6	10,4	24,1	23,4	—	32,1
	177	15,2	25,2	9,8	22,8	35,2	—	32,0

Таблиця 9. Середньоквадратичні коливальні відхилення конформаційних параметрів ВІ-ДНК-подібних конформерів канонічних 2'-дезоксирибонуклеотидів (5ДЦК, 5ТК, 5ДАК, 5ДГК) і 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату (3DR) при $T = 298\text{ K}$

Молекула	№ конформера	Середньоквадратичні коливальні відхилення, град.						
		σ_α	σ_β	σ_γ	σ_ϵ	σ_ζ	σ_χ	σ_ρ
5ДЦК	119	15,8	28,5	9,2	21,2	21,8	27,3	18,8
5ТК	41	19,2	30,3	9,9	20,7	23,7	16,2	15,7
	61	18,0	25,1	9,0	20,3	34,1	15,3	16,5
5ДАК	136	18,6	31,9	9,8	20,7	23,7	20,8	19,7
	197	15,5	23,7	10,1	20,4	35,4	18,6	19,8
5ДГК	185	23,8	27,4	9,5	20,6	23,1	22,5	21,4
	189	18,4	36,7	10,1	20,7	23,9	20,0	19,4
	284	16,0	26,6	10,1	20,1	48,2	18,7	20,0
3DR	70	18,0	30,9	10,0	21,1	23,3	—	21,2
	109	14,7	25,5	9,8	20,9	34,9	—	21,0

Таблиця 10. Середньоквадратичні коливальні відхилення (град.) конформаційних параметрів ZI-ДНК-подібних конформерів молекул 5ДЦК і 5ДГК при $T = 298\text{ K}$

Молекула	№ конформера	Середньоквадратичні коливальні відхилення, град.						
		σ_α	σ_β	σ_γ	σ_ϵ	σ_ζ	σ_χ	σ_ρ
5ДЦК	174	18,6	31,8	10,0	22,0	22,7	26,3	18,1
5ДГК	413	16,9	25,4	10,8	24,4	20,9	13,9	24,2
	432	18,3	26,5	11,0	24,0	23,0	12,4	24,4
	523	14,6	24,1	10,9	23,4	41,3	13,2	21,3

величини коливальних середньоквадратичних відхилень при $T > 0\text{ K}$ можуть слугувати фундаментальним фізичним обмеженням роздільної здатності, з якою в експерименті (зокрема, рентгеноструктурному аналізі) можливо виміряти значення конформаційних параметрів ДРН.

Таким чином, за допомогою оригінальної методики вперше визначено величини релаксованих силових сталих для конформаційних ступенів вільності усіх ДНК-подібних конформерів канонічних 2'-дезоксирибонуклеотидів. Встановлено, що їхні значення лежать у межах $1\text{--}35\text{ ккал/моль}\cdot\text{рад}^{-2}$ та показано їхню конформаційну чутливість. Доведено, що кут γ є найжорсткішим, а релаксовані силові сталі для решти конформаційних змінних менші і сумірні між собою. Крім того, жорсткість

лібрації основи відносно глікозидного зв'язку ($2\text{--}28\text{ ккал/моль}\cdot\text{рад}^{-2}$) істотно залежить від конформації фуранозного кільця та типу нуклеотидної основи. Вперше визначено величини середньоквадратичних відхилень конформаційних параметрів від їхніх рівноважних значень, спричинених тепловими або квантовими нульовими коливаннями ядер ДНК-подібних конформерів канонічних 2'-дезоксирибонуклеотидів. Встановлено значення цих відхилень: $4^\circ\text{--}25^\circ$ при 0 K і $7^\circ\text{--}50^\circ$ при 298 K і запропоновано розглядати їх як фундаментальне фізичне обмеження роздільної здатності, з якою в експерименті (зокрема, рентгеноструктурному аналізі) можливо виміряти значення конформаційних параметрів ізольованих 2'-дезоксирибонуклеотидів. Одержані дані можуть бути використані для побудови структурно-динамічних моделей ДНК.

Автори висловлюють щирю вдячність дирекції та співробітникам Інституту теоретичної фізики ім. М. М. Боголюбова НАН України за надання програмного забезпечення і обчислювальних ресурсів для проведення розрахунків.

СТРУКТУРНАЯ ГИБКОСТЬ ДНК-ПОДОБНЫХ КОНФОРМЕРОВ КАНОНИЧЕСКИХ 2'-ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ

Т. Ю. Николаенко¹, Л. А. Булавин¹,
Д. Н. Говорун^{1,2}

¹Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Украина;
²Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев;
e-mail: tim_mail@ukr.net

С помощью оригинальных методик изучены характеристики структурной гибкости элементарных мономерных звеньев цепей ДНК: молекул 5'-дезоксцитидиловой, 5'-тимидиловой, 5'-дезоксидениловой и 5'-дезоксигуаниловой кислот в их ДНК-подобных конформациях. Найдены величины их среднеквадратических отклонений ($4^{\circ} \pm 25^{\circ}$ при 0 К и $7^{\circ} \pm 50^{\circ}$ при 298 К) всех конформационных параметров от равновесных значений, обусловленных тепловыми или квантовыми нулевыми колебаниями ядер, а также значения релаксированных силовых постоянных ($1 \div 35$ ккал/моль·рад⁻²). Зафиксирована конформационная чувствительность этих величин. Доказано, что угол γ наиболее жесткий, а релаксированные силовые постоянные для остальных конформационных переменных меньше и соизмеримы между собой. Полученные данные могут быть использованы для построения структурно-динамических моделей ДНК.

Ключевые слова: структурная гибкость, релаксированные силовые постоянные, колебательные отклонения конформационных параметров, 2'-дезоксирибонуклеотид, ДНК.

STRUCTURAL FLEXIBILITY OF CANONICAL 2'-DEOXYRIBONUCLEOTIDES IN DNA-LIKE CONFORMATIONS

T. Yu. Nikolaienko¹, L. A. Bulavin¹,
D. M. Hovorun^{1,2}

¹Taras Shevchenko Kyiv National University, Ukraine;
²Institute of Molecular Biology and Genetics,
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: tim_mail@ukr.net

Summary

Quantitative characteristics of structural flexibility of the DNA elementary monomer units – 5'-deoxycytidylic, 5'-thymidylic, 5'-deoxyadenylic and 5'-deoxyguanylic acid molecules – have been calculated with original methods. Root-mean-square deviations from equilibrium for all conformational parameters, caused by nuclei thermal or quantum zero-point vibrations, have been found to lie within $4^{\circ} \pm 25^{\circ}$ at 0 K and $7^{\circ} \pm 50^{\circ}$ at 298 K and corresponding relaxed force constants – within $1 \div 35$ kcal/mol·rad⁻². Their values have been found to be sensitive to the molecule's conformation. It has been proven, that the torsion angle γ is the most rigid one whereas relaxed force constants for all other conformational variables are lower and comparable to each other. The data obtained could serve for development of structural-dynamical models of the DNA.

Key words: structural flexibility, relaxed force constants, vibrational deviations of conformational parameters, 2'-deoxyribonucleotides, DNA.

1. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. – М.: Мир, 1987. – 584 с.
2. Sinden R. S. DNA Structure and Function. – San Diego: Academic Press, 1994. – 398 p.
3. Neidle S. DNA Structure and Recognition. – Oxford University Press, 1994. – 120 p.
4. Борискина Е. П., Ткаченко М. Ю., Шестопалова А. В. // Biopolym. Cell. – 2010. – 26, № 5. – С. 360–372.

5. *Rohs R., West S. M., Sosinsky A. et al.* // *Nature*. – 2009. – **461**, N 7268. – P. 1248–1253.
6. *Zakrzewska K.* // *Biopolymers*. – 2003. – **70**, N 3. – P. 414–423.
7. *Morávek Z., Neidle S., Schneider B.* // *Nucl. Acids Res.* – 2002. – **30**, N 5. – P. 1182–1191.
8. *Rohs R., Bloch I., Sklenar H., Shakked Z.* // *Ibid.* – 2005. – **33**, N 22. – P. 7048–7057.
9. *Hagerman P. J.* // *Ann. Rev. Biophys. Biophys. Chem.* – 1988. – **17**. – P. 26–86.
10. *Olson W. K., Gorin A. A., Lu X.-J. et al.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1998. – **95**. – P. 11163–11168.
11. *Perez A., Noy A., Lankas F. et al.* // *Nucl. Acids Res.* – 2004. – **32**, N 20. – P. 6144–6151.
12. *Heddi B., Oguey C., Lavelle C. et al.* // *Ibid.* – 2010. – **38**, N 3. – P. 1034–1047.
13. *Foloppe N., Nilsson L., MacKerell Jr. A. D.* // *Biopolymers*. – 2001/2002. – **61**, N 1. – P. 61–76.
14. *Lankas F., Sponer J., Langowski J., Cheatham III T. E.* // *Biophys. J.* – 2003. – **85**. – P. 2872–2883.
15. *Lankas F., Sponer J., Langowski J., Cheatham III T. E.* // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – **126**. – P. 4124–4125.
16. *Santamaria R., Quiroz-Gutierrez A., Juarez C.* // *J. Mol. Struct.-Theochem.* – 1995. – **357**. – P. 161–170.
17. *Shishkin O. V., Gorb L., Zhikol O. A., Leszczynski J.* // *J. Biomol. Struct. Dyn.* – 2004. – **21**, N 4. – P. 537 – 553.
18. *Shishkin O. V., Gorb L., Zhikol O. A., Leszczynski J.* // *Ibid.* – **22**, N 2. – P. 227–243.
19. *Ніколаєнко Т. Ю., Говорун Д. М.* // *Доп. НАН України*. – 2010. – № 9. – С. 173–184.
20. *Ніколаєнко Т. Ю., Булавін Л. А., Говорун Д. М.* // *Укр. біохім. журн.* – 2010. – **82**, № 6. – С. 76–86.
21. *Ніколаєнко Т. Ю., Булавін Л. А., Говорун Д. М.* // *Укр. біохім. журн.* – 2011. – **83**, № 4. – С. 16–28.
22. *Ніколаєнко Т. Ю., Булавін Л. А., Говорун Д. М.* // *Biopolym. Cell.* – 2011. – **27**, Iss. 4. – С. 291–299.
23. *Shishkin O. V.* // *J. Mol. Struct.* – 1998. – **447**. – P. 1–5.
24. *Shishkin O. V., Pelmeshnikov A., Hovorun D. M., Leszczynski J.* // *Chem. Phys.* – 2000. – **260**. – P. 317–325.
25. *Shishkin O. V., Gorb L., Hobza P., J.* // *Int. J. Quant. Chem.* – 2000. – **80**. – P. 1116–1124.
26. *Isayev O., Furmanchuk A., Shishkin O. V. et al.* // *J. Phys. Chem. B.* – 2007. – **111**. – P. 3476–3480.
27. *Булавін Л. А., Ніколаєнко Т. Ю., Говорун Д. М.* // *Доп. НАН України*. – 2009. – № 10. – С. 80–87.
28. *Ніколаєнко Т. Ю., Войтешенко І. С., Булавін Л. А., Говорун Д. М.* // *Вісн. Київськ. ун-ту. Серія: фізико-математичні науки*. – 2010. – № 2. – С. 279–282.
29. *Cremer D., Pople J. A.* // *J. Am. Chem. Soc.* – 1975. – **97**. – P. 1354–1358.
30. *Булавін Л. А., Ніколаєнко Т. Ю., Говорун Д. М.* // *Доп. НАН України*. – 2010. – № 7. – С. 61–69.
31. *Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B. et al.* *Gaussian 03, Revision E.01 / Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.*
32. *Ніколаєнко Т. Ю., Булавін Л. А., Говорун Д. М., Мисюра О. О.* // *Укр. біохім. журн.* – 2011. – **83**, № 1. – С. 54–62.
33. *Espinosa E., Molins E., Lecomte C.* // *Chem. Phys. Lett.* – 1998. – **285**. – P. 170–173.

Отримано 13.07.2011