

СТРУКТУРНЫЕ И СТРУКТУРНО-ДИПОЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХУГСТИНОВСКИХ ДИМЕРОВ, ОБРАЗУЮЩИХСЯ ИЗ КОМПЛЕМЕНТАРНЫХ НУКЛЕИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ, ПО ДАННЫМ КВАНТОВО-МЕХАНИЧЕСКИХ *ab initio* ИССЛЕДОВАНИЙ

© 2015 г. Ю.М. Петренко

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

E-mail: yury_petrenko@mail.ru

Поступила в редакцию 22.06.15 г.

Выполнены квантово-механические *ab initio* исследования по выявлению структурных и структурно-дипольных особенностей хугстиновских димеров по отношению к уотсон-криковским, образующихся при взаимодействии комплементарных пар оснований. Установлено, что в зависимости от исходного взаиморасположения аденина и тимина могут образовываться как уотсон-криковские, так и хугстиновские димеры. Из гуанина и цитозина димеры хугстиновского типа образуются только в случае, если исходно цитозин был протонирован. Оба вида хугстиновских димеров заметно отличаются от уотсон-криковских по длинам связей и углам между смежными связями, как в пуриновой, так и в пиримидиновой частях димеров. Длины водородных связей у хугстиновских димеров, в общем, короче, а углы водородных связей и углы между ними заметно больше, чем у уотсон-криковских. Существенные различия наблюдаются также по распределению зарядов на атомах и дипольным моментам. В работе предложен способ определения тонкой структуры дипольных моментов и на его основе приведены количественные данные о характере этих различий. Также показано, что значения локальных параметров, в соответствии с кембриджским стандартом классификации параметров, определяющих свойства ДНК, у хугстиновских и уотсон-криковских димеров сильно различаются.

Ключевые слова: основания нуклеиновых кислот, хугстиновские димеры, метод Хартри–Фока, дипольный момент.

После того, как в 1953 году в журнале «Nature» Дж. Уотсон и Ф. Крик опубликовали свою теорию о структуре ДНК [1] и красиво объяснили, какую роль эта структура может играть в процессах передачи и хранения наследственной информации, их теория стала предметом всестороннего изучения. Совокупность имеющихся данных указывает на то, что спиральность ДНК есть следствие электронной комплементарности оснований и геометрических ограничений двойной спирали [2,3].

К. Хугстин первым предпринял попытку экспериментально проверить способность оснований связываться друг с другом с целью определения их комплементарности [4,5]. Проводя эксперименты в смешанных растворах разных пар оснований и используя кристаллографические подходы, он обнаружил, что аденин с тиминном действительно связываются между собой. Способ их связывания отличался от предполагаемого Дж. Уотсоном и Ф. Криком для

этой пары оснований в ДНК. Этот способ сейчас называется хугстиновским по имени автора. В отношении связывания других пар оснований он установил, что гуанин с цитозином всегда связываются между собой в полном соответствии с гипотезой Дж. Уотсона и Ф. Крика. Комплексов же, создаваемых другими парами оснований, не было обнаружено. Таким образом, Хугстином было получено первое экспериментальное подтверждение способности нуклеиновых оснований связываться между собой попарно, и была определена специфичность этого связывания, согласно которой связываются между собой аденин с тиминном и гуанин с цитозином.

Р. Лорд с соавторами [6] методом инфракрасной спектроскопии показали образование димеров гуанина и цитозина. В то же время между гуанином и аденином взаимодействие не регистрировалось. При совместной кристаллизации производных аденина и урацила реги-

стрируются комплексы, однако они никогда не являются уотсон-криковскими.

Имеются квантово-механические исследования, которые подтвердили способность комплементарных нуклеиновых оснований образовывать комплексы как типа Уотсона–Крика, так и типа Хугстина. Из результатов таких исследований следовало, что хугстиновские димерные структуры более устойчивы, чем уотсон-криковские [7]. Вопрос о структурных особенностях и различиях между хугстиновскими и уотсон-криковскими димерами до сих пор не решен. Не решен вопрос и о самой природе водородных связей, посредством которых образуются димеры из нуклеиновых оснований [8]. В то же время в литературе есть данные, по которым в качестве главного фактора, определяющего структуру ДНК, рассматриваются не водородные связи, а только геометрия [9]. Важно, что в ряде работ получены данные о том, что в реальных РНК [10] и ДНК [11] имеются пары оснований, связанных в димерах не по уотсон–криковскому типу, а по хугстиновскому типу.

Цель данной работы заключалась в выяснении особенностей структурной и структурно-дипольной организации димеров нуклеиновых оснований хугстиновского и уотсон–криковского типов с помощью квантово-механических *ab initio* исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для вычислительных исследований была использована известная программа расчета квантовой механики Gaussian 09. Изучали отдельные основания и их комплексы (димеры). Первичными данными квантово-механических исследований являлись координаты атомов и парциальные атомные заряды, определяемые по Малликену. По величинам этих зарядов определяли структуру электрических диполей, векторную направленность, полюсные заряды и расстояния между ними. На первом этапе были синтезированы нуклеиновые основания аденин (А), тимин (Т), гуанин (G) и цитозин (С) – на уровне теории HF/6-31G(d,p). В литературе имеются данные об использовании в квантово-механических исследованиях такого уровня теории [12,13]. Протонированный цитозин (С+), необходимый для дальнейшего синтеза G*С+-димера (здесь и далее звездочка обозначает димер по Хугстину, без звездочки димер по Уотсону и Крику), получали путем его синтеза из системы «цитозин плюс протон», при расположении протона на расстоянии 1 Å от атома N3 цитозина по линии С6N3 с последующей оптимизацией геометрии по поиску глобального минимума. Здесь и далее –

нумерация атомов в основаниях приведена в соответствии с правилами IUPAC [14].

Для экспериментов по синтезу димеров были выбраны только комплементарные пары: «аденин + тимин» и «гуанин + цитозин»; для хугстиновского димера – цитозин был протонированным. Для каждой пары исследованы два метода спаривания – по Уотсону и Крику и по Хугстину. Основания попарно объединялись в единые системы на расстоянии 3 Å между пиримидиновыми кольцами, ориентированно друг к другу атомами, участвующими в образовании водородной связи в комплементарных взаимодействиях. Отметим, что хугстиновский димер из гуанина и цитозина в обычных условиях вообще не синтезируется квантово-механическим способом, и только при использовании протонированного цитозина его синтез становится возможным.

Для водородных связей вида ХН...У под длиной связи принималось расстояние НУ (линия водородной связи), угол связи определяли как угол между линиями УХ и ХН. Угол между двумя водородными связями определяли как угол между линиями этих водородных связей.

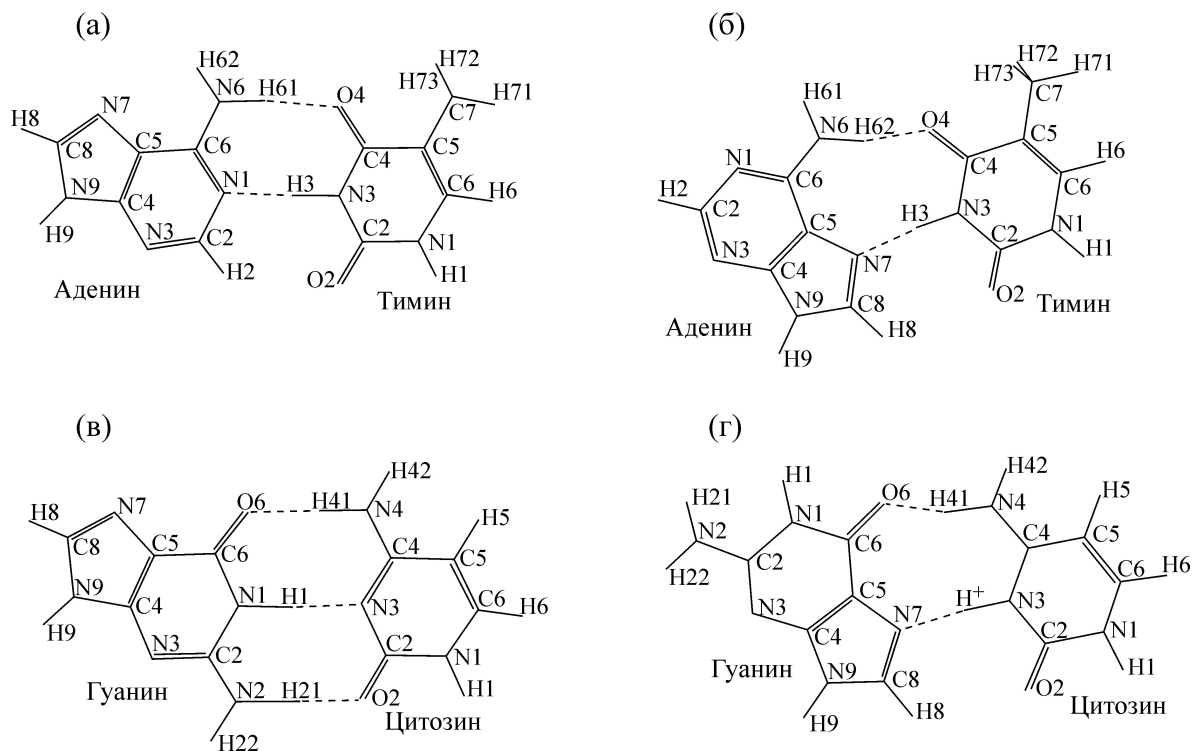
Определяли структурно-дипольную организацию в димерах и вычисляли дипольные моменты всех диполей, представленных в димерах. Для этого использовали данные о парциальных зарядах на атомах оснований. Для каждого мономера были определены координаты центров положительных и отрицательных зарядов, расстояния между ними и значения зарядов на центрах. Другими словами, атомы каждого мономера были разделены на две группы: положительно-заряженные и отрицательно-заряженные. Для каждой группы атомов определялись координаты соответствующего зарядового центра по формуле (1), а его эффективный заряд – как арифметическая сумма эффективных зарядов одноименной полярности на атомах.

Расчет координат зарядовых центров (\bar{x}) осуществляли по формуле

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n w_i x_i}{\sum_{i=1}^n w_i} \quad (1)$$

Здесь x_i и w_i – соответственно координата и заряд i -го атома, а n – число зарядов одноименного знака, распределенных на атомах.

Произведение расстояния между зарядовыми центрами, положительным и отрицатель-



Общий вид димеров уотсон-криковского и хугстинговского типов, синтезированных квантово-механическим способом из комплементарных пар оснований. (а), (б) – Димеры уотсон-криковского и хугстинского типов из аденина и тимина; (в) – димер уотсон-криковского типа из гуанина и цитозина; (г) – димер хугстинского типа G^{*}C⁺, образованный из гуанина и протонированного цитозина.

ным, пуринового мономера на меньший по модулю эффективный заряд дает первый дипольный момент, отражающий степень поляризации аденина или гуанина. Произведение расстояния между зарядовыми центрами пиримидинового мономера на меньший по модулю эффективный заряд дает второй дипольный момент, отражающий степень поляризации тимина или цитозина. Оставшиеся избыточные заряды мономеров создают третий дипольный момент, отражающий степень поляризации структурообразующих водородных связей в димерах. Расстояние между создающими этот диполь зарядами соответствует расстоянию между зарядовым центром с избыточным положительным зарядом одного мономера и отрицательным другого. Геометрическая сумма всех трех дипольных моментов дает общий дипольный момент, который отражает степень поляризации димера как единого целого.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности водородных связей, соединяющих комплементарные основания в димеры хугстинговского и уотсон-криковского типов. Квантово-механическая оптимизация системы, со-

стоящей из аденина и тимина, приводит к образованию димерного комплекса, в котором указанные комплементарные пары оснований связаны двумя водородными связями в соответствии со схемой Уотсона–Крика. В образовании более короткой водородной связи в АТ-димере принимают участие атомы Н61 аденина и О4 тимина, в более длинной – N1 аденина и Н3 тимина. В то же время при определенном исходном взаиморасположении этой пары образуется также и другой тип димера, в котором аденин и тимин связываются двумя водородными связями по хугстинговскому типу (см. рисунок, а,б). В образовании более короткой водородной связи в А*Т-димере принимают участие атомы Н62 аденина и О4 тимина, в более длинной – N7 аденина и Н3 тимина. В табл. 1 приведены численные характеристики водородных связей этих димеров. На рисунке а и б представлены эти два вида димеров из аденина и тимина (уотсон-криковского и хугстинского типа). Согласно проведенным расчетам, образующиеся димеры, как АТ, так и А*Т, имеют в целом планарную структуру. Исключение составляют два атома водорода Н72 и Н73 тимина. Они выступают из плоскости на ~0,88 Å

Таблица 1. Численные характеристики водородных связей в димерах нуклеиновых оснований

Параметры	АТ	А*Т	GC	G*C+
Длины ВС	2,07 Å и 1,98 Å	2,13 Å и 1,94 Å	1,91 Å, 2,03 Å и 2,01 Å	1,85 Å и 1,83 Å
Углы ВС	4°35' и 1°11'	6°43' и 2°53'	1°58', 2°37' и 1°20'	3°34' и 8°1'
Углы между ВС	2°43'	13°56'	0°1,2', 0°8,6' и 0°9,8'	22°36'

Примечание. АТ и GC – димеры уотсон-криковского типа, А*Т и G*C+ – димеры хугстинского типа. ВС – водородная связь.

для обоих димеров; то же наблюдается в случае изолированного тимина.

Квантово-механическая оптимизация системы, состоящей из гуанина и цитозина, приводит к образованию димерного комплекса уотсон-криковского типа (GC), а в случае гуанина с протонированным цитозином к образованию димерного комплекса хугстинского типа (G*C+) (рисунок, в,г). Указанные комплементарные пары оснований в случае схемы Уотсона–Крика связаны тремя водородными связями. В образовании более короткой водородной связи (табл. 1) в GC-димере принимают участие атомы O6 гуанина и N41 цитозина, средней – N21 гуанина и O2 цитозина, наиболее длинной – N1 гуанина и N3 цитозина.

В случае использования протонированного цитозина, как уже отмечалось, образуется другой тип димера, в котором гуанин и протонированный цитозин связываются двумя водородными связями по хугстиновскому типу. В G*C+-димере с протонированным цитозином в образовании более короткой водородной связи принимают участие атомы O6 гуанина и N41 цитозина, в более длинной – N7 гуанина и N3 цитозина. Численные характеристики водородных связей этих димеров приведены в табл. 1. Димеры, как GC, так и G*C+, согласно проведенным расчетам, имеют планарную структуру.

Сравнивая характеристики водородных связей в димерах разных типов, можно видеть, что у димеров хугстинского типа величины углов водородных связей и углов между водородными связями больше соответствующих значений для димеров уотсон–криковского типа. Это можно считать особенностью димеров хугстинского типа. Из табл. 1 можно видеть, что наименьшая длина водородных связей свойственна хугстиновскому димеру G*C+. Отметим, что данные, приведенные в табл. 1, получены на уровне теории HF/6-31G(d,p). Дополнительно были проведены расчеты методом функционала плотности (DFT). Получены сходные результаты, касающиеся различий водородных связей в димерах изучаемых типов.

Геометрические различия между разнотипными димерами. Из общего вида димеров, представленных на рисунке, видно, что хугстинские димеры по структуре и форме существенно отличаются от соответствующих уотсон-криковских димеров. В первую очередь это касается взаимного расположения мономеров в них из-за существенных различий образующихся водородных связей. Более четко судить о структурных различиях между димерами различного типа можно путем наложения на них свободных мономеров.

Данные, полученные при таком подходе, представлены в табл. 2.

Распределение зарядов на атомах димеров, связанных различными способами, структура их дипольных моментов. Как видно из данных табл. 3, распределения зарядов на атомах в димерах различных типов существенно различаются. Особенно заметна разница зарядов на атомах N1 и N7 аденина, N7 гуанина, O2 и C4 цитозина.

Для синтеза хугстиновского димера из гуанина и цитозина использован исходно протонированный цитозин, и такой димер оказывается положительно заряженным. Возникает вопрос о распределении заряда по димеру. Результаты расчетов показывают, что около 90% этого заряда остается на цитозиновой части димера, а оставшиеся 10% «перетекают» на гуаниновую сторону димера. Суммарный электрический заряд гуаниновой части равен 0,0967, а цитозиновой – 0,9033. Ниже вопрос о перераспределении зарядов по атомам будет рассматриваться более детально.

Структура дипольных моментов. По данным табл. 3 была определена дипольная структура димеров уотсон-криковского и хугстинского типов из комплементарных пар оснований. Данные о дипольной структуре этих димеров представлены в табл. 4 и 5. Каждый из указанных в них димеров содержит три диполя (дипольных момента). Первый дипольный момент отражает степень поляризации пуринового основания – аденина или гуанина. Второй дипольный момент отражает степень поляризации пиримидинового основания – тимина или цитозина. Третий дипольный момент отражает степень по-

Таблица 2. Характерные изменения в конформации мономеров в составе димеров, связанных различными способами, по сравнению с их свободной формой

Пары оснований	Димеры по Уотсон–Крику	Димеры по Хугстину
Аденин в АТ и А*Т	Связи N6H61 и N6H62 повернуты на 4° вокруг атома N6 в сторону атома N1	Связь N6H62 повернута на 2° вокруг атома N6 в сторону атома H61
Тимин в АТ и А*Т	Связь C2O2 повернута на 1° вокруг атома C2 в сторону атома N3	Без существенных изменений
Гуанин в GC и G*C+	Сжатие имидазольного кольца в направлении N7–N9 на 0,3 Å, сжатие пиримидинового кольца в направлении C2N3–C5C6 на 0,4 Å, связь N2H22 повернута на 3° вокруг атома N2 в сторону атома N3	Растяжение пиримидинового кольца в направлении C2–C5 на 0,05 Å, связь C6O6 повернута на 2° вокруг атома C6 в сторону атома N1
Цитозин в GC и G*C+	Связь N4H41 повернута на 1,5° вокруг атома N4 в сторону атома H42	Сжатие пиримидинового кольца в направлении C2–C4 на 0,1 Å, связь N4H41 повернута на 7° вокруг атома N4 в сторону атома H42

Таблица 3. Заряды на атомах азотистых оснований в составе димеров

Аденин			Тимин			Гуанин			Цитозин		
	АТ	А*Т		АТ	А*Т		GC	G*C+		GC	G*C+
N1	-0,779	-0,670	N1	-0,787	-0,786	N1	-0,879	-0,838	N1	-0,763	-0,775
C2	0,368	0,345	H1	0,339	0,339	H1	0,414	0,346	H1	0,338	0,371
H2	0,183	0,154	C2	1,020	1,023	C2	0,948	0,968	C2	0,996	1,039
N3	-0,640	-0,639	O2	-0,614	-0,626	N2	-0,821	-0,776	O2	-0,678	-0,561
C4	0,650	0,625	N3	-0,871	-0,871	H21	0,390	0,332	N3	-0,827	-0,879
C5	0,048	0,120	H3	0,428	0,432	H22	0,322	0,355	C4	0,705	0,803
C6	0,715	0,666	C4	0,847	0,843	N3	-0,734	-0,701	N4	-0,777	-0,761
N6	-0,797	-0,793	O4	-0,636	-0,628	C4	0,654	0,664	H41	0,413	0,432
H61	0,379	0,319	C5	-0,217	-0,216	C5	-0,037	0,018	H42	0,314	0,352
H62	0,329	0,378	C6	0,207	0,205	C6	0,848	0,880	C5	-0,313	-0,320
N7	-0,570	-0,682	H6	0,187	0,188	O6	-0,681	-0,692	H5	0,175	0,220
C8	0,355	0,382	C7	-0,311	-0,312	N7	-0,523	-0,691	C6	0,243	0,274
H8	0,176	0,209	H71	0,112	0,113	C8	0,331	0,395	H6	0,197	0,243
N9	-0,745	-0,744	H72	0,145	0,146	H8	0,165	0,224			
H9	0,331	0,333	H73	0,145	0,146	N9	-0,746	-0,739			
						H9	0,324	0,352			

Примечание. Заряды представлены в электронных единицах.

ляризации структурообразующих водородных связей димеров. В сумме эти три дипольных момента создают результирующий общий дипольный момент, который отражает степень поляризации всего димера как единого целого. Где непосредственно располагаются на полученных димерах полюса всех четырех диполей, представляет интерес. К сожалению, изобразить их на структурных формулах димеров путем наложения в одном масштабе затруднительно, поскольку расстояния между полюсами третьих

диполей на порядок превосходят расстояния между полюсами остальных диполей.

Характеризуя расположение диполей в димерах, в качестве примера приведем димер АТ. Для этого димера первый диполь располагается внутри пиримидинового кольца пурина и наиболее приближен к атому C5 пурина. Второй диполь расположен внутри пиримидинового кольца пиримидина и приближен к атому N3. Как следует из методики определения третьего

Таблица 4. Структура диполей и расположение их полюсов у димеров, определяемых по расстояниям относительно двух близлежащих атомов

Диполь		АТ	А*Т	GC	G*C+
Первый	Положительный полюс	d(C5) = 0,489 Å d(C6) = 1,189 Å	d(C5) = 0,375 Å d(C4) = 1,196 Å	d(C2) = 1,087 Å d(N3) = 1,168 Å	d(C4) = 1,103 Å d(N3) = 1,136 Å
	Отрицательный полюс	d(C5) = 0,605 Å d(C6) = 1,149 Å	d(C5) = 0,498 Å d(C4) = 1,198 Å	d(C4) = 1,253 Å d(N1) = 1,321 Å	d(C4) = 1,196 Å d(C5) = 1,216 Å
Второй	Положительный полюс	d(N'3) = 1,161 Å d(C'4) = 1,275 Å	d(N'3) = 1,158 Å d(C'4) = 1,276 Å	d(C'4) = 0,871 Å d(N'3) = 1,105 Å	d(C'4) = 0,866 Å d(N'3) = 0,899 Å
	Отрицательный полюс	d(N'3) = 0,838 Å d(C'4) = 1,199 Å	d(N'3) = 0,833 Å d(C'4) = 1,213 Å	d(N'3) = 0,677 Å d(C'2) = 1,099 Å	d(N'3) = 0,658 Å d(C'4) = 1,200 Å
Общий	Положительный полюс	d(H'3) = 0,929 Å d(N1) = 1,180 Å	d(H'3) = 0,798 Å d(N7) = 1,449 Å	d(H1) = 0,035 Å d(N1) = 1,032 Å	d(N7) = 1,162 Å d(C5) = 1,526 Å
	Отрицательный полюс	d(H'3) = 1,015 Å d(N1) = 1,057 Å	d(H'3) = 0,981 Å d(N7) = 1,280 Å	d(H1) = 0,162 Å d(N1) = 0,846 Å	d(N7) = 1,036 Å d(C5) = 1,314 Å

Примечание. d(C1) – расстояние от положительного полюса первого диполя до атома C1. Подобное обозначение использовано для других атомов, диполей и их полюсов применительно к разным комплексам. Апострофом отмечены номера атомов, принадлежащих пиримидиновым основаниям.

Таблица 5. Параметры дипольных моментов разных диполей у димеров уотсон-криковского и хугстинского типов

Димеры	АТ			А*Т			GC			G*C+		
	<i>p</i> , Д	<i>q</i> , е	<i>l</i> , Å	<i>p</i> , Д	<i>q</i> , е	<i>l</i> , Å	<i>p</i> , Д	<i>q</i> , е	<i>l</i> , Å	<i>p</i> , Д	<i>q</i> , е	<i>l</i> , Å
Первый диполь	1,97	3,531	0,116	2,16	3,529	0,127	6,55	4,397	0,308	7,77	4,534	0,364
Второй диполь	5,33	3,431	0,323	5,38	3,436	0,326	9,38	3,358	0,577	8,03	4,200	0,398
Третий диполь	0,08	0,003	5,662	0,07	0,003	5,269	0,63	0,024	5,421	2,81	0,097	6,052
Общий диполь	4,16	6,966	0,124	6,92	6,968	0,207	6,96	7,779	0,186	9,03	8,734	0,215

Примечание. *q* – заряд диполей в электронных единицах, *l* – расстояние между зарядовыми центрами диполей, *p* – дипольные моменты. Обозначения диполей аналогичны табл. 4.

диполя, один его полюс совпадает с положительным полюсом первого диполя, а второй – с отрицательным полюсом второго. Расположение общего диполя характеризуется тем, что его полюса находятся между атомами N3 тиминовой части и N1 адениновой части. Более предметно характеристика дипольной структуры для всех димеров приведена в табл. 4.

Из табл. 5 видно, что имеет место существенное изменение дипольного момента каждого основания при создании димеров любого типа. Для аденина такое изменение было разнонаправленным при его взаимодействии с тиминном и образовании димеров АТ и А*Т; для тимина однонаправленным, но разной степени выраженности. Большие изменения дипольных моментов в димере G*C+ связаны с протонированием. Его избыточный заряд, распределяясь по атомам молекул цитозина и гуанина в соотношении 9:1, изменяет распределение электронной плотности и таким образом вызывает изменение дипольных моментов. Общий центр избыточного заряда рас-

полагается между гуанином и цитозином на расстояниях 1,1 Å от атома N7 и 2,1 Å от атома Об. На гуаниновой части избыточный положительный заряд локализуется в точке, смещенной на 1,354 Å от атома C5 в сторону атома C2; на цитозиновой части избыточный положительный заряд локализуется в точке, смещенной на 0,778 Å от атома C5 в сторону атома C4.

Локальные параметры димеров, определяющие свойства ДНК. По данным S. Arnott с соавторами [15] уотсон-криковские пары оснований в ДНК обладают важной особенностью. Расстояния между местами присоединения оснований к сахарам оказываются практически одинаковыми для АТ- и GC-димеров и равны 10,85 Å, а углы (характеристические) между гликозидными связями и линией, связывающей места присоединения оснований к сахарам, составляют 51,5°. Эти величины включаются в локальные параметры, определяющие свойства ДНК, в соответствии с кембриджским соглашением [16]. Для всех обсуждаемых здесь типов

Таблица 6. Локальные параметры различных димеров, определяющие свойства ДНК

Димеры		АТ	GC	A*T	G*C+
d(N1,N9)		10,0 Å	10,2 Å	7,9 Å	7,5 Å
Характеристические углы	пуриновой части	58,9°	53,0°	51,7°	55,8°
	пиримидиновой части	59,0°	55,7°	62,4°	68,3°

Примечание. d(N1,N9) – расстояние между атомами N1 пиримидина и N9 пурина в димерах. Характеристические углы – углы между гликозидными связями и линией, соединяющей места присоединения оснований к сахарам.

димеров были определены указанные параметры, которые представлены в табл. 6.

Из табл. 6 видно, что расстояния d(N1,N9) для уотсон-криковских пар оснований более приближены к значениям 10,85 Å. Из этого следует, что геометрия самих комплементарных пар оснований у уотсон-криковских димеров во многом определяет геометрию спирали ДНК. Есть заметные различия по величинам характеристических углов между всеми димерами, и также наблюдаются существенные различия по длинам между уотсон-криковскими и хугстинскими димерами. У хугстинских A*T-димеров в пуриновой части наблюдается меньшее значение угла, чем у уотсон-криковских АТ, но в его пиримидиновой части, наоборот, большее. Для хугстинского димера G*C+ в пиримидиновой части наблюдается гораздо большее значение угла, чем в его же пуриновой части, и гораздо большее, чем в обеих частях уотсон-криковских димеров.

Таким образом, хугстинские димеры, существующие или появляющиеся при функционировании генома, могут существенным образом изменять спиральность классической структуры ДНК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ДНК и РНК встречаются пары комплементарных оснований, связанных между собой не по уотсон-криковской схеме, а по хугстинской [10,11]. В работе выполнены квантово-механические *ab initio* исследования по выявлению структурных и структурно-зарядовых особенностей хугстинских димеров, образующихся при определенных условиях в результате взаимодействия комплементарных пар оснований. Структурные особенности проявляются в расположении одних атомов по отношению к другим и углах между смежными связями.

При взаимодействии гуанина и цитозина хугстинский димер образуется только в случае, если во взаимодействии участвует протонированный цитозин. Такой димер заметно отличается от уотсон-криковского по числу и характеру водородных связей, по геометрии и суще-

ственно по распределению парциальных зарядов на атомах.

Водородные связи у хугстинских димеров имеют углы значительно большие, чем у соответствующих уотсон-криковских димеров. Длины водородных связей у хугстинских димеров из гуанина и протонированного цитозина значительно меньше, чем у всех остальных димеров. Длины водородных связей у димеров обоих типов из аденина и тимина существенно не различаются. Углы между водородными связями у хугстинских димеров значительно превышают таковые у уотсон-криковских димеров. Самый большой угол между водородными связями обнаруживается у G*C+-хугстинских димеров.

Помимо неодинакового взаимного расположения мономеров, в хугстинских димерах сами их мономеры по сравнению с мономерами уотсон-криковских димеров отличаются углами между смежными атомами, а длины межатомных связей у них близки.

У димеров хугстинского типа по сравнению с уотсон-криковскими существенно различна структура их дипольных моментов. Общий дипольный момент хугстинских димеров из аденина и тимина значительно больше, чем уотсон-криковского такого же состава. Такое различие обусловлено, главным образом, разницей расстояний между зарядовыми полюсами общего диполя. Еще большая разница дипольных моментов обнаруживается при сравнении хугстинского димера из гуанина и протонированного цитозина и уотсон-криковского димера из гуанин-цитозина.

В заключение коснемся вопроса о локальных параметрах. Локальные параметры, характеризующие свойства ДНК в соответствии с кембриджским соглашением, имеют значения и в применении их к уотсон-криковским и хугстинским димерам из нуклеиновых оснований. В случае уотсон-криковских димеров близость характеризующих их значений к стандартным значениям этих параметров, свойственным классической структуре ДНК, свидетельствует, что сами уотсон-криковские димеры во многом определяют геометрию спирали ДНК, а не другие факторы, например стэкинг [2]. То что значения

локальных параметров для хугстинских димеров значительно отличаются от их стандартных значений, указывает на возможность искажения классической структуры ДНК в случае их появления там. Проблема выяснения структурных особенностей хугстинского способа спаривания нуклеиновых оснований, т.е. как и при каких условиях они образуются, к каким следствиям приводят, представляется важной. В частности, вопрос, как происходит спаривание нуклеиновых оснований в окружении одной, двух и более молекул воды при их различном взаиморасположении есть предмет дальнейших исследований, который связан и с решением вопроса о природе самой водородной связи. Надо заметить, что в настоящее время меняется взгляд и на природу водородных связей. Утверждается, что их природа вне пределов классического понимания. Чтобы подчеркнуть это обстоятельство, немецкие ученые даже назвали одну свою статью, посвященную водородным связям, следующим образом: «Quantum nature of the hydrogen bond» [8]. Третий дипольный момент, который в данной работе определен нами как отражающий степень поляризации структурообразующих водородных связей у димеров, может сыграть важную роль в раскрытии природы водородных связей.

Автор выражает благодарность Е.А. Воробьеву за помощь и проверку некоторых расчетных данных работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. D. Watson and F. H. C. Crick, *Nature* **171**, 737 (1953).
2. M. Leng and G. Felsenfeld, *J. Mol. Biol.* **15**, 455 (1966).
3. O. Sinanoglu and S. Obdulnur, *Photochem. Photobiol.* **3**, 333 (1964).
4. K. Hoogsteen, *Acta Crystallogr.* **12**, 822 (1959).
5. K. Hoogsteen, *Acta Crystallogr.* **16**, 907 (1963).
6. R. C. Lord and G. J. Thomas, *J. Derel Appe Spectroscopy* **6**, 179 (1968).
7. H. Nash and D. Bradly, *J. Chem. Phys.* **45**, 1380 (1966).
8. X.-Z. Li, B. Walker, and A. Michaelidis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **19**, 6369 (2011).
9. M. Meyer and S. Suhnel, *J. Biomol. Structure and dynamics* **15**, 619 (1997).
10. P. Sharma, M. Chawla, S. Sharma, et al., *RNA* **16**, 942 (2010).
11. E. N. Nikolova, E. Kim, A. A. Wise, et al., *Nature* **470**, 498 (2011).
12. G. Wallin, *A study of DNA base dimers using quantum mechanical ab initio methods*, *Molecular Biotechnology Programme Uppsala Univ, School of Engineering* (2007), ISSN 1401-2138.
13. R. Ditchfield, W. J. Hehre, and J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **54**, 724 (1971).
14. IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN), *Abbreviations and symbols for the description of conformations of polynucleotide chains, Recommendations 1982*, *Eur. J. Biochem.* **131** (1), 9 (1983).
15. S. Arnott, S. D. Dover, and A. J. Wonacott, *Acta Crystallogr. B* **25**, 2192 (1969).
16. S. Diekmann, *J. Mol. Biol.* **205** (4), 787 (1989).

Structural and Dipole Structure Peculiarities of Hoogsteen Base Pairs Formed in Complementary Nucleobases according to *ab initio* Quantum Mechanics Studies

Y.M. Petrenko

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, ul. Ostrovitianova 1, Moscow, 117997 Russia

Ab initio quantum mechanics studies for the detection of structure and dipole structure peculiarities of Hoogsteen base pairs relative to Watson–Crick base pairs, were performed during our work. These base pairs are formed as a result of complementary interactions. It was revealed, that adenine-thymine Hoogsteen base pair and adenine-thymine Watson–Crick base pairs can be formed depending on initial configuration. Cytosine-guanine Hoogsteen pairs are formed only when cytosine was originally protonated. Both types of Hoogsteen pairs have noticeable difference in the bond distances and angles. These differences appeared in purine as well as in pyrimidine parts of the pairs. Hoogsteen pairs have mostly shorter hydrogen bond lengths and significantly larger angles of hydrogen bonds and larger angles between the hydrogen bonds than Watson–Crick base pairs. Notable differences are also observed with respect to charge distribution and dipole moment. Quantitative data on these differences are shown in our work. It is also reported that the values of local parameters (according to Cambridge classification of the parameters which determine DNA properties) in Hoogsteen base pairs, are greatly different from Watson–Crick ones.

Key words: bases of nucleic acids, Hoogsteen base pairs, Hartree–Fock method, dipole moment