

Physical Properties of Canonical 2'-deoxyribonucleotides

Tymofii Nikolaienko¹, Leonid Bulavin²,
Dmytro Hovorun^{1,2}

¹ Taras Shevchenko National University of Kyiv, UKRAINE,
Kyiv, Hlushkova prosp., 4, E-mail: tim_mail@ukr.net

² Department of Molecular and Quantum Biophysics,
Institute of Molecular Biology and Genetics of the National
Academy of Sciences of Ukraine, UKRAINE, Kyiv,
Ac. Zabolotnoho str, 150, E-mail: dhovorun@imbg.org.ua

Such physical properties of canonical 2'-deoxyribonucleotides (DRN), the DNA structural units, as solvent influence, structural non-rigidity of DNA-like conformations and specific non-covalent interactions responsible for stabilization of energetically most favorable conformations have been studied. The following DRN are referred to as 'canonical' herein after: 5'-deoxycytidylic acid (5DCA) [1], 5'-thymidylic acid (5TA) [2], 5'-deoxyadenylic acid (5DAA) [3], 5'-deoxyguanylic acid (5DGA) [4].

To investigate the influence of the solvent on the structure of DRN their energetically most favorable conformations obtained by DFT geometry optimization in vacuum [1–4] have been additionally optimized in water medium using the IEFPCM model. It has been found that no significant changes were caused by water environment. Dipole moments of all four molecules have increased however. In such way it has been concluded that isolated DRNs are suitable to represent physical properties of these molecules under real physiological conditions.

To characterize structural non-rigidity of the DRN DNA-like conformations the vibrational RMS deviations and relaxed force constants (RFC) [5] for all their conformational parameters have been calculated. It has been found that all DRN are non-rigid molecules since all their torsion angles' RFC (except one for torsion γ) are small in comparison with those of ethane or methanol.

Over 1500 intramolecular H-bonds of types OH...O, OH...N, NH...O and CH...O have been revealed in complete sets of DRN conformers [1–4] by the QTAIM method. Their energies, E^{HB} , have been determined spectroscopically (using valence bond vibration frequency shifts) and connected with the electron charge density at the (3,-1)-type bond critical point, ρ^{cp} , lying on the corresponding bond path. As a result, universal linear relationship in the form of E^{HB} [kcal/mole] = $\varepsilon_0 + B\rho^{cp}$ [a.u.] have been found with the coefficient values given in Table 2. This relationship can be used to estimate the energy of classical H-bonds with the RMS accuracy better than 0,6 kcal/mole.

Фізичні властивості канонічних

2'-дезоксирибонуклеотидів

Тимофій Ніколаєнко¹, Леонід Булавін¹,
Дмитро Говорун^{1,2}

¹ Київський національний університет імені
Тараса Шевченка, УКРАЇНА, м.Київ, просп. Шлушкова, 4,
E-mail: tim_mail@ukr.net

² Інститут молекулярної біології і генетики НАН України,
УКРАЇНА, м.Київ, вул.ак. Заболотного, 150,
E-mail: dhovorun@imbg.org.ua

Вивчено фізичні властивості канонічних 2'-дезоксирибонуклеотидів (ДРН) – структурних ланок ДНК: вплив водного оточення, структурну нежорсткість їхніх ДНК-подібних конформерів; специфічні нековалентні взаємодії, що стабілізують енергетично найвигодніші конформації у вільному стані.

Ключові слова – ДНК, 2'-дезоксирибонуклеотид, релаксована силова стала, структурна мінливість, Н-зв'язки.

I. Вступ

У роботах [1–4] квантово-механічним методом функціоналу густини виконано повний конформаційний аналіз канонічних ДРН (структурних ланок ДНК) – молекул 5'-дезоксцитидилової (5ДЦК), 5'-тимідилової (5ТК), 5'-дезоксиденілової (5ДАК) та 5'-дезоксигуанілової (5ДГК) кислот і виявлено, відповідно, 613, 660, 726 і 745 їх конформерів. Метою даної роботи є вивчення фізичних властивостей енергетично найвигодніших та біологічно важливих В-ДНК-подібних конформерів кожної із цих молекул.

II. Вплив оточення на структуру ДРН

Використовуючи модель IEFPCM геометрії енергетично найвигодніших конформерів молекул 5ДЦК, 5ТК, 5ДАК і 5ДГК, отриманих у вакуумному наближенні, було дооптимізовано квантово-механічним методом функціоналу густини із врахуванням водного оточення. У результаті порівняння конформаційних параметрів цих структур, оптимізованих у водному оточенні та у вакуумі, істотних структурних змін з боку водного оточення зафіксовано не було. При цьому більше, ніж на 15°, змінилися лише значення кута ζ_2 (див. [1–4]), який визначає конформацію фосфатної групи. Значення ж глікозидного кута χ , який визначає орієнтацію нуклеотидної основи, змінилися не більше, ніж на 2°, а кута P псевдообертання фуранозного кільця – не більше, ніж на 5°. При врахуванні водного оточення дещо збільшилися дипольні моменти досліджених конформерів: з 5,16 D до 7,71 D у 5ДЦК, з 6,42 D до 9,74 D у 5ТК, з 5,90 D до 8,14 D у 5ДАК, з 10,5 D до 14,7 D у 5ДГК. Таким чином, ізольовані ДРН є репрезентативними моделями для вивчення фізичних властивостей цих молекул у реальних умовах.

**Характеристики структурної нежорсткості
В-ДНК-подібних конформерів канонічних 2'-дезоксирибонуклеотидів (ДРН)**

Середньоквадратичні відхилення (град) конформаційних параметрів, обумовлені нормальними тепловими коливаннями ядер (при $T=298\text{ K}$)									
ДРН	Конф-мер	$\sigma_{\alpha'}$	σ_{β}	σ_{γ}	σ_{ϵ}	σ_{ζ}	σ_{ζ_1}	σ_{ζ_2}	σ_{ρ}
5ДЦК	119 [1]	15,7	28,5	9,2	21,2	27,3	21,8	29,6	18,8
5ТК	41 [2]	18,9	30,3	9,9	20,7	16,2	33,5	23,7	15,7
5ДАК	136 [3]	18,6	31,9	9,8	20,7	20,8	33,0	23,7	19,7
5ДГК	185 [4]	23,1	27,4	9,5	20,6	22,5	29,2	23,1	21,4
Релаксовані силові сталі (ккал/моль·рад ²) для конформаційних параметрів									
ДРН	Конф-мер	$K_{\alpha'}$	K_{β}	K_{γ}	K_{ϵ}	K_{ζ}	K_{ζ_1}	K_{ζ_2}	K_{ρ}
5ДЦК	119 [1]	8,11	2,41	26,2	4,95	2,63	4,68	2,39	5,94
5ТК	41 [2]	5,61	2,14	22,2	5,26	7,66	1,83	3,88	8,86
5ДАК	136 [3]	5,81	1,92	22,8	5,23	4,62	1,89	3,86	5,36
5ДГК	185 [4]	3,73	2,62	24,5	5,27	3,93	2,46	4,12	4,45

III. Структурної нежорсткості

Структурна нежорсткість є характерною особливістю біологічних молекул. Її проявом у випадку В-ДНК-подібних конформерів ДРН (табл. 1) є як співмірні з ширинами класичних g^+ , g^- і trans-секторів значення середньоквадратичних відхилень конформаційних параметрів, так і малі порівняно з крутильною жорсткістю етану (11 ккал/моль·рад²) та метанолу (4,6 ккал/моль·рад²) значення релаксованих силових сталей, які є характеристиками структурної нежорсткості [5]. Виняток становить кут γ , який є найжорсткішим.

IV. Внутрішньомолекулярні Н-зв'язки

Специфічні нековалентні внутрішньомолекулярні взаємодії відіграють ключову роль у підтриманні просторової структури конформерів ДРН [1–4]. Зокрема, Н-зв'язки $O_3H \cdots O_p$, $O_pH \cdots O_2$ та $C_3H \cdots O_p$ стабілізують енергетично найвигідніші конформери 5ДЦК і 5ТК, а $O_pH \cdots N_3$ і $C_3H \cdots N_3$ – 5ДАК і 5ДГК. З огляду на їх важливість нами вивчено взаємозв'язок між визначеними спектроскопічно енергіями E^{HB} класичних Н-зв'язків (типів $OH \cdots O$, $OH \cdots N$, $NH \cdots O$ і $OH \cdots C$) та густиною ρ^{cp} електронного заряду у критичній точці типу (3,–1) на відповідних лініях зв'язку, виявлених методом QTAİM. У результаті статистичного аналізу понад 1500 Н-зв'язків в усіх отриманих конформерах 5ДЦК, 5ТК, 5ДАК і 5ДГК одержано узагальнену лінійну апроксимаційну залежність виду E^{HB} [ккал/моль] = $\epsilon_0 + B \cdot \rho^{cp}$ [ат.од.] (1) Значення коефіцієнтів ϵ_0 і B наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Коефіцієнти апроксимаційної залежності (1)

Коефіцієнт	Тип Н-зв'язку			
	$OH \cdots O$	$OH \cdots N$	$NH \cdots O$	$OH \cdots C$
ϵ_0	-2,15	1,59	0,87	-0,27
B	214	144	161	278

Середньоквадратична похибка апроксимації не перевищує 0,6 ккал/моль.

Висновок

Показано, що ізольовані ДРН є адекватними моделями для вивчення їх фізичних властивостей у фізіологічних умовах. Охарактеризовано пружні властивості ДНК-подібних конформерів ДРН. Отримано апроксимаційну залежність для розрахунку енергій класичних внутрішньомолекулярних Н-зв'язків.

Література

- [1] Ніколаєнко Т.Ю. Квантово-механічний конформаційний аналіз молекули 2'-дезоксидитидилової кислоти – структурної ланки ДНК / Т.Ю. Ніколаєнко, Д.М.Говорун // Доповіді НАН України. – 2010. – №9. – С. 173 – 184.
- [2] Ніколаєнко Т.Ю. Квантово-механічний конформаційний аналіз молекули 5'-тимідилової кислоти / Т.Ю.Ніколаєнко, Л.А.Булавін, Д.М.Говорун // Укр. біохім. журн. – 2010. – том 82, №6. – С. 76 – 86.
- [3] Ніколаєнко Т.Ю. Конформаційна ємність молекули 5'-дезоксиденілової кислоти: квантово-механічне дослідження методом функціоналу густини / Т.Ю.Ніколаєнко, Л.А.Булавін, Д.М.Говорун // Укр.біохім.журн. – 2011. – у друці.
- [4] Ніколаєнко Т.Ю. Квантово-механічне дослідження конформаційних можливостей молекули 5'-дезоксигуанілової кислоти / Т.Ю.Ніколаєнко, Л.А.Булавін, Д.М.Говорун // Biopolym.Cell. – 2011. – том 27, №4. – у друці.
- [5] Ніколаєнко Т.Ю. Визначення коефіцієнтів жорсткості для колективних ступенів вільності біологічних молекул / Т.Ю. Ніколаєнко, І. С. Войтешенко, Л.А. Булавін, Д.М. Говорун // Вісник Київського університету. Серія: фізико-математичні науки. – 2010. – №2. – С. 279 – 282.