

مطالعه مقایسه ای اربیتال های مولکولی B-DNA و Z-DNA با استفاده از روش تابع نمای دانسیته (DFT)

امیرحسین نقوی و بیژن رنجبر*

تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم زیستی، گروه بیوفیزیک

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۰/۱ تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۱/۲۰

چکیده

در این پژوهش ساختار الکترونی جفت نوکلئوتیدهای کومه شده AT و GC در دو ایزوفرم B-DNA و Z-DNA با استفاده از روش تابع نمای دانسیته (Density functional theory) مورد بررسی قرار گرفته است. پایه تابع نمای (basis functional) B3PW91 همراه با مجموعه پایه (basis set) 6-31G** جهت مطالعه توزیع اربیتال های مولکولی و سطوح انرژی دی نوکلئوتید های کومه شده در B-DNA و Z-DNA به کار گرفته شده است. مشخص شد که توزیع اربیتال های مولکولی در دی نوکلئوتید GC در فرم B در مقایسه با فرم Z متفاوت می باشد. در حالی که بالاترین اربیتال مولکولی اشغال شده (HOMO) در B-DNA بر روی باز گوانین قرار گرفته، این اربیتال در Z-DNA از باز دور شده و بر روی ستون پراکنده شده است. علاوه بر این سطوح انرژی اربیتال ها نیز با هم متفاوت می باشند. در مورد دی نوکلئوتید های کومه شده AT، مشخص گردید که HOMO در B-DNA بر روی ستون قند فسفات قرار گرفته، در حالی که در Z-DNA بر روی باز تیمین قرار گرفته است. کل نیز مشخص گردید که سطح انرژی اربیتال های مولکولی که بر روی ستون DNA قرار گرفته اند در حدود ۰/۸ الکترون ولت کمتر از سطح انرژی HOMO می باشد که این امر بیانگر مشارکت فعال ستون قند فسفات فرمهای B و Z در برهمکنشهای شیمیایی می باشد.

واژه های کلیدی: ایزوفرمهای DNA، محاسبه اربیتال های مولکولی، تئوری تابع نمای دانسیته، توزیع اربیتال های مولکولی و سطوح انرژی.

* نویسنده مسئول، تلفن: ۸۲۸۸۲۰۰۵، پست الکترونیکی: ranjbarb@modares.ac.ir

مقدمه

همزمان با دست آوردهای ابزاری در میکروسکوپ الکترونی، امکان اندازه گیریهای مستقیم جریان الکتریکی بر روی تک مولکولها (۱۶)، دسته ها (bundles) و شبکه ها (networks) (۳۴) در DNA فراهم شد. نتایج به دست آمده از این آزمایشها نشان داد که DNA می تواند به عنوان یک پلی مر زیستی هادی، اگر چه به صورت ضعیفی، به کار گرفته شود.

مطالعات تئوری: مطالعات مختلف تئوری جابه جایی بار در DNA بیشتر از مطالعات تجربی بوده و حوزه

الکترونیک DNA: پژوهشهای تجربی: موضوع بین رشته ای الکترونیک DNA که رشته ای جدید و به سرعت در حال رشد می باشد در سالهای اخیر تبدیل به یکی از بحث انگیزترین موضوعات مورد مطالعه شده است. با وجود اینکه اولین بررسی در سال ۱۹۶۲ (۱۵) صورت گرفت، ولی پژوهشهای تکمیلی بعدی بود که موضوع الکترونیک مولکولی DNA را هر چه بیشتر در معرض توجه قرار داد (۱۸).

ساختار اسید های نوکلئیک: دئوکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) پلی آنیونی مرکب از دو زنجیره پلی نوکلئوتیدی می باشد که از طریق پیوند های هیدروژنی به هم متصل شده اند و جفت بازها بر روی هم کومه شده اند. ستون DNA زنجیره ای مرکب از زیر واحد های یکی در میان قند-فسفات است که دارای بار شدید منفی می باشد.

Z-DNA و B-DNA: با توجه به شرایط محیطی متفاوت از قبیل رطوبت، غلظت یاد یونها (counter ions) و ترکیب توالی بازها، DNA می تواند ساختار های متفاوتی را از قبیل A، B و Z بپذیرد. ساختار های A و B مارپیچهای مضاعف راستگرد هستند در حالی که فرم Z چپ گرد می باشد (۱۳). فرم B در شرایطی با رطوبت بالا یافت شده و نماینده ساختار میانگین DNA در شرایط فیزیولوژیکی می باشد. این ساختار در هر دور مارپیچ تقریباً ۱۰ جفت باز داشته و قطر آن ۲۳/۷ آنگستروم می باشد.

Z-DNA: ظهور، کاربرد و اهمیت: Z-DNA اولین بار توسط روشهای میکروسکوپ نوری و در توالی یک در میان (d (CG) مشاهده شد (۴۸) و مدتی بعد ساختار کریستالی آن مشخص گردید (۶۶). فرم Z اغلب در توالیهایی که دارای جفت نوکلئوتید تکراری (CG) می باشند و در شرایط غلظت بالای نمک مشاهده می شود (۲۲).

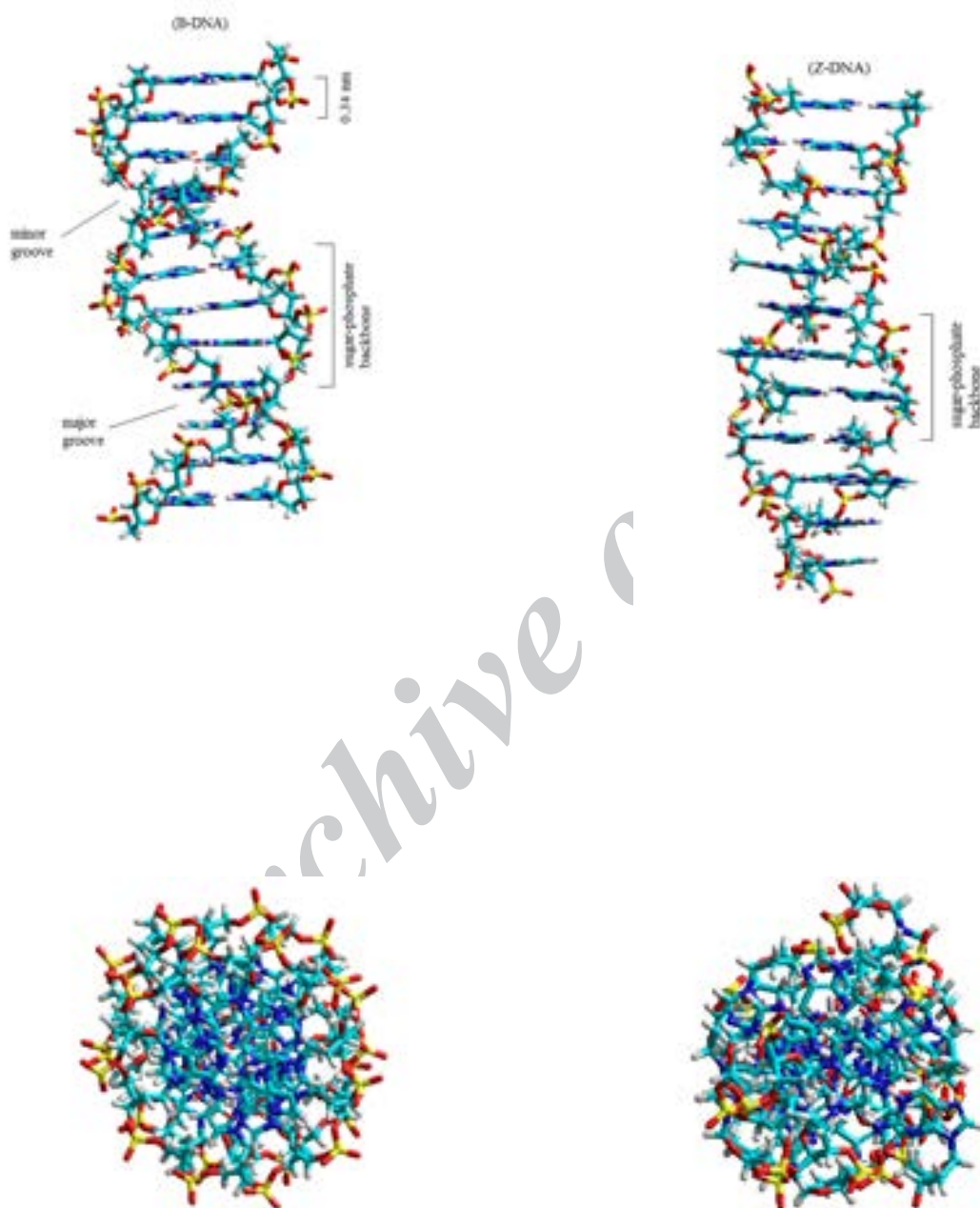
Z-DNA نسبت به B-DNA کشیده تر بوده و در هر دور در حدود ۱۲ جفت باز دارد و قطرش ۱۸/۴ آنگستروم می باشد. در شکل ۱ ساختار فضایی فرمهای B و Z نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می شود فرم Z در مقایسه با فرم B پهنای کمتری داشته و کشیده تر می باشد و ستون قند-فسفات دارای الگوی زیگزاگی است. در واقع فرم Z فاقد شیار بزرگ بوده و یک شیار کوچک عمیق و باریک دارد. در یک نوکلئوزید هر باز از طریق پیوند گلیکوزیدی به کربن 1' قند متصل شده است. زاویه تنشی

وسیع تری از پدیده های مرتبط را پوشش می دهد که بسیاری از آنها سالها به فراموشی سپرده شده بودند. مطالعات تئوری را می توان به سه گروه تقسیم کرد: (۱) مطالعات کینتیکی، که شامل اندازه گیری نرخ انتقال الکترون (electron transfer rate (ET)) بر پایه تئوری کلاسیک انتقال الکترون می شود (۲۳) در این رابطه مکانیزمهایی از قبیل جهش الکترونی (hopping) (۱۰) و تونل زنی (tunneling) (۱۷ و ۱۹) مطرح می شود. (۲) محاسبه ساختار الکترونی مولکول DNA (۳ و ۶۸) مطالعاتی که مستقیماً در رابطه با موضوعهای مرتبط با هدایت پذیری DNA نمی شوند ولی در برگیرنده مسائل مربوط به الکترونیک DNA هستند. مطالعات مربوط به کومه شدن بازها (۵۱)، اثرات doping (۵۸ و ۶۴) بر همکنشهای آروماتیک-آروماتیک (که در بازهای DNA دیده می شود) (۳۲) و مسطح بودن باز های اسید های نوکلئیک (۲۶) را شامل می شوند.

محاسبات کوانتومی: در محاسبات کوانتومی اسید های نوکلئیک از رهیافتهای متفاوتی همچون اربیتال های کریستال: ترکیب خطی اربیتال های اتمی (CO;LCAO) (۳۱)، اربیتال های مولکولی: ترکیب خطی اربیتال های اتمی (MO;LCAO) (۶۰) و DFT (۵۲) استفاده می شود.

مطالب منتشر شده در سالهای اخیر نشان می دهد که در روشهای ab initio که در محاسبات کوانتومی سیستمهای بزرگ بیولوژیکی استفاده می شوند (۴۳)، DFT یکی از قابل اطمینان ترین روشهاست (۳، ۴، ۷ و ۲۹). البته مدت زمان زیادی نیست که محاسبات DFT در مورد سیستمهای پرپروتیک از قبیل DNA امکان پذیر شده است (۳۸). از این تکنیک به شکل موفقیت آمیزی در محاسبات کوانتومی نوکلئو بازها (۲۶)، مطالعه ساختار مولکولی دئوکسی ریبو نوکلئوتید ها (۵۵)، انرژی یونهای جفت بازها (۳۷) و بر هم کنشهای کومه ای (۵۷) استفاده شده است.

(torsion angle) حول این پیوند χ نامیده می شود (جدول ۱).



شکل ۱- مدل فرمهای B-DNA و Z-DNA. در هر یک از مدلها ستون قند-فسفات به سمت خارج بوده و بازهای حلقوی به سمت داخل جهت گیری کرده اند. B-DNA ساختار میانگین در داخل سلول می باشد در حالی که Z-DNA با ستون زیگزاگ، طویل و باریکتر در شرایط خاصی در سلول یافت می شود. تصاویر بالا DNA را از پهلو و تصاویر پایین در راستای محور می باشند.

جدول ۱- زوایای تنش‌ی یک نوکلئوتید (باز، قند و گروه فسفات) در دو مدل B-DNA و Z-DNA. هر زاویهٔ تنش‌ی بر طبق تعریفی است که از هر پیوند در شکل ۱ داده شده است.

Bond	Torsion angles	B-DNA	Z-DNA
		P-O5*	α
O5*-C5*	β	-151.44	179
C5*-C4*	γ	30.89	-165
C1*-Base	χ	-95.44	68
C4*-C3*	δ	156.56	99
C3*-O3*	ϵ	159.19	-104
O3*-P	ζ	-98.97	-69

جدول ۲- مقایسهٔ خصوصیات ساختاری دو فرم B-DNA و Z-DNA بر اساس اطلاعات به دست آمده از کریستالوگرافی اشعهٔ X.

	DNA Type	
	B-DNA	Z-DNA
Structural parameters		
Rise per base pair	3.32 Å	3.8 Å
Base pairs per helix turn	10	12
Tilt of base to helix axis	-1.2°	-9°
Helix rotation sense	Right-handed	Left-handed
Helix packing diameter	23.7 Å	18.4 Å
Major groove	Wide, intermediate depth	Flattened out on helix surface
Minor groove	Narrow, intermediate depth	Extremely narrow and very deep

stress) شکل بگیرد این فرم از DNA در محیط *in vivo* نیز اهمیت بسیاری یافته است (۴۵). امروزه اهمیت بیولوژیکی Z-DNA در سیستمهای پروکاریوتی (۲۷) و یوکاریوتی (۶۶) انکار ناپذیر است. اخیراً مطالعه کریستالوگرافی DNA پیچیده شده به دور نوکلئوزوم نشان داده است که این ساختار یک ابر مارپیچ چپ گرد می باشد (۵۰).

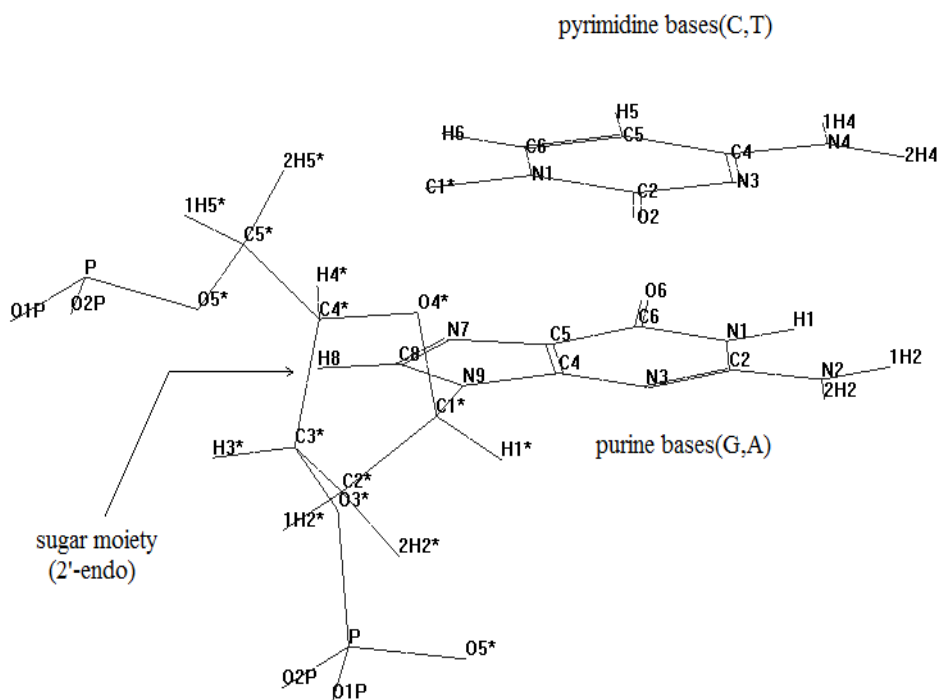
Z-DNA همچنین توجه پژوهشگران الکتروشیمی را نیز به خود جلب کرده است. بعد از کارهای اولیهٔ انجام شده توسط بارتون و همکارانش (۵)، گزارشهای منتشر شده نشان می دهند که ترکیبات حلقوی می توانند میان فرمهای

این زاویهٔ دارای دو محدوده می باشد که *anti* و *syn* نامیده می شوند. معمولاً ساختار *anti* پایدارتر بوده و در مارپیچهای راستگرد یافت می شود در حالی که ساختار *syn* به نیروهای پایدار کننده خارجی نیاز داشته و در مارپیچهای چپ گرد دیده می شود. در جدول ۲ تفاوتهای ساختاری اساسی ما بین فرمهای B و Z آورده شده است. Z-DNA جدای از تفاوتهای ساختاری، از نظر دینامیکی نیز با B-DNA فرق دارد. نشان داده شده است که سرعت باز شدن جفت بازهای Z-DNA بسیار کندتر از B-DNA می باشد (۳۰). با در نظر گرفتن این مطلب که Z-DNA می تواند تحت شرایط استرسی ابر مارپیچی (*superhelical*)

پروتئین جا به جایی بار صورت می گیرد (۵). در نتیجه فرمهای B و Z جدا از تفاوت‌های ساختاری می توانند تفاوت‌های الکترونیکی نیز داشته باشند.

از آنجایی که تعداد مطالعات مربوط به ویژگی‌های الکترونی Z-DNA بسیار محدود می باشد (۱ و ۵۹)، در این بررسی از دی نوکلئوتید های AT و GC، در دو فرم متفاوت استفاده شده است تا با روش DFT ویژگی‌های الکترونی مولکولی آنها مطالعه شود.

B و Z تفاوت قائل شوند (۶۰). همچنین مشخص شده است که پورفورین های کاتیونی می توانند به صورت انتخابی فرم Z را رد گیری کنند (۲ و ۱۴). گزارشهای بسیاری نیز در دست است که نشان می دهند تعدادی از پروتئینها ترجیح می دهند که با فرم Z بر همکنش کنند تا با فرم B (۵۴). علاوه بر این تمایل به سمت فرم Z، گروه Benede گزارش کرده است که ما بین گروههای فسفات در DNA و آمینو اسید های آرژنین و لیزین زنجیره های جانبی



شکل ۲- هفت زاویه تنشی که آرایش فضایی یک نوکلئوتید را در زنجیره پلی نوکلئوتیدی تعیین می کنند. شش زاویه تنشی (آلفا، بتا، گاما، دلتا، اپسیلون و زتا) ساختار ستون را مشخص کرده و جهت گیری باز نسبت به واحد قندی توسط زاویه کای تعیین می شود. در پورین ها (G,A) قند به باز از طریق پیوند N9...C1* و در پیریمیدین ها (C,T) از طریق پیوند N1...C1* متصل می شود.

(force field) optimization) با استفاده از نیروی میدان

Amber99 و الگوریتم steepest descent انجام پذیرفت. پارامتر گرادیان RMS در حدود ۰/۱ کیلوکالری/مول انتخاب شد. تمام بهینه سازیها در شرایط خلاء و با سوئیچ cut off ۱۴ آنگستروم برای شعاع خارجی و ۱۰ آنگستروم برای شعاع داخلی انجام شدند. اربیتال های مولکولی با استفاده از تئوری DFT (۶۲ و ۶۳) و تابع نمای هیبرید

روشها

تمامی محاسبات با استفاده از مجموعه نرم افزاری تمامی محاسبات با استفاده از مجموعه نرم افزاری Hyperchem (Hypercube Inc.) انجام شده است (۲۵). دی نوکلئوتید های مدل با استفاده از مرکز داده ای موجود در نرم افزار ساخته شده اند. فسفات انتهایی در هر یک از جفت نوکلئوتید ها حذف شده و به جای آنها تم هیدروژن اضافه شدند. بهینه سازی هندسی (geometry

است که بهینه سازی ایزومرهای کومه شده DNA می تواند به نحوی باعث پایداری حالت‌های الکترونی گردد. این وضعیت خصوصاً زمانی که سطوح انرژی بالاترین اربیتال مولکولی اشغال شده (HOMO) و پایین ترین اربیتال مولکولی اشغال نشده (LUMO) مورد مطالعه است اهمیت ویژه ای پیدا می کند (۴۱).

مشخص گردیده که انرژی ساختار Z-DNA نسبت به B-DNA بالاتر می باشد. علت این امر پایدار شدن فرم Z به واسطه ابرماریج منفی می باشد (۲۱). از طرف دیگر سهولت تشکیل فرم Z به توالی مورد مطالعه وابسته است بدین ترتیب که d(CG) بهترین بوده، بعد d(TG) قرار دارد و توالی d(GGGC) بهتر از توالی d(TA) می باشد (۴۰). اولین مطالعات دینامیک مولکولی انجام شده نشان داده است که ساختارهای تشکیل شده به فرم Z نسبت به ساختارهای راست گرد پایداری کمتری دارند (۴۴). عده ای بر این عقیده اند که علت این امر آن است که تشکیل پیوند های هیدروژنی و کومه ای شدن بازها با تنش بیشتری در ستون قند-فسفات همراه می باشد که خود متعاقب پارامترهای تنشی و زوایای پیوندی نا معمول فرم Z می باشد.

مطالعات DFT: مطالعات مختلفی که ویژگیهای الکترونی DNA را بررسی کرده اند نشان داده اند که روش DFT با وجود اینکه فاقد برهمکنشهای عادی واندرالس است، توصیف دقیقی از ساختار DNA را به دست می دهد (۲۴ و ۳۹). در بخشهایی که از پی می آیند انرژی وضعیتهای الکترونی دایمرهای کومه شده تک رشته ای AT و GC در دو فرم B و Z تحلیل شده و همچنین در مورد توزیع اربیتال های مولکولی در آنها بحث شده است.

انتخاب تابع نمای پایه (basis functional): در میان تابع نماهای پایه که در مطالعات DFT استفاده می شوند، نوع هیبرید B3PW91 انتخاب شده است (۶۲ و ۷۰). در این تابع نما انرژی exchange از ترمهای local, non local و

GGA از نوع B3PW91 محاسبه گردیدند (۶۱). مجموعه پایه پلاریزه بزرگ 6-31G** از نوع split valence مورد استفاده قرار گرفت (۲۰ و ۳۵). از همیلتونین Core برای حدس اولیه محاسبه اربیتال مولکولی (MO) و از شبکه Pople (grid) برای شبکه انتگرال گیری DFT استفاده شد. حد تکرار ۵۰ مرتبه قرار داده شد و فرمت معمول انتگرال گیری برای انتگرال گیری دو الکترون تنظیم گردید. در انتها محاسبه از نوع single point به کار گرفته شد.

نتیجه و بحث

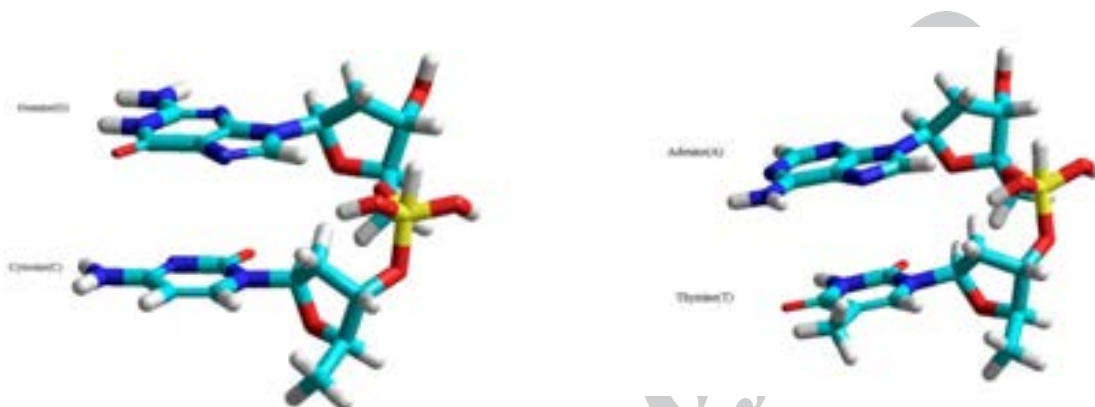
در این مطالعه از دی نوکلئوتیدهای مدل وار در دو فرم B و Z استفاده شده است تا بررسی مقایسه ای بین ساختار الکترونی صورت پذیرد. پارامترهای ساختاری این دو آرایش فضایی در جدول ۱ نشان داده شده است. این پارامترها بر اساس پایگاه داده ای موجود در مجموعه نرم افزار آورده شده اند. در شکل ۲ زوایای تنشی که برای ساختن B-DNA و Z-DNA استفاده شده اند آورده شده است. در پورین ها، گوانین و آدنین (G,A)، واحد قندی به باز از طریق پیوند N9...C1 متصل شده است در حالی که این اتصال در پیریمیدین ها، سیتوزین و تیمین (C,T) به صورت N1...C1 (پیوند گلیکوزیدی) می باشد. از آنجا که در اغلب مطالعات صورت گرفته ستون قند-فسفات حذف می شود در این بررسی ستون DNA نیز به جهت اهمیتی که دارد در نظر گرفته شده است تا ساختار به صورت کامل بررسی گردد. فسفاتهای انتهایی حذف شده و برای خنثی کردن بار فسفاتهای میانی اتصال دهنده به آنها هیدروژن اضافه شده است. در شکل ۳ ساختار هندسی بهینه شده برای جفت نوکلئوتیدهای مورد مطالعه نشان داده شده اند. ساختارهای اولیه با استفاده از نیروی میدان Amber99 بهینه سازی ساختاری شدند (۶۵). نیروی میدان امبر از پارامترهای توپولوژیکی و بارهای نیروی میدان Cornell استفاده می کند (۱۱) تا یک نیروی میدان غیر پلاریزه برای اسیدهای نوکلئیک ایجاد کند. نشان داده شده

هیبرید GGA متعلق بوده و از معادله زیر تبعیت می کند
(۶۷):

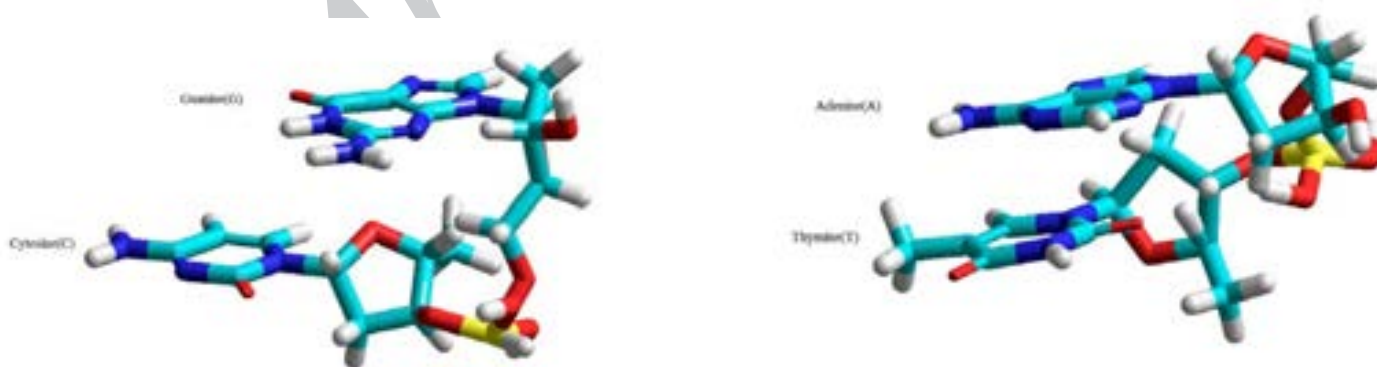
Hartree-Fock (HF) تشکیل شده و انرژی correlation توسط تابع نمای غیر موضعی Pedrew و Wang توصیف می شود (۴۶ و ۴۷). این تابع نما به گروه تابع نما های

$$0.20E_x(HF) + 0.80E_x(slater) + 0.72\Delta E_x(B88) + 1.0E_c(PW91,local) + 0.81\Delta E_c(PW91,local)$$

(B-DNA)



(Z-DNA)



شکل ۳- ساختار هندسی بهینه شده دی نوکلئوتید های تک رشته ای کومه شده GC و AT در دو فرم B-DNA و Z-DNA

جدول ۳- انرژی اربیتال های مولکولی (بر حسب الکترون ولت) برای ۱۰ اربیتال اشغال شده با بالاترین انرژی برای دی نوکلئوتید های GC و AT در دو فرم B-DNA و Z-DNA.

	B-DNA		Z-DNA	
	GC	AT	GC	AT
Molecular orbital				
HOMO	-5.45	-5.14	-11.58	-33.31
HOMO-1	-5.58	-5.19	-11.73	-33.45
HOMO-2	-5.69	-5.32	-11.85	-33.51
HOMO-3	-5.80	-5.37	-12.02	-33.59
HOMO-4	-6.17	-5.46	-12.07	-33.67
HOMO-5	-6.28	-5.48	-12.39	-33.79
HOMO-6	-6.51	-5.56	-12.70	-33.83
HOMO-7	-7.09	-5.64	-12.78	-33.90
HOMO-8	-7.20	-5.70	-12.93	-34.02
HOMO-9	-7.36	-5.71	-13.06	-34.92

روی باز ها دور شده و بر روی ستون قند-فسفات پخش شده اند (شکل ۴- الف). همان گونه که در جدول ۳ نشان داده شده است تفاوت انرژی میان HOMO و پنج اربیتال مولکولی مجاور آن در بازه $0.13-0.83$ الکترون ولت می باشد. در نتیجه این احتمال می رود که این اربیتال ها در برهمکنشهای شیمیایی بین DNA و دیگر مولکولها دخیل هستند.

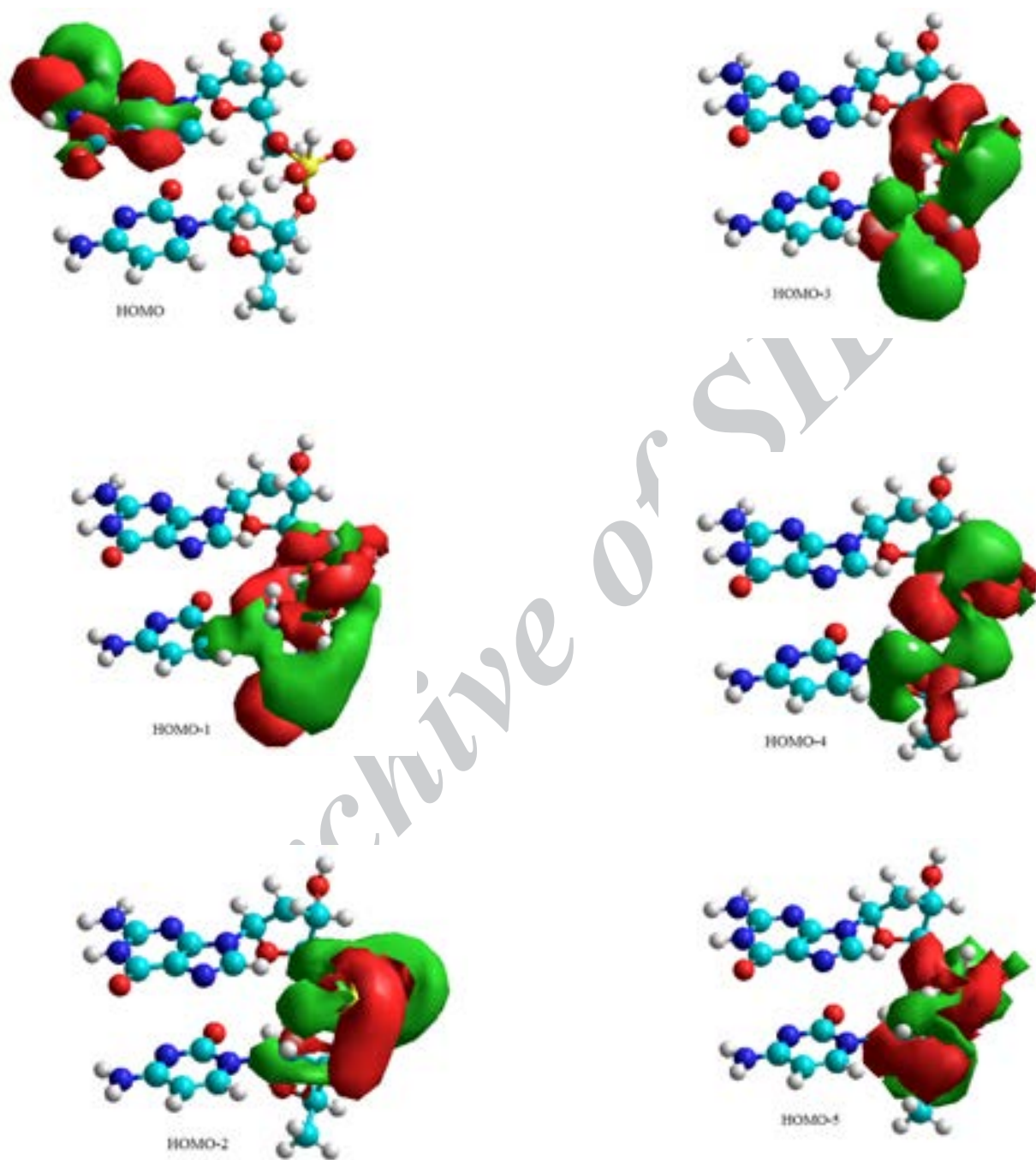
در شکل ۴ (ب) توزیع اربیتال های مولکولی دی نوکلئوتید AT در B-DNA ملاحظه می شود. بر خلاف HOMO دی نوکلئوتید GC که بر روی باز جایگزین شده است، HOMO دی نوکلئوتید AT دقیقاً بر روی باز آدنین قرار نگرفته و به نحوی به سمت ستون قند-فسفات کشیده شده و بر روی باز و ستون پخش شده است. HOMO-1 نیز از الگویی مشابه توزیع HOMO پیروی می کند. ما بقی اربیتال های مولکولی بر روی واحد قند باز آدنین جایگزین شده اند. مطالعه ترکیبی دینامیک مولکولی-کوانتوم مکانیکی (DFT) بر روی توالی poly(dA)-poly(dT) نشان داده است که حالت های متفاوت مولکول DNA وضعیتهای قرار گرفته و نگرفته از اربیتال مولکولی دارند.

بررسی مطالعات منتشر شده در این رابطه نشان می دهند که این تابع نما کمتر در مورد DNA به کار گرفته شده است.

تجزیه و تحلیل اربیتال های مولکولی و سطوح انرژی

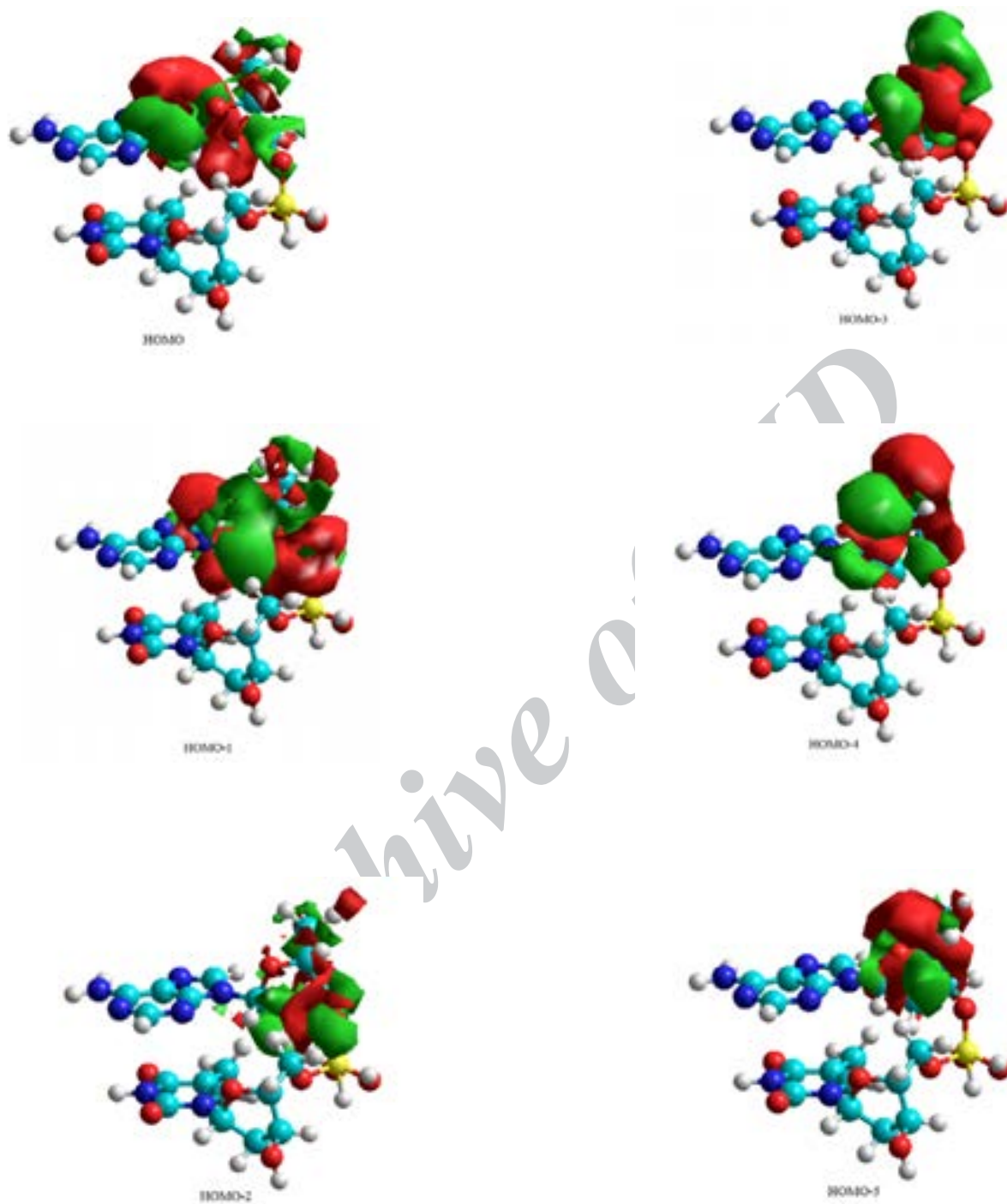
شکل ۴ (الف و ب) اربیتال های مولکولی دی نوکلئوتید های AT و CG را به صورت هم سطح (isosurface) سه بعدی در B-DNA نشان می دهد. همان گونه که در شکل ۴ (الف) مشاهده می شود اولین اربیتال مولکولی اشغال شده (HOMO) در دی نوکلئوتید GC بر روی نوکلئوتید گوانین قرار گرفته است که انرژی آن در حدود $5/45$ الکترون ولت می باشد (جدول ۳). آن دسته از مطالعاتی که هدفشان یافتن پایین ترین پتانسیل یونیزاسیون نوکلئوتید ها می باشد نشان داده اند که گوانین برای جدایی الکترون (electron detachment) نقطه ای داغ (hot point) به حساب آمده و انرژی اتصال پایین دی نوکلئوتید ها، که شامل گوانین می شوند، به دلیل یونیزاسیون پایین باز گوانین می باشد که HOMO روی آن جایگزین شده است (۶۹). توزیع مابقی اربیتال های مولکولی که در مجاورت HOMO قرار گرفته اند، از الگوی مشابهی پیروی می کند و تا حدودی از تمرکز بر

B-DNA (GC)



شکل ۴ (الف)

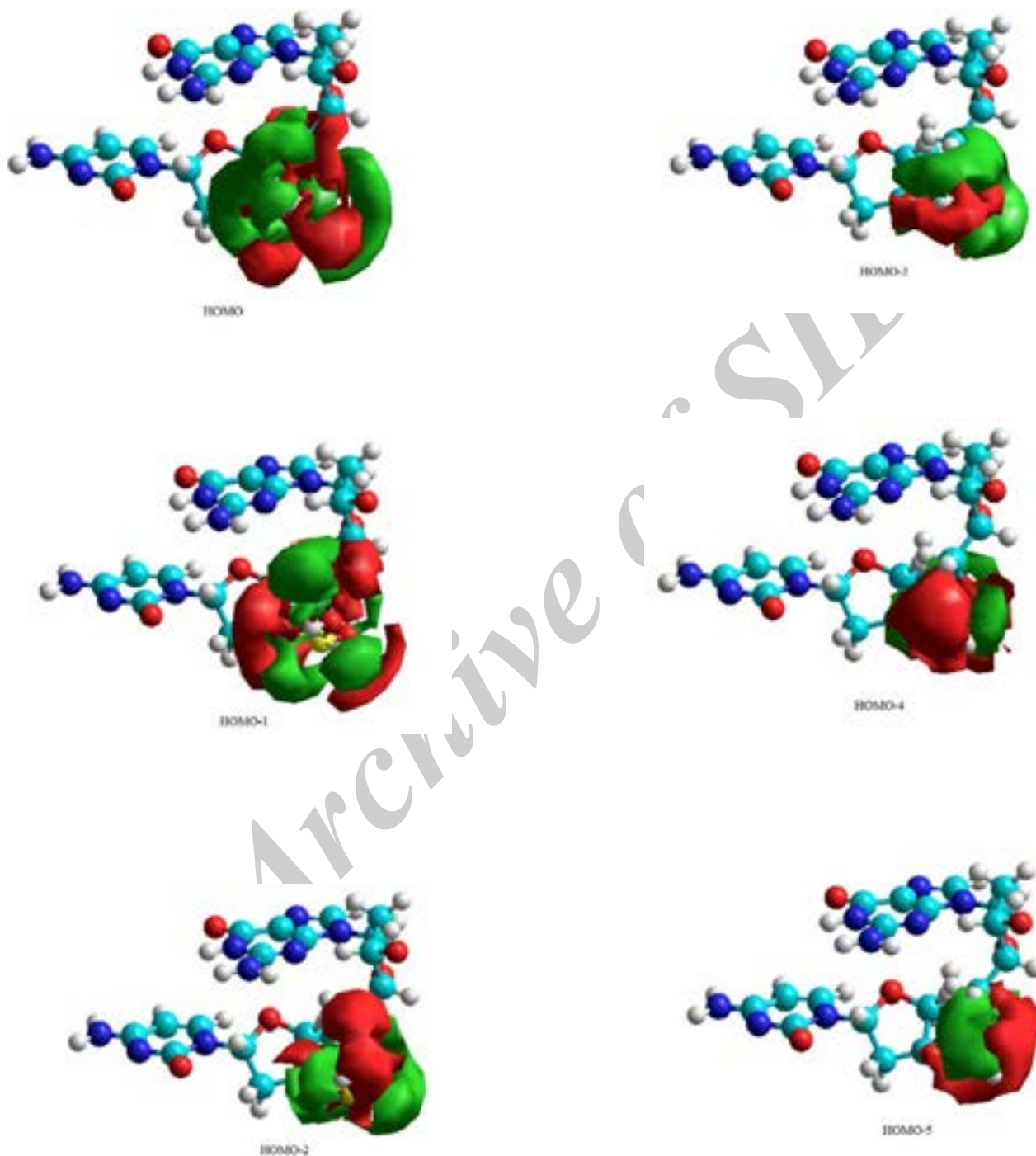
B-DNA (AT)



شکل ۴ (ب)

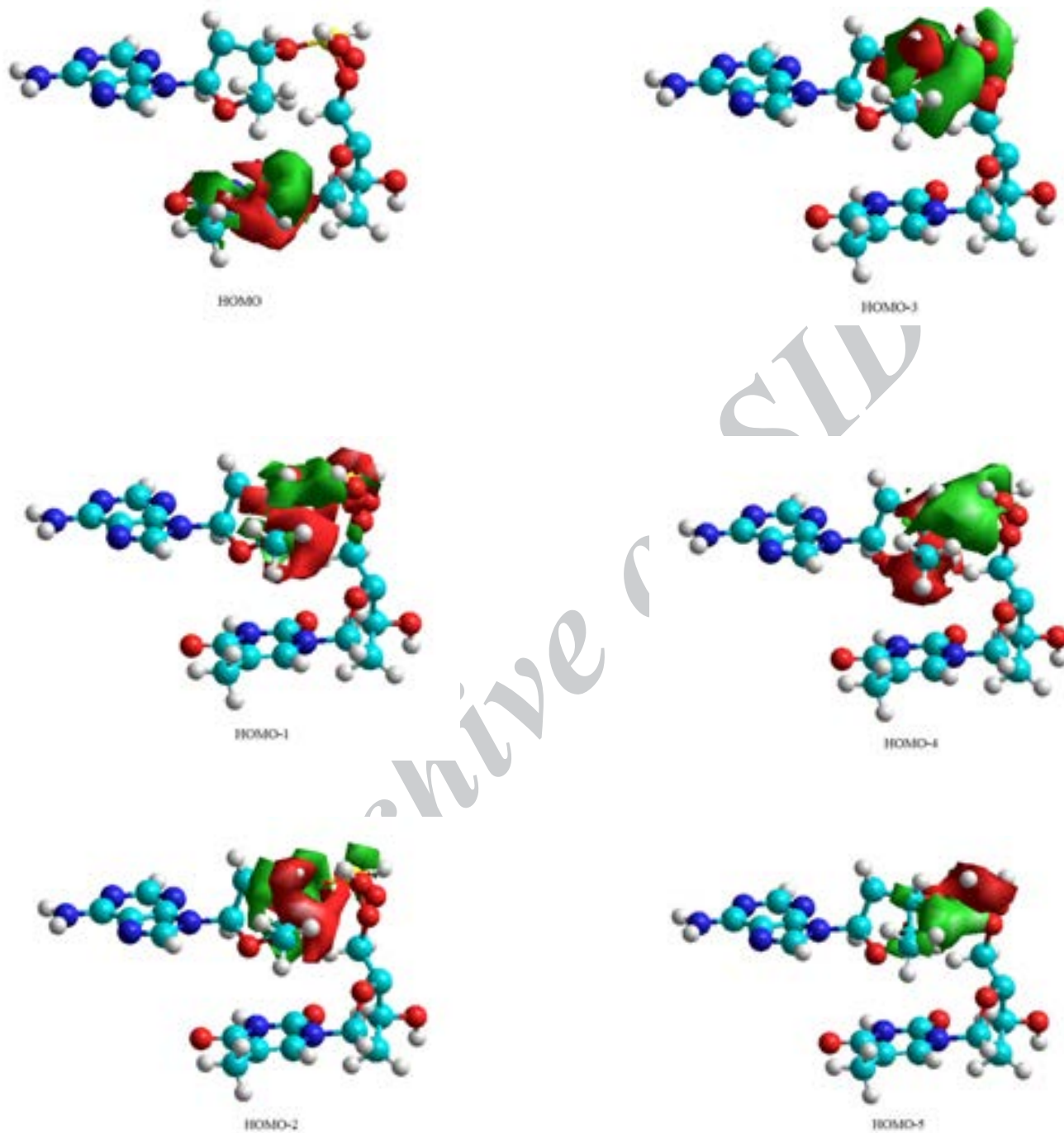
شکل ۴ (الف و ب) - طرح سه بعدی (3D) سطوح هم تراز (isosurface) برای HOMO و پنج اربیتال مولکولی مجاور آن برای GC (الف) و AT (ب) در B-DNA.

Z-DNA (GC)



شکل ۵ (الف)

Z-DNA (AT)



شکل ۵ (ب)

شکل ۵ (الف و ب) - طرح سه بعدی (3D) سطوح هم تراز (isosurface) برای HOMO و پنج اربیتال مولکولی مجاور آن برای GC (الف) و Z-DNA (ب) در AT

می توانند در برهم کنشهای شیمیایی مابین DNA و لیگاندهای متصل شونده به خارج DNA نقش داشته باشند (۴۱ و ۴۲).

توزیع اربیتال های مولکولی در دی نوکلئوتید AT در Z-DNA رفتاری نامعمول نشان می دهد (شکل ۵ - ب). اول اینکه، سطوح انرژی اربیتال های مولکولی فرم Z بسیار بالاتر از سطح انرژی اربیتال های فرم B می باشند (جدول ۳). علاوه بر این، همان گونه که در شکل ۵ نشان داده شده است HOMO بر روی باز تیمین قرار گرفته است و انرژی آن در حدود ۳۳/۳۱ - الکترون ولت می باشد در حالی که HOMO در دی نوکلئوتید AT در فرم B بر روی باز آدین قرار گرفته است. دیگر اربیتال های دی نوکلئوتید AT بر روی فسفات ستون جایگزین شده و تا حدودی بر روی قند پخش شده اند. مطالعات صورت گرفته نشان داده اند که Z-DNA با دربرگرفتن دی نوکلئوتید های AT ناپایدار می گردد. مشخص شده است که گروه متیل تیمین که در سطح شیار بزرگ قرار گرفته و گروه آمینوی N2 مفقود شده در باز آدین عوامل این ناپایداری می باشند (۲۸). محاسبه جزء انرژی آزاد جفت باز AT به روش دینامیک مولکولی (۴۹)، در فرمهای B و Z نیز همچنین نشان داده است که در Z-DNA کومه ای شدن بازها و برهم کنش های باز-فسفات، در مقایسه با B-DNA کاهش یافته اند (۱۲ و ۵۶).

نتیجه گیری

در این مطالعه از دی نوکلئوتید های کومه شده تک رشته ای AT و GC در دو فرم متفاوت B و Z، جهت بررسی ویژگیهای الکترونی استفاده شده است (۹). ساختارهای اولیه B و Z با استفاده از نیروی میدان تجربی Amber از نظر هندسی بهینه سازی شده اند. سپس از تئوری تابع نمای دانسیته همراه با تابع نمای B3PW91 استفاده شد تا توزیع اربیتال های مولکولی و سطوح انرژی محاسبه شود. نشان داده شده است که این تابع نما می تواند به درستی

البته وضعیتهای به شدت جایگزین شده بر روی بازهای DNA، خصوصاً آدین قرار دارند. این حالتها آنهایی هستند که بسیار به HOMO نزدیک می باشند (۳۶). از طرف دیگر نشان داده شده است که تعداد باز های AT که مابین GC قرار می گیرند می توانند مکانیزم جابه جایی بار را از جهش superexchange (۳-۵ باز آدین- تیمین) به جهش فعال شده حرارتی (پلهای طویل AT) تغییر دهند (۶). همان طور که در جدول ۱ آورده شده است، زوایای تنشی در فرم B و Z بسیار با هم فرق دارند. زوایای آلفا و بتا در B-DNA، که دو زاویه بسیار مهم در تعیین وضعیت هندسی گروه فسفات ستون می باشند، منفی هستند در حالی که این زوایا در Z-DNA دارای مقادیر مثبت می باشند. این مطلب همچنین در ساختارهای بهینه شده هندسی دی نوکلئوتید های کومه شده در فرم B و Z در شکل ۳ قابل مشاهده است. دیگر زوایای تنشی، به استثنای زاویه دلتا (که در هر دو ساختار مثبت است) از قانون مشابهی پیروی کرده و دارای علامتهای متفاوتی هستند. این قبیل تفاوتهای ساختاری همچنین می توانند برهمکنشهای کومه ای را در DNA تغییر دهند، (۱۵) که همان طور که قبلاً اشاره شد جهت تعیین ویژگیهای الکترونیک مولکولی حائز اهمیت هستند.

در شکل ۵ (الف) توزیع اربیتال های مولکولی در دی نوکلئوتید GC در فرم Z نشان داده شده است. در این وضعیت HOMO بر روی فسفات و واحد قندی ستون جایگزین شده است و انرژی آن ۱۱/۵۸ - الکترون ولت می باشد، در حالی که هومو در دی نوکلئوتید GC در فرم B بر روی باز گوانین جایگزین شده بود. مابقی HOMOها از الگوی توزیع مشابهی پیروی کرده و بر روی گروه فسفات ستون DNA متمرکز شده اند. سطح انرژی مابقی HOMOها در محدوده ۱۱/۷۳ - تا ۱۲/۳۹ - الکترون ولت قرار می گیرد (جدول ۳). تفاوت انرژی میان HOMO و HOMO-5، ۰/۸۱ الکترون ولت است که بیانگر این مطلب است که این اربیتال های مولکولی

در نهایت نتایج به دست آمده نشان می دهند که ویژگیهای الکترونی دی نوکلئوتید کومه شده AT از دی نوکلئوتید GC متفاوت می باشد. امید است در مطالعه های بعدی سیستم از نظر اندازه بسط یافته و ساختارهایی که دربرگیرنده پیوند هیدروژنی مابین بازها هستند مد نظر گرفته شوند.

سپاسگزاری: از معاونت پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم زیستی، گروه بیوفیزیک به جهت حمایت از این پژوهش تشکر و قدردانی به عمل می آید.

توزیع اربیتال های مولکولی را در ساختار کومه شده DNA توصیف کند. مطالعات کوانتوم مکانیکی نشان داد که سطوح انرژی و توزیع اربیتال های مولکولی در دی نوکلئوتید های AT و GC در دو فرم B و Z از الگوی متفاوتی تبعیت می کنند.

تفاوتها بیانگر این مطلبند که مکانهای برهم کنش این دو نوع DNA می توانند متفاوت باشند. بررسیهای اخیر الکتروشیمیایی همچنین نشان داده است که B-DNA و Z-DNA دارای ساختار الکترونی متفاوتی هستند که می توان از آن جهت تمایز مابین آنها بهره برد (۵۲ و ۵۳).

منابع

- 1- Abdou, I.M., Sartor, V., Cao, H., Schuster, G.B., 2001. Long-distance radical cation migration in Z-form DNA. *J. Am. Chem. Soc.* 123, 6696-6697.
- 2- Balaz, M., De Napoli, M., Holmes, A.E., Mammana, A., Nakanishi, K., Berova, N., Purrello, R., 2005. A cationic zinc porphyrin as a chiroptical probe for Z-DNA. *Angew. Chem., Int. Ed.* 44, 4006-4009.
- 3- Becke, A.D., 1993. Density functional thermochemistry III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 98, 5648-5653.
- 4- Becke, A.D., 1988. Density functional exchange energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A.* 38, 3098-3100.
- 5- Bende, A., Bogar, F., Ladik, J., 2007. Charge transfer between the PO4 groups of DNA and the arginine⁺ and lysine⁺ side chains of proteins. *Chem. Phys. Lett.* 437, 117-119.
- 6- Berlin, Y.A., Burin, A.L., Ratner, M.A., 2000. On the long range charge transfer in DNA. *J. Phys. Chem. A.* 104, 443-445.
- 7- Bertran, J., Oliva, A., Rodriguez-Santiago, L., Sodupe, M., 1998. Single versus double proton-transfer reactions in watson-crick base pair radical cations. A theoretical study. *J. Am. Chem. Soc.* 120, 8159-8167.
- 8- Bixon, M., Jortner, J., 2001. Charge transport in DNA via thermally induced hopping. *J. Am. Chem. Soc.* 123, 12556-12567.
- 9- Conwell, E.M., 2004. Polarons and transport in DNA, in: Wong, H., Balzani, V., Venturi, M., Houk, K.N., Wong, H., Kessler, H., Lehn, J.-M., Ley, S.V., Meijere, A., Schreiber, S.L., Thiem, J., Trost, B.M., Vogel, P., Vögtle, F., Yamamoto, H. (Eds.), *Topics in Current Chemistry*. Springer Berlin / Heidelberg. 237, pp. 73-101.
- 10- Conwell, E.M., Rakhmanova, S.V., 2000. Polarons in DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97, 4556-4560.
- 11- Cornell, W.D., Cieplak, P., Bayly, C.I., Gould, I.R., Merz, K.M.Jr., Ferguson, D.M., Spellmeyer, D.C., Fox, T., Caldwell, J.W., Kollman, P.A., 1995. A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules. *J. Am. Chem. Soc.* 117, 5179-5197.
- 12- Dang, L.X., Pearlman, D.A., Kollman P.A. 1990. Why do AT base pairs inhibit Z-DNA formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 87, 4630-4634.
- 13- Dickerson, R.E., 1992. DNA structure from A to Z. *Method. Enzymol.* 211, 67-111.
- 14- D'Urso, A., Mammana, A., Balaz, M., Holmes, A.E., Berova, N., Lauceri, Purrello, R., 2009. Interactions of a tetra anionic porphyrin with DNA: from a Z-DNA sensor to a versatile supramolecular device. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 2046-2047.
- 15- Eley, D.D., Spivey, D.I., 1962. Semiconductivity of organic substances. Part 9. Nucleic acid in the dry state. *Trans. Faraday. Soc.* 58, 411-415.
- 16- Fink, H.W., Schonenberger, C., 1999. Electrical conduction through DNA molecules. *Nature.* 398, 407-410.
- 17- Grozama, F.C., Berlin, Y.A., Siebels, L.D.A., 2000. Mechanism of charge migration through

- DNA: molecular wire behavior, single-step tunneling or hopping. *J. Am. Chem. Soc.* 122, 10903-10909.
- 18- Hall, D.B., Holmlin, R.E., Barton, J.K., 1996. Oxidative DNA damage through long-range electron transfer. *Nature*. 382, 731-735.
- 19- Harriman, A., 1999. Electron tunneling in DNA. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 38, 945-949.
- 20- Hariharan, P.C., Pople, J.A., 1973. The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. *Theor. Chim. Acta.* 28, 213-222.
- 21- Herbert, A., Rich, A., 1996. The biology of left-handed Z-DNA. *J. Biol. Chem.* 271, 11595-11598.
- 22- Ho, P.S., Moores, B.H.M., 1997. Z-DNA crystallography. *Biopolymers.* 47, 65-90.
- 23- Holmlin, R.E., Dandliker, P.J., Barton, J.K., 1999. Charge Transfer through the DNA base stack. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 36, 2715-2730.
- 24- Hubsch, A., Endres, R.G., Cox, D.L., Singh, P.R.P., 2005. Optical conductivity of wet DNA. *Phys. Rev. Lett.* 94, 178102-178106.
- 25- HyperChem(TM) Professional 7.51, Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, Florida 32601, USA.
- 26- Isayev, O., Furmanchuk, A., Shishkin O.V., Gorb, L., Leszczynski, J., 2007. Are isolated nucleic acid bases really planar? A car-parrinello molecular dynamics study. *J. Phys. Chem. B.* 111:3476-3480.
- 27- Jaworski, A., Higgins, N.P., Wells, R.D., Zacharias, W., 1991. Topoisomerase mutants and physiological conditions control supercoiling and Z-DNA formation in vivo. *J. Biol. Chem.* 266, 2576-2581.
- 28- Kagawa, T.F., Stoddard, D., Zhou, G., Ho, P.S., 1989. Quantitative analysis of DNA secondary structure from solvent-accessible surfaces: The B- to Z-DNA transition as a model. *Biochemistry.* 28, 6642-6651.
- 29- Kasumov, A.Y., Kociak, M., Gueron, S., Reulet, B., Volkov, V.T., Klinov, D.V., Bouchiat, H., 2001. Proximity induced superconductivity in DNA. *Science.* 291, 280- 282.
- 30- Kochoyan, M., Leroy, J.L., Gueron, M., 1990. Processes of base-pair opening and proton exchange in Z-DNA. *Biochemistry.* 29, 4799-4805.
- 31- Ladik, J., Sutjianto P.O., 1991. Improved band structures of some homopolypeptides with aliphatic side chains and of the four nucleotide base stacks: estimation of their fundamental gap. *J. Mol. Struc-Theochem.* 228, 271-276.
- 32- Lee E.C., Kim, D., Jureka, P., Tarakeshwar, P., Hobza, P., Kim, K.S., 2007. Understanding of assembly phenomena by aromatic-aromatic interactions: Benzene dimer and the substituted systems. *J. Phys. Chem. A.* 111, 3446-3457.
- 33- Lee, H.Y., Tanaka, H., Otsuka, Y., Yoo, K.H., Lee, J.O., Kawai, T., 2002. Control of electrical conduction in DNA using oxygen hole doping. *Appl. Phys. Lett.* 80, 1670- 1672.
- 34- Lee, C., Yang, W., Parr, R.G., 1988. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B.* 37, 785-789.
- 35- Leszczynski, J., 1991. Structure and properties of uracil and its sulfur analogs: A systematic study of basis set effects in Ab Initio SCF calculations. *Intl. J. Quant. Chem.* 40, 9-21.
- 36- Lewis, J.P., Cheatham, T.E., Starikov, E.B., Wang, H., Sankey, O.F., 2003. Dynamically amorphous character of electronic states in Poly(dA)-Poly(dT) DNA. *J. Phys. Chem. B.* 107, 2581-2587.
- 37- Li, X., Cai, Z., Sevilla, M.D., 2002. Energetics of the radical ions of the AT and AU base pairs: A density functional theory (DFT) study. *J. Phys. Chem. A.* 106, 9345-9351.
- 38- Maider, E.M., Sánchez-Portal, D., Ordejón, A.P., Soler, J.M., 2003. Electrons in dry DNA from density functional calculations. *Mol. Phys.* 101, 1587-1594.
- 39- Mallajosyula, S.M., Lin, J.C., Cox, D.L., Pati, S.K., Singh, R.R.P., 2008. Sequence dependent electron transport in wet DNA: Ab initio and molecular dynamics studies. *Phys. Rev. Lett.* 101, 176805-176809.
- 40- McLean, M.J., Blaho, J.A., Kilpatrick, M.W., Wells, R.D., 1986. Isolation of cDNA clones specific for collagen IV and laminin from mouse teratocarcinoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 83, 5884-5888.
- 41- Noriyuki, K., Kobayashi, K., 2000. Density functional MO calculation for stacked DNA base-pairs with backbones. *Comput. Chem.* 24, 351-357.
- 42- Nunez, M.E., Barton, J.K., 2000. Probing DNA charge transport with metallointercalators. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 4, 199-206.

- 43- Parr, R.G., Yang, W., 1989. Density functional theory of atoms and molecules, Oxford University Press, New York.
- 44- Pattabiraman, N., Shashidhar, N.R., Scott, K., Langridge, R., Kollman, P.A., 1987. Molecular mechanical studies on left- and right-handed B-DNA. *Biopolymers*. 26, 403-414.
- 45- Peck, L.J., Nordheim, A., Rich, A., Wang, J.C., 1982. Flipping of cloned d(pCpG)n.d(pCpG)n DNA sequences from right- to left-handed helical structure by salt, Co(III), or negative supercoiling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 79, 4560-4564.
- 46- Perdew, J.P., Chevary, J.A., Vosko, S.H., Jackson, K.A., Pederson, M.R., Singh, D.J., Fiolhais, C., 1993. Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Phys. Rev. B*. 46, 6671-6687.
- 47- Perdew, J.P., Wang, Y., 1992. Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy. *Phys. Rev. B*. 45, 13244-13249.
- 48- Pohl, F.M., Jovin, T.M., 1972. Salt-induced cooperative conformational change of a synthetic DNA: Equilibrium and kinetic studies with poly(dG-dC). *J. Mol. Biol.* 67, 375-396.
- 49- Pople, J.A., Head-Gordon, M., Fox, D.J., Raghavachari, K., Curtiss, L.A., 1989. Gaussian - 1 theory: A general procedure for prediction of molecular energies. *J. Chem. Phys.* 90, 5622-5629.
- 50- Richmond, T.J., Davey, C.A., 2003. The structure of DNA in the nucleosome core. *Nature*. 423, 145-150.
- 51- Sadowska-Aleksiejew, A., Rak, J., Voityuk, A.A., 2006. Effects of intra base-pairs flexibility on hole transfer coupling in DNA. *Chem. Phys. Lett.* 429, 546-550.
- 52- Saito, I., Nakamura, T., Nakatani, K., Yoshioka, Y., Yamaguchi, K., Sugiyama, H., 1998. Mapping of the hot spots for DNA damage by one-electron oxidation: Efficacy of GG doublets and GGG triplets as a trap in long-range hole migration. *J. Am. Chem. Soc.* 120, 12686-12687.
- 53- Shigematsu, T., Shimotani, K., Manabe, C., Watanabe, H., Shimuzu, M., 2003. Insulating behavior of λ -DNA on the micron scale. *J. Chem. Phys.* 118, 4245-4253.
- 54- Shapir, E., Cohen, H., Calzolari, A., Cavazzoni, C., Ryndyk, D.A., Cuniberti, G., Kotlyar, A., Di Felice, R., Porath, D., 2008. Electronic structure of single DNA molecules resolved by transverse scanning tunnelling spectroscopy. *Nature Materials*. 7, 68-74.
- 55- Shishkin, O.V., Pelmenschikov A., Hovorun D.M., Leszczynski, J., 2000. Molecular structure of free canonical 20-deoxyribonucleosides: a density functional study. *J. Mol. Struct.* 526, 329-341.
- 56- Singh, S.B., Pearlman, D.A., Kollman, P.A., 1993. Free energy component analysis: Application to the Z-Phobicity of AT base pairs. *J. Biomol. Struct. Dynam.* 11, 303-311.
- 57- Sponer, J., Leszczynski, J., Hobza, P., 1996b. Base stacking in cytosine dimer. A comparison of correlated *ab initio* calculations with three empirical potential models and density functional theory calculations. *J. Comp. Chem.*, 17, 841-850.
- 58- Sudpita, S., Mukul, K., Biplab, S., Dhananjay B., 2008. Twist-dependent stacking energy of base-pair steps in B-DNA geometry. A density functional theory approach. *Int. J. Quant. Chem.* 108, 1173-1180.
- 59- Sugiyama, H., Saito, I., 1996. Theoretical studies of GG-specific photocleavage of DNA via electron transfer: significant lowering of ionization potential and 5'-localization of HOMO of stacked GG bases in B-form DNA. *J. Am. Chem. Soc.* 118, 7063-7068.
- 60- Tashiro, R., Sugiyama, H., 2005. Rhodium-catalyzed cyclization of 1,6-enynes triggered by addition of arylboronic acids. *J. Am. Chem. Soc.* 127, 2094-2097.
- 61- Tsuzuki, S., Luethi, H.P., 2001. Interaction energies of van der Waals and hydrogen bonded systems calculated using density functional theory: Assessing the PW91 model. *J. Chem. Phys.* 114, 3949-3957.
- 62- Van Mourik, T., 2008. Assessment of density functionals for intramolecular dispersion rich interactions. *J. Chem. Theory.Comput.* 2008. 4, 1610-1619.
- 63- Voityuk, A.A., Jortner, J., Bixon, M., Rosch, N., 2002. Electronic coupling between Watson-Crick pairs for hole transfer and transport in desoxyribonucleic acid. *J. Chem. Phys.* 114, 5614-5621.
- 64- Voityuk, A.A., Jortner, J., Bixon, M., Rosch, N. 2000. Energetics of hole transfer in DNA. *Chem. Phys. Lett.* 324, 430-434.

- 65- Wang, J., Cieplak, P., Kollman, P.A., 2000. How well does a restrained electrostatic potential (RESP) model perform in calculating conformational energies of organic and biological molecules. *J. Comput. Chem.* 21, 1049-1074.
- 66- Wang, A.H.J., Quigley, G.J., Kolpak, F.J., Crawford, J.I., Van Boom, J.H., Van der Marel, G., Rich, A., 1979. Molecular structure of a left-handed double helical DNA fragment at atomic resolution. *Nature.* 282, 680-686.
- 67- Wittig, B., Dorbic, T., Rich, A., 1989. The level of Z-DNA in metabolically active, permeabilized mammalian cell nuclei is regulated by torsional strain. *J. Cell Biol.* 108, 755-764.
- 68- Ye, Y., Chen, R.S., Martinez, A., Otto, P., Ladik, J., 1999. Calculation of hopping conductivity in aperiodic nucleotide base stacks. *Solid. State. Commun.* 112, 139-144.
- 69- Yang, X., Wang, X-B., Vorpapel, E.R., Wang, L-S., 2004. Direct experimental observation of the low ionization potentials of guanine in free oligonucleotides by using photoelectron spectroscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101, 17588-17592.
- 70- Zhang, G., Musgrave, C.B., 2007. Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations. *J. Phys. Chem. A.* 111, 1554-1561.

A comparative study of B and Z-DNA molecular orbitals with density functional theory (DFT)

Taghavi A.H. and Ranjbar B.

Biophysics Dept., Biological Sciences Faculty, Tarbiat Modares University, Tehran, I.R. of IRAN

Abstract

The electronic structure of GC and AT stacked dinucleotides, in two different forms of DNA (B and Z) is studied, using density functional theory. B3PW91 basis functional with 6-31G** basis set is applied to investigate molecular orbital distributions and energy levels of stacked dinucleotides in B-DNA and Z-DNA. It is demonstrated that the distribution of molecular orbitals in GC dinucleotide, in B form of DNA, is different from those in Z form. While HOMO in B-DNA is localized on guanine base, in Z-DNA, it is dragged away from the base and spreads over DNA backbone as well. Moreover, the energy levels of orbitals are also different. For AT stacked dinucleotide, it is shown that HOMO in B-DNA is localized on phosphate-sugar backbone whereas in Z-DNA it is localized on thymine base. It is also noted that energy levels of molecular orbitals being localized on DNA backbone, are 0.8 eV less than that of HOMO energy level, indicating the active participation of phosphate-sugar backbone of B- and Z-DNA in chemical reactions.

Keywords: DNA isoforms; B-DNA vs. Z-DNA; Molecular orbital calculations; Density functional theory; Energy levels; DNA backbones.