

KHẢO SÁT CẤU TRÚC ĐÁM HÌNH THÀNH KHÍ GẮN KẾT H₂O 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 H₂O on nitrogen base groups of DNA by Semi-Quantum Relaxation method. The structural clusters were defined. The lengths of hydrogen bonds calculated and the places in nitrogen base groups where H₂O docked is are in a very good agreement with the references. It is proving that the algorithm is suitable and it can be extended to study different ligands docking.

I - MỞ ĐẦU

Trong những công trình trước [1] chúng tôi đã trình bày những kết quả thu được trong việc khảo sát bền đỗ (docking) cho các phân tử CO 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 sự gắn kết của H₂O. Nước có vai trò quan trọng trong đời sống sinh vật, nó là dung môi hoà tan nhiều chất, là thành phần không thể thiếu được trong cơ thể sống. Nên việc khảo sát tương tác của nước với các phân tử lớn trong cơ thể sống (DNA, RNA, Protein...) có tầm quan trọng đặc biệt, trong bài báo này chúng tôi chọn đối tượng nghiên cứu là chuỗi DNA. Trong DNA, nước chiếm 30% thành phần theo khối lượng [6], tương tác chính của nước với chuỗi DNA là liên kết hidro. Việc nghiên cứu cấu trúc liên kết hidro trong chuỗi DNA bằng tia X là không hợp lý [6], vì sự định hướng của phân tử nước sẽ bị thay đổi khi có mặt tia X. Bằng phương pháp mô phỏng hồi phục bán lượng tử, việc khảo sát cho những kết quả đáng tin cậy hơn [6]. Những kết luận được rút ra khi nghiên cứu cấu trúc nhóm,

khoảng cách liên kết hidro trong nhóm khi nước gắn kết lên một bazơ nitơ. Trong nghiên cứu này, việc phân tử nước tiếp cận một nhóm bazơ nitơ được khảo sát từ các vị trí ban đầu khác nhau cho đến khi gắn kết được vào nhóm đó. 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 H₂O 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:

$$\mathcal{H}(Q, q, P, p) = \mathcal{X}(P, q) + \sum \mathcal{V}_{\text{onc}}(Q, q) + \mathcal{V}^{\text{nc}}(Q, q) \quad (1)$$

trong đó $q = \{q_k\}$ là tập các tọa độ tâm khối của nguyên tử, $p = \{p_k\}$ là tập các momen tâm khối nguyên tử, $Q = \{Q_i\}$ và $P = \{P_i\}$ là tọa độ và momen tâm khối phân tử, \mathcal{X} , \mathcal{V} là phần động năng và thế năng của Hamilton \mathcal{H} . \mathcal{V}_{onc} là thế của hệ lượng tử một nguyên tử và \mathcal{V}^{nc} là thế tương quan

trao đổi giữa các hệ lượng tử một phân tử. Theo định luật Hellmann-Feynman: khi mỗi orbital 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 lần 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

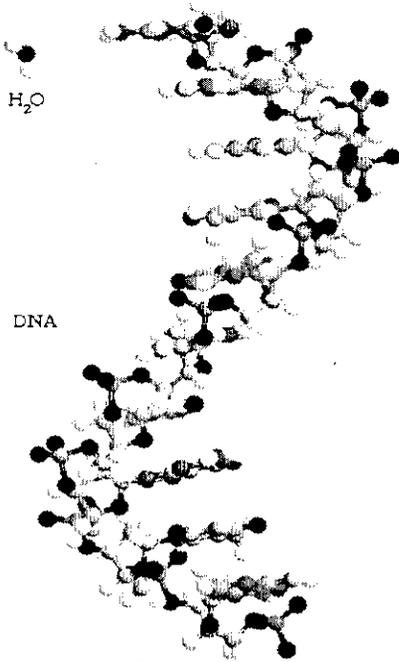
Phần mềm SQMD đã được trình bày trong [1], code “kỹ thuật lưới” và code “nguyên tử H thay thế” cũng được trình bày trong [1]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi mở rộng cách tiếp cận phân tử H₂O lên đám từ mọi phía trong không gian, vì thế cấu trúc đám hình thành là hoàn toàn thực tế khi xét theo giá trị cực tiểu năng lượng. Thêm một đoạn code sau vào subroutine QstepProt tính các giá trị năng lượng mỗi khi H₂O 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
END DO

```

IV - KẾT QUẢ TÍNH TOÁN

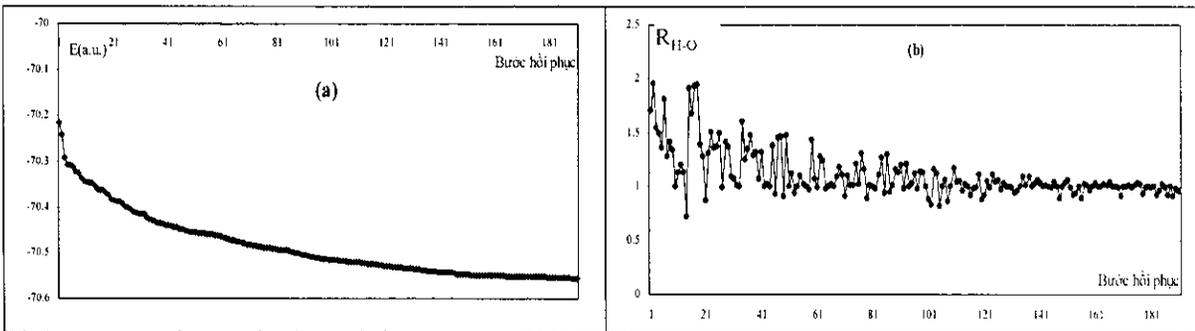


Hình 1: Chuỗi DNA trong hộp mô phỏng

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 H_2O tiếp cận bất kỳ một đám nào, năng lượng được tính toán.

Khoảng cách R_Q (khoảng cách lượng tử) được chọn là 2,0 Å, các tham số của phương trình (5) chọn là $\lambda = 0,7$ và khối lượng nghịch đảo $\mu = 2,0$. Khi H_2O 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.

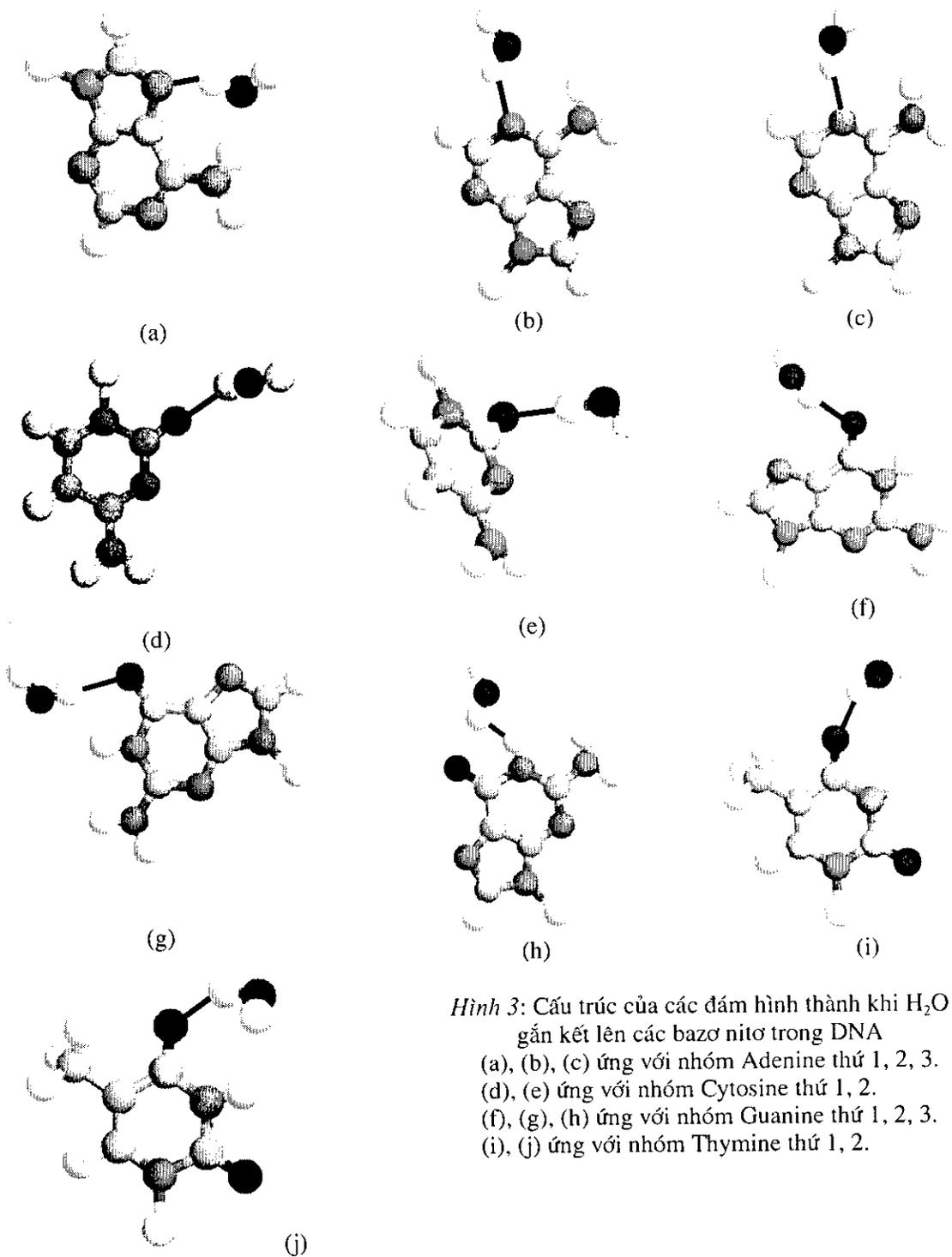
Ứng với một nhóm xác định, trong quá trình hồi phục các giá trị năng lượng được tính, mỗi giá trị năng lượng sẽ ứng với một cấu trúc đám, cấu trúc bền nhất sẽ có giá trị năng lượng cực tiểu. Hình dáng của đồ thị năng lượng giảm dần phụ thuộc vào số bước hồi phục đều có dạng như hình 2a. Khi năng lượng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



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

Khi năng lượng giảm dần, đạt đến giá trị không đổi (hình 2a) ta thấy dao động nội phân tử của H_2O thể hiện một cách khá rõ (hình 2b), khi H_2O gắn lên DNA, khoảng cách R_{O-H} dần đến giá trị ổn định. Chứng tỏ trạng thái “ $H_2O - DNA$ ” dần đạt 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 nước gắn kết lên DNA (hình 3). (Chuỗi DNA nghiên cứu gồm 10 bazơ nitơ nối kết với nhau qua các riboz theo thứ tự: $A_1T_1G_1C_1A_2G_2T_2C_2A_3G_3$).



Hình 3: Cấu trúc của các đám hình thành khi H_2O 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.

Từ cấu trúc của các đám (hình 3) cho thấy, khi H_2O gắn kết lên các bazơ nitơ đều tạo liên kết hiđrô. Trong cấu trúc đám “ H_2O - Adenine”

(hình 3a, 3b, 3c) liên kết hiđrô được tạo thành từ nguyên tử H của nước và nguyên tử N trong nhóm. Trong cấu trúc đám “ H_2O - Cytosine”

(hình 3d, 3e) liên kết hiđrô được tạo thành từ nguyên tử H của nước và nguyên tử O (xeton) trong nhóm. Trong cấu trúc đám "H₂O-Guanine" (hình 3f, 3g, 3h) liên kết hiđrô được tạo thành từ nguyên tử H của nước và nguyên tử O (xeton) trong nhóm. Trong cấu trúc đám "H₂O - Thymine" (hình 3i, 3j) liên kết hiđrô được tạo thành từ nguyên tử H của nước và nguyên tử O (xeton) trong nhóm.

Liên kết hiđrô luôn được tạo ra từ nguyên tử H của nước, và một nguyên tử có độ âm điện lớn trong nhóm bazơ nitơ, nếu nhóm có nguyên tử O (nhóm chức xeton) thì luôn tạo liên kết với nguyên tử O đó, nếu nhóm không chứa nguyên tử O, thì tạo liên kết với nguyên tử N trong nhóm. Sự định hướng của nước trong cấu trúc đám luôn thuận lợi về không gian, luôn ở vị trí xa nhất so với nguyên tử H thay thế (cascadeur). Điều này có thể giải thích được vai trò lực cổ điển MM đối với các nguyên tử nằm ngoài nhóm bazơ nitơ khảo sát. Khi phân tử nước lại gần vị trí của H (cascadeur) thì lực MM của các phân tử lân cận tăng lên rất nhanh và nước bị đẩy ra xa. Độ dài liên kết hiđrô được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1: Độ dài liên kết hiđrô khi H₂O gắn kết lên các nhóm bazơ nitơ

Bazơ nitơ	Liên kết	Độ dài, Å
Adenine1	N _{A1} - H _{H₂O}	1,96873
Adenine2	N _{A2} - H _{H₂O}	1,97318
Adenine3	N _{A3} - H _{H₂O}	1,77656
Cytosine1	O _{C1} - H _{H₂O}	1,93614
Cytosine2	O _{C2} - H _{H₂O}	1,93217
Guanine1	O _{G1} - H _{H₂O}	1,78310
Guanine2	O _{G2} - H _{H₂O}	1,97273
Guanine3	O _{G3} - H _{H₂O}	1,97322
Thymine1	O _{T1} - H _{H₂O}	1,90342
Thymine2	O _{T2} - H _{H₂O}	1,79455

Độ dài liên kết hiđrô tính được của cấu trúc đám hình thành hoàn toàn phù hợp với tài liệu tham khảo [7]. Trong chuỗi xoắn kép [6], vị trí nguyên tử có độ âm điện lớn trong nhóm bazơ nitơ hình thành liên hiđrô với nước hoặc với bazơ nitơ khác hoàn toàn trùng với các vị trí tạo liên kết hiđrô của các đám trong bài báo này. Tuy vậy, kết quả tính toán chỉ đưa ra vị trí có năng lượng cực tiểu, nên bỏ qua các vị trí khác cũng có khả năng tạo liên kết hiđrô. Điều này khẳng định phương pháp tính cũng như cấu trúc đám hình thành là đáng tin cậy.

V - KẾT LUẬN

Khi khảo sát sự gắn kết của H₂O 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 H₂O có khả năng gắn kết tốt với các nhóm bazơ nitơ.

- Khả năng gắn kết của H₂O lên DNA được quyết định bởi liên kết hiđrô.

- Liên kết hiđrô luôn tạo ra từ nguyên tử H của H₂O với một nguyên tử có độ âm điện lớn trong nhóm bazơ nitơ (O hoặc N).

- Khi H₂O gắn kết lên DNA thì chỉ tập trung vào những vị trí thuận lợi, không bị án ngữ không gian hoặc liên kết với nguyên tử có độ âm điện lớn hơn trong nhóm bazơ nitơ.

- Xác định được cấu trúc, sự định hướng của H₂O lên nhóm gắn kết (phương pháp nhiễu xạ tia X không thực hiện được), tính được độ dài liên kết hiđrô trong nhóm.

- Quá trình gắn kết tạo nên một trạng thái cân bằng "H₂O-DNA". Khoảng cách liên kết R_{O-H} đạt giá trị ổn định (thay đổi rất ít so với liên kết H-O trong phân tử H₂O ở trạng thái tự do).

- 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.

Các tác giả xin chân thành cảm ơn Bộ Khoa học và Công nghệ đã tài trợ kinh phí cho công trình này trong khuôn khổ đề tài, mã số 5.072.06.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Hữu Thọ, Đặng ứng Vận. Tạp chí Hoá học (đang in).
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).