



УДК 577.3

© 2008

Ю. В. Рубин, Л. Ф. Белоус, А. А. Якуба

Молекулярная и электронная структуры фрагмента металлизированной ДНК-пары аденин-тимин с ионом цинка

(Представлено членом-корреспондентом НАН Украины Д. Н. Говоруном)

To study physical properties of fragments of metallic DNA (M-DNA), molecular and electronic structures and thermodynamic characteristics of the adenine-thymine pair with a Zn^{2+} ion (the ion was placed between nucleic acid bases) and of components forming this pair are calculated at the MP2/6-31 +G level of theory. As well, the calculations were performed for adenine-thymine- Zn^{2+} -hydroxyl. It was revealed that the following bond lengths changed in investigated complexes: on the N3-C2-N1-C6-N10 fragment in the adenine, on C2-N3-C4-C5-C6-N1 fragment on the pyrimidine ring, and on C4-O8 in thymine, in comparison with neutral molecules. Charges on atoms changed at the same fragments. In the complexes calculated, the interaction energies of base pairs with Zn^{2+} are significantly higher than that of imino-proton with the AT pair or that of Zn^{2+} with its hydrate shell (6 water molecules). The HOMO and LUMO analyses of the $ATZn^{2+}$ triple complex and the AT pair showed the increase of sizes of the triple complex LUMO, which points to a possibility of the electron delocalization over the whole complex.*

В 1990-е гг. канадские исследователи обнаружили, что ионы некоторых двухвалентных металлов (Ni^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+}) способны встраиваться в пары оснований ДНК [1]. Таковую структуру ДНК (М-ДНК) экспериментально получают в щелочной среде при pH 8,5–9,5 [1–3]. ЯМР исследования данной структуры показали отсутствие сигнала иминопротонов. Это позволило предположить, что в каждой паре оснований иминный протон замещен ионом переходного металла [1]. Рентгеноструктурные исследования М-ДНК отсутствуют. В прямых исследованиях проводимости М-ДНК, помещенной между золотыми электродами, было показано, что М-ДНК является лучшим проводником электрического тока по сравнению с В-формой ДНК [2]. Аналогичный вывод был сделан на основе флуорометрических исследований электронного транспорта в синтетических олигонуклеотидах с присоединенными по концам донором и акцептором [4]. Сейчас обсуждается вопрос об использовании М-ДНК в качестве нанопроводника и в качестве биосенсора в нанотехнологиях [3].

С целью подробного изучения и моделирования молекулярной структуры М-ДНК и механизма проводимости в ней нами проведен неэмпирический расчет пространственной и электронной структуры, термодинамических свойств пар оснований: пары аденин-тимин с расположенным между основаниями ионом цинка ($ATZn^+$), пары аденин-тимин (АТ) и их составляющих. Ранее мы изучали электронную структуру пары аденин-урацил с ионом цинка [5].

Методы расчета. Расчеты полной энергии и пространственной структуры пары аденин-тимин (АТ), комплекса этой пары с ионом цинка Zn^{2+} , ($ATZn^+$), комплекса пары АТ с ионом цинка, гидроксидом и двумя молекулами воды ($ATZnOH$), молекул аденина (А), протонированного по N1 аденина (Ap^+), комплекса тимина с цинком (TZn^+), тимина (Т) проводились методами DFT и MP2 с базисом 6-31G* и 6-31+G* с помощью пакетов программ Gaussian03 и Games(R5) [6, 7]. Гидроксил OH^- в комплексе $ATZnOH$ моделировал щелочную среду; молекулы воды в нем, расположенные над и под ионом цинка, моделировали возможное взаимодействие иона цинка с соседними по стопке парами оснований в макромолекуле ДНК. Был также проведен расчет агрегатов иона цинка с шестью молекулами воды и иона цинка с гидроксидом ($ZnOH^+$) в окружении семи молекул воды.

Оптимизация молекулярной структуры вначале проводилась с помощью метода DFT, а затем молекулярная структура реоптимизировалась с помощью метода MP2 с использованием базиса 6-31+G* для всех структур, кроме комплекса $ATZnOH$. Для оптимизации геометрии этого комплекса использовался базис 6-31+G* для иона цинка и базис 6-31G* — для остальных атомов комплекса. Для проверки правильности оптимизации геометрии изучаемых структур и расчета термодинамических характеристик проводился расчет колебательного спектра. Установлено отсутствие отрицательных частот в колебательном спектре. Расчеты энергии взаимодействия в комплексах проводились с учетом ошибки BSSE. Заряд электростатического потенциала рассчитывался с помощью метода Мерц-Колмена [8]. Для визуализации пространственной структуры и молекулярных орбиталей использовалась программа ChemCraft [9].

Результаты и обсуждение. Как видно на рис. 1, б, при образовании комплекса $ATZn^+$ ион цинка образует три координационных связи с атомом N1 аденина и атомами N3 и O8 тимина. Расстояния между атомом N1 аденина и ионом цинка, атомом N3 тимина и ионом цинка и атомом O8 тимина и ионом цинка соответственно равны 1,898, 1,897 и 2,096 Å. Между атомами N10 аденина и O8 тимина, по-видимому, сохранилась водородная связь (расстояние между этими атомами лишь на 0,1 Å больше, чем между соответствующими атомами в паре АТ). Структура комплекса почти плоская, двугранный угол между плоскостями оснований равен 176,3°.

При образовании комплекса $ATZnOH$ ион цинка образует также три координационных связи: с атомами N1 аденина, N3 тимина и кислородом гидроксила (см. рис. 1, в), длины связей составляют 2,124, 2,039 и 1,893 Å соответственно. Молекулы воды образуют водородные связи с атомами O7 тимина и кислородом гидроксила (нижняя молекула воды) и O8 тимина (верхняя молекула). Вследствие образования водородных связей с молекулами воды структура комплекса существенно неплоская — двугранный угол между плоскостями оснований равен 136°, пропеллерность оснований составляет 40°. Расстояние от иона цинка до кислорода верхней молекулы воды равно 2,241 Å, до кислорода нижней молекулы — 2,310 Å, т. е. меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов рассматриваемых атомов.

Анализ длин связей в комплексе $ATZn^+$, в комплексе $ATZnOH$ и протонированном аденине в сравнении с длинами связей в изолированном аденине показал, что при образовании

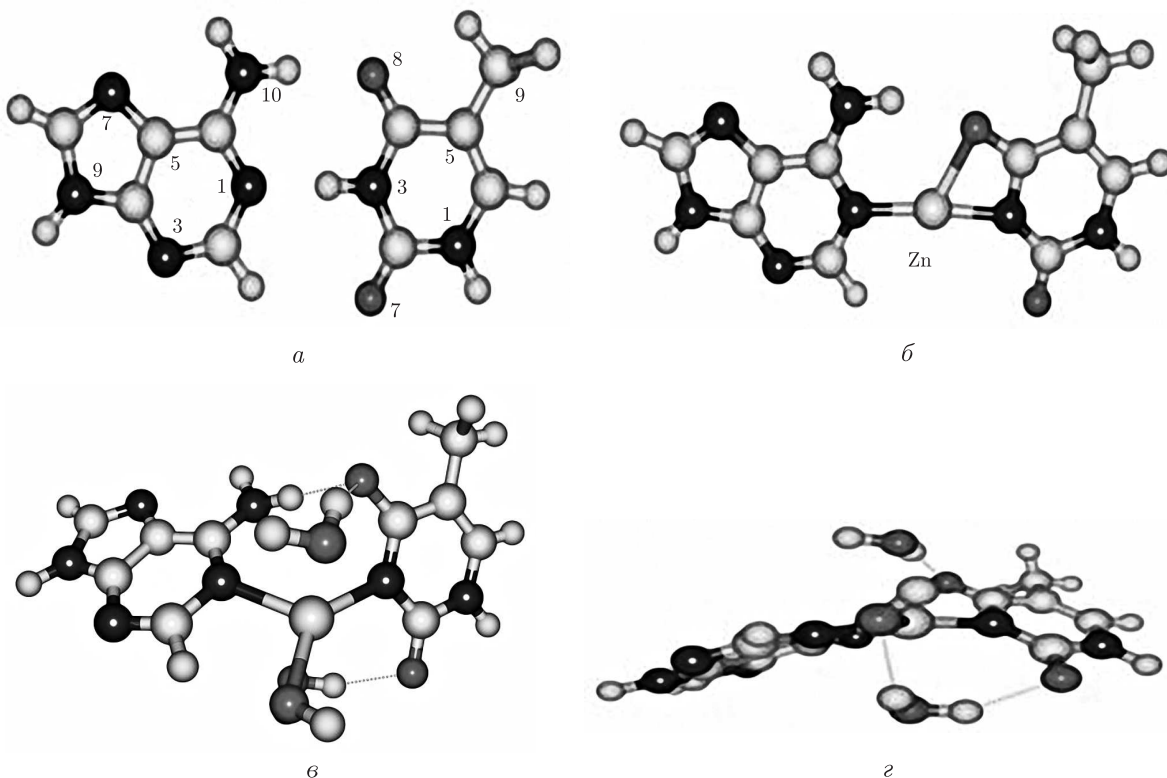


Рис. 1. Структурные формулы пары АТ (*a*), комплексов ATZn^+ (*б*) и ATZnOH (*в* — вид сверху, *г* — вид сбоку). На рис. *г* видны две молекулы воды в комплексе ATZnOH , расположенные над и под ионом цинка

комплекса с ионом цинка изменение длин связей более чем на $0,02 \text{ \AA}$ в молекуле аденина произошло на фрагменте N3—C2—N1—C6—N10 (рис. 2, *a*). Изменения длин связей в комплексе ATZnOH по модулю меньше, чем в комплексе ATZn^+ и протонированном аденине. Симбатное изменение длин связей согласуется с гипотезой о сходном влиянии протонирования и координации с ионом металла на физические свойства оснований нуклеиновых кислот [10]. У тимина (см. рис. 2, *б*) длины связей в комплексах TZn^+ , ATZn^+ и ATZnOH существенно (более чем на $0,015 \text{ \AA}$) изменились на фрагменте N3—C4—C5—C6—N1—C2 пиримидинового кольца и на экзоциклическом фрагменте C4—O8 , участвующем в образовании координационной и водородной связей.

Сравнение рассчитанных длин связей и данных рентгеноструктурного анализа [11, 12] показало, что имеется хорошее согласие между рассчитанными и экспериментальными длинами связей как для нейтральной молекулы аденина, так и для протонированной формы, а также для пары АТ. Различия между рассчитанными и экспериментально определенными длинами связей составляют $\pm 1,5\%$.

Рассчитанные нами заряды электростатического потенциала нейтральной и протонированной молекул аденина, нейтральной молекулы тимина, комплексов TZn^+ , ATZn^+ и ATZnOH приведены в табл. 1. При образовании комплексов с ионом цинка и протонировании аденина по N1 наибольшие изменения произошли на атомах N1, C2, N3, C5, C6, C8, N10, протонах при C2, N10 аденина. При образовании комплексов TZn^+ , ATZn^+ и ATZnOH наибольшие изменения величин зарядов отмечены на атомах C2, N3, C4, C6 (заряд на C6

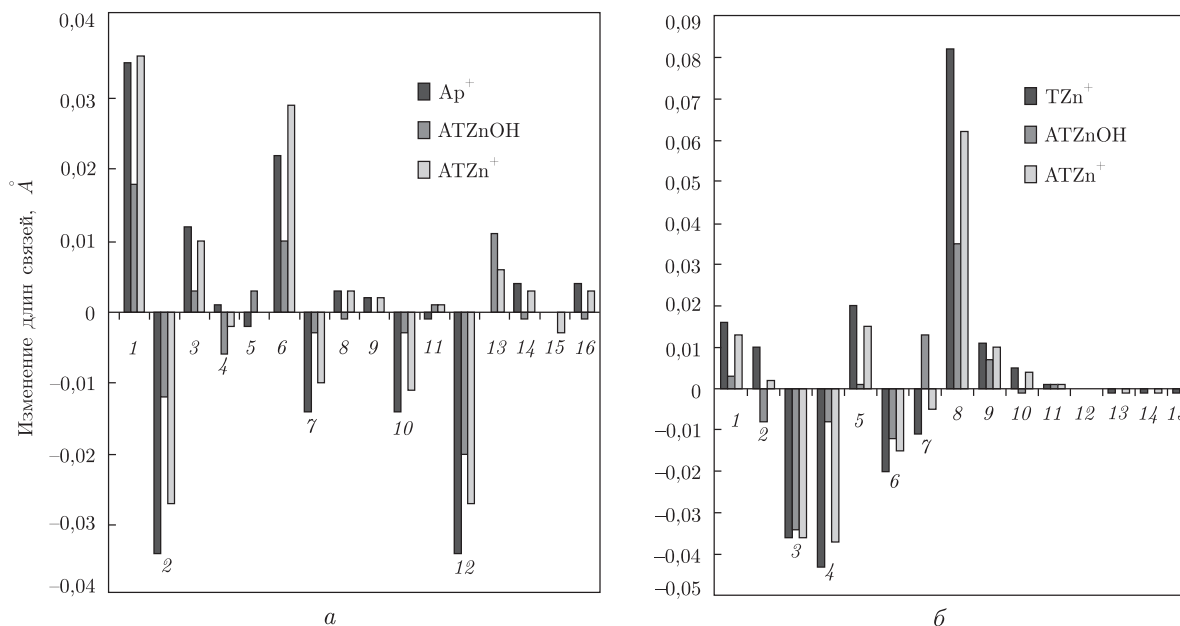


Рис. 2. Изменения длин связей аденина (а) и тимина (б) при образовании комплексов TZn^+ , ATZn^+ , ATZnOH и протонировании аденина (Ap^+). Обозначения длин связей:

а: 1 – N1–C2; 2 – C2–N3; 3 – N3–C4; 4 – C4–C5; 5 – C5–C6; 6 – N1–C6; 7 – C5–N7; 8 – N7–C8; 9 – C8–N9; 10 – C4–N9; 11 – C2–N11; 12 – C6–N10; 13 – N10–N12; 14 – N10–N13; 15 – C8–N14; 16 – N9–N15.

б: 1 – N1–C2; 2 – C2–N3; 3 – N3–C4; 4 – C4–C5; 5 – C5–C6; 6 – N1–C6; 7 – C2–O7; 8 – C4–O8; 9 – C5–C9; 10 – N1–N9; 11 – N3–N10; 12 – C6–N12; 13 – C5–N13; 14 – C5–N14; 15 – C5–N15. На рис. б не показаны изменения длины связи N3–Zn по сравнению с длиной связи N3–N10 из-за их большой величины ($> 0,7 \text{ \AA}$)

в комплексах TZn^+ и ATZn^+ поменял знак), O8. В отличие от аденина изменения зарядов на атомах тимина в составе комплексов носят симбатный характер.

С целью выяснения причин внедрения иона цинка между основаниями изученных пар проведен расчет энергий взаимодействия в паре АТ и в этой же паре с ионом цинка. Показано, что энергия взаимодействия в паре АТ (между аденином и тиминном) равна 12,05 ккал/моль, что согласуется с экспериментальными и расчетными данными [13, 14]. Энергия взаимодействия иона цинка с молекулами аденина и тимина в комплексе ATZn^+ значительно выше, чем энергия взаимодействия иминопротона с анионом тимина и аденином и энергия взаимодействия иона цинка с его гидратной оболочкой (шестью молекулами воды) – 472,3, 377,1, 250,3 ккал/моль соответственно. Энергия взаимодействия иона цинка и гидроксила (ZnOH^+) с молекулами аденина и тимина в комплексе ATZnOH значительно выше, чем энергия взаимодействия иона цинка с гидроксилом с их общей гидратной оболочкой – 250 и 180 ккал/моль соответственно. Все это делает выгодным нахождение иона цинка между основаниями нуклеиновых кислот.

Значительный интерес представляет анализ формы верхней занятой и нижней свободной молекулярных орбиталей пары оснований АТ с ионом цинка и без него. Как видно из рис. 3, в образовании верхней занятой орбитали пары оснований АТ принимают участие орбитали аденина, а в образовании нижней свободной орбитали – орбитали тимина. В образовании верхней занятой орбитали комплекса ATZn^+ принимают участие орбитали тимина, но в образовании нижней свободной орбитали этого комплекса уже участвуют орбитали

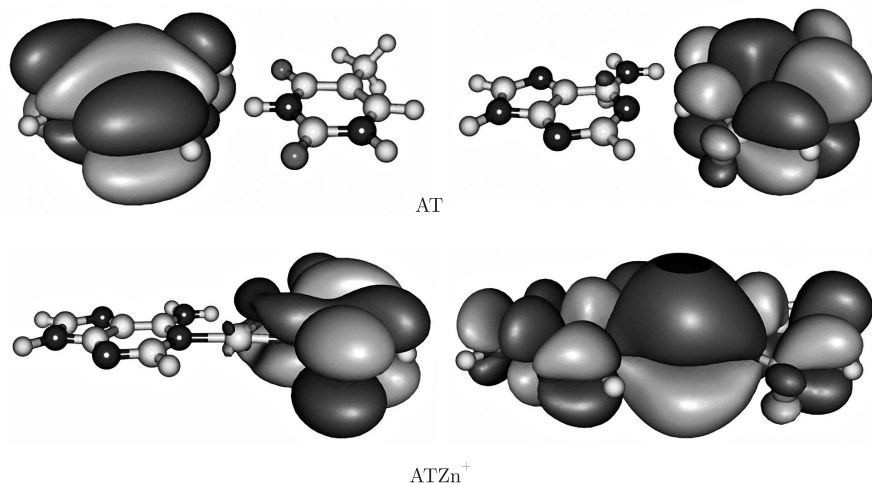


Рис. 3. Рассчитанные формы верхней занятой (слева) и нижней свободной (справа) молекулярных орбиталей пары АТ и комплекса АТZn⁺

Таблица 1. Заряды электростатического потенциала на атомах изолированных аденина и тимина (А(Т)), протонированного аденина (Ap⁺), в комплексе тимина с цинком (TZn⁺), в комплексе аденин — тимин — цинк (ATZn⁺) и в комплексе аденин — тимин — цинк-гидроксил (ATZnOH)

Атом	А(Т)	Ap ⁺	TZn ⁺	ATZnOH	ATZn ⁺
N1	-0,714	-0,668		-0,385	-0,896
C2	0,509	0,360		0,305	0,438
N3	-0,780	-0,583		-0,676	-0,612
C4	0,739	0,715		0,592	0,741
C5	-0,044	-0,020		0,297	0,043
C6	0,584	0,736		0,205	0,727
N7	-0,579	-0,535		-0,626	-0,577
C8	0,255	0,363		0,271	0,378
N9	-0,648	-0,622		-0,608	-0,711
N10	-0,766	-0,930		-0,680	-0,960
H11	0,067	0,159		0,170	0,091
H12	0,351	0,477		0,383	0,462
H13	0,365	0,477		0,326	0,516
H14	0,143	0,157		0,137	0,153
H15	0,429	0,455		0,426	0,474
N'1	-0,507		-0,608	-0,525	-0,527
C'2	0,687		1,217	0,840	0,995
N'3	-0,629		-1,328	-0,768	-1,119
C'4	0,687		0,957	0,772	0,951
C'5	-0,001		-0,085	-0,057	-0,115
C'6	-0,054		0,145	-0,081	0,035
O'7	-0,582		-0,613	-0,678	-0,527
O'8	-0,552		-0,758	-0,634	-0,798
C'9	-0,510		-0,519	-0,401	-0,464
H'10	0,369		0,381	0,383	0,378
H'11 (Zn)	0,373		1,459	1,085	1,280
H'12	0,185		0,191	0,198	0,205
H'13	0,166		0,204	0,128	0,172
H'14	0,137		0,205	0,131	0,175
H'15	0,166		0,154	0,119	0,152

аденина, иона цинка и тимина, т. е. размеры молекулярной орбитали существенно увеличиваются и возможна делокализация электрона в пределах двух оснований. Проведенный нами расчет также показал, что энергии верхней занятой и нижней свободной молекулярных орбиталей для тройного комплекса выше, чем для пары АТ без иона цинка.

На основании проведенных расчетов можно сделать следующие выводы. При образовании комплексов пары АТ с ионом цинка произошли изменения длин связей на фрагменте N3—C2—N1—C6—N10 аденина по сравнению с изолированной нейтральной молекулой аденина, по всему пиримидиновому кольцу тимина, кроме связи C2—N3, а также на экзоциклическом фрагменте C4—O8. Комплекс АТZn⁺ является почти плоским.

Образование комплексов АТ пары с ионом цинка сопровождалось изменениями зарядов на атомах N1, C2, N3, C5, C6, C8, N10, протонах при C2, N10 аденина и на атомах C2, N3, C4, C6, O8 тимина.

Энергия взаимодействия иона цинка с аденином и тимином в изученных комплексах значительно выше, чем иминопротона в паре АТ.

Нижняя свободная орбиталь комплекса АТZn⁺ включает орбитали аденина, тимина и иона цинка, в то время как в паре АТ она локализована на тимине, что указывает на делокализацию электрона в пределах комплекса.

Авторы благодарят Институт кибернетики им. В. М. Глушкова НАН Украины и Институт монокристаллов НАН Украины за предоставление машинного времени.

1. Aich P., Labiuk S. L., Tari L. W. et al. M-DNA: A complex between divalent metal ions and DNA which behaves as a molecular wire // J. Mol. Biol. – 1999. – **294**. – P. 477–485.
2. Rakitin A., Aich P., Papadopoulos C. et al. Metallic conduction through engineered DNA: DNA nanoelectronic building blocks // Phys. Rev. Lett. – 2001. – **86**. – P. 3670–3673.
3. Wettig S. D., Li C. Z., Long Y. T. et al. M-DNA: a self-assembling molecular wire for nanoelectronics and biosensing // Anal. Sci. – 2003. – **19**. – P. 23–26.
4. Aich P., Skinner R. J., Wettig S. D. et al. Long range molecular wire behaviour in a metal complex of DNA // J. Biomol. Struct. Dyn. – 2002. – **20**. – P. 93–98.
5. Белоус Л. Ф., Гречнев Г. Е., Рубин Ю. В., Степанян С. Г. Нанотехнологии и компьютерные расчеты // Тр. Всерос. науч. конф. “Научный сервис в сети Интернет: технологии параллельного программирования”. – Москва: Изд-во Моск. ун-та, 2006. – С. 5–8.
6. Frisch M. J. et al. Gaussian 03, Revision E. 2. – Pittsburgh, PA: Gaussian Inc, 2003. – 455 p.
7. Schmidt M. W. et al // J. Comput. Chem. – 1993. – **14**. – P. 1347–1363; Gamess Version = Jun. 2005. – (R5). – Iowa State University.
8. Besler B., Merz P., Kolman P. Atomic Charges Derived from Semiempirical Methods // J. Comput. Chem. – 1990. – **11**. – P. 431–439.
9. Zhurko G. A. Chem Craft. Tool for treatment of chemical data. Version 5.1.
10. Благой Ю. П., Галкин В. Л., Гладченко Г. О. и др. Металлокомплексы нуклеиновых кислот в растворах. – Киев: Наук. думка, 1991. – 270 с.
11. Taylor R., Kennard O. Molecular Structure of Nucleosides and Nucleotides // J. Mol. Struct. – 1982. – **78**. – P. 1–28.
12. Olson W. K., Manju Bansal, Burley S. K. et al. Standard Reference Frame for the Description of Nucleic Acid Base-pair Geometry // J. Mol. Biol. – 2001. – **313**. – P. 229–237.
13. Веркин Б. И., Янсон И. К., Суходуб Л. Ф., Теплицкий А. Б. Взаимодействия биомолекул: Новые экспериментальные подходы и методы. – Киев: Наук. думка, 1985. – 162 с.
14. Hobza P., Sponer J. Structure, Energetics and Dynamics of the Nucleic Acid Base Pairs: Nonempirical Ab Initio Calculations // Chem. Rev. – 1999. – **99**. – P. 3247–3276.

*Физико-технический институт низких температур
им. Б. И. Веркина НАН Украины, Харьков
Институт кибернетики им. В. М. Глушкова
НАН Украины, Киев*

Поступило в редакцию 13.09.2007