

УДК 577.332

МОЛЕКУЛЯРНА БІОФІЗИКА

ВЛИЯНИЕ ГИДРАТАЦИИ НА ТАУТОМЕРИЮ 6-ТИОГУАНИНА

Ю.В. Рубин

*Физико-технический институт низких температур им. Б.И. Веркина НАН Украины, 310164 Харьков, пр. Ленина, 47.**Статья поступила 23 октября 1999 г.*

С помощью методов V3LYP и HF проведен теоретический расчет комплексов тионного и тиольного таутомеров 6-тиогуанина с одной молекулой воды. Показана большая стабильность комплекса, включающего тионный таутомер, соответственно на 17.6 кдж/моль и 8.1 кдж/моль. Это согласуется с экспериментальными данными, что в воде 6-тиогуанин существует преимущественно в виде тионного таутомера, хотя в газовой фазе он существует в виде тиольного таутомера.

Ключевые слова: 6-тиогуанин, таутомерия, квантово-механические расчеты

6-Тиогуанин (6SG) является противоопухолевым препаратом и давно используется для лечения лейкозов [1]. Его уникальные оптические свойства позволяют использовать его как люминесцентную метку для изучения структурных переходов в ДНК [2].

Ранее было экспериментально показано, что 6-тиогуанин в газовой фазе существует преимущественно в виде тиольного SH-таутомера [3], в кристалле - в виде N7H тионного таутомера [4], а в воде и ДНК - в виде N9H-тионного таутомера [2, 5].

Теоретические расчеты с использованием методов ab initio подтвердили, что в газовой фазе 6-тиогуанин должен существовать в виде N9H-тиольного таутомера [5]. Эти расчеты показали также, что учет влияния объемной воды (полярного растворителя) с помощью континуальной модели Онзагера приводит к увеличению стабильности тионного таутомера. В полярном растворителе N9H тионный таутомер на 1 кдж/моль более стабилен, чем тиольный дис-таутомер. Однако экспериментально в полярных растворителях тиольный таутомер не наблюдается, наблюдается лишь тионный таутомер 6SG [2].

С целью изучения влияния первой гидратной оболочки на таутомерное равновесие 6SG проведен расчет полной энергии и геометрии комплексов тионной и тиольной форм 6SG с одной молекулой воды.

МЕТОД РАСЧЕТА

Теоретические квантово-механические расчеты структурных и энергетических параметров комплексов были проведены с помощью метода V3LYP теории функционала плотности (DFT) и неэмпирического метода Хартри-Фока (HF) [6-8] с использованием пакета программ GAUSSIAN-94 [9]. Вначале были проведены оптимизация геометрии и расчеты полной энергии комплексов с помощью метода V3LYP/6-31G**. Затем геометрия реоптимизировалась методом HF/6-31G** и был проведен расчет полной энергии комплексов этим же методом. Расчет энергии взаимодействия был проведен с использованием формулы:

$$E_i = E_c - (E_t + E_h) \quad (1),$$

где E_i - энергия взаимодействия в комплексе, E_c - полная энергия комплекса, E_t - полная энергия таутомера, E_h - полная энергия молекулы воды.

Была учтена поправка на энергию нулевых колебаний - ZPE и базисную суперпозиционную ошибку - BSSE. Для оценки константы таутомерного равновесия K была использована известная формула:

$$K = (q_b / q_a) \exp [-\Delta E_{a,b} / RT] \quad (2),$$

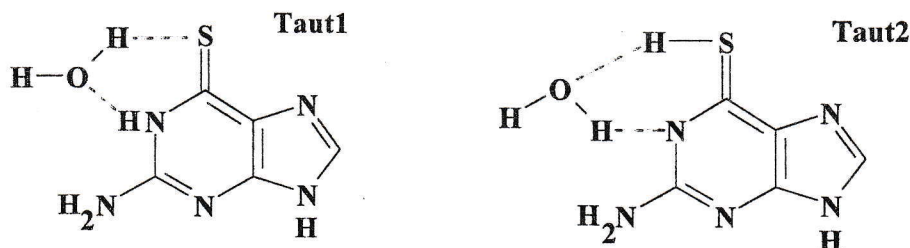


Рис. 1. Структурные формулы комплексов таутомеров 1 и 2 с молекулой воды.

Влияние гидратации на таутомерию 6-тиогуанина

где q_a и q_b соответственно концентрации первого и второго таутомеров, $E_{a,b}$ - относительная энергия таутомера a , R - газовая постоянная, T - температура.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис.1 показаны структурные формулы рассчитанных комплексов таутомеров 6SG с одной молекулой воды. На рисунке и в тексте приняты следующие обозначения: таутомером 1 названа тионная форма N9H таутомера 6SG, а таутомером 2 - тиольная форма этого же таутомера. Соответственно комплексом 1 назван комплекс тионной формы 6SG с одной молекулой воды, а комплексом 2- комплекс тиольной формы.

Таблица 1

Рассчитанные относительные энергии таутомера 1 в газовой фазе и полярном растворителе [5], а также комплекса 1 в газовой фазе. Расчет выполнен относительно полной энергии таутомера 2 и комплекса 2

| | кДж/моль |
|--|----------|
| Мономерная форма 6SG: | |
| в газовой фазе (метод MP2 /6-31**) | +11.2 |
| полярном растворителе (метод SCRF MP2) | - 1 |
| Комплекс 6SG с H ₂ O в газовой фазе : | |
| метод B3LYP/6-31G** | - 17.6 |
| метод HF/6-31** | - 8.1 |

Проведенный расчет методом HF геометрии комплексов 1 и 2 показал, что они являются неплоскими. Водороды аминогрупп и водород воды, который не участвует в образовании водородной связи значительно выведены из плоскости. Дипольный момент комплекса 1 уменьшен по сравнению с дипольным моментом изолированной молекулы (соответственно 6.46 D и 8.44 D), в то время как дипольный момент комплекса 2 немного увеличен (соответственно 3.62D и 3.54 D)

Выполненный расчет энергии взаимодействия в исследованных комплексах с использованием результатов расчета полной энергии с помощью метода HF (с учетом ZPE и BSSE) дал для комплекса 1 величину 8.0 ккал/моль, а для комплекса 2- 3.5ккал /моль. Возможно эти значения являются заниженными, т.к. расчет методом HF не учитывает вклад корреляции электронов в энергию межмолекулярного взаимодействия.

Как видно из таблицы 1, присоединение только одной молекулы воды к молекуле 6-тиогуанина приводит к значительному (на 8.1 кДж/ моль при расчете неэмпирическим методом HF и на 17.6 кДж /моль при расчете методом DFT) возрастанию стабильности комплекса 1 по сравнению со стабильностью комплекса 2.

Проведенные ранее расчеты комплексов гуанина с одной молекулой воды [10] показали большую стабильность (относительную величину полной энергии) комплекса с участием кетонной формы по сравнению с комплексом с участием енольной формы. Добавление второй молекулы воды приводит к возрастанию относительной стабильности комплекса кетонной формы еще на 10 кДж/моль. Учет влияния растворителя (объемной воды) в случае комплекса с участием кетонной формы гуанина [10], приводит к дополнительному увеличению стабильности этого комплекса на 2 кДж/моль.

Как видно из табл 1, наши расчеты качественно согласуются с расчетами в работе [10] и объясняют присутствие 6SG в этаноле и воде преимущественно в виде таутомера 1. Проведенный расчет стабильности комплекса 1 совместно с данными работы [10] о влиянии присоединения второй молекулы воды и влиянии объемной воды позволяет предположить, что реальная стабильность таутомера 1 в воде более, чем на 3 ккал/ моль превышает стабильность таутомера 2, и следовательно согласно формуле 2, константа таутомерного равновесия таутомеров 1 и 2 в воде имеет величину больше, чем 10^2 .

Автор благодарит профессора Е. Лещинского и доктора Л. Горб за помощь в проведении расчетов, а компьютерный центр государственного Университета г. Джексон (Миссиссипи, США) за предоставление машинного времени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Химиотерапия злокачественных опухолей. Ред. Н.Н. Блохин - М.: Медицина 1977.
2. Rubin Yu.V., Bokovoy V.A., Blagoy Yu.P.: // J.Fluorescence. 1995, V. 5, N 3, P.263-272.

3. Szczepaniak K., Person W.B., Leszczynski J., Kwiatkowski J.S. // *Adv. Biochem.* 1995, 41, P.300-312
4. Bugg C.E., Thewalt U.J. // *J. Am. Chem. Soc.* 1970. 92 . P.3520-3526.
5. Stewart M., Leszczynski J., Rubin Yu. V., Blagoi Yu.P. // *J.Phys.Chem.* 1997. 101, P.4753-4760
6. Binkly J., Pople J // *Int. J. Quant. Chem.* 1975, 9, P.229-241
7. Becke A. *Phys Rev B*, 1988, 38, P.3098-3109
8. Lee C., Yang ., Parr // *Phys. Rev. B*, 1988, 37, P.785-794
9. Frish M., Trucks G., Schlegel H Gaussian 94 Gaussian Inc., Pittsburg, PA 1994
10. Gorb L., Leszczynski J // *J Amer. Chem. Soc.* 1998, 120, P.5024-5032