

P19-2004-133

Д. А. Кретов, Х. Т. Холмуродов

**МД-РАСЧЕТ ЭНЕРГИИ ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ
И ЧАСТОТ СОБСТВЕННЫХ КОЛЕБАНИЙ
И ОПТИМИЗАЦИЯ ГЕОМЕТРИИ
НУКЛЕОТИДНЫХ ДУПЛЕТОВ**

Направлено в журнал «Биофизика»

Кретов Д. А. , Холмуродов Х. Т.

P19-2004-133

МД-расчет энергии основного состояния
и частот собственных колебаний
и оптимизация геометрии нуклеотидных дуплетов

На основе методов компьютерного молекулярно-динамического (МД) моделирования рассчитаны энергии основного состояния и собственные частоты нуклеотидных дуплетов аденин–тимин и гуанин–цитозин, а также проведена оптимизация их геометрии. Найдены спектры колебательных возбуждений в ИК- и радиочастотной области. Рассматривается возможность применения результатов моделирования для обнаружения высокомолекулярных биоструктур методами спектрального анализа. Квантово-химические МД-расчеты выполнены с использованием программы *Gaussian98* и пакета MOLDEN.

Работа выполнена в Отделении радиационных и радиобиологических исследований ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2004

Kretov D. A. , Kholmurodov Kh. T.

P19-2004-133

MD Calculation of Ground-State Energy of the Nucleotide Doublets,
Their Eigenmode Frequencies and Geometry Optimization

Based on the computer molecular dynamics (MD) modeling methods we have calculated the ground-state energy and eigenvalue frequencies of the adenine–thymine and guanine–cytosine nucleotide doublets and performed their geometry optimization. We have found the eigenmodes in the infrared and radio-frequency ranges. The possibility of application of the simulation results in detection of bio-structures through the spectral analysis is considered. In the quantum chemistry MD calculations we employed the *Gaussian98* code and MOLDEN package.

The investigation has been performed at the Division of Radiation and Radiobiological Research, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2004

ВВЕДЕНИЕ

В данной работе на основе методов квантового молекулярно-динамического (МД) моделирования выполнены расчеты по оптимизации энергетических и геометрических характеристик нуклеотидных дуплетов, а также исследованы их колебательные и резонансные свойства. Изучение свойств нуклеотидных дуплетов (аденин–тимин и гуанин–цитозин), ДНК и сложных биоструктур является в настоящее время одним из актуальнейших направлений молекулярной биологии и биофизики [1–6]. Резонансные свойства биомолекул могут быть использованы как для идентификации самих молекул, так и для контроля биологических процессов, связанных с экспрессией генов и воспроизведением генетической информации [1–5, 7–9]. Имеется значительное число работ, посвященных действию радиочастотного и ИК-излучения на белки (см. [6, 10, 11]). Несмотря на успешно проведенные эксперименты по фолдингу ДНК, индуцированному радиочастотами (см., например, [1]), о влиянии частот этого диапазона на свойства нуклеотидов в теоретическом отношении известно мало. В данной работе проведено вычисление частот колебаний и оптимизация геометрии пар аденин–тимин и гуанин–цитозин. Результаты показывают достаточно густой спектр частот в ИК- и миллиметровой области, что в принципе доступно для экспериментальной проверки. Результаты расчета энергии основного состояния, проведенного в работе, неплохо совпадают с полученными ранее результатами других авторов [3, 11]. Квантово-химические МД-расчеты выполнены с использованием вычислительных программ *Gaussian98*, *MOLDEN* и других вспомогательных визуализационных пакетов.

1. ДУПЛЕТЫ КОМПЛЕМЕНТАРНЫХ АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ

ДНК состоит из нуклеотидов, в состав которых входят сахар — дезоксирибоза, фосфат и одно из азотистых оснований — пурин (аденин или гуанин) либо пиримидин (тимин или цитозин). Особенностью структурной организации ДНК является то, что ее молекулы включают две параллельные неразветвленные полинуклеотидные цепи, закрученные вокруг общей оси в *двойную спираль*. Такая пространственная структура удерживается множеством водородных связей, образуемых азотистыми основаниями, направленными внутрь спирали. Водородные связи возникают между пуриновым основанием одной цепи (аденином или гуанином) и пиримидиновым основанием другой цепи

(тимином или цитозином). Аденин одной цепи соединяется водородными связями с тимином другой, а между гуанином и цитозином разных цепей образуются три водородные связи. Эти основания составляют комплементарные пары. Такое соединение азотистых оснований обеспечивает прочную связь двух цепей и сохранение равного расстояния между ними на всем протяжении молекулы.

Образование водородных связей между комплементарными парами оснований обусловлено их пространственным соответствием. Пиримидиновое основание комплементарно пуриновому основанию. Комплементарное соединение пуриновых и пиримидиновых оснований для систем аденин–тимин и гуанин–цитозин представлено на рис. 1.

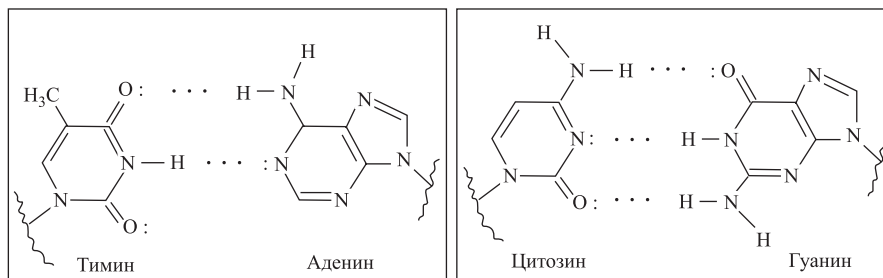


Рис. 1. Комплементарное соединение пуриновых и пиримидиновых оснований

Отметим, что водородные связи между другими парами оснований не позволяют им разместиться в структуре двойной спирали [2, 6, 15].

2. МЕТОДЫ МД-РАСЧЕТОВ

Для расчета использовалась программа *Gaussian98*, в которой реализованы неэмпирические (*ab initio*) методы квантовой химии. Методы расчета должны по возможности сочетать в себе достаточную точность результатов и допустимые затраты машинного времени. Из неэмпирических методов, исходя из литературных данных [7], наиболее адекватен указанным требованиям метод Хартри–Фока с разложением молекулярных орбиталей по базису не ниже 6-31G. Одним из наиболее мощных приемов при решении квантово-механических задач являются методы теории возмущений, в частности метод Меллера–Плессета. Недостатком метода является то, что он дает невариационное решение, а поэтому полученное значение $E_{\text{корр}}$ может оказаться завышенным. В последнее время для квантово-механических расчетов стали все чаще применяться методы функционалов. С их помощью вычисляют поправку к энергии, рассчитанной по методу Хартри–Фока, учитывая

обменную корреляцию электронов, например, для гибридного функционала: $CE_C^{LYP} + (1 - C)E_C^{VWN}$ (см. [19]). Недостатком методов функционалов является то, что они требуют больших затрат машинного времени [16].

В данной работе исходя из вышесказанного были выбраны следующие методы: RHF (ограниченный метод Хартри–Фока) с базисом 6-31G, G2MP2 (метод Меллера–Плессета второго порядка) с базисом 6-31G** и b3lyp (метод гибридного функционала) с базисом 6-31G**. При выборе базиса расчета были использованы данные [7, 17, 18]. Базис 6-31G оказывается недостаточным при расчете энергии системы методами G2MP2 и b3lyp, отклонения в длинах связей составляют около 0,03 Å, в углах — 4°. Использование поляризационных функций значительно усложняет расчет из-за существенного увеличения базисных функций, но является приемлемым [3–5, 8–14].

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Геометрия нуклеотидных дуплетов аденин–тимин и гуанин–цитозин. Различия между данными оптимизации геометрии, полученными методами RHF, G2MP2 и b3lyp, наблюдаются в длинах связей и углах между атомами молекул. Это не приводит к видимым различиям структуры, но в конечном счете сказывается на энергии связи и колебательных спектрах. К тому же, как показали расчеты, сделанные Lewis и Sankey [3], энергия связи между пуриновыми и пиримидиновыми основаниями зависит от длины водородной связи между атомами N(17) и N(5) — для дуплета аденин–тимин и между атомами O(8) и N(17) — для дуплета гуанин–цитозин [1].

В табл. 1 приведены результаты квантово-химических вычислений по определению расстояния между атомами N(17) и N(5), при котором минимальна энергия связи, возможная в соединении аденин–тимин. Расчеты выполнялись методами Хартри–Фока, Меллера–Плессета и методом функционалов. Для сравнения также приведено расстояние между этими атомами, рассчитанное Lewis и Sankey (см. [3]).

Таблица 1. Расстояние между атомами N(17) и N(5), Å

RHF	MP2	b3lyp	Lewis, Sankey
2,88	3,00	2,84	3,00

На рис. 2, *а*, *б* показано пространственное расположение дуплета аденин–тимин, оптимизированное с использованием программы *Gaussian98* методами HF и MP2 соответственно.

На рис. 3, *а*, *б* показано пространственное расположение дуплетов аденин–тимин (*а*) и гуанин–цитозин (*б*), оптимизированное методами b3lyp и HF соответственно.

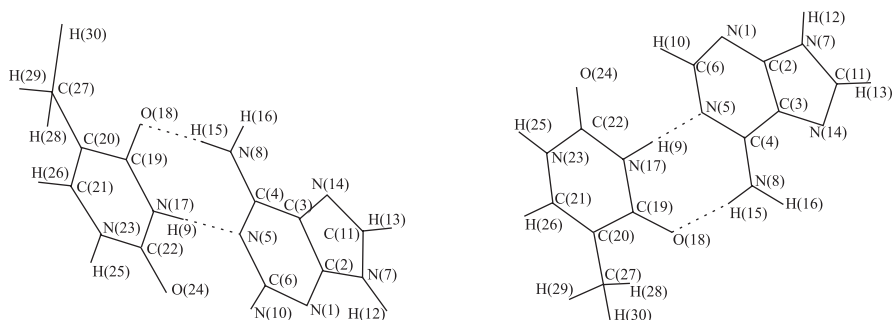


Рис. 2. Пространственное расположение дуплета аденин–тимин, рассчитанное методом HF (а) и методом MP2 (б)

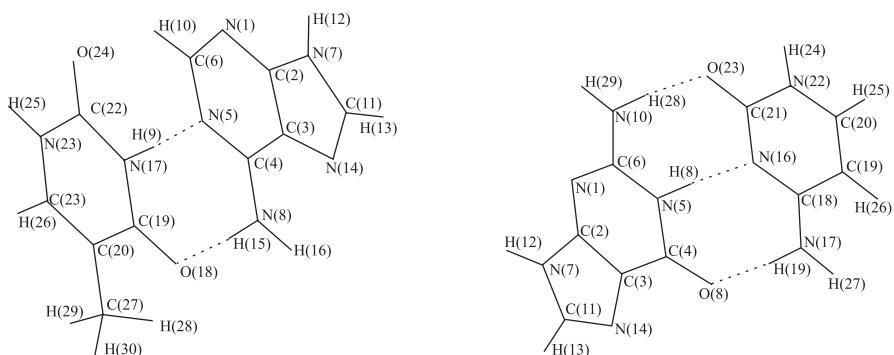


Рис. 3. а) Пространственное расположение дуплета аденин–тимин, оптимизированное методом b3lyp; б) пространственное расположение дуплета гуанин–цитозин, оптимизированное методом HF

Расстояние между атомами O(8) и N(17), рассчитанное методами Хартри–Фока, Меллера–Плессета и методом функционалов, показано в табл. 2. Для сравнения приведено расстояние между этими атомами, при котором минимальна энергия связи, возможная в соединении аденин–тимин, рассчитанное Lewis и Sankey [3].

Таблица 2. Расстояние между атомами O(8) и N(17), Å

RHF	MP2	b3lyp	Lewis, Sankey
2,84	2,93	2,79	2,92

На рис. 4, а, б представлено пространственное расположение дуплета гуанин–цитозин, оптимизированное с использованием программы Gaussian98 методами MP2 и b3lyp соответственно.

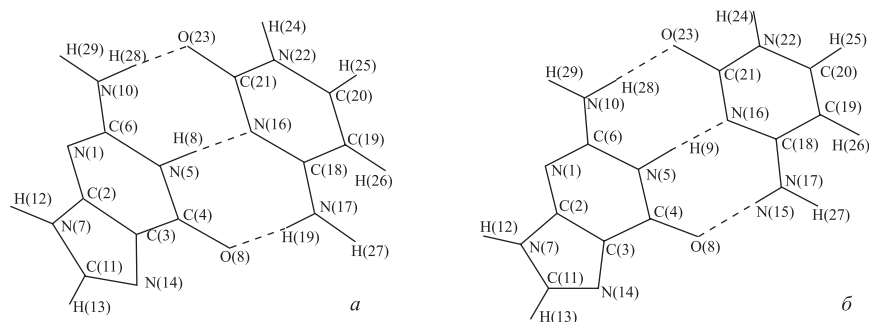


Рис. 4. Пространственное расположение дуплета гуанин–цитозин, оптимизированное методом MP2 (а) и методом b3lyp (б)

3.2. Частоты собственных колебаний. Приводим результаты вычислений частот собственных колебаний и рамановских частот дуплетов аденин–тимин и гуанин–цитозин. Расчеты показали, что колебательные частоты лежат в области от 0 до 4000 см^{-1} (0–20000 ГГц), то есть в СВЧ- и КВЧ-диапазонах.

Аденин–тимин. На рис. 5 приведены частоты собственных колебаний дуплета аденин–тимин. Как видно из рисунка, в двух областях (0–2000 и 3000–4000 см^{-1}) частоты размещены с достаточно большой плотностью. Результаты, представленные на рис. 5, соответствуют вычислениям методом HF (расчеты методами MP2 и b3lyp дают сходные результаты).

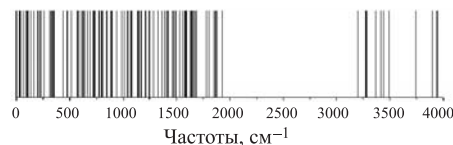


Рис. 5. Частоты собственных колебаний дуплета аденин–тимин (HF)

На рис. 6 приведен ИК-спектр дуплета аденин–тимин, рассчитанный на основе метода HF (результаты расчетов методами MP2 и b3lyp совпадают с результатами HF).

Гуанин–цитозин. Частоты колебаний молекулы гуанин–цитозин лежат в диапазоне от 0 до 18000 ГГц.

На рис. 7 показаны частоты собственных колебаний дуплета гуанин–цитозин, рассчитанные методом HF (расчеты методами MP2 и b3lyp также дают сходные результаты). Так же как и для дуплета аденин–тимин, спектр частот собственных колебаний дуплета гуанин–цитозин имеет щель приблизительно в области $2000\text{--}3000\text{ см}^{-1}$.

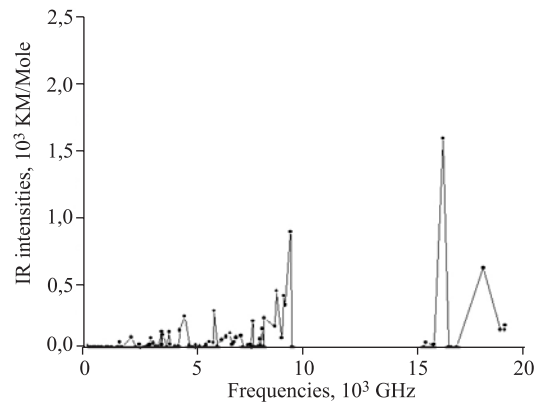


Рис. 6. ИК-спектр дуплета аденин–тимин (HF)

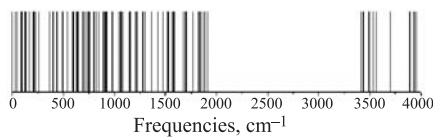


Рис. 7. Частоты собственных колебаний дуплета гуанин–цитозин (HF)

Результаты расчета ИК-спектра дуплета гуанин–цитозин методом HF приведены на рис. 8.

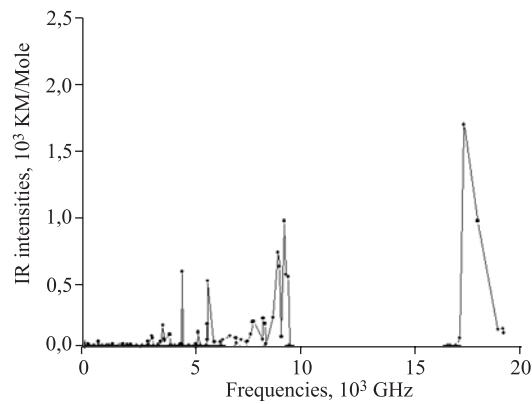


Рис. 8. ИК-спектр дуплета гуанин–цитозин, рассчитанный с использованием программы *Gaussian98* (HF)

Для большей наглядности приведенные выше результаты расчетов собственных колебаний нуклеотидных дуплетов представлены в табл. 3.

Таблица 3. СВЧ собственных колебаний нуклеотидных дуплетов, ГГц

Аденин–тимин			Гуанин–цитозин		
HF	MP2	b3lyp	HF	MP2	b3lyp
1,16083	3,44188	3,312	0,00286	0,00143	0,00047
4,06863	99,6745	6,7581	4,76178	2,15924	0,01003
9,06306	140,168	21,4112	11,3589	96,7959	0,01863
130,058	253,892	34,4246	154,727	151,79	55,4527
185,539	300,253	62,9062	230,805	315,484	149,324
284,486	449,215	69,1527	419,068	399,429	320,676
392,58	452,716	104,038	442,298	558,542	460,263
491,197	580,26	109,448	617,975	596,352	614,657
513,51	822,868	115,619	647,132	698,305	624,951
637,313	858,77	145,71	795,46	837,659	641,628

3.3. Энергии основного состояния нуклеотидных дуплетов. В настоящем разделе коротко приводятся результаты вычислений энергии основного состояния нуклеотидных дуплетов.

Также для сравнения проведен расчет энергии несвязанных азотистых оснований — аденина, тимина, гуанина и цитозина с базисным набором 3-21G. Данные приведены в табл. 4 и 5.

Таблица 4. Значения энергии дуплетов аденин–тимин и гуанин–цитозин (HF)

Дуплет	RHF [6-31]	MP2 [6-31G**]	b3lyp [6-31G**]
Аденин–тимин	-915,624	-916,049	-921,506
Гуанин–цитозин	-931,626	-932,051	-937,555

Таблица 5. Значения энергии аденина, тимина, гуанина и цитозина (HF)

Аденин	Тимин	Гуанин	Цитозин
-462,291	448,986	-536,365	-390,416

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе с применением квантово-химических *ab initio* методов для молекулярно-динамических расчетов найдены спектры колебательных возбуждений и собственных частот нуклеотидных дуплетов аденин–тимин и гуанин–цитозин. Рассчитаны энергии основного состояния, а также проведена оптимизация геометрии вышеназванных структур.

Установлено, что частоты колебаний дуплетов аденин–тимин и гуанин–цитозин лежат в области от 0 до 4000 см⁻¹ (0–20000 ГГц), то есть в СВЧ- и КВЧ-диапазонах. Воздействие на организм данных частот может приводить к самым разнообразным последствиям, связанным с возникновением резонансов, вызывающих разрывы водородных связей. По данным Российского национального комитета по защите от неионизирующего излучения, рабочая частота микроволновой печи (СВЧ-печи) составляет 2,45 ГГц, диапазон вещания мобильных радиотелефонов — от 0,4 до 1,785 ГГц, базовых станций — от 0,460 до 1,880 ГГц. Схема работы, например, микроволновой печи такова, что она индуцирует частоты, приводящие к денатурации белка, то есть взаимодействие таких частот с организмом может вызвать структурные изменения в его ДНК, нарушая ее нековалентные связи, прежде всего водородные, а ведь пространственная структура ДНК требует образования не менее 90 % водородных связей.

Квантово-химические расчеты в данной работе были выполнены с использованием вычислительных программ *Gaussian98*, *MOLDEN* и других вспомогательных визуализационных пакетов [19, 20].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Hamad-Schiffery K., Schwartz J.J., Santos A.T., Zhang S., Jacobson J.M.* Remote Electronic Control of DNA Hybridization through Inductive Coupling to an Attached Metal Nanocrystal Antenna // *J. Nature*. 2002. V. 415. P. 152–155.
2. Уотсон Дж. Дж. Двойная спираль: воспоминания об открытии структуры ДНК. М.: Мир, 1969.
3. *Lewis J.P., Sankey O.F.* Geometry and Energetics of DNA Basepairs and Triplets from First Principles Quantum Molecular Relaxations // *Biophysical Journal*. 1995. V. 69. P. 1068–1076.
4. *Kholmurodov K., Hirano Y., Ebisuzaki T.* Chem-Bio Informatics Journal. 2003. V. 3, No. 2. P. 86–95.
5. *Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.J., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A.* General Atomic and Molecular Electronic Structure System // *J. Comput. Chem.* 1993. V. 14, No. 11. P. 1347–1363.
6. *Ishikawa M., Maruyama Y., Ye J.Y., Futamata M.* Single-molecule imaging and spectroscopy of adenine and analog of adenine using surface-enhanced Raman scattering and fluorescence // *J. of Luminescence*. 2002. V. 98. P. 81–89.
7. Албертс Б. и др. Молекулярная биология клетки. М.: Наука, 1994.
8. Жидомиров Г. М., Багатурьянц А. А., Абронин И. А. Прикладная квантовая химия. М.: Химия, 1979.

9. Губанов В. А., Жуков В. П., Литинский А. О. Полуэмпирические методы молекулярных орбиталей в квантовой химии. М.: Наука, 1976.
10. Картмелл Э., Фоулс Г. Валентность и строение молекул / Пер. с англ; под ред. В. А. Базилевского. М.: Химия, 1979.
11. Jiang S.-P., Jernigan R. L., Ting K.-L., Syi J.-L., Raghunathan G. Stability and Cooperativity of Nucleic Acid Base Triplets // *J. Biomol. Struct. & Dyn.* 1994. V. 12. P. 383–399.
12. Zhurkin V. B., Raghunathan G., Ulyanov N. B., Camerini-Otero R. D., Jernigan R. L. A Parallel DNA Triplex as a Model for the Intermediate in Homologous Recombination // *J. Mol. Biol.* 1994. V. 239, No. 2. P. 181–200.
13. Физическая энциклопедия / Под ред. А. М. Прохорова. М.: Физ. энцикл., 1988.
14. Yamaguchi Y., Osamura Y., Goddard J. D., Schaffer H. F. A New Dimensions to Quantum Chemistry: Analytic Derivative Methods in Ab Initio Molecular Electronic Structure Theory. N.-Y.: Oxford University Press, 1994. P. 471.
15. Ярыгин В. Н., Васильева В. И., Волков И. Н., Синельщикова В. В. Биология. М.: Высш. шк., 1997.
16. Lee C., Yang W., Parr R. G. // *Phys. Rev. B.* 1988. V. 37. P. 785.
17. Минкин В., Симкин Б. Я., Миняев Р. М. Теория строения молекул. Ростов н/Д: Феникс, 1997.
18. Степанов Н. Ф., Пупышев В. И. Квантовая механика молекул и квантовая химия. М.: Изд-во МГУ, 1991.
19. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Zakrzewski V. G., Montgomery J. A., Jr., Stratmann R. E., Burant J. C., Dapprich S., Millam J. M., Daniels A. D., Kudin K. N., Strain M. C., Farkas Ö., Tomasi J., Barone V., Cossi M., Cammi R., Mennucci B., Pomelli C., Adamo C., Clifford S., Ochterski J., Petersson G. A., Ayala P. Y., Cui Q., Morokuma K., Salvador P., Dannenberg J. J., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Cioslowski J., Ortiz J. V., Baboul A. G., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komáromi I., Gomperts R., 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., Andres J. L., Gonzalez C., Head-Gordon M., Replogle E. S., Pople J. A. *Gaussian 98*. Pittsburgh: Gaussian Inc., 1998.
20. Schaftenaar G., Noordik J. H. MOLDEN: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures // *J. Comput.-Aided Mol. Design.* 2000. V. 14. P. 123–134.

Получено 20 августа 2004 г.

Редактор *А. Н. Шабашова*

Подписано в печать 27.10.2004.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 0,75. Уч.-изд. л. 0,92. Тираж 230 экз. Заказ № 54641.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований
141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.

E-mail: publish@pds.jinr.ru

www.jinr.ru/publish/