

KHẢO SÁT CẤU TRÚC ĐÁM HÌNH THÀNH KHI GẮN KẾT URÊ LÊN CÁC BAZƠ NITƠ TRONG CHUỖI DNA BẰNG PHƯƠNG PHÁP HỒI PHỤC BÁN LƯỢNG TỬ

Đến Tòa soạn 23-4-2007

NGUYỄN HỮU THỌ, ĐẶNG ÚNG VẬN

Trung tâm Ứng dụng tin trong hoá học, Đại học Quốc gia Hà Nội

SUMMARY

The paper deals with studying on the ability of docking urea on nitrogen base groups of DNA by Semi-Quantum Relaxation method. The structural clusters were defined and the lengths of hydrogen bonds were calculated. The places in nitrogen base groups where urea molecule could form hydrogen bond being the same ones in double helix which are in a good very agreement with the references. It is proving that the algorithm was used is suitable and it will be extended to study different ligands. Introducing the studied method about the clusters were created by docking small molecules on the defined groups of macromolecules, which could not be studied successfully by cluster approximation on Gaussian or Gamess software.

I - MỞ ĐẦU

Trong những công trình trước [1] chúng tôi đã trình bày những kết quả thu được trong việc khảo sát bến đỗ (docking) cho các phân tử nhỏ (CO , H_2O) trên DNA sử dụng thuật giải di truyền và phương pháp hồi phục động lực phân tử bán lượng tử. Trong bài báo này, những kết quả thu được trong [1], được phát triển để nghiên cứu đối tượng có kích thước công kênh hơn, urê ($(\text{NH}_2)_2\text{CO}$), khá gắn gũi với cơ thể sống, chứa nhiều trong nước tiểu của động vật có vú, được dùng làm phân bón cho cây trồng. Sự có mặt của urê trong cơ thể cũng như sự tương tác của nó với các tế bào trong cơ thể có tầm quan trọng đặc biệt. Trong bài báo này chúng tôi chọn đối tượng nghiên cứu urê gắn kết lên chuỗi DNA, sử dụng phương pháp hồi phục bán lượng tử. Những kết luận được rút ra khi nghiên cứu cấu trúc đám, khoảng cách liên kết hidro trong đám khi urê gắn kết lên nhóm bazơ nitơ khảo sát. Trong nghiên cứu này, phân tử urê tiếp cận một nhóm bazơ nitơ xác định từ mọi vị

trí, khi gắn kết được vào nhóm đó thì năng lượng được tính. Cấu trúc đám (cluster) gắn kết được xác định dựa trên việc khảo sát năng lượng của quá trình hồi phục, từ đó có thể kết luận về bản chất của sự gắn kết urê lên phân tử DNA.

II - CƠ SỞ LÝ THUYẾT

Gần đúng SQMD đã được trình bày chi tiết trong những công trình trước đây của tác giả [4]. Cơ sở lý thuyết của phép gần đúng SQMD dựa trên việc chúng ta có thể viết lại Hamilton của hệ nhiều phân tử dưới dạng:

$$\mathcal{H}(\mathbf{Q}, \mathbf{q}, \mathbf{P}, \mathbf{p}) = \mathcal{K}(\mathbf{P}, \mathbf{q}) + \sum \mathcal{O}_{\text{one}}(\mathbf{Q}, \mathbf{q}) + \mathcal{O}^{\text{xc}}(\mathbf{Q}, \mathbf{q}) \quad (1)$$

Trong đó $\mathbf{q} = \{q_k\}$ là tập các tọa độ tâm khối của nguyên tử, $\mathbf{p} = \{p_k\}$ là tập các momen tâm khối nguyên tử, $\mathbf{Q} = \{Q_i\}$ và $\mathbf{P} = \{P_i\}$ là tọa độ và momen tâm khối phân tử, \mathcal{K} , \mathcal{O} là phần động năng và thế năng của Hamilton \mathcal{H} . \mathcal{O}_{one} là thế của hệ lượng tử một nguyên tử và \mathcal{O}^{xc} là thế tương quan trao đổi giữa các hệ lượng tử một phân tử. Theo

định luật Hellmann-Feynman: khi mỗi obitan là một trạng thái riêng của Hamilton thì đạo hàm riêng của năng lượng tổng theo tọa độ các ion chính là lực tác dụng lên ion đó. Tức là:

$$F_k^{XC} = \frac{dE^{XC}}{dq_k} \quad (2)$$

Áp dụng gần đúng tương tác cặp biểu thức tính tổng lực F_k tác dụng lên nguyên tử k của hệ được viết dưới dạng:

$$F_k = F_k^{One} + F_k^{XC} = \sum_{i=1}^L \tilde{f}_{ki} + \sum_{j=1}^M \tilde{f}_{kj} + \sum_{j=M+1}^N f_{kj}^{LJ} \quad (3)$$

Trong đó L là số nguyên tử trong phân tử nhỏ. M là số lân cận lượng tử của k

Trong trường hợp sử dụng gần đúng đám phân tử (3) có thể viết lại thành:

$$F_k = F_k^{One} + F_k^{XC} = \sum_{i=1}^{L+M} \tilde{f}_{ki} + \sum_{j=M+1}^N f_{kj}^{LJ} \quad (4)$$

Trong đó L+M là kích thước đám và được chọn cố định trong quá trình tính toán.

Khi đã xác định được lực tác dụng lên mỗi nguyên tử chúng ta có thể áp dụng phương trình giảm Newton để tính toán quá trình hồi phục:

$$R_k^{n_i+1} = R_k^{n_i} + \lambda_k (R_k^{n_i} - R_k^{n_i-1}) + \mu_k F_k (\{R_k^{n_i}\}) \quad (5)$$

Trong đó R là tọa độ nguyên tử k, F là lực tác dụng lên k, n_i là bước tính toán thứ i, $n_i - 1$ là bước trước đó và $n_i + 1$ là bước sau đó. λ và μ là các tham số phụ thuộc vào loại nguyên tử k

III - THUẬT TOÁN

Phần mềm SQMD đã được trình bày trong [1], code “kỹ thuật lưới” và code “nguyên tử H thay thế” được trình bày trong [1]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi mở rộng cách tiếp cận phân tử về lên nhóm bazơ nitơ từ mọi phía trong không gian, vì thế cấu trúc đám hình thành là hoàn toàn thực tế khi xét theo giá trị cực tiểu năng lượng. Thêm một đoạn code sau vào subroutine QstepProt tính các giá trị năng lượng mỗi khi về gắn kết lên 1 bazơ nitơ:

```

DO IXGRID = ixgrid1,21
  XCENTER = X0 + (IXGRID - 1) * DIX
  DO 101 IYGRID = 1,21
    YCENTER = Y0 + (IYGRID - 1) * DIY
    DO 100 IZGRID = 1,31
      ZCENTER = Z0 + (IZGRID - 1) * DIZ
      WRITE(*,*) IXGRID,IYGRID,IZGRID
      WRITE(NLUONG,'(A5,3I6)')*,IXGRID,IYGRID,IZGRID
      WRITE(NLUONG,'(3F12.5)')XCENTER,YCENTER,ZCENTER
      CALL RANQ(QP)
      ICOUNT=0
      DO I = 1,NSITS(1)
        ICOUNT=ICOUNT+1
        RXI      = R(IS1,1)
        RYI      = R(IS1,2)
        RZI      = R(IS1,3)
        CALL ROTATEMD(QP,RXI,RYI,RZI)
        SX(ICOUNT) = RXI+XCENTER
        SY(ICOUNT) = RYI+YCENTER
        SZ(ICOUNT) = RZI+ZCENTER
      END DO
      DR2MIN =1000.0
      DO IS1 = 1, NSITS(1)
        DO IS2 = NSITS(1)+1,NSITS(1)+NSITS(2)
          DX = SX(IS1) - SX(IS2)
          DY = SY(IS1) - SY(IS2)
          DZ = SZ(IS1) - SZ(IS2)

```

```

DR2 = DX*DX + DY*DY + DZ*DZ
IF (DR2.LT.DR2MIN) DR2MIN = DR2
END DO
END DO
IF (DR2MIN.LT.RMIN2.OR.DR2MIN.GT.RMAX2) GOTO 100
WRITE(IW,*) IXGRID,IYGRID,IZGRID
END DO
END DO
END DO

```

IV - KẾT QUẢ TÍNH TOÁN

Chuỗi DNA được đặt trong hộp mô phỏng có tính chất tuần hoàn. Kích thước hộp: $x(-9.7600, 9.7600)$, $y(-10.1980, 10.1980)$, $z(-17.6324, 17.6324)$ (hình 1), nhóm hoạt động là các bazơ nitơ có số nguyên tử xác định (Adenine: A 14 nguyên tử; Thymine: T 14 nguyên tử; Guanine: G 15 nguyên tử; Cytosine: C 12 nguyên tử) cộng thêm 1 nguyên tử H thay thế tạo ra đám. Khi phân tử urê tiếp cận bất kỳ một đám nào, năng lượng được tính toán.

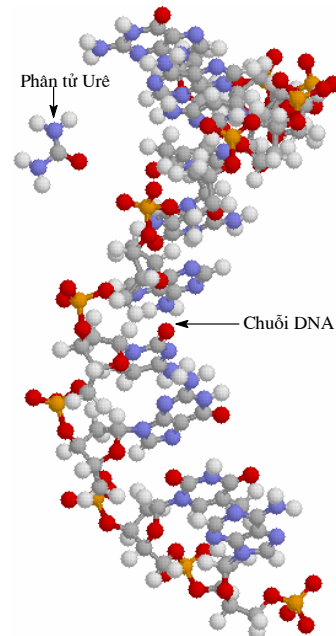
Khoảng cách R_Q (khoảng cách lượng tử) được chọn là 2,5 Å, các tham số của phương trình (5) chọn là $\lambda = 0,7$ và khối lượng nghịch đảo $\mu = 2,0$. Khi urê tiếp cận một đám ($R_{\min} \leq R_Q$) các tham số này được chọn là 0,1 và 0,3, lực lúc này được tính theo lượng tử với các nguyên tử trong đám.

Ứng với một đám khảo sát, trong quá trình hồi phục các giá trị năng lượng được tính, mỗi giá trị năng lượng sẽ ứng với một cấu trúc đám, cấu trúc bền nhất sẽ có giá trị năng lượng cực tiểu. Hình dáng của đồ thị năng lượng giảm dần phụ thuộc vào số bước hồi phục đều có dạng như hình 2a. Khi năng lượng được sắp xếp theo thứ tự giảm dần, độ dài liên kết C=O trong phân tử urê phụ thuộc theo số bước hồi phục có hình dáng như hình 2b.

Khi năng lượng giảm dần, đạt đến giá trị không đổi (hình 2a) ta thấy dao động nội phân tử của urê thể hiện một cách khá rõ (Hình 2b), khi urê gắn lên DNA, khoảng cách $R_{C=O}$ dẫn đến giá trị ổn định. Chứng tỏ trạng thái “(NH₂)₂CO - DNA” dẫn đến cân bằng.

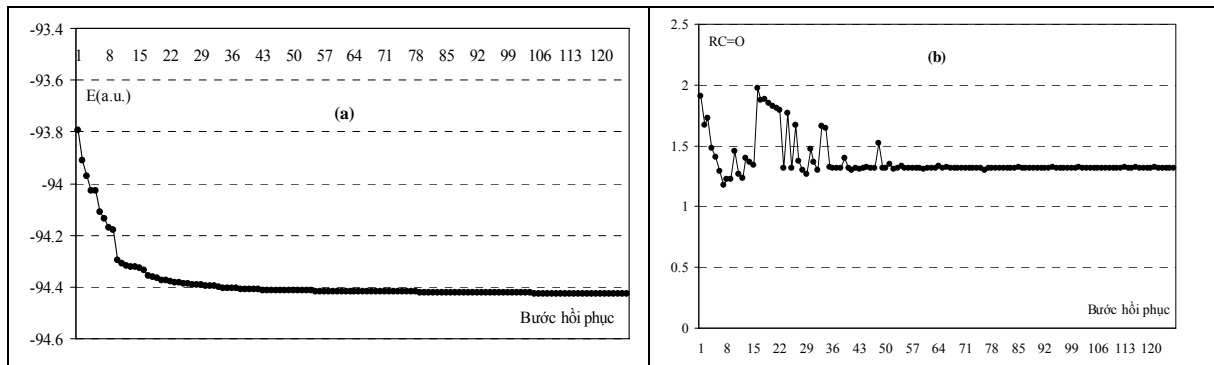
Tiến hành quét trong toàn bộ không gian hộp mô phỏng chứa phân tử DNA, chúng ta sẽ thu được nhiều thông tin hơn khi xét đến cấu

trúc các đám được hình thành khi phân tử urê gắn kết lên DNA (hình 3). (Chuỗi DNA nghiên cứu gồm 10 bazơ nitơ nối kết với nhau qua các riboz theo thứ tự: A₁T₁G₁C₁A₂G₂T₂C₂A₃G₃).

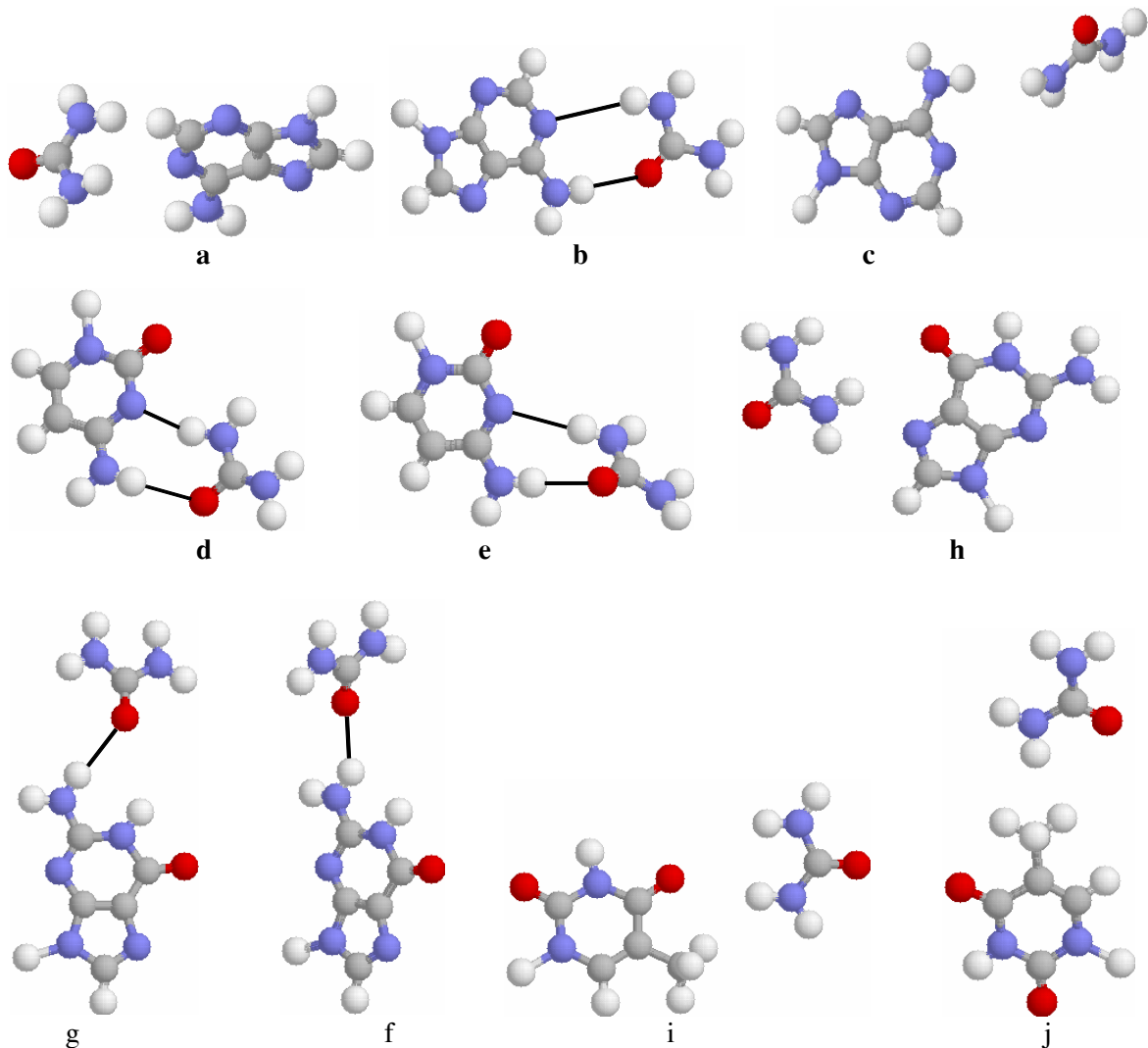


Hình 1: Chuỗi DNA trong hộp mô phỏng

Phân tử urê ((NH₂)₂CO) tự do có cấu trúc phẳng, trong đó có 2 nguyên tử N và 1 nguyên tử O có độ âm điện lớn, nên khả năng tạo liên kết hiđrô là lớn. Tuy vậy, khả năng gắn kết của urê lên DNA không cao (hình 3). Cấu trúc đám “urê-Adenine” chỉ có A₂ tạo liên kết hiđrô “cặp” với urê (hình 3b). Cấu trúc đám “urê-Cytosine” tạo ra liên kết hiđrô “cặp” (hình 3d, 3e). Cấu trúc đám của “urê-Guanine” tạo liên kết hiđrô “đơn” (hình 3f, 3g). Các cấu trúc đám “urê-Thymine” (hình 3i, 3j) và các cấu trúc đám còn lại (hình 3a, 3c, 3h) chỉ là sự gắn kết thông thường, không tạo liên kết hiđrô. Trong các đám này, cấu trúc phân tử urê bị biến dạng (không



Hình 2: Biến thiên năng lượng theo số bước hồi phục (a)
 Biến thiên độ dài liên kết C=O trong phân tử urê theo số bước hồi phục (b)



Hình 3: Cấu trúc của các đám hình thành khi urê gắn kết lên các bazơ nitơ trong DNA.
 (a), (b), (c) ứng với nhóm Adenine thứ 1, 2, 3. (d), (e) ứng với nhóm Cytosine thứ 1, 2.
 (f), (g), (h) ứng với nhóm Guanine thứ 1, 2, 3. (i), (j) ứng với nhóm Thymine thứ 1, 2.

còn nằm trên mặt phẳng), điều này có thể giải thích do đám hình thành không bền, chỉ là cực tiểu năng lượng cục bộ. Với các đám có tạo liên kết hiđrô, hình dáng phân tử urê được giữ nguyên, do điện tích được giải tỏa, đám hình thành có năng lượng cực tiểu, cấu trúc đám ở trạng thái bền.

Phân tử urê gắn kết với bazơ nitơ luôn ở phía đối diện với nguyên tử H thay thế (cascadeur), điều này có thể giải thích vì kích thước của phân tử urê khá lớn, khi nó tiếp cận với các nguyên tử lân cận nhóm bazơ nitơ khảo sát, lực cổ điển MM sẽ tăng nhanh, đẩy phân tử urê ra xa. Cũng vì kích thước phân tử urê khá lớn, nên khả năng tạo liên kết hiđrô với DNA không cao do hiệu ứng không gian.

Khi urê tạo liên kết “cặp” với nhóm bazơ nitơ (hình 3b, 3d, 3e), cấu trúc đám càng bền vững hơn. Điều này hoàn toàn phù hợp vì khi DNA tạo chuỗi xoắn kép bởi các liên kết hiđrô thông qua các bazơ nitơ (A=T, G#C, [6]) trùng với chính các vị trí mà các bazơ nitơ tạo liên kết hiđrô với urê. Độ dài liên kết hiđrô được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1: Độ dài liên kết hiđrô khi urê gắn kết lên các nhóm bazơ nitơ

Bazơ nitơ	Liên kết	Độ dài, Å
Adenine2	$N_{A_2} - H_{Ure}$	2,32556
	$N_{A_2} - O_{Ure}$	2,47201
Cytosine1	$N_{C_1} - H_{Ure}$	2,11218
	$H_{C_1} - O_{Ure}$	2,38803
Cytosine2	$N_{C_2} - H_{Ure}$	2,19569
	$H_{C_2} - O_{Ure}$	2,36065
Guanine1	$H_{G_1} - O_{Ure}$	2,31619
Guanine2	$H_{G_2} - O_{Ure}$	2,29444

Độ dài liên kết hiđrô tính được của cấu trúc đám hình thành hoàn toàn phù hợp với tài liệu tham khảo [7]. Khi DNA hình thành chuỗi xoắn kép [6], vị trí nguyên tử hình thành liên kết hiđrô của hai mạch DNA khi tạo chuỗi xoắn kép trùng với các vị trí urê gắn kết lên nhóm bazơ

nitơ đó. Điều này khẳng định phương pháp tính cũng như cấu trúc đám hình thành là đáng tin cậy.

V - KẾT LUẬN

Khảo sát sự gắn kết urê lên các bazơ nitơ trong DNA bằng phương pháp tính hồi phục động lực phân tử bán lượng tử, chúng tôi thu được các kết quả:

- Phân tử urê có khả năng gắn kết với một số nhóm bazơ nitơ trong chuỗi DNA, tuy nhiên khả năng gắn kết không cao.

- Urê có khả năng tạo liên kết hiđrô cặp với bazơ nitơ của DNA, vị trí các nguyên tử tạo liên kết hiđrô đó trùng với vị trí tạo liên kết hiđrô trong chuỗi xoắn kép.

- Urê gắn kết lên DNA chịu ảnh hưởng nhiều của yếu tố không gian, phân tử urê luôn ở vị trí xa nhất so nguyên tử H thay thế.

- Xác định được cấu trúc, sự định hướng của urê trong đám, tính được độ dài liên kết hiđrô trong đám.

- Quá trình gắn kết tạo nên một trạng thái cân bằng “Urê - DNA”. Liên kết $R_{C=O}$ đạt giá trị ổn định chỉ khi trong đám có tồn tại liên kết hiđrô, những đám không tạo được liên kết hiđrô thì cấu trúc phân tử urê bị biến dạng.

- Đề xuất được phương pháp nghiên cứu khả năng gắn phân tử nhỏ lên các phân tử lớn, năng lượng của quá trình gắn kết không lớn nằm giữa gắn kết hoá học và gắn kết vật lý. Đây là vùng không thể khảo sát được bằng gắn đúng đám nguyên tử với các phần mềm Gaussian và Gamess.

Công trình nhận được sự tài trợ của Bộ Khoa học và Công nghệ trong khuôn khổ đề tài, mã số 5.072.06. Tác giả xin chân thành cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Hữu Thọ, Đặng ứng Vận. Tạp chí Hoá học, T. 45, số 4, Tr. 478 - 483 (2007).
2. A. P. Lyubartsev, A. Laaksonen. J. Biomol. Struc. Dyn., 16, 579 (1998).

3. Taylor R. and others. Computer-Aided Mol. Design, 16, 151 - 166 (2002).
4. Đặng Ứng Vận. Động lực học các phản ứng hoá học Nxb. Giáo dục Hà Nội (2003).
5. H. Luo, M. C. Lin. Chem. Phys. Letters, 343, 219 - 224 (2001).
6. Martin Chaplin.
<http://www.lsbu.ac.uk/water/nucleic.html>
(2007).
7. Noura Chelbat.
http://www.bioinf.jku.at/teaching/ss2007/bin3/Lecture13_03.pdf
(2007).