



УДК 577.332

А. Н. Глушенко, член-корреспондент НАН України Д. Н. Говорун

Геометрическое построение всех возможных ассоциированных водородными связями пар нуклеотидных оснований

Предложен оригинальный способ автоматического построения структурных гипотез всех возможных пар нуклеотидных оснований, ассоциированных водородными связями. Способ испытан на примере 1-метилцитозина на уровне квантово-механической теории $V3LYP/6-311++G(d,p)$ в вакууме.

Кодирование генетической информации осуществляется за счет комплементарного спаривания водородными (Н) связями нуклеотидных оснований [1]. Уотсоном и Криком была выдвинута гипотеза о влиянии редких — так называемых мутагенных [2], таутомерных форм оснований нуклеиновых кислот (ОНК) на возникновение точечных мутаций при биосинтезе ДНК. В рамках этой гипотезы идет длительный, активный поиск молекулярных механизмов, ответственных за появление в составе неправильных пар мутагенных форм ОНК [3–5]. Ясно, что для доказательства единственности решения этой задачи необходимо знать все множество пар ОНК, включающих мутагенные формы последних. В настоящее время развиваются два взаимно дополняющих друг друга подхода: получение экспериментальных данных об Н-связанных парах ОНК [6, 7] и теоретический прогноз всех возможных пар ОНК [8, 9]. Наша работа затрагивает вопросы, относящиеся ко второму подходу.

Объект и методы исследования. Объектом построения структурных гипотез являются Н-связанные пары двух произвольных ОНК. Конечным продуктом построения является димер ОНК, стабилизированный межмолекулярными Н-связями. В работе использованы следующие допущения.

1. Молекула, в данном случае ОНК, — это набор “атомов-шариков”, имеющих Ван-дер-Ваальсовы радиусы.

2. Электронные оболочки атомов различных ОНК упруги и непроницаемы при взаимодействии друг с другом.

3. Водородная связь между ОНК только межмолекулярная, на ее природу [10] не налагается никаких ограничений.

© А. Н. Глушенко, Д. Н. Говорун, 2014

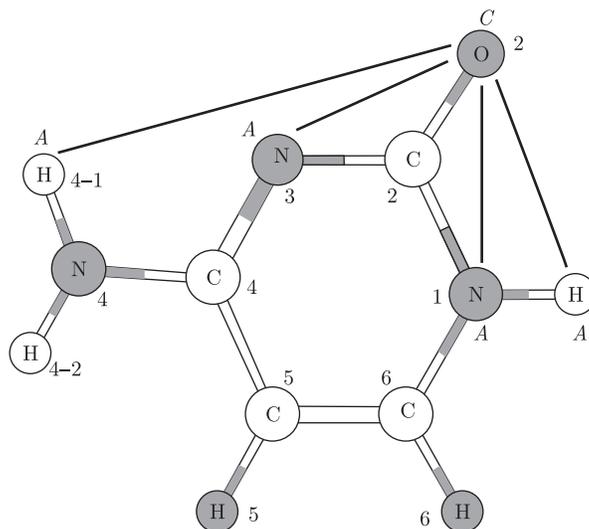


Рис. 1. Геометрическая структура молекулы цитозина. O2 — центр. Активные атомы — H4-1, N3, N1, H1

4. Пара ОНК считается образованной, если между ними замыкаются, как минимум, две Н-связи.

5. Разрешены все, в том числе неплоские конформации, например, Т-образные Н-связанные пары ОНК.

Н-связь АН...В между ОНК считается образованной при выполнении следующих геометрических условий:

1) расстояние $d_{\text{НВ}}$ не менее, чем $R_{\text{min}} = R_{\text{vвН}} + R_{\text{vвВ}}$, где $R_{\text{vвН}}$, $R_{\text{vвВ}}$ — Ван-дер-Ваальсовы радиусы атомов Н и В соответственно;

2) расстояние $d_{\text{НВ}}$ не превышает $R_{\text{max}} = 3,2\text{--}3,4 \text{ \AA}$;

3) пусть $M1$ — мономер, содержащий атомы А и Н, а $M2$ — мономер, содержащий атом В. Тогда для произвольного акцептора Н-связи X мономера $M2$ необходимо выполнение условия $d_{\text{НХ}} > R_{\text{max}}$, а для произвольного атома водорода $Y \neq \text{Н}$ мономера $M1$ необходимо выполнение условия $d_{\text{УВ}} > R_{\text{max}}$.

Одновременное выполнение всех этих условий гарантирует однозначную идентификацию димера по наличию двух Н-связей. Длины последних лежат в диапазоне $[R_{\text{vвН}} + R_{\text{vвВ}}; R_{\text{max}}]$. Таким образом, предложенный способ сводится к заданию всех возможных комбинаций пар Н-связей в димере.

Введем рабочую терминологию. Назовем центром C донор или акцептор, для которого будет проводиться поиск атомов, способных образовать с ним межмолекулярную Н-связь. Пусть донор или акцептор A принадлежит той же молекуле M , что и центр C . Проведем мысленно линию из A в C . Если она не пересекает граф молекулы M , либо A и C ковалентно связаны, тогда атом A — активный (рис. 1). Пусть мономер Ms , относительно которого будут проводиться трансформации положения другого мономера Mm , называется стационарным мономером. Тогда мономер Mm — подвижный мономер.

Очевидно, что центром может быть выбран произвольный атом-донор либо атом-акцептор ОНК. Можно составить таблицу активных атомов для всех центров мономера. Типичным примером такой таблицы является табл. 1 для наиболее энергетически выгодной (канонической) таутомерной формы цитозина.

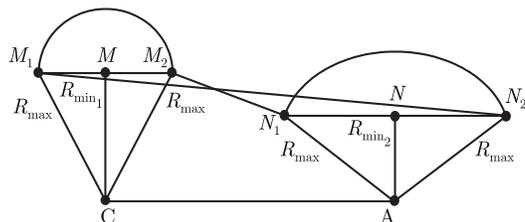


Рис. 2. Определение расстояния d_{MN} в димере, стабилизированном Н-связями $C \dots M$ и $A \dots N$. $R_{\min 1}$ и $R_{\min 2}$ — сумма Ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов C и M и A и N , соответственно; $R_{\max} = 3,2\text{--}3,4 \text{ \AA}$

Пусть мономер Ms имеет общее количество доноров и акцепторов I , а общее количество активных атомов для конкретного атома-центра C_i составляет J_i . Зададим центры C_i , $i = 1, 2, \dots, I$, и активные атомы A_j , $j = 1, 2, \dots, J_i$, только для стационарного мономера Ms . Тогда для каждой пары атомов C_i и A_j можно подобрать такую пару атомов M_l и N_k мономера Mm , что будут образованы две Н-связи $C_i \dots M_l$ и $A_j \dots N_k$. Взаимное расположение атомов изображено на рис. 2.

Поскольку Н-связь имеет длину от R_{\min} до R_{\max} , то атомы M_l и N_k могут находиться в пространстве, ограниченном дугой и хордой M_1M_2 и N_1N_2 соответственно. Очевидно, что расстояние между искомыми атомами d_{MN} лежит в пределах от $|M_2N_1|$ до $|M_1N_2|$. Несложно определить, что

$$d_{\min} = |M_2N_1| = \sqrt{(R_{\min 1} - R_{\min 2})^2 + (d_{AC} - \sqrt{R_{\max}^2 - R_{\min 1}^2} - \sqrt{R_{\max}^2 - R_{\min 2}^2})^2}, \quad (1)$$

$$d_{\max} = |M_1N_2| = \sqrt{(R_{\min 1}^2 - R_{\min 2}^2) + (d_{AC} + \sqrt{R_{\max}^2 - R_{\min 1}^2} + \sqrt{R_{\max}^2 - R_{\min 2}^2})^2}. \quad (2)$$

Таким образом, для произвольной пары C_i и A_j атомом M является любой донор или акцептор мономера Mm (в зависимости от свойств атома C_i), для которого можно найти такой атом N , что будет выполнено геометрическое условие: $d_{\min} \leq d_{MN} \leq d_{\max}$. Все возможные комбинации $C_i \dots M_l$, $A_j \dots N_k$ формируют полное множество Н-связанных димеров ОНК (в нашей терминологии — структурных гипотез), удовлетворяющих вышеприведенным условиям.

Результаты и их обсуждение. Предложенный способ алгоритмизирован, реализован в виде компьютерной программы и испытан при нахождении полного семейства Н-само-

Таблица 1. Определение активных атомов относительно различных центров на примере молекулы цитозина (см. также рис. 1 и 2)

Центры	Активные атомы								
	O2	N3	N4	N1	H4-1	H4-2	H5	H6	H1
O2	—	+	—	+	+	—	—	—	+
N3	+	—	+	—	+	—	—	—	—
N4	—	+	—	—	+	+	+	—	—
N1	+	—	—	—	—	—	—	+	+
H4-1	+	+	+	—	—	+	—	—	—
H4-2	—	—	+	—	+	—	+	—	—
H5	—	—	+	—	—	+	—	+	—
H6	—	—	—	+	—	—	+	—	+
H1	+	—	—	+	—	—	—	+	—

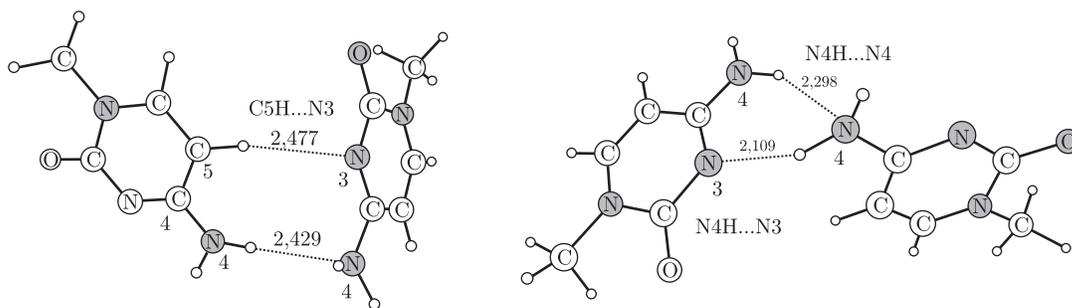


Рис. 3. Некоторые Н-связанные самоассоциаты 1-метилцитозина, полученные в результате квантово-механической апробации алгоритма. Н-связи (изображены пунктиром) определены AIM-анализом [12]. Длина Н-связей указана в Å

ассоциатов 1-метилцитозина ($m^1\text{Cyt}$) в основной таутомерной форме в вакууме. При помощи алгоритма сгенерированы 211 структурных гипотез, стабилизированных 165 парами межмолекулярных Н-связей. Эти структуры использованы как входные файлы для квантово-механических расчетов в программном пакете Gaussian 03 W (Gaussian 03, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel et al.). Квантово-механические расчеты геометрической и электронной структуры гомоассоциатов $m^1\text{Cyt} \cdot m^1\text{Cyt}$ проведены на уровне теории MP2/6-311++G(2df, pd)//B3LYP/6-311++g(d,p). Все оптимизированные структуры проверены на устойчивость по отсутствию мнимых частот в их колебательных спектрах, полученных в гармоническом приближении. Межмолекулярные Н-связи идентифицировались с помощью метода QTAIM [11]. В результате получено 37 уникальных Н-связанных пар ОНК. Детально эти структуры будут обсуждены в нашей следующей работе. Здесь мы лишь отметим, что предложенный нами способ позволил выявить необычные межмолекулярные Н-связи (рис. 3), до сих пор не представленные в литературе, посвященной нуклеиновым кислотам.

Таким образом, предложенный авторский способ автоматического построения геометрических структур, примененный к случаю с Н-связанными гомоассоциатами 1-метилцитозина, позволил выявить множество новых неизвестных ранее пар ОНК и получить их полное семейство. Данный факт говорит о том, что использование авторского способа ко всем остальным возможным комбинациям Н-связанных пар ОНК позволит получить их полные семейства. К достоинствам метода можно отнести простоту реализации и малое время использования. К недостаткам способа относится избыточность получаемых структурных гипотез и необходимость их верификации более высокоуровневыми методами, например *ab initio*.

1. Watson J. D., Crick F. H. C. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid // Nature. – 1953. – **171**. – P. 737–738.
2. Watson J. D., Crick F. H. C. Genetical Implications of the Structure of DNA // Ibid. – 1953. – **171**. – P. 964–967.
3. Villani G. Theoretical investigation of hydrogen atom transfer in the hydrated C-G base pair // Molecular Phys. – 2013. – **111**. – P. 201–214.
4. Brovarets' O. O., Hovorun D. M. Can tautomerisation of the A · T Watson-Crick base pair via double proton transfer provoke point mutations during DNA replication? A comprehensive QM and QTAIM analysis // J. of Biomol. Structure and Dynamics. – 2013. – doi:10.1080/07391102.2012.
5. Броварець О. О., Говорун Д. М. Фізико-хімічний механізм перетворення зміщених пар основ ДНК Gua · Thy і Ade · Cyt у пари за участі мутагенних таутомерів Gua* · Thy і Ade · Cyt* // Ukr. Bioorganica Acta. – 2009. – С. 12–18.

6. *Fox Lab*. Department of Biology and Biochemistry. University of Houston. Режим доступа: http://prion.bchs.uh.edu/bp_type/.
7. *Burkard M. E., Turner D. H.* NMR Structures of r(GCAGGCGUGC)₂ and Determinants of Stability for Single Guanosine-Guanosine Base Pairs // *Biochemistry*. – 2000. – **39**. – P. 11748–11762.
8. *Madariaga S. T., Contreras J. G., Guillermo J.* Theoretical study of the non-Watson-Crick base pair Guanine-Guanine // *J. Chil. Chem. Soc.* – 2010. – **55**. – P. 50–52.
9. *Nostrand K. P., Kennedy S. D., Turner D. H., Mathews D. H.* Molecular Mechanics Investigation of an Adenine-Adenine Non-Canonical Pair Conformational Change // *J. Chem. Theory Comput.* – 2011. – **7**. – P. 3779–3792.
10. *Steiner T.* The Hydrogen Bond in the Solid State // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – **41**. – P. 48–76.
11. *Бейдер Р.* Атомы в молекулах. Квантовая теория. – Москва: Мир, 2001. – 532 с.

*Институт высоких технологий
Киевского национального университета
им. Тараса Шевченко
Институт молекулярной биологии и генетики
НАН Украины, Киев*

Поступило в редакцию 15.01.2014

А. М. Глушков, член-корреспондент НАН України Д. М. Говорун

Геометрична побудова всіх можливих асоційованих водневими зв'язками пар нуклеотидних основ

Запропоновано оригінальний спосіб автоматичної побудови структурних гіпотез усіх можливих пар нуклеотидних основ, стабілізованих міжмолекулярними водневими зв'язками. Спосіб випробувано на прикладі 1-метилцитозину на рівні квантово-механічної теорії B3LYP/6-311++G(d,p) у вакуумі.

A. N. Glushenkov, Corresponding Member of the NAS of Ukraine D. M. Hovorun

Geometric construction of all possible H-bonded associated nucleic base pairs

The original automated structural hypothesis creation technique for all possible pairs of hydrogen bond stabilized nucleic bases is proposed and has been tested on 1-methylcytosine on the B3LYP/6-311++G(d,p) theory level in vacuum.