

# NGHIÊN CỨU SỰ GẮN KẾT CO TRÊN DNA BẰNG PHƯƠNG PHÁP HỒI PHỤC ĐỘNG LỰC PHÂN TỬ BÁN LƯỢNG TỬ

Đến Tòa soạn 2-1-2007

ĐẶNG ỨNG VÂN

Trung tâm ứng dụng tin trong hóa học, Đại học Quốc gia Hà Nội

## SUMMARY

*A semi-quantum molecular dynamics relaxation method has been introduced and applied to study on the adsorption of CO on DNA. Using this method the quantum energy changes and the fluctuation of intramolecular atom distances of the adsorption process have been investigated successfully in the region lying between physical and chemical adsorption which could not be studied successfully by cluster approximation on GAUSSIAN or GAMESS software.*

## I - MỞ ĐẦU

Trong công trình [1] chúng tôi đã trình bày những kết quả thu được khi kết hợp thuật giải di truyền với gắn đúng đám nguyên tử để xác định vị trí gắn kết phân tử nhỏ lên các phân tử sinh học. Kết quả tính toán với hệ CO - DNA cho thấy việc áp dụng phương pháp này cho kết quả hợp lý và ổn định. Ưu điểm của phương pháp là có khả năng cho chúng ta một trạng thái tối ưu toàn cục định vị lân cận nhóm đặc trưng nào đó của protein. Để có thể xác định được một cân bằng động “phân tử nhỏ - phân tử sinh học” cần thiết phải áp dụng các nguyên tắc của động lực phân tử. Những tính toán động lực phân tử đối với các hệ protein thường đòi hỏi thời gian tính toán và chi phí máy tính cao, ngay cả khi chỉ sử dụng gắn đúng cổ điển cho việc tính lực giữa các nguyên tử [2, 3] để khảo sát bến đỗ (docking) cho các phân tử nhỏ trên protein. Đó cũng là lý do vì sao việc tính toán tương tác “phân tử nhỏ - protein” dựa trên gắn đúng lượng tử còn ít được quan tâm nghiên cứu. Theo hướng sử dụng gắn đúng bán lượng tử (semi-quantum molecular dynamics - SQMD) [4] cho những hệ phức tạp để một mặt giảm bớt thời gian và chi phí tính toán, mặt khác thu được những thông

tin có độ tin cậy cao hơn về tương tác phân tử - protein, trong bài báo này chúng tôi trình bày kết quả áp dụng phương pháp hồi phục động lực phân tử bán lượng tử cho hệ nghiên cứu trên.

## II - CƠ SỞ LÝ THUYẾT

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

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

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,  $Q = \{Q_i\}$  và  $P = \{P_i\}$  là tọa độ và mô men tâm khối phân tử,  $\mathcal{X}$ ,  $\mathcal{V}$  là phần động năng và thế năng của Hamilton  $\mathcal{H}$ .  $\mathcal{V}_{\text{one}}$  là thế của hệ lượng tử một nguyên tử và  $\mathcal{V}^{\text{xc}}$  là thế tương quan trao đổi giữa các hệ lượng tử một phân tử. Dạng tường minh của  $\mathcal{V}^{\text{xc}}$  có thể được xác định 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:

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

Mặt khác, theo gần đúng tương tác cặp hoàn toàn có thể phân tích  $F^{XC}$  thành tổng lực tác dụng lên  $k$  của các nguyên tử thuộc các phân tử lân cận. Nếu các nguyên tử ở rất gần nhau thì lực này được tính từ biến thiên năng lượng hoặc lượng tử hoặc cơ học phân tử cũng theo định luật Hellmann-Feynman. Nếu các nguyên tử ở xa nhau thì có thể áp dụng các hàm thế kinh nghiệm như L-J6-12 hoặc Birmingham hoặc lực ion. Lúc đó:

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

trong đó  $M$  là số nguyên tử rơi vào vùng lượng tử đối với nguyên tử  $k$ .  $N$  là tổng số các nguyên tử lân cận không ở trong cùng một phân tử với  $k$ .  $\tilde{f}$  là lực lượng tử và  $f^{LJ}$  là lực Van der Waals.

Bởi vì trong những tính toán lượng tử của hệ một phân tử, (2) cũng đã được sử dụng để tính lực giữa các nguyên tử trong một phân tử  $F^{One}$  nên sau khi kết hợp với (3) biểu thức tính tổng lực  $F_k$  tác dụng lên nguyên tử  $k$  của hệ có dạng:

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

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 (4) có thể viết lại thành

$$F_k = F_k^{One} + F_k^{XC} = \sum_{i=1}^{L+M} \tilde{f}_{ki} + \sum_{j=M+1}^N f_{kj}^{LJ} \quad (5)$$

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

```

kapproach=0
do k=1 to N do mark(bk)=.false.
vòng lặp theo các nguyên tử của phân tử nhỏ (ai)

```

giảm Newton để tính toán quá trình hồi phục

$$R_k^{n_i+1} = R_k^{n_i} + \lambda_k (R_k^{n_i} - R_k^{n_i-1}) + \mu_k F_k (\{R_k^{n_i}\}) \quad (6)$$

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.  $\lambda$  và  $\mu$  là các tham số phụ thuộc vào loại nguyên tử  $k$ .

### III - THUẬT TOÁN

Điểm mấu chốt trong gần đúng SQMD là tính toán lực tác dụng lên mỗi nguyên tử trong phân tử. Với những nguyên tử ở khoảng cách xa so với  $k$  thì lực tác dụng lên  $k$  là đạo hàm riêng của các hàm thế kinh nghiệm LJ6-12 theo tọa độ mỗi nguyên tử. Với các nguyên tử ở khoảng cách gần, tức là các lân cận lượng tử của  $k$  thì thuật toán GAMESS được sử dụng. Có hai cách xác định các lân cận lượng tử của nguyên tử trong những tính toán phân tử nhỏ - DNA.

Thứ nhất là gần đúng tiếp cận, theo đó tất cả các nguyên tử của DNA có khoảng cách tới các nguyên tử của phân tử nhỏ được đưa vào tính toán lượng tử như là một phức bề mặt của DNA. Như vậy, phức sẽ không có cấu trúc xác định. Số các tiếp cận có thể là 1, 2, 3 hoặc hơn nhưng thay đổi trong quá trình hồi phục.

Thứ hai là gần đúng đám, theo đó một số xác định các nguyên tử (thường là trong cùng một nhóm đặc trưng của DNA, ví dụ như các bazơ nitơ hoặc các gốc photphat) được lựa chọn trong suốt quá trình tính toán.

Trong cả hai cách chúng tôi đều giữ cho các nguyên tử của DNA cố định. Một phần là để đơn giản bài toán và một lý do quan trọng khác là giảm bớt dung lượng tính toán lực tác dụng lên các nguyên tử DNA.

Toàn bộ công việc tính lực tác dụng lên nguyên tử của phân tử nhỏ được thực hiện trong chương trình con QFORCE với một phần tính theo các biểu thức lượng tử và một phần tính theo cơ học phân tử [4]. Code thuật toán có dạng:

```

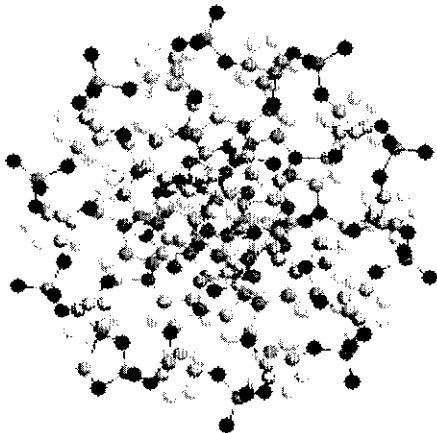
vòng lặp theo các nguyên tử của DNA (bk)
  if ( r12.lt.qdistance) then
    kapproach=kapproach+1
    imark(bk)=.true.
  endif
kết thúc vòng lặp theo bk
kết thúc vòng lặp theo ai
nat=nat(1) + kapproach
if (kapproach.gt.0) then
  call energy ! tính năng lượng và gradien của phức bề mặt
else
  call L-J ! tính tương tác cặp từ thể kinh nghiệm L-J6-12
  call RELAX ! tính tọa độ mới của phân tử nhỏ theo (6).

```

#### IV - KẾT QUẢ TÍNH TOÁN VỚI HỆ CO-DNA

##### 1. Gắn đúng đám nguyên tử

Một chuỗi DNA độc lập được đặt trong hộp mô phỏng có tính chất tuần hoàn. Kích thước hộp (A) là: x(-9,7600, 9,7600), y(-10,1980, 10,1980), z(-17,6324, 17,6324). Chuỗi DNA xoắn quanh trục Z (hình 1).



Hình 1: Chuỗi DNA có gắn CO (tại vị trí có mũi tên chỉ)

Theo cách tính gắn đúng đám nguyên tử [5, 6] áp dụng cho hệ CO-DNA [1] một đám 17 nguyên tử đã được chọn gồm: 2 nguyên tử của CO, 14 nguyên tử của nhóm bazơ nitơ Guanin và 1 nguyên tử C của nhóm riboz (xem các hình 3 và 4). Trước khi tính toán lượng tử cần thực hiện một số bước cơ học phân tử - tức là lực F trong phương trình (6) được tính dựa trên mẫu cơ học phân tử MM. Khi khoảng cách gần nhất

của một trong hai nguyên tử của CO với một trong các nguyên tử khác của đám nhỏ hơn khoảng cách lượng tử thì bắt đầu quá trình tính lực F bằng các gắn đúng hóa lượng tử. Ở đây khoảng cách lượng tử được chọn là 1,5 Å. Trong giai đoạn một để rút ngắn thời gian đưa phân tử CO lại gần DNA, các tham số của phương trình (6) chọn là:  $\lambda = 0,7$  và khối lượng nghịch đảo  $\mu = 2$ . Sau khi hệ đạt tới khoảng cách lượng tử các tham số này được chọn là 0,1 và 0,3.

Hình 2 cho thấy khoảng cách giữa hai nguyên tử C và O trong các bước mô phỏng lượng tử có dạng dao động gần với điều hoà (hình 2c) trong khi đó trên đường năng lượng xuất hiện cực tiểu ở bước thứ 9 với  $E = 79,5926$  a.u. (hình 2a) và khoảng cách ngắn nhất rmin tới các nguyên tử của DNA giảm gần như tuyến tính (hình 2b). Với tổng bình phương sai số  $4.10^{-4}$  có thể biểu diễn sự thăng giáng khoảng cách C-O bằng một hàm sin (hình 2c).

$$y = a \cdot \sin(bx + c) \quad (7)$$

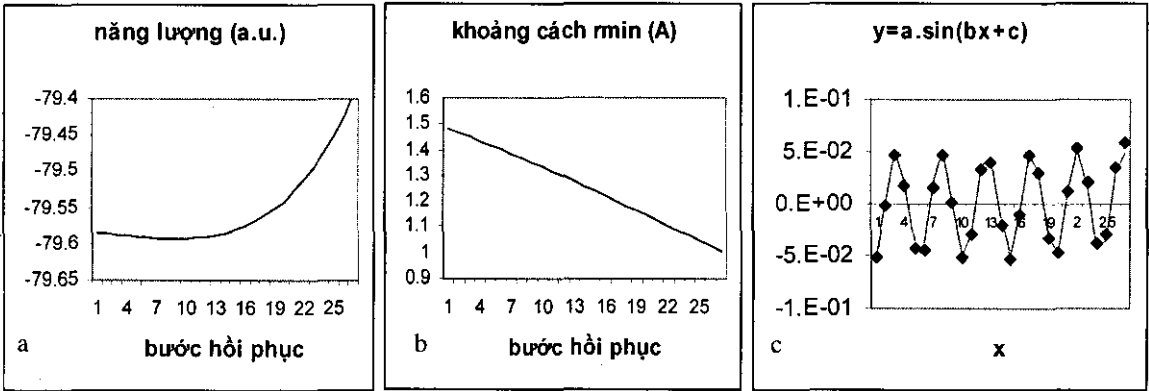
trong đó y là giá trị đã căn chỉnh của khoảng cách C-O,  $y = 100(R_{C-O} - \bar{R})$ ,  $\bar{R}$  là giá trị trung bình của  $R_{C-O}$ . Giá trị các tham số là:

$$a = -0,0517 \quad b = 1,3325 \quad c = 0,5050.$$

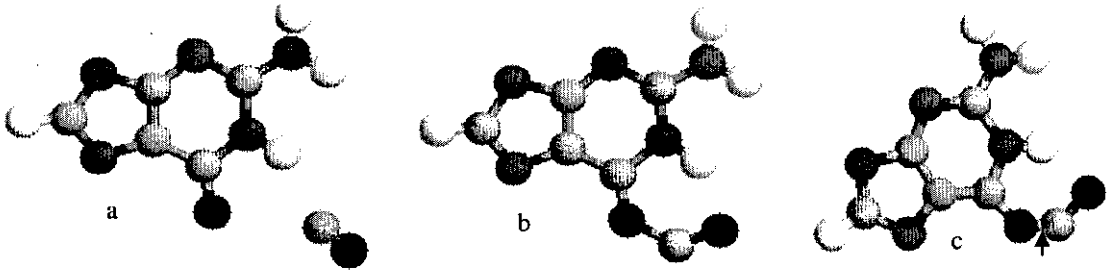
Có thể thấy rằng quá trình gắn kết lên DNA của CO ảnh hưởng rõ rệt đến tính điều hoà của dao động nội phân tử CO. Sự sai lệch khỏi điều hoà của dao động này đủ lớn. Hình 3 trình bày một số cấu dạng của đám thu được trong quá trình tính hồi phục. Chúng tôi đã thử tính toán cấu dạng của các đám này trên các phần mềm GAMESS và GAUSSIAN để so sánh nhưng gặp phải khó khăn đáng kể vì các nguyên tử thuộc

nhóm Guanin ở phía ngoài gắn với CO đã bão hoà hóa trị và không có khả năng tạo phức. Các

thuật giải tối ưu hình học và tìm điểm yên ngựa đều không hội tụ.



Hình 2: Biến thiên năng lượng (a), khoảng cách gần nhất tới DNA (b) và dao động của R<sub>CO</sub>/DNA trong quá trình tính hồi phục (c), trong đó y là giá trị đã căn chỉnh của R<sub>CO</sub>, x là bước hồi phục



Hình 3: Cấu trúc đám 17 nguyên tử: (a) cấu hình ban đầu, (b) cấu hình có năng lượng cực tiểu, (c) cấu hình có năng lượng cao và khoảng cách C-O < 1,0 Å (có mũi tên chỉ)

### Cách tính lân cận gần nhất

Theo cách tính lân cận gần nhất thì khi các nguyên tử của CO lại gần các nguyên tử của DNA sẽ hình thành những đám tức thời, có kích thước và thành phần nguyên tử khác nhau bao gồm C, O và những nguyên tử của DNA có khoảng cách tới C và O của CO ngắn hơn khoảng cách lượng tử R<sub>Q</sub>. Số nguyên tử trong đám sẽ tăng khi sử dụng R<sub>Q</sub> lớn hơn. Về nguyên tắc R<sub>Q</sub> càng lớn thì số nguyên tử bề mặt tham gia đám càng lớn và cách tính gần với thực tiễn hơn. Tuy vậy, về mặt thuật toán sẽ có khó khăn cho việc hội tụ SCF khi tính năng lượng theo gần đúng hóa lượng tử nếu kích thước đám quá lớn. Tương tự như trong kỹ thuật tính gần đúng đám nguyên tử [1], thoát tiên các tính toán cơ học phân tử được thực hiện cho đến khi các nguyên tử của CO lại gần các nguyên tử của DNA tới khoảng cách lượng tử. Thông thường

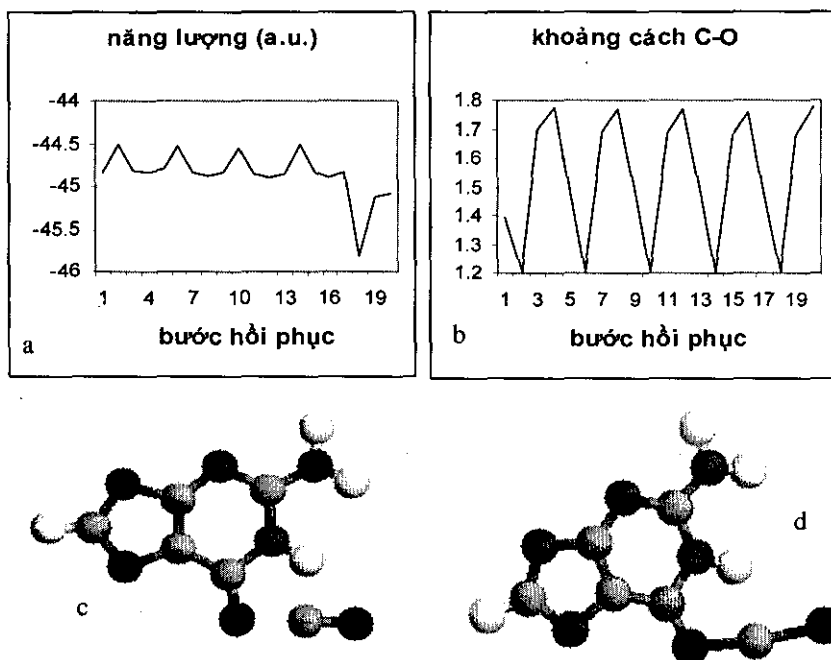
tại khoảng cách này số lân cận gần nhất không lớn, thậm chí = 1.

Có thể nhận thấy sự khác biệt giữa kết quả tính toán ở phần này với những kết quả thu được ở trên khi dùng gần đúng đám nguyên tử đặc biệt là về năng lượng. Nói cách khác có sự khác biệt giữa việc chỉ tính lượng tử với đám 3 nguyên tử (ví dụ trong hình 3 và hình 4 là O-C-O) và việc tính với đám n > 3 nguyên tử. Điều này có thể thấy rõ trên hình 4 khi so sánh với hình 2. Tính chất điều hoà của sự thăng giáng khoảng cách C-O dường như thể hiện rõ ràng hơn trên đường năng lượng. Các tham số của phương trình (7) biểu diễn thăng giáng khoảng cách C-O là a = 30,082, b = 1,5691 và c = 1,9614.

Trong vùng 14 bước hồi phục đầu tiên thể hiện rõ một sự ra vào đều đặn của CO trên DNA. Năng lượng biến thiên giữa hai trạng thái

này trong khoảng  $\approx 0,3$  (a.u.) xấp xỉ 188.282 kCal/mol. Giá trị này về thực chất không liên quan đến hàng rào thế năng của phản ứng  $O + C-O = CO_2$  bởi vì đường năng lượng  $E(R)$  với  $R$  là khoảng cách của một trong hai O đến C chỉ có một cực tiểu duy nhất. Mặt khác, trên đường

năng lượng còn có điểm cực tiểu toàn cục ứng với trạng thái giải hấp CO (hình 4a). Điều này có thể dẫn tới kết luận rằng mặc dù sự gắn CO trên DNA không bền về mặt năng lượng nhưng vẫn tồn tại một trạng thái có năng lượng cực tiểu cục bộ rõ rệt.



Hình 4: Biến thiên năng lượng (a); dao động của khoảng cách  $R_{C-O}$  (b) và cấu hình ứng có năng lượng cực đại (c) và cực tiểu cục bộ (d)

## V - KẾT LUẬN

Tác giả đã đề xuất được phương pháp tính hồi phục động lực phân tử bán lượng tử và áp dụng để nghiên cứu sự hấp phụ của CO trên DNA. Đóng góp quan trọng nhất của phương pháp là đã khảo sát được biến thiên năng lượng lượng tử và dao động khoảng cách nội phân tử trong quá trình hấp phụ ở vùng năng lượng hấp phụ không lớn nằm giữa hấp phụ hóa học và hấp phụ vật lý. Đây là vùng không thể khảo sát được bằng gắn đúng đám nguyên tử với các phần mềm GAUSSIAN và GAMESS.

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. Đặng Ứng Vận. Tạp chí Hóa học, T. 45 (4), Tr. 461 - 466 (2007).
2. A. P. Lyubartsev, A. Laaksonen. J. Biomol. Struc. Dyn., 16, 579 (1998).
3. R. D. Taylor, P. J. Jewsbury, J. W. Essex. J. Computer-Aided Mol. Design, 16, 151 - 166 (2000).
4. Đặng Ứng Vận. Động lực học các phản ứng hóa học Nxb. Giáo dục, Hà Nội (2003).
5. H. Luo, M. C. Lin. Chem. Phys. Letters, 343, 219 - 224 (2001).
6. Mai Tuyên, Đặng Đình Bạch, Nguyễn Quang Tùng, Nguyễn Thị Anh Sơn. Báo cáo toàn văn, Hội nghị toàn quốc các đề tài khoa học cơ bản trong lĩnh vực hóa lý - hóa lý thuyết. Hà Nội 2003, Tr. 112 - 119.