

ВЛИЯНИЕ НАНОКЛАСТЕРОВ КРЕМНИЯ НА ТОЧКОВЫЕ МУТАЦИИ ДНК: КВАНТОВОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

В. Е. Гусаков

ГО «НПЦ НАН Беларуси по материаловедению»,
gusakov@ifttp.bas-net.by

1. ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается стремительный рост использования нанотехнологий для получения как принципиально новых материалов, включающих в себя наночастицы различного атомного строения и обладающих уникальными физическими свойствами, так и для создания новых лекарственных средств, использующих особые свойства наночастиц [1, 2]. Обратим внимание, что влияние наночастиц на процессы, протекающие в клетках живых организмов, практически не изучено, и в настоящее время имеются взаимно исключающие суждения об их влиянии на метаболизм в клетках. Так в ряде экспериментальных работ предлагается использовать наночастицы для лечения, например, онкологических заболеваний, в то время как в некоторых исследованиях непосредственно указывается на способность наночастиц приводить к возникновению онкологических заболеваний [3].

Целью настоящего исследования было изучение влияния свободной поверхности нанокластера кремния на таутомерное изменение оснований ДНК. В ряде случаев именно таутомерное изменение оснований ДНК может приводить к возникновению онкологических заболеваний.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

2.1. Таутомерный переход свободной комплементарной пары оснований ДНК

Кодирование генетической информации в ДНК связано с определенным порядком следования оснований (аденин, тимин, гуанин и цитозин), входящих в состав двойной спирали ДНК. Расчет структурных параметров оснований проводился *ab initio* методом в приближении DFT B3LYP/6–31G(d). Следует отметить, что возможны и редко встречающиеся таутомерные конфигурации оснований ДНК, отличающиеся от основных конфигураций положением атома водорода. Как впервые было рассмотрено Watson и Crick, наличие таутомерных конфигураций оснований ДНК может служить причиной возникновению точковых мутаций при репликации ДНК. Таутомерные конфигурации ведут к изменению взаимной комплементарности оснований ДНК и вместо комплементарности нормальных форм ДНК: А – Т и Ц – Г, для таутомерных конфигураций наблюдается следующая комплементарность: А* – Ц, А – Ц*, Г* – Т, Г – Т*, где звездочка означает таутомерные конфигурации оснований ДНК. В [4] Lovdin впервые предложил, что таутомерный переход оснований может быть вызван туннелированием протона между комплементарными парами. Вероятность туннельного перехода определяется формой потенциально рельефа, зависящего от взаимного положения комплементарных пар оснований. Нами был проанализирован процесс переноса протона в комплементарной паре цитозин – гуанин. Расчет был выполнен в двух приближения – *ab initio* (DFT B3LYP/6–31G(d) и NDDO(PM5)). Моделирование комплементарной пары гуанин – цитозин проводилось следующим

образом. Рассматривалась пара оснований Ц – Г, оборванные связи CN1 и CN2 насыщались атомами водорода. Далее проводилась оптимизация положения всех атомов в комплементарной паре путем минимизации полной энергии.

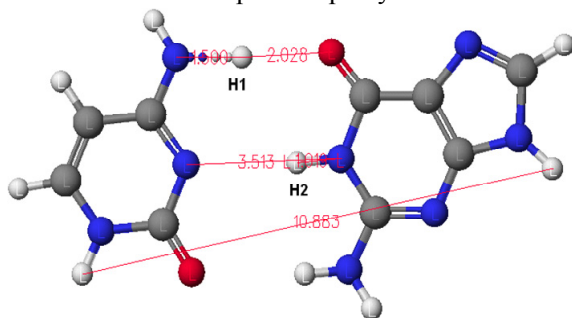


Рис. 1. Рассчитанная конфигурация комплементарной пары гуанин – цитозин. Расчет выполнен в приближении *ab initio* DFT BLYP/6–31G(d)

Модельный фрагмент пары оснований Г–Ц в ДНК после минимизации полной энергии представлен на рисунке 1.

Структура рассчитанной комплементарной пары практически полностью соответствует экспериментально наблюдаемой структуре конфигурации Г–Ц в ДНК, как при *ab initio* расчете, так и при расчете в приближении NDDO. Для моделирования таутомерного перехода атомы водорода H1 и H2 (рис. 2) смещались согласно структуре таутомерных конфигураций.

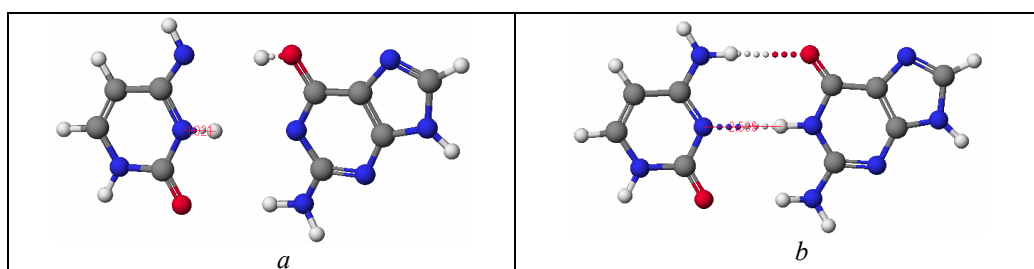


Рис. 2. Трансформация таутомерной конфигурации пары гуанин – цитозин. Расчет выполнен в приближении NDDO(PM5): *a* – таутомерная конфигурация до оптимизации полной энергии; *b* – конфигурация после оптимизации полной энергии.

Затем проводилась полная оптимизация структуры изучаемой таутомерной конфигурации. Исследования показали, что для свободной конфигурации комплементарной пары оснований гуанин – цитозин таутомерная конфигурация является неустойчивой и во всех случаях при минимизации полной энергии происходит переход в нормальную форму.

2.2. Таутомерный переход комплементарной пары оснований ДНК вблизи поверхности кремния

Рассмотрим устойчивость комплементарной пары гуанин – цитозин вблизи свободной поверхности нанокластера кремния. Кластер строился следующим образом. Выбирался фрагмент кристаллической решетки кремния, имеющий форму параллелепипеда и включающий в себя 170 атомов кремния (5 атомных слоев в направлении $\langle 100 \rangle$). Все оборванные связи атомов кремния, за исключением одной из граней, насыщались атомами водорода. Далее проводилась оптимизация положения атомов кремния путем минимизации полной энергии кластера. Релаксированный кластер представлял собой наночастицу кремния со свободной поверхностью. Прежде всего, нами была рассчитана равновесная конфигурация системы комплементарная пара гуа-

нин – цитозин над свободной релаксированной поверхностью нанокластера кремния. Расчет выполнялся в приближении NDDO. Положение атомов кристаллического фрагмента фиксировалось. Положение пары оснований гуанин – цитозин относительно кристаллического фрагмента и положение всех атомов Г – Ц пары находилось путем минимизации полной энергии. Анализ полученной после минимизации полной энергии атомной конфигурации показал, что происходит стабилизация комплементарной пары оснований гуанин – цитозин над свободной поверхностью кремния за счет формирования слабой связи атома кислорода пары Г – Ц с атомом кремния. Следует обратить внимание, что основания цитозин и гуанин в данной структуре находятся в основных конфигурациях, характерных для структуры ДНК. В реальном случае (в клетке), поскольку основания входят непосредственно в структуру ДНК, масса которой существенно превосходит массу нанокластера, возможна положение группы цитозин – гуанин, когда расстояние от нанокластера будет существенно меньше, рассчитанного (равновесного). В связи с этим нами выполнено исследование зависимости формирования таутомерной конфигурации пары Г – Ц как функ-

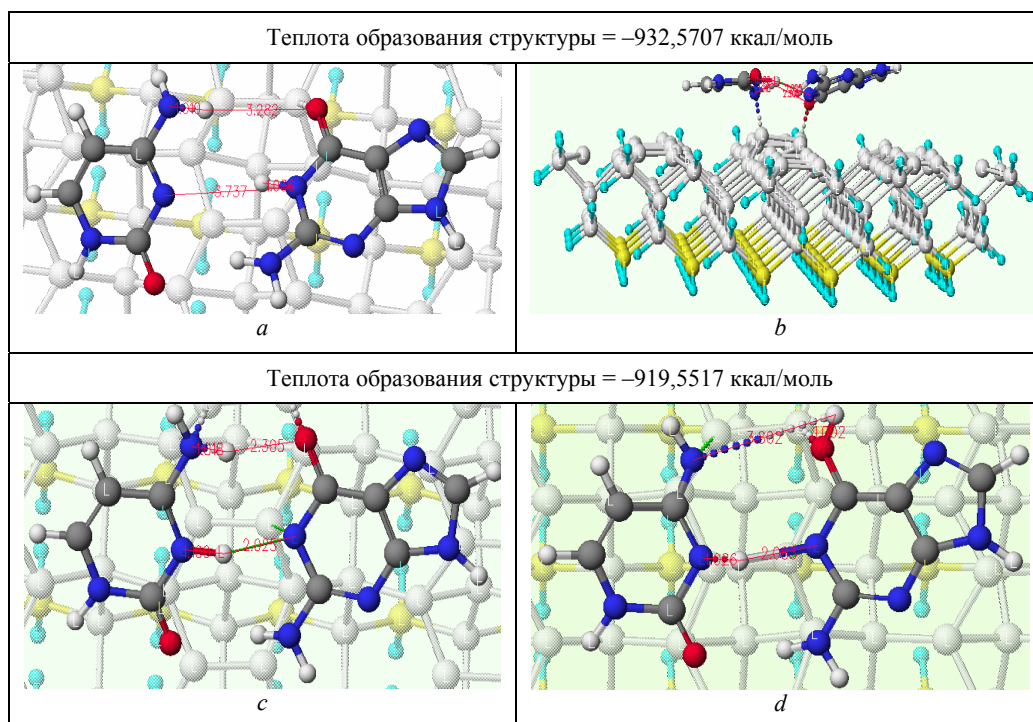


Рис. 3. Рассчитанная устойчивая структура комплементарной пары гуанин – цитозин над свободной поверхностью кремния в таутомерных конфигурациях. Расчет выполнен в приближении NDDO(PM5)

что для расстояний $d < 0,03$ нм возможно формирование устойчивой таутомерной конфигурации комплементарной пары оснований цитозин – гуанин (рис. 3). Так в таутомерной конфигурации (рис. 3) происходит формирование слабых O – Si и N – Si и таутомерная конфигурация становится устойчивой. Однако следует отметить, что

основная конфигурация пары гуанин – цитозин является более устойчивой по сравнению с таутомерной конфигурацией.

3. ВЫВОДЫ

Впервые выполнен анализ устойчивости комплементарной пары оснований ДНК гуанин – цитозин вблизи свободной поверхности нанокластера кремния. Показано, что свободная поверхность нанокластера кремния может приводить к изменению устойчивости таутомерной конфигурации комплементарной пары гуанин – цитозин и, как следствие, наночастицы со свободной поверхностью могут служить причиной точковых мутаций ДНК.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Gene C.* // *Therapy*. 2010. V. 17. P. 3.
2. *Bombelli F.B., Gambinossi F., Lagi M., Berti D., Gabriella Caminati, Tom Brown, Sciortino F., Norde'n B., Baglioni P.* // *J. Phys. Chem. B*. 2008. V. 112. P. 15283.
3. *Musarrat J., Saquib Q., Azam A., Naqvi A.H.* // *International Journal of Nanoparticles*. 2009. V. 2. P. 402.
4. *Lovdin P.O.* // *Rev. Mod. Phys.* 1963. V. 35. P. 724.