

Interconnection Between Conformers of 2'-deoxyribonucleotides in Free and Crystal State

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

Interconnection between conformations of isolated 2'-deoxyribonucleotides (DRN), the DNA structural units, obtained by quantum-mechanical conformational analysis [1–4], and their conformations revealed by the X-ray diffraction technique [5–9] in crystalline state, has been established. It has been found, that among all possible conformations of isolated DRN [1–4] several structures (see Table 1) are close to the structure of these molecules found in crystalline state [5–9]. Gibbs free energy values of such 'crystal-like' conformations of isolated DRN lie within the range of (4,7÷14,3) kcal/mole, being large in comparison with $k_B T$ under standard conditions. It should be stressed, that the DRN structures found in crystalline state are far cry from being both DNA-like and energetically most favorable. The latter is due to the fact that the DRN conformation in crystal is determined as the result of minimization of the whole crystal's free energy, being the sum of individual molecules' energies and their interactions one.

In such way it has been demonstrated, that although the X-ray diffraction technique is suitable to investigate such structural parameters as chemical bond lengths and valence angles, it is not applicable to investigate conformational variability of DRN, described with the torsion angle values, since this technique allows one to obtain only one DRN structure out of more than 600. At the same time, quantum-mechanical conformational analysis is capable to reveal all possible conformations, including 'crystal-like', energetically most favourable and the DNA-like structures.

Взаємозв'язок між конформерами 2'-дезоксирибонуклеотидів у вільному та кристалічному станах

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

Досліджено взаємозв'язок конформацій ізольованих канонічних 2'-дезоксирибонуклеотидів (ДРН) – структурних ланок ДНК, із конформаціями, яких ці молекули набувають у кристалах. Виявлено, що серед конформерів ізольованих ДРН наявні структури, близькі до тих, що реалізуються у кристалічному стані. Показано, що їхні відносні енергії Гіббса лежать у межах (4,7÷14,3) ккал/моль, що значно більше за $k_B T$ за нормальних умов. Таким чином, квантово-механічний конформаційний аналіз дозволяє виявити усі можливі конформації ДРН, включаючи ті, що реалізуються у кристалічному стані, енергетично найвигідніші та біологічно компетентні, які реалізуються у складі ДНК.

Ключові слова – 2'-дезоксирибонуклеотид, ДНК, конформації, рентгеноструктурний аналіз, квантово-механічний конформаційний аналіз.

I. Вступ

2'-дезоксирибонуклеотиди (ДРН) є мономерними ланками ДНК. В ході процесів реплікації і транскрипції як сама ДНК, так і її структурні ланки зазнають конформаційних змін, викликаних взаємодією з ситуативним оточенням (наприклад, білками реплікативного комплексу). Тому вивчення конформаційних можливостей ДРН становить значний інтерес для молекулярної біології.

У [1–4] квантово-механічним методом функціоналу густини проведено повний конформаційний аналіз канонічних ДРН – ізольованих молекул 5'-дезоксцитидилової (5ДЦК), 5'-тимідилової (5ТК), 5'-дезоксиаденілової (5ДАК) та 5'-дезоксигуанілової (5ДГК) кислот і виявлено від 613 до 745 конформацій кожної із них.

Метою даної роботи є встановлення взаємозв'язку між виявленими конформаціями ізольованих канонічних ДРН та їх конформаціями, що реалізуються у кристалічному стані [5–9].

II. Результати та їхній аналіз

У Таблиці 1 наведено значення конформаційних параметрів молекул ДРН у кристалічному стані [5–9], отриманих методом рентгеноструктурного аналізу, та

Конформаційні параметри канонічних дезоксирибонуклеотидів у кристалічному та вільному станах

2'-дезоксирибонуклеотид	Структура	Конформаційні параметри, град						ΔG^{298} , ккал/моль
		α	β	γ	ϵ	χ	ρ	
5ДЦК	X ₁ [5]	-42,9	165,7	56,5	-40,3	-177,8	213,7	–
	87 , [1]	-30,3	138,5	52,5	-69,0	-172,0	183,6	5,66
	X ₂ [6]	171,4	151,0	178,0	174,6	-101,4	185,9	–
	378 , [1]	-179,3	174,2	174,3	168,2	-169,9	178,6	9,43
5ТК	X ₃ [7]	-172,2	-155,7	57,3	51,5	-136,7	25,6	–
	158 , [2]	-171,8	169,7	57,0	68,9	-150,9	21,1	4,69
5ДАК	X ₄ [8]	56,6	-163,4	47,1	-68,6	-110,2	149,7	–
	194 , [3]	56,9	-160,7	53,5	-67,2	-121,0	166,5	5,42
5ДГК	X ₅ [9]	-57,2	112,4	177,0	-123,1	-123,3	83,7	–
	663 , [4]	-51,7	84,9	178,1	-179,2	-131,9	139,7	13,87
	703 , [4]	-54,3	83,2	-176,5	-79,0	-123,0	40,9	14,31

Примітка: X₁ – X₅ позначають кристалічні структури ДРН [5–9], а виділені напівжирним номери відповідають номерам конформерів ізольованих молекул ДРН, отриманих у роботах [1–4]

конформерів ізольованих 5ДЦК, 5ТК, 5ДАК і 5ДГК [1–4], які є найбільш близькими до них. Із наведених даних випливає, що попри наявність у кристалі значних сил міжмолекулярної взаємодії величини кутів α , β , γ , ϵ і χ у кристалічних і оптимізованих ізольованих структурах відрізняються між собою переважно не більше, ніж на 30° (винятки – ϵ у 5ДГК, β у 5ТК). При цьому усі конформації, подібні до кристалічних, не є енергетично найвигіднішими: їхні відносні енергії Гіббса за нормальних умов лежать у межах (4,7÷14,3) ккал/моль, що значно більше за $k_B T = 0,6$ ккал/моль за нормальних умов, оскільки структура кристалу визначається мінімумом вільної енергії Гіббса усього кристалу, яка окрім суми енергій Гіббса молекул, що його складають, включає і внесок від сил міжмолекулярної взаємодії. Крім цього, кристалічні структури X₁–X₅ не є подібними до структур ДРН у складі ДНК. Разом з тим, серед усіх можливих конформерів ізольованих 5ДЦК, 5ТК, 5ДАК і 5ДГК, виявлених у результаті квантово-механічного конформаційного аналізу, є ДНК-подібні конформери.

Висновок

Виявлено наявність взаємозв'язку між конформерами 2'-дезоксирибонуклеотидів у вільному та кристалічному станах, одержаних шляхом квантово-механічного конформаційного аналізу та рентгено-структурного аналізу відповідно. Показано, що серед конформерів ізольованих ДРН наявні структури, близькі до тих, що реалізуються у кристалічному стані. Таким чином, квантово-механічний метод дозволяє більш широко дослідити конформаційне різноманіття ДРН порівняно з рентгеноструктурним аналізом.

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'-дезоксиаденілової 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. – в друці.
- [5] Stereochemistry of Nucleic Acids and Their Constituents. XVII.1a Crystal and Molecular Structure of Deoxycytidine 5'-Phosphate Monohydrate. 1b A Possible Puckering for the Furanoside Ring in B-Deoxyribonucleic Acidic / M. A. Viswamitra, B. S. Reddy, G. H. Y. Lin, M. Sundaraligam // J. Amer. Chem. Soc. – 1971. – 93, issue 18. – P. 4565 – 4573.
- [6] Pandit J. Structure of Disodium Deoxycytidine 5'-Phosphate Heptahydrate, C₉H₁₂N₃O₇P₂·2Na⁺·7H₂O / J. Pandit, T.P. Seshardi, M. A. Viswamitra // Acta Cryst. – 1983. – C39. – P. 342 – 345.
- [7] Trueblood K. N. The crystal structure of calcium thymidylate / K. N. Trueblood, P. Horn, V. Luzzati // Acta Cryst. – 1961. – Vol. 14. – P. 965–982.
- [8] Reddy B. S. The Molecular and Crystal Structure of the Sodium Salt of Deoxyadenosine-5'-phosphate Hexahydrate / B. S. Reddy, M. A. Viswamitra // Acta Cryst. – 1975. – B31. – P. 19 – 26.
- [9] Young D.W. The Crystal Structure of Disodium Deoxyguanosine-5'-phosphate Tetrahydrate / D.W. Young, P.Tolun, H. R. Wilson // Acta Cryst. – 1974. – B30. – P. 2012–2018.