

KHẢO SÁT KHẢ NĂNG GẮN KẾT CO CỦA CÁC BAZƠ NITƠ TRONG CHUỖI DNA BẰNG PHƯƠNG PHÁP HỒI PHỤC BÁN LƯỢNG TỬ

Đến Tòa soạn 12-4-2007

NGUYỄN HỮU THỌ, ĐẶNG ỨNG VÂN

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

SUMMARY

The paper deals with upgrading semi-quantum relaxation method to study the ability of docking CO on nitrogen base groups of DNA. Taking into the whole simulated box covering DNA, the priority places where CO molecular docked on could be defined. The structures of the clusters created by CO docking on DNA have also been investigated. The energy change of the cluster formation lays between physical and chemical adsorption one which could not be studied successfully by cluster approximation on Gaussian or Gamess software.

I - MỞ ĐẦU

Trong công trình trước [1] chúng tôi đã trình bày những kết quả bước đầu thu được trong việc khảo sát bến 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. Những kết quả thu được trong [1] chỉ mới dừng ở những bến đỗ cục bộ khi không gian khảo sát được giới hạn trong vùng lân cận của nhóm bazơ nitơ được chọn. Trong bài báo này để mở rộng không gian khảo sát ra toàn bộ hộp mô phỏng chứa phân tử DNA, chúng tôi sử dụng kỹ thuật lưới (grid) chia hộp mô phỏng thành các phần tử nhỏ (element), đặt tâm khối phân tử CO vào giữa các hộp nhỏ và sử dụng hàm ngẫu nhiên để định hướng CO trong hộp và việc tối ưu năng lượng được thực hiện lần lượt với tất cả các hộp nhỏ này. Để cấu trúc đám (cluster) mà phân tử CO gắn kết lên phù hợp với thực tế chúng tôi sử dụng nguyên tử H thay thế (cascadeur) cho nguyên tử C liên kết nhóm bazơ nitơ và axit riboz. Việc khảo sát năng lượng và cấu trúc đám hình thành tại vị trí cân bằng "CO - DNA" cho ta những thông tin để kết luận về

khả năng cũng như bản chất của sự gắn kết CO lên phân tử DNA.

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:

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

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 mô men tâm khối phân tử, $\mathcal{H}$, $\mathcal{V}$ 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. 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 các

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]. Trong phần này chúng tôi chỉ nêu ra những cải tiến của chương trình để đáp ứng các yêu cầu của việc mở rộng không gian khảo sát đối với vị trí ban đầu của CO. Khi nguyên tử CO tiến gần đến một đám tới khoảng cách lượng tử (R_Q), lực lượng tử sẽ được tính toán. Ở đây chỉ quan tâm đến tương tác của CO với các đám là các gốc bazơ nitơ trong phân tử DNA. Khi xét các đám là các gốc bazơ nitơ (A, T, G, C) cùng với nguyên tử C (bazơ nitơ liên kết với axit riboz trong mạch DNA qua nguyên tử C đó), thì nguyên tử C này sẽ bị thiếu hóa trị, mật độ electron tập trung lớn ở C này, điều đó không phản ánh đúng bản chất của gốc bazơ nitơ trong phân tử DNA. Để khắc phục nhược điểm đó, chúng tôi thay nguyên tử H vào nguyên tử C này khi xét đám riêng rẽ (trong file input thay nguyên tử C liên kết bằng nguyên tử H, giữ nguyên tọa độ của nguyên tử C thay thế), đồng thời thêm một đoạn code sau vào subroutine QFPROT tính lực tương tác:

```
WRITE(*,*) 'WOULD YOU LIKE TO USE CASCADEUR (Y,N)?'
READ(*,*) OK
LCASCADEUR = .FALSE.
IF (OK.EQ.'Y'.OR.OK.EQ.'y') LCASCADEUR = .TRUE.
READ(I,*) NUMGROUP
DO I=1, NUMGROUP
    READ(I,*) NGROUPP(I), IGROUPB(I)
    IF (LCASCADEUR) READ(I,*) IGROUPC(I)
END DO
```

Để khảo sát được toàn bộ không gian chứa phân tử DNA đối với tọa độ ban đầu của CO, hộp mô phỏng chứa DNA có kích thước $x(-9,7600, 9,7600)$, $y(-10,1980, 10,1980)$, $z(-17,6324, 17,6324)$ được chia ra $20 \times 20 \times 30 = 12000$ hộp nhỏ. Sau đó lần lượt đặt ngẫu nhiên phân tử CO vào từng hộp nhỏ và tiến hành tính toán hồi phục. Những hộp nhỏ quá gần ($R_{\min} \leq 1 \text{ \AA}$) hoặc quá xa ($R_{\min} \geq 4 \text{ \AA}$) các nguyên tử của DNA đều bị loại, vì thế số lượng vị trí được xét không phải là quá lớn. Code thuật toán có dạng:

```
DO IXGRID = IXGRID1, 21
    XCENTER = X0 + (IXGRID - 1) * DIX
    DO IYGRID = 1, 21
        YCENTER = Y0 + (IYGRID - 1) * DIY
        DO 100 IZGRID = 1, 31
```

```

ZCENTER = Z0 + (IZGRID - 1) * DIZ
WRITE(*,*) IXGRID,IYGRID,IZGRID
WRITE(NLUONG,*)*,IXGRID,IYGRID,IZGRID
CALL RANQ(QP)
ICOUNT=0
DO IS1= 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! OF IS
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
DO IS = 1, NSITS(1)
    WRITE(NLUONG, '(3F12.5)') SX(IS), SY(IS), SZ(IS)
END DO
IF (DR2MIN.LT.RMIN2.OR.DR2MIN.GT.RMAX2) GOTO 100
WRITE(IW,*) IXGRID,IYGRID,IZGRID
END DO
END DO

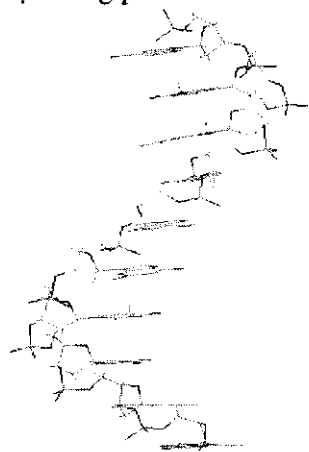
```

IV - KẾT QUẢ TÍNH TOÁN

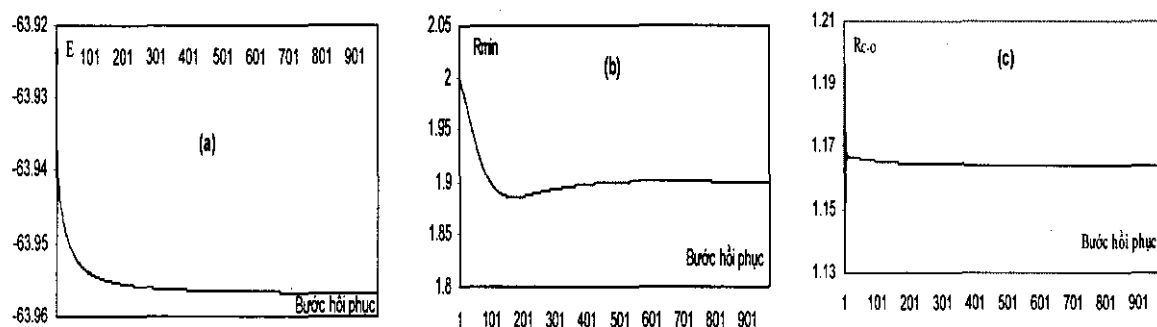
Chuỗi DNA được đặt trong hộp mô phỏng có tính chất tuần hoàn. Kích thước hộp: x(-9,7600, 9,7600), y(-10,1980, 10,1980), z(-17,6324, 17,6324) (hình 1), nhóm hoạt động là các bazơ nitơ có số nguyên tử xác định (Adenine: A 14 nguyên tử; Timine: T 14 nguyên tử; Guanine: G 15 nguyên tử; Cytosine 12 nguyên tử) cộng thêm 1 nguyên tử H thay thế tạo ra đám được tính toán mỗi khi CO tiếp cận nhóm bazơ nitơ đó.

Khoảng cách R_0 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 CO tiếp cận một đám ($R_{\min} \leq R_0$) 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. Khi phân tử CO tiến lại gần một đám, nếu nó gắn kết được vào đám đó thì năng lượng sẽ giảm dần theo số bước

hồi phục và đạt đến giá trị không đổi khi số bước hồi phục tăng đến giá trị đủ lớn (hình 2a). Đồng thời, khoảng cách $R_{\min}$ giảm dần và đạt giá trị không đổi khi số bước hồi phục tăng (hình 2b). Chứng tỏ phân tử CO đã gắn lên đám mà nó tiếp cận trong phân tử DNA.



Hình 1: Chuỗi DNA trong hộp mô phỏng



Hình 2: Biến thiên năng lượng (a); Khoảng cách gần nhất đến DNA (b); độ dài liên kết CO (c): phụ thuộc vào số bước hồi phục

Trong quá trình gắn kết lên phân tử DNA của CO, dao động nội phân tử của CO thể hiện một cách rõ rệt (Hình 2c), khi CO gắn lên DNA, khoảng cách R_{CO} đạt giá trị không đổi. Chúng tỏ trạng thái “CO - DNA” đạt đến cân bằng.

Tiến hành quét trong toàn bộ không gian hộp mô phỏng chứa phân tử DNA, chúng tôi thấy chỉ có 6 vị trí đám nguyên tử khi CO tiếp cận rồi gắn được lên đám đó. Các giá trị năng lượng, khoảng cách R_{min} , khoảng cách R_{CO} của các đám được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1: Năng lượng, khoảng cách R_{min} , liên kết R_{CO} khi CO gắn lên các đám của DNA

Các đám	E, a.u.	R_{min} , Å	R_{CO} , Å
Citazine_2	-63,9568	1,86655	1,16342
Citazine_2	-63,9563	1,90683	1,16359
Citazine_2	-63,9568	1,89926	1,16399
Adenine_3	-69,4056	1,83261	1,16065
Adenine_1	-69,4092	1,86079	1,15875
Timine_1	-73,7342	1,91209	1,16033

Từ bảng 1 nhận thấy, khả năng gắn của CO lên phân tử DNA có ưu thế vào nhóm Citazine thứ 2. Khi tiếp cận từ các vị trí khác nhau, năng lượng gắn cũng như khoảng cách R_{min} và R_{CO} khác nhau, tức là trạng thái “CO - DNA” khác nhau. Có thể giải thích cho ưu thế đó vì nhóm Citazine2 nhỏ nhất và nằm giữa hai nhóm Timine2 và nhóm Guanine2.

Nhóm Citazine1 không gắn được có lẽ vì

nằm giữa hai nhóm lớn Guanine1 và Adenine2. Ở đây nhóm Guanine có kích thước lớn nhất nên không có khả năng gắn (hiệu ứng không gian). Nhóm Adenine có 14 nguyên tử, nhưng do chúng nằm phía ngoài (Adenine1 và Adenine3) nên chúng có thể gắn CO, tuy vậy nhóm Adenine2 nằm ở giữa thì không thể là bền đỗ (docking) cho phân tử CO được. Để có cái nhìn thực tế, và cũng thu được thêm thông tin, ta xét đến cấu trúc của các đám tạo thành khi CO gắn lên phân tử DNA (hình 3).

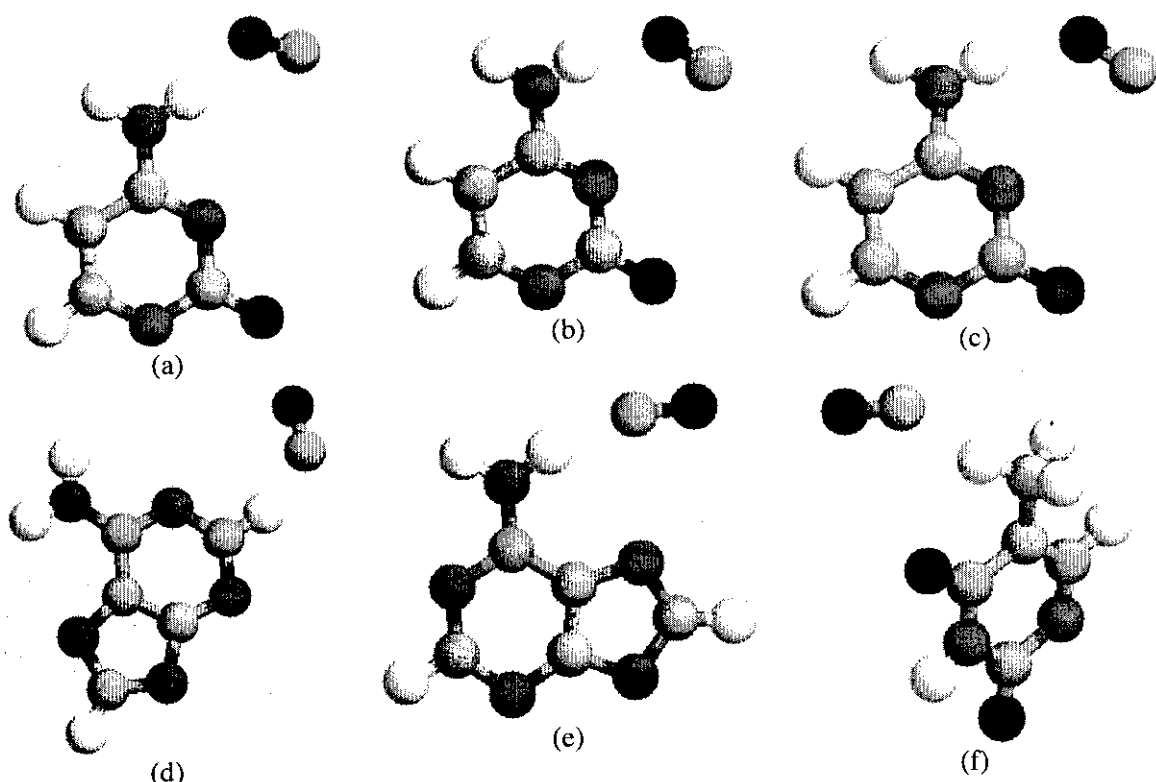
Từ cấu trúc của các đám ta nhận thấy, khi CO lại gắn nhóm Citozine của DNA đều gắn kết vào nhóm $-NH_2$, đầu O của phân tử CO hướng về đám (liên kết Hidro đóng vai trò quan trọng trong quá trình này). Còn lại, khi CO gắn kết vào các nhóm bazơ nitơ khác thì chỉ là sự gắn vật lý bằng lực Van der Waals, điều đó có thể giải thích một phần do kích thước của các nhóm bazơ nitơ này lớn, khả năng tạo liên kết hidro là khó khăn.

V - KẾT LUẬN

Khi khảo sát toàn bộ không gian chứa phân tử DNA bằng phương pháp tính hồi phục động lực phân tử bán lượng tử để nghiên cứu sự gắn của CO trên DNA. Chúng tôi nhận thấy:

Phân tử CO kém hoạt động, nên khả năng gắn kết vào phân tử DNA là không lớn.

Khi CO gắn kết lên DNA thì chỉ tập trung vào những vị trí thuận lợi, không bị án ngữ không gian.



Hình 3: Cấu trúc đám khí gắn CO vào các nhóm bazơ nitơ của DNA
Cytosine2 (a), (b), (c); Adenine3 (d); Adenine1 (e); Thymine1 (f)

Quá trình gắn kết tạo nên một trạng thái cân bằng “CO - DNA”. Liên kết R_{C-O} đạt giá trị không đổi (thay đổi rất ít so với liên kết C-O trong phân tử CO ở trạng thái tự do).

Khi gắn kết vào nhóm Cytosine luôn tạo ra liên kết Hidro, còn gắn kết vào các nhóm khác thì chỉ là gắn thông thường.

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 hóa 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. Đặng Ứng Vận. Tạp chí Hóa học (đang in)
2. A. P. Lyubartsev, A. Laaksonen. J. Biomol. Struct. Dyn., 16, 579 (1998).
3. R. D. Taylor, P. J. Jewsbury, J. W. Essex. J. Computer-Aided Mol. Design, 16, 151 - 166 (2002).
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 Bach, 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.