



УДК 577.332

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

Прототропная таутомерия 9-метилгуанина: квантово-механическое исследование

Впервые получено полное молекулярно-цвиттерионное семейство 9-метилгуанина в вакууме, воде, ДМСО и среде с $\epsilon = 4$. Показано, что оно состоит из 14 молекулярных таутомеров и 18 цвиттерионов, 9 из которых — илиды.

Согласно гипотезе Вотсона и Крика [1], редкие таутомерные формы нуклеотидных оснований могут быть ответственны за точечные мутации в ДНК. Таким образом, знание всех возможных таутомерных форм нуклеотидных оснований является задачей фундаментальной важности.

С другой стороны, в современных нанотехнологиях [2] используют последовательности ДНК для построения наноструктур [3, 4]. В этом смысле метилированные производные нуклеотидных основ представляют особый интерес [5] и являются предметом активного изучения [6].

Гуанин (Gua) — нуклеотидное основание ДНК, участвующее в кодировании генетической информации. Начиная с 1970-х годов Gua активно исследуют теоретически и экспериментально. Так в работе [7] изучена электронная структура двух его таутомерных форм N9H и N7H. Экспериментально они обнаружены в работах [8, 9].

Квантово-механические исследования предсказывают 36 молекулярных таутомерных форм Gua [10, 11]. Из них только 8 обнаружены экспериментально [12]. В то же время известно, что таутомеры пуриновых оснований могут быть цвиттерионами, часть из которых — илиды [13]. Поскольку Gua является производным пурина, можно предположить наличие его прототропных цвиттерионов, часть которых может быть илидами. Поскольку $N7 \leftrightarrow N9$ таутомерия в нуклеиновых кислотах запрещена сахарофосфатным остовом, в качестве модели нами выбран 9-метилгуанин ($m^9\text{Gua}$).

Цель и методы. Целью работы является получение полного молекулярно-цвиттерионного семейства прототропных таутомеров $m^9\text{Gua}$. Исходные структурные гипотезы генерировали перемещением по одному или по два протона с позиций 1, 2 на позиции 3, 6, 7 (рис. 1). Илиды генерировали перемещением протона с позиции 8 на позиции 3, 6

© А. Н. Глушенко, Д. Н. Говорун, 2014

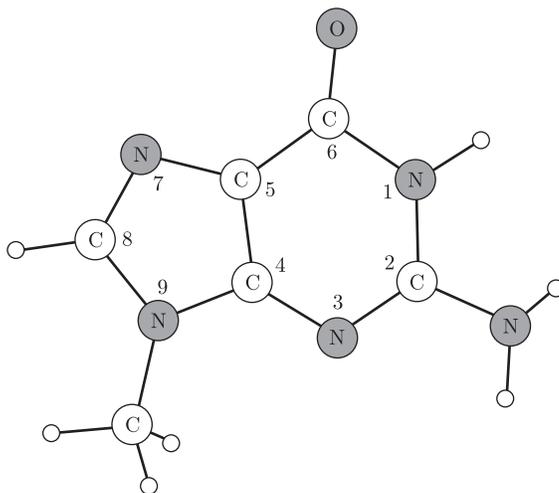


Рис. 1. Геометрическое строение 9-метилгуанина. Нумерация атомов общепринятая (Зенгер)

и 7. Квантово-механические расчеты геометрической и электронной структуры исследуемых объектов проведены на уровне теории $MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p)$ в вакууме и в некоторых средах (вода, $\epsilon = 4$, ДМСО) с использованием метода РСМ [14]. Все их оптимизированные структуры проверялись на устойчивость по отсутствию мнимых частот в колебательных спектрах, рассчитывавшихся в гармоническом приближении. Квантово-механические расчеты проведены с использованием программного пакета Gaussian03 для Win32 (Gaussian 03, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, et. al.).

Результаты и обсуждение. Нами получено полное семейство прототропных таутомеров $m^9\text{Gua}$, состоящее из 32 структур (рис. 2, табл. 1).

Наиболее энергетически выгодным таутомером 9-метилгуанина в вакууме является кето-амино форма **1**. За ней по шкале относительной энергии Гиббса идут два энол-ротамера **2**, **3** со значениями ΔG^0 0,03 и 0,25 ккал/моль соответственно. Полученные нами результаты очень хорошо согласуются с полученными теоретически в работе [15], где также обнаружена их практическая изоэнергетичность. Прямой барьер таутомеризации **1** \rightarrow **2** в вакууме составляет 32,07 ккал/моль. Аналогичная величина для таутомеризации энол-ротамеров **2** \rightarrow **3** в вакууме составляет 8,20 ккал/моль. Оба барьера значительно больше кТ, что свидетельствует об их устойчивости.

В воде, ДМСО и среде с малой диэлектрической проницаемостью наиболее энергетически выгодным таутомером $m^9\text{Gua}$ является ротамер **2**.

Всего в семействе таутомеров $m^9\text{Gua}$ насчитывается 14 молекулярных таутомеров (**1–5**, **7–10**, **12**, **14**, **15**, **18**, **19**) и 18 цвиттер-ионов (**6**, **11**, **13**, **16**, **17**, **20–32**).

Как видно из рис. 3, ряд молекулярных таутомеров не является непрерывным. Между наиболее энергетически выгодным таутомером **1** и наименее энергетически выгодным молекулярным таутомером **19** находится 5 цвиттерионов (**6**, **11**, **13**, **16**, **17**), из которых 2 — илиды (**13**, **16**). Данный факт существенно влияет как на заселенность высокоэнергетических молекулярных таутомеров, так и на заселенность таутомеров 9-метилгуанина в целом. В табл. 2 приведены значения заселенности прототропных таутомеров $m^9\text{Gua}$ в различных средах для наиболее энергетически выгодных таутомеров.

Таблица 1. Относительные энергии Гиббса ΔG (ккал/моль) и дипольные моменты μ (D) прототропных таутомеров $m^9\text{Gua}$, полученные в различных средах при $T = 298,15\text{ K}$

Вакуум ($\varepsilon = 1$)			Среда с малой диэлектрической проницаемостью ($\varepsilon = 4$)			ДМСО ($\varepsilon = 46,70$)			Вода ($\varepsilon = 78,39$)		
Таутомер	ΔG	μ	Таутомер	ΔG	μ	Таутомер	ΔG	μ	Таутомер	ΔG	μ
1	0,00	7,53	2	0,00	3,65	2	0,00	3,66	2	0,00	3,66
2	0,03	3,63	3	0,13	4,50	3	0,11	4,54	3	0,11	4,54
3	0,25	4,45	1	0,43	7,81	1	0,65	7,97	1	0,65	7,98
4	14,63	7,16	4	14,42	7,37	4	14,69	7,49	4	14,71	7,49
5	16,10	10,07	5	15,60	10,28	5	16,47	10,40	5	16,53	10,40
6	17,81	11,13	6	18,59	12,38	6	19,01	13,61	6	19,02	13,66
7	18,89	12,09	7	19,60	13,04	7	20,59	13,42	7	20,58	13,43
8	23,08	5,49	8	22,89	5,64	8	22,78	5,72	8	22,75	5,72
9	23,15	5,27	9	23,13	5,49	9	23,56	5,61	9	23,59	5,61
10	23,98	8,12	10	23,68	8,32	10	23,84	8,44	10	23,85	8,44
11	25,62	11,91	11	26,06	12,35	11	26,36	12,57	11	26,36	12,58
12	28,64	2,33	13	28,65	6,57	13	28,78	6,73	13	28,79	6,74
13	28,86	6,24	15	29,01	8,29	15	29,07	8,36	15	29,02	8,36
14	28,91	5,00	12	29,21	2,53	16	29,38	3,05	16	29,38	3,05
15	28,99	8,17	14	29,38	5,93	12	29,81	2,63	12	29,84	2,64
16	29,98	2,99	16	29,42	3,04	14	30,02	5,47	14	30,08	5,48
17	30,50	10,44	18	30,66	10,75	18	31,09	10,84	18	31,10	10,85
18	30,74	10,57	17	31,29	10,88	17	31,67	11,10	17	31,67	11,11
19	35,60	3,16	20	35,77	0,71	20	35,83	0,79	20	35,83	0,79
20	35,88	0,66	19	36,11	3,78	19	37,18	4,62	19	37,24	3,55
21	43,08	8,87	21	43,67	9,64	21	44,12	9,93	21	44,11	9,95
22	45,10	13,29	23	44,91	13,03	22	46,51	14,01	22	46,57	14,03
23	45,16	12,55	22	45,54	13,75	23	46,77	13,30	23	46,85	13,32
24	45,85	15,68	24	46,76	16,34	24	47,74	16,64	24	47,74	16,66
25	55,02	17,98	25	55,80	18,71	26	57,15	15,98	26	57,25	15,99
26	55,15	15,01	26	56,39	15,61	25	57,29	19,02	25	57,36	19,03
27	55,77	15,82	27	56,54	16,52	27	57,87	16,81	27	57,96	16,82
28	60,29	4,86	29	60,10	4,21	29	60,94	4,35	29	60,98	4,36
29	60,58	3,94	28	60,66	5,16	28	61,07	5,34	28	61,09	5,35
30	66,25	6,63	31	66,79	6,76	30	67,43	7,10	30	67,46	7,11
31	68,17	6,32	30	66,84	6,92	31	68,33	6,90	31	68,39	6,91
32	80,11	17,58	32	81,69	18,32	32	83,09	18,70	32	83,24	18,71

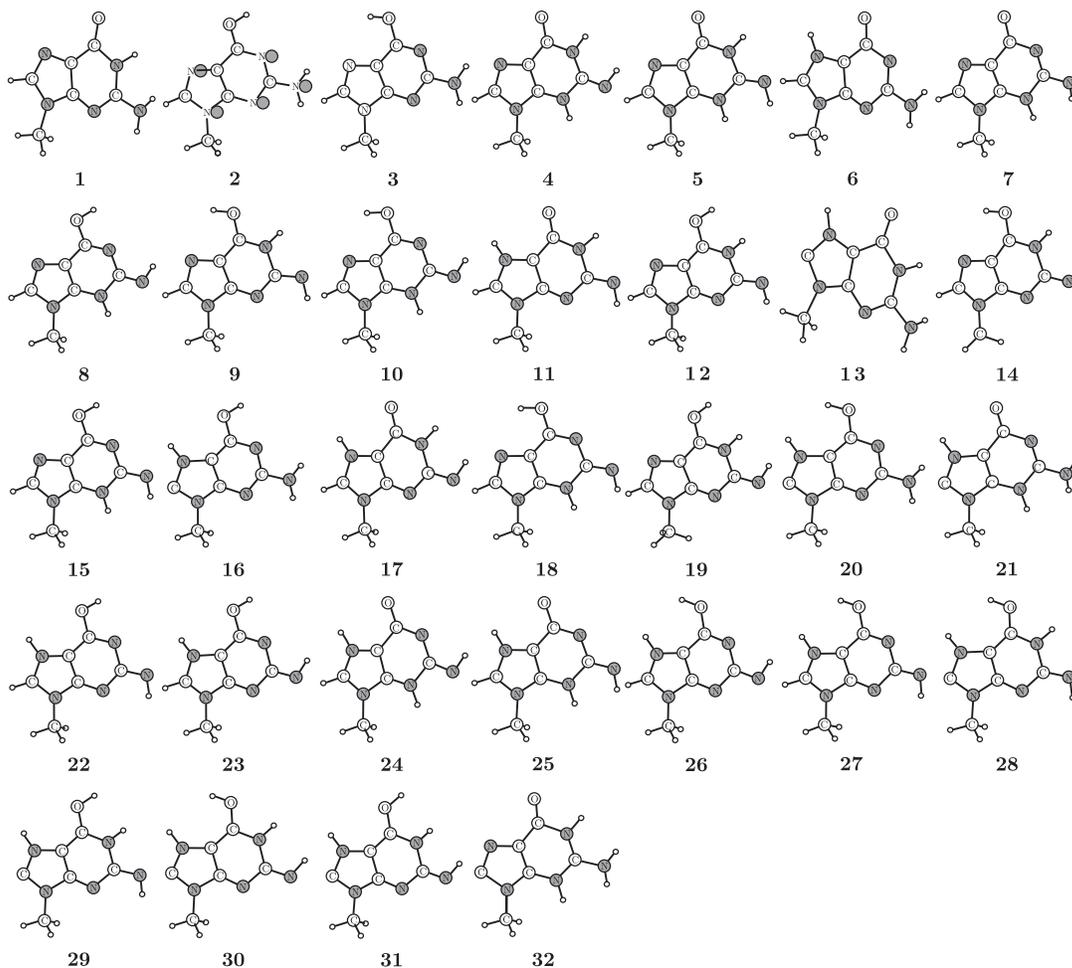


Рис. 2. Молекулярно-цвиттерионное семейство 9-метилгуанина, полученное на уровне теории MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p). Молекулы упорядочены по возрастанию относительной энергии Гиббса ($T = 298,5$ K) в вакууме

Таким образом, на уровне теории MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) впервые показано, что полное семейство $m^9\text{Gua}$ является молекулярно-цвиттерионным. Оно состоит из 14 молекулярных таутомеров и 18 цвиттерионов, 9 из которых — илиды. Энер-

Таблица 2. Заселенность (%) трех наиболее энергетически выгодных таутомеров 9-метилгуанина, полученных на уровне теории MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-311++G(d,p) в различных средах при $T = 298,15$ K

Вакуум ($\epsilon = 1,00$)	Среда с малой диэлектрической проницаемостью ($\epsilon = 4,00$)	ДМСО ($\epsilon = 46,70$)	Вода ($\epsilon = 78,39$)
1 38,43	2 43,86	2 46,33	2 46,25
2 36,38	1 35,06	3 38,31	3 38,44
3 25,19	3 21,08	1 15,36	1 15,32

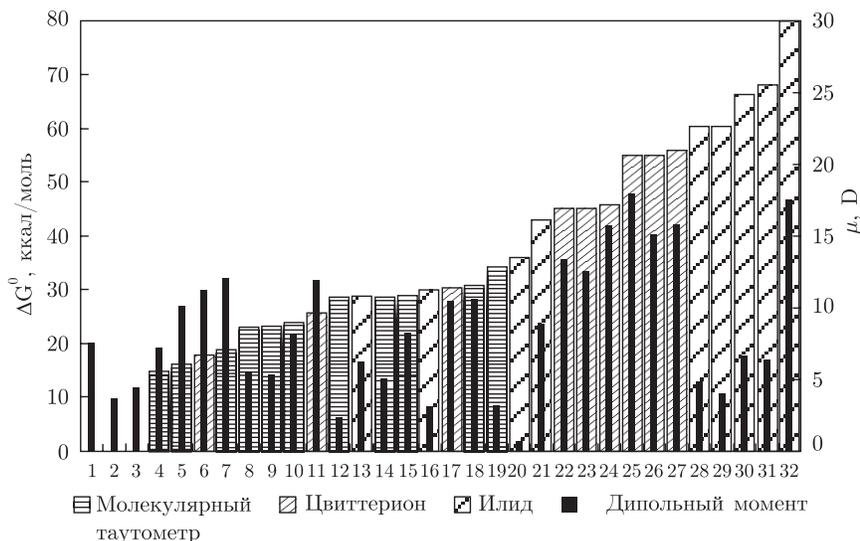


Рис. 3. Диаграмма относительных энергий Гиббса и дипольных моментов полного семейства таутомеров 9-метилгуанина в вакууме. Ось абсцисс обозначает таутомер, а ось ординат слева — величину относительной энергии Гиббса в ккал/моль. Ось ординат справа обозначает величину дипольного момента таутомера μ (D)

гетический ряд молекулярных таутомеров в вакууме прерывается 5 цвиттерионами, 2 из которых — илиды.

1. *Watson J. D., Crick F. H. C.* Genetical implications of the structure of DNA // *Nature*. – 1953. – **171**. – P. 964–967.
2. *Service R. F.* DNA nanotechnology grows up // *Science*. – 2011. – **332**. – P. 1140.
3. *Benenson Y.* Biocomputers: from test tubes to live // *Mol. Biosyst.* – 2009. – **5**. – P. 675.
4. *Li D., Fan C.* DNA nanotechnology. From structure to function. – Springer, 2013. – 411 p.
5. *Zhu C., Wen Y., Peng H., et al.* A methylation-stimulated DNA machine: an autonomous isothermal route to methyltransferase activity and inhibition analysis // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2011. – **399**. – P. 3459–3464.
6. *Geunjung L., Young-Gui Y.* First-principles studies of the energetics and the electronic structures of methylguanine // *J. of the Korean Physical Society*. – 2012. – **60**. – P. 1452–1456.
7. *Pullman B., Pullman A.* Electronic aspects of purine tautomerism // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. – 1971. – **13**. – P. 77–159.
8. *Szczepaniak K., Szczesniak M.* Matrix isolation infrared studies of nucleic acid constituents // *J. Mol. Struct.* – 1987. – **156**. – P. 29–42.
9. *Sheina G. G., Stepanian S. G., Radchenko E. D.* IR Spectra of guanine and hypoxanthine isolated molecules // *J. Mol. Struct.* – 1987. – **158**. – P. 275–292.
10. *Sabio M., Topiol S., Lumma W. C., Jr.* An Investigation of tautomerism in adenine and guanine // *J. Phys. Chem.* – 1990. – **94**. – P. 1366–1372.
11. *Wanchun L., Haoran L., Xingbang H., Shijun H.* Systematic theoretical investigations on all of the tautomers of guanine: From both dynamics and thermodynamics viewpoint // *Chem. Phys.* – 2006. – **328**. – P. 93–102.
12. *Plekan O., Feyer V. et al.* An experimental and theoretical core-level study of tautomerism in guanine // *J. Phys. Chem. A* – 2009. – **113**. – P. 9376–9385.
13. *Brovarets'O. O., Hovorun D. M.* Prototropic tautomerism and basic molecular principles of hypoxanthine mutagenicity: an exhaustive quantum-chemical analysis // *J. of Biomol. Structure and Dynamics*. – 2012. – P. 1–24.
14. *Tomasi J., Mennucci B., Cammi R.* Quantum mechanical continuum solvation models // *Chem. Rev.* – 2005. – **105**. – P. 2999–3093.

15. *Chin W., Mons M., Piuze F. et al.* Gas phase rotamers of the nucleobase 9-methylguanine enol and its monohydrate optical spectroscopy and quantum mechanical calculations // *J. Phys. Chem. A.* – 2004. – **108**. – P. 8237–8243.

*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

Прототропна таутомерія 9-метилгуаніну: квантово-механічне дослідження

Вперше отримано повне молекулярно-цвітеріонне сімейство 9-метилгуаніну в вакуумі, воді, ДМСО та середовищі з $\varepsilon = 4$. Показано, що воно складається з 14 молекулярних таутомерів та 18 цвітеріонів, 9 з яких – іліди.

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

Prototropic tautomerism of 9-methylguanine: quantum-mechanical investigation

For the first time, the full molecular-zwitterionic 9-methylguanine family has been obtained in vacuum, water, DMSO, and the $\varepsilon = 4$ continuum. It is shown that it consists of 14 molecular tautomers and 18 zwitterions, 9 of which are ylides.