

О новом механизме мутаций, индуцируемых УФ-светом. Теоретическое изучение двухпротонной фототаутомерии в модельных парах оснований ДНК

В. И. Данилов, О. В. Михалева, О. Н. Слюсарчук,
Дж. Дж. Стюарт¹, Дж. Л. Альдерфер²

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
252143, Киев, ул. Академика Заболотного, 150

¹ Лаборатория вычислительной химии
Колорадо Спрингс, 80921-2512, США

² Отдел биофизики, Раковый институт им. Розвел Парк
Буффало, 14263, США

Представлено детальное изучение франк-кондоновских кривых потенциальных энергий для двухпротонного переноса по водородным связям димера 7-азаиндола в S_0 - и S_1 -состояниях. Расчеты проведены полуэмпирическим методом АМ1, включающим конфигурационное взаимодействие. Показано, что в состоянии S_1 редкая таутомерная форма димера более стабильна, чем его нормальная форма, и при определенных условиях она может стать ответственной за спектр длинноволновой (зеленой) флуоресценции. Расчеты димера 7-азаиндола с полной оптимизацией геометрии дают более правдоподобные значения параметров, характеризующих франк-кондоновские кривые водородных Н-связей, чем аналогичные расчеты, в которых расстояние $N_1...N_7$ в связях $N_1...N_7$ не было оптимизировано. В частности, высота потенциального барьера в состояниях S_0 и S_1 существенно уменьшается. Предложена простейшая модельная система, представляющая собой нормальную и редкую формы димера 7-азаиндола, которая позволяет провести расчеты для обеих форм димера в S_0 - и S_1 -состояниях с полной оптимизацией геометрии. Найдено, что минимум, соответствующий редкой таутомерной форме димера, глубже, чем в нормальной форме. Этот результат поддерживает основной вывод, сделанный из франк-кондоновских потенциальных кривых. Сравнение вычисленных максимумов полос поглощения флуоресценции для редкой димерной формы показывает большой стоксовский сдвиг зеленой эмиссии, которая близка к наблюдаемой в экспериментах. Обсуждается возможность двухпротонной фототаутомерии в парах оснований ДНК.

Введение. Более 25 лет назад было обнаружено одно из наиболее интересных и редких явлений в фотофизике, фотохимии и фотобиологии — двухпротонная фототаутомерия. Двухпротонная фототаутомерия была впервые обнаружена [1] при изучении спектра флуоресценции 7-азаиндола (7-АИ) в 3-метилпентане при комнатной температуре. Было показано [1], что наряду с нормальной полосой флуоресценции (фиолетовая флуоресценция),

присущей мономерной форме ($\lambda_{\text{флор}} = 325$ нм), в спектре испускания появляется новая полоса ($\lambda_{\text{флор}} = 475$ нм), которая становится более интенсивной при увеличении концентрации, поскольку при этом равновесие сдвигается в направлении образования димерных ассоциатов 7АИ. Анализ возможных механизмов, согласующихся с наличием длинноволновой полосы флуоресценции (зеленой флуоресценции), позволил авторам [1] сделать вывод, что ответственной за наблюдаемую зеленую полосу флуоресценции является редкая таутомерная фор-

ма димера 7AI. Эта редкая форма образуется в результате одновременного межмолекулярного переноса двух индольных протонов в возбужденном состоянии нормальной формы димера (рис. 1).

Необходимое условие для такого переноса состоит в том, что кривые потенциальной энергии для взаимного движения протонов по водородным связям (Н-связям) в основном (S_0) и первом возбужденном синглетном (S_1) состояниях должны иметь два минимума, асимметрично расположенных по отношению друг к другу. Если такой случай наблюдается в состоянии S_0 , то более глубокий минимум соответствует нормальной таутомерной форме Н-связанного димера, а в состоянии S_1 — его редкой таутомерной форме. Тогда максимум поглощения димера 7AI будет соответствовать нормальной форме мономера 7AI, что и наблюдается в эксперименте. В то же время слабая эмиссия димера 7AI соответствует флюоресценции его редкого таутомера. Максимум флюоресценции димера 7AI испытывает существенный красный сдвиг по сравнению с максимумом флюоресценции нормальной формы димера 7AI. Это явление может объяснить наблюдаемую зеленую полосу в спектре флюоресценции димера 7AI.

Авторы работы [1] предположили, что двухпротонная фототаутомерия может также наблюдаться в других водородносвязанных гетероциклических димерах. По их мнению, систематическое изучение пар оснований ДНК может обнаружить это явление и в этих системах. В подобном случае такая фототаутомерия приведет к тому, что каждое из комплементарных оснований окажется в редкой таутомерной форме. Так как по специфичности связывания таутомерные формы отличаются от

нормальных форм оснований, то при репликации ДНК в растущую цепь может быть вставлена ошибочная пара оснований, что приведет к мутации. Таким образом, двухпротонная фототаутомерия может служить новым молекулярным механизмом мутаций, индуцируемых УФ-светом.

Первая попытка теоретического изучения димера 7AI была предпринята авторами работы [2]. В результате были вычислены кривые потенциальной энергии для взаимного движения протонов вдоль Н-связей димера 7AI в состояниях S_0 и S_1 . Форма полученных потенциальных кривых подтвердила наличие необходимого условия для флюоресценции димера в редкой таутомерной форме, что, в свою очередь подтверждает интерпретацию экспериментальных результатов, постулированную ранее в [1]. Было также подтверждено наличие существенного стоксовского сдвига в спектре флюоресценции димера 7AI.

Изучение флюоресценции N-метилпроизводных 7AI при различных концентрациях [3] также поддерживает наличие двухпротонной фототаутомерии в Н-связанных димерах 7AI.

Дальнейшее доказательство двухпротонного переноса было дано в работе [4], в которой авторы сделали вывод о том, что вдоль координаты одновременного движения двух Н-связанных протонов в состоянии S_1 димера существует потенциал с двумя минимумами.

В ряде других работ была также изучена фотофизика 7AI в неполярных углеводородных растворителях при 77 К и комнатной температуре [5—8]. В частности, был сделан вывод [7], что наблюдаемое увеличение таутомерной эмиссии, скорее всего, не отличается существенно от константы скорости переноса протона.

Наряду с вышеуказанными фактами было показано [4], что две полосы флюоресценции 7AI наблюдаются не только в 3-метилпентане, но также в этаноле и других спиртах. Другими словами, в состоянии S_1 двухпротонный перенос имеет место не только в димерах 7AI, но также в комплексах 7AI — спирт.

Позднее несколько групп экспериментаторов исследовали таутомеризацию 7AI в ряде спиртовых растворителей [9—13]. Эмиссия 7AI была также изучена в воде [11, 13—16].

В связи с экспериментальной работой [4] мы вычислили кривые потенциальной энергии для взаимного движения протонов вдоль Н-связей в состояниях S_0 и S_1 комплекса 7AI — этанол [9]. Полученная форма потенциальных кривых подтвердила возможность переноса протона в состоянии S_1 комплекса. Следует отметить, что, по мнению авторов [10, 17, 18], потенциальная кривая в возбужденном состоянии должна иметь минимум, соответствующий таутомерной форме димера 7AI в водород-

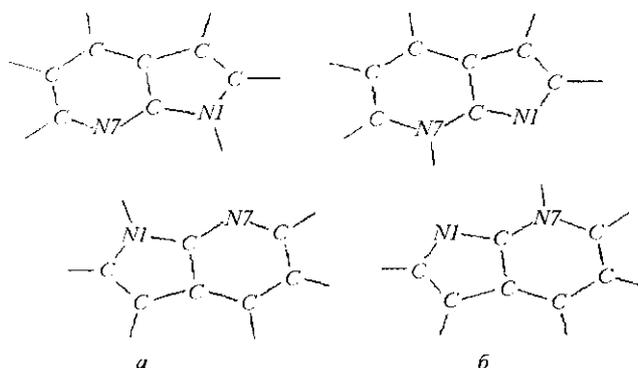


Рис. 1. Схематическое представление нормальной (а) и редкой (б) таутомерных форм 7 азациндола

носвязанных димерах и в комплексах растворенное вещество — растворитель. Таким образом, существующие экспериментальные данные согласуются с наличием двухпротонной таутомерии в димере 7AI и в комплексах 7AI — растворитель.

В 1979 г. была предпринята другая попытка теоретического изучения кривых потенциальной энергии, описывающих перенос протонов в димере 7AI [19]. В этой работе с помощью метода CNDO/2 были вычислены кривые потенциальной энергии, соответствующие двухпротонному переносу в состояниях S_0 и S_1 димера 7AI. При рассмотрении одновременного движения двух протонов геометрия мономеров и длина Н-связей оставалась постоянной (3,0 Å). Другими словами, для остова тяжелых ядер при вычислении потенциальных кривых Н-связей была использована [19] фиксированная геометрия (модель жесткого остова). Это предполагает, что движение протонов вдоль Н-связей никак не коррелирует с деформацией остова тяжелых ядер.

Результаты этих расчетов [19] показали, что в состоянии S_0 димера потенциальная кривая является высокоасимметричной: ее более глубокий минимум соответствует нормальной форме димера, а более мелкий — таутомерной форме. В состоянии S_1 асимметрия потенциальной кривой существенно уменьшается, и кривая становится почти симметричной. Однако высота барьера для этой кривой остается очень большой (около 5 эВ). В связи с этим авторы [19] провели подобные расчеты для других фиксированных длин Н-связей (2,8 и 2,6 Å). Для этих случаев высота барьера существенно уменьшилась, достигнув минимума при 2,6 Å, однако общая картина, найденная для длины Н-связи, равной 3 Å, осталась неизменной. Хотя было показано, что высота барьера очень сильно зависит от длины Н-связей в димере, проблема их достоверной длины остается нерешенной.

Кроме того, во всех рассмотренных Каталаном и Перезом случаях [19] таутомерная форма димера остается менее стабильной, чем нормальная форма. Между тем, из экспериментальных данных [4, 5] следует, что в состоянии S_1 константа скорости переноса протона с пиррольных колец на пиридиновые намного выше, чем таковая обратной реакции. Это отражает тот факт [4], что минимум на потенциальной кривой переноса протонов в димере 7AI, который соответствует редкой таутомерной форме димера, намного глубже, чем минимум, соответствующий его нормальной форме.

Следует отметить, что энергия электронного поглощения нормальной и редкой таутомерных форм, вычисленная из кривых потенциальной энергии [19], на несколько эВ больше, чем полученная экспериментально [1, 8, 10, 11]. Это обусловлено тем фактом, что использованный в [19]

метод CNDO/2 неудовлетворительно описывает спектральные характеристики. Вышеизложенное является основанием для дальнейшего теоретического изучения электронных свойств димера 7AI. В этой статье представлены результаты детального изучения кривых потенциальной энергии двухпротонного переноса вдоль Н-связей в основном и первом синглетном возбужденном состояниях димера 7AI (см. рис. 1) без использования модели жесткого остова.

Метод *ab initio* позволяет в настоящее время провести расчеты для состояния S_0 . Однако сложность рассматриваемых нами молекулярных систем делает расчеты для состояния S_1 методом *ab initio* исключительно трудоемкими. Поэтому расчеты были проведены полуэмпирическим методом AM1 с оптимизацией геометрии.

Значения энергии димера 7AI в состоянии S_0 были вычислены для различных положений протонов в Н-связях, что позволило получить потенциальную кривую. Для сравнения полученных результатов с прежними исследованиями [2, 19] расстояние Н...N₇ первоначально не оптимизировали. Это расстояние было выбрано для каждого положения протона так, чтобы удовлетворялось условие $R(N_1-H) + R(H...N_7) = 3 \text{ Å}$ (случай оптимизированной геометрии). Кроме того, мы провели аналогичные расчеты потенциальных кривых, в которых при оптимизации геометрии это условие было удалено (вариант полной оптимизации геометрии). В таком случае учитывается то, что движение протонов Н-связей тесно связано с деформационным движением ядерного остова тяжелых атомов. При использовании этого метода оптимизации Н-связи могут быть линейными и нелинейными. Для вычисления потенциальной кривой Н-связей в состоянии S_1 была использована та же геометрия, что и для состояния S_0 . Следовательно, кривая потенциальной энергии в состоянии S_1 является франк-кондоновской потенциальной кривой. Таким образом, при вычислении потенциальных кривых длина связи N₁-H оставалась единственным фиксированным параметром.

При построении многоконфигурационной волновой функции в состояниях S_0 и S_1 было использовано все активное пространство МО ССП, включающее четыре высшие заполненные МО (ВЗМО) и две низшие вакантные МО (НЗМО), полученные для конфигурации основного состояния. В этом случае волновая функция димера включает конфигурацию основного состояния и все одно-, дву-, трех- и четырехкратно возбужденные конфигурации рассматриваемого активного пространства (225 микросостояний на языке МОРАС). Полученные результаты представлены ниже. Следует отметить, что вычисления были также проведены с использованием двух других многоконфигурационных вол-

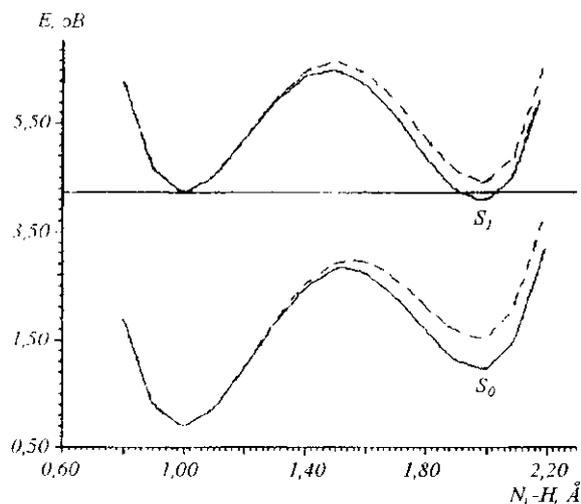


Рис. 2. Кривые потенциальной энергии димера 7-азаиндола для одновременного движения протонов водородных связей в основном (S_0) и первом синглетном возбужденном (S_1) состояниях

новых функций, построенных на двух ВЗМО — двух НВМО и двух ВЗМО — четырех НВМО ССП основного состояния. Однако использование этих волновых функций приводит к худшим результатам.

Результаты и обсуждение. На рис. 2 даны вычисленные кривые потенциальной энергии для случая оптимизированной геометрии.

Как видно из этого рисунка, кривая для состояния S_0 — высокоасимметрична с более глубокой левой ямой, соответствующей нормальной таутомерной форме димера с равновесным расположением протонов вблизи атомов азота пиррольных колец. В состоянии S_1 димера, которое, как следует из нашего анализа его волновой функции, представляет собой π, π^* -состояние, для каждого положения протона правая яма более глубокая. Поэтому в первом возбужденном состоянии наиболее стабильное положение протонов локализовано вблизи пиридиновых колец. Другими словами, в состоянии S_1 редкий таутомер является более стабильной формой димера. Следовательно, имеется необходимое условие того, что флюоресценция димера определяется его редкой таутомерной формой.

Энергетические характеристики потенциальных кривых Н-связей для димера 7АI, вычисленные для состояний S_0 и S_1 , даны в таблице. Они позволяют вычислить энергии электронных переходов. Полученные энергии переходов также предполагают механизм двухпротонной таутомерии. Ба-

зируясь на различии энергий в точках минимумов левых ям потенциальных кривых в состояниях S_1 и S_0 (см. таблицу и рис. 2), можно определить, что энергия возбуждения нормальной формы димера равна 4,33 эВ. Это значение очень близко к экспериментальному значению (4,29 эВ), основанному на максимуме поглощения димера 7АI [10]. Энергия возбуждения редкой таутомерной формы димера, вычисленная в минимуме правых ям, равна 3,10 эВ. Сравнение этого значения с экспериментальными значениями [8, 10, 20] для редкой таутомерной формы (3,31 эВ) и таутомерной формы мономера (3,17—3,22 эВ) показывает хорошее согласие между теорией и экспериментом.

На рис. 2 также представлены потенциальные кривые для состояний S_0 и S_1 , вычисленные с фиксированной геометрией остова тяжелых ядер (они изображены штриховыми линиями). В этом случае для каждого положения протонов Н-связей димера 7АI его геометрия остается такой же, как равновесная геометрия нормальной формы, найденная при оптимизации основного состояния димера.

Видно, что в состоянии S_1 нормальная форма димера является более стабильной формой в отличие от случая оптимизированной геометрии, где более стабильной была редкая форма. В то же время другие свойства потенциальных кривых остаются в общем такими же, как были получены при оптимизации. Это подтверждает высказанное нами выше предположение относительно того, почему авторы работы [19] не смогли получить

Энергетические характеристики потенциальных кривых Н-связей в основном (S_0) и первом синглетном возбужденном (S_1) состояниях (эВ)

Потенциальная кривая	Оптимизированная геометрия	Фиксированная геометрия	Полностью оптимизированная геометрия
S_0			
Левый минимум	-0,114	-0,114	-0,165
Максимум	2,803	2,983	1,427
Правый минимум	0,932	1,504	0,926
S_1			
Левый минимум	4,214	4,214	4,224
Максимум	6,525	6,679	5,125
Правый минимум	4,033	4,406	4,030

правильной асимметрии потенциальных кривых в состоянии S_1 . Таким образом, как потенциальные кривые, так и энергии переходов, вычисленные нами, подтверждают наш прежний вывод [2] о том, что в состоянии S_1 редкая таутомерная форма димера 7AI более стабильна, чем ее нормальная форма, и при определенных условиях она может стать ответственной за спектр длинноволновой (зеленой) флуоресценции.

Следует отметить (см. рис. 2), что результирующая высота потенциального барьера для двух протонов, одномерно движущихся в противоположных направлениях, довольно существенна (2,92 эВ). Ясно, что это, прежде всего, обусловлено тем фактом, что при оптимизации димера мы наложили условие $R(N_1-H) + R(H...N_7) = 3 \text{ \AA}$ (условие, очевидно удовлетворяющееся нашими результатами), которое почти не изменяет длины Н-связей. В этом вычислении малое уменьшение расстояния $N_1...N_7$ для различных положений протона, которые мы наблюдаем, обусловлено изгибом Н-связей.

Прежние изучения [21, 22] показали взаимосвязь между движением протонов и деформационным движением остова тяжелых ядер димера, которая в основном изменяет расстояние между мономерами. Поэтому мы провели такие же расчеты потенциальных кривых, где при оптимизации геометрии условие $R(N_1-H) + R(H...N_7) = 3 \text{ \AA}$ было удалено. Расчеты результирующей потенциальной кривой для полностью оптимизированной геометрии показаны на рис. 3.

Как видно, характер потенциальных кривых, приведенных на рис. 2 и 3, качественно подобен. Как и в предыдущем случае, в состоянии S_1 редкая таутомерная форма димера остается более стабильной формой. Значения энергии первого электронного перехода для нормального и редкого таутомеров, которые также могут быть получены из таблицы, остаются неизменными и согласуются с экспериментальными результатами. Следовательно, мы снова делаем вывод о более высокой стабильности редкого таутомера по сравнению с нормальным таутомером в состоянии S_1 .

Анализ атомных зарядов для случая полностью оптимизированной геометрии позволяет получить некоторую дополнительную информацию о причине изменения потенциальных кривых Н-связей в димере 7AI. Заряды на протонодонорных и протонноакцепторных атомах представляют особый интерес, так как они в наибольшей степени определяют форму потенциальных кривых.

При переходе от S_0 - к S_1 -состоянию нормальной формы димера 7AI отрицательный заряд на протонодонорных атомах N_1 изменяется мало ($-0,19 \rightarrow -0,23 \text{ |e|}$). В то же время отрицательный заряд на протонноакцепторных атомах N_7 существенно

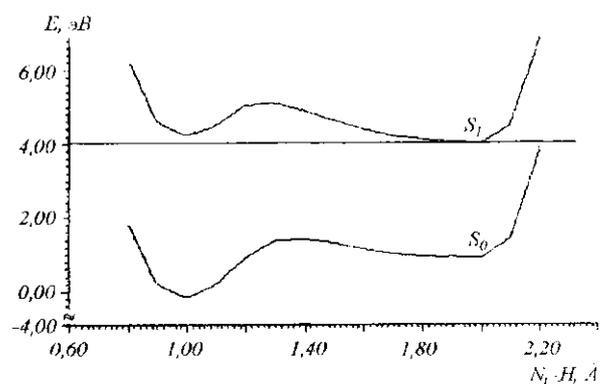


Рис. 3. Потенциальные кривые переноса двух протонов по водородным связям димера 7-азайндола в основном (S_0) и первом синглетном возбужденном (S_1) состояниях для связанного движения протонов и остова тяжелых ядер

увеличивается ($-0,17 \rightarrow -0,37 \text{ |e|}$). Это благоприятствует переносу протонов на эти атомы.

При переходе от S_0 - к S_1 -состоянию редкой формы димера отрицательный заряд на протонодонорных атомах N_7 заметно увеличивается ($-0,08 \rightarrow -0,20 \text{ |e|}$), в то время как отрицательный заряд на протонноакцепторных атомах N_1 существенно уменьшается ($-0,29 \rightarrow -0,06 \text{ |e|}$). Это способствует изменению симметрии потенциальной кривой Н-связей в состоянии S_1 и, следовательно, переносу протона.

Сравнение рис. 2, 3 и данных таблицы показывает, что высота потенциального барьера существенно уменьшается и составляет 1,59 и 0,90 эВ для состояний S_0 и S_1 соответственно. Если протоны в Н-связях движутся от пиррольных колец к пиридиновым, то в интервале $R(N_1-H) = 1,0-1,4 \text{ \AA}$ длины Н-связей существенно уменьшаются (от 3,52 до 2,58 Å), а в интервале 1,5—2,3 Å их длина значительно увеличивается (от 2,61 до 3,30 Å). Это наблюдение демонстрирует тесную корреляцию между движением протонов и оптимизируемым расстоянием $R(H...N_7)$.

Значения энергии первого электронного перехода для нормального и редкого таутомеров, которые также могут быть получены из таблицы, остаются неизменными и согласуются с экспериментальными результатами. Следовательно, мы снова делаем вывод о более высокой стабильности редкого таутомера по сравнению с нормальным таутомером в состоянии S_1 .

Нами были вычислены значения энергии для

экстремальных точек кривой (оба минимума и максимум) в состоянии S_1 для трех различных длин Н-связей (3,0; 2,8 и 2,6 Å). Они показали, что при уменьшении длины Н-связей высота барьера существенно уменьшается. Подобный вывод был сделан ранее в [19], однако там левая яма оказалась более глубокой, чем правая. Это может быть объяснено тем фактом, что авторы работы [19] не оптимизировали геометрии димера. Следует отметить, что анализ полученных нами данных оптимизации показывает, что основной вклад в увеличение глубины правой ямы дает образование нелинейных Н-связей (в зависимости от длины Н-связи искривление составляет 7—12,5°). Таким образом, расчеты с оптимально деформированным остовом тяжелых атомов (случай полной оптимизации геометрии) димера 7Al в состоянии S_0 дают более достоверные значения параметров, характеризующие франк-кондоновские потенциальные кривые Н-связей в состоянии S_1 .

Следует подчеркнуть, что, согласно эксперименту, не следует ожидать большого энергетического барьера. Так, в соответствии с наиболее точными экспериментальными данными [23, 24] для обратного переноса протона в димере 7Al был представлен энергетический барьер в несколько ккал/моль. Между тем, ни один из вышерассмотренных случаев не дает правильного значения высоты потенциального барьера для состояний S_0 и S_1 . Это не удивительно, так как полуэмпирические методы воспроизводят различные свойства только вблизи равновесных точек.

Для того чтобы получить достоверные значения характеристик потенциальных кривых в состоянии S_1 , необходимо провести расчеты энергий возбужденного состояния димера 7Al для различных положений протонов в Н-связях с полной оптимизацией геометрии. В этом случае можно будет прямо сравнить теоретические данные с имеющимися экспериментальными результатами по флюоресценции нормальной и редкой таутомерных форм димера 7Al, а также дать количественное объяснение положения максимума полосы зеленой флюоресценции в димере 7Al.

При вычислении первого возбужденного состояния для симметрично связанной пары молекул следует ожидать, что возбужденное состояние будет локализовано поровну на каждой из молекул пары. Этот факт обусловлен симметрией системы, которая требует, чтобы два мономера были эквивалентны. Однако, как только новая геометрия приходит в равновесное состояние, возбужденное состояние стабилизируется на одной из молекул, а другая молекула остается в геометрии основного состояния. Другими словами, если геометрия оптимизируется, тогда энергия возбуждения будет концентрироваться на одной из молекул. Это очень

напоминает эффект Яна-Теллера. Если же две молекулы взаимодействуют очень сильно, тогда возбужденное состояние может быть «размазано» по обеим молекулам.

Действительно, все наши попытки оптимизировать геометрию димера в состоянии S_1 для различных положений протона в Н-связях были безуспешны, несмотря на то, что нами были использованы все процедуры оптимизации, имеющиеся в программном пакете MORAC 93. Во всех изученных случаях сходимость отсутствовала или возбуждение было локализовано на одном из компонентов димера. Полученный нами результат относительно того, что в первом возбужденном состоянии одна молекула получает около 100 % энергии возбуждения, а другая молекула — около 0 %, совершенно достоверен.

Учитывая вышеизложенное, мы решили рассмотреть димер 7Al, в котором взаимодействие между мономерами отсутствует (т. е. когда расстояние между ними равно бесконечности). Такой димер является простейшей модельной системой, представляющей реальный димер Al. В то же время он позволяет провести полную оптимизацию геометрии. Следовательно, легко получить очень хорошую количественную оценку местонахождения максимума полосы флюоресценции для обеих форм димера 7Al.

Для этого мы провели расчеты нормальной и редкой форм 7Al в состояниях S_0 и S_1 с полной оптимизацией геометрии для нескольких положений протона вблизи равновесного положения. Полученные результаты дают потенциальные кривые Н-связей вблизи их минимумов для димера 7Al.

При вычислении волновой функции в состоянии S_0 было использовано одноконfigurационное приближение. Для волновой функции состояния S_1 мы использовали метод конфигурационного взаимодействия, в котором были учтены все однократно возбужденные конфигурации, построенные на двух ВЗМО и двух НВМО соответствующих форм 7Al.

На рис. 4 представлена потенциальная энергия каждой формы димера 7Al вблизи равновесного положения как функция длины связи N₁-H.

Данные рис. 4 показывают, что минимум, соответствующий редкой таутомерной форме димера, глубже такового для нормальной формы. Это подтверждает главный вывод, сделанный нами в этом исследовании. Кроме того, легко вычислить максимумы флюоресценции для нормальной (325 нм) и редкой (487 нм) форм димера 7Al, которые находятся в хорошем согласии с экспериментальными данными [1, 2, 4, 6, 7, 20, 25].

Сравнение вычисленных максимумов полос поглощения флюоресценции для редкой димерной формы (см. рис. 2 и 4) показывает большой стоксовский сдвиг зеленой эмиссии (87 нм), который

близок к сдвигу 100—110 нм, наблюдаемому в экспериментах [1, 2, 4, 6, 7, 20, 25].

Проведенные расчеты для такой же простейшей модельной системы в состояниях S_0 и S_1 с более точной волновой функцией (она построена на четырех ВЗМО и двух НВМО, полученных для ССП конфигурации основного состояния) привели к подобным результатам.

Совсем недавно появились экспериментальные данные [26, 27], согласно которым таутомеризация димера 7АІ в состоянии S_1 является экзотермическим процессом, т. е. энергетически выгодным. Это подтверждает основной вывод нашего исследования.

Как уже указывалось, двухпротонная фототаутомерия была предложена [1] в качестве механизма индуцирования мутаций в ДНК с помощью УФ-света. Это предположение обсуждалось как возможное и в последующих работах [4, 19, 22]. Между тем, соответствующие франк-кондоновские потенциальные кривые Н-связей для пар оснований ДНК, вычисленные нами [28, 29], не привели к изменению асимметрии потенциальных кривых в состоянии S_1 и, следовательно, не подтверждают

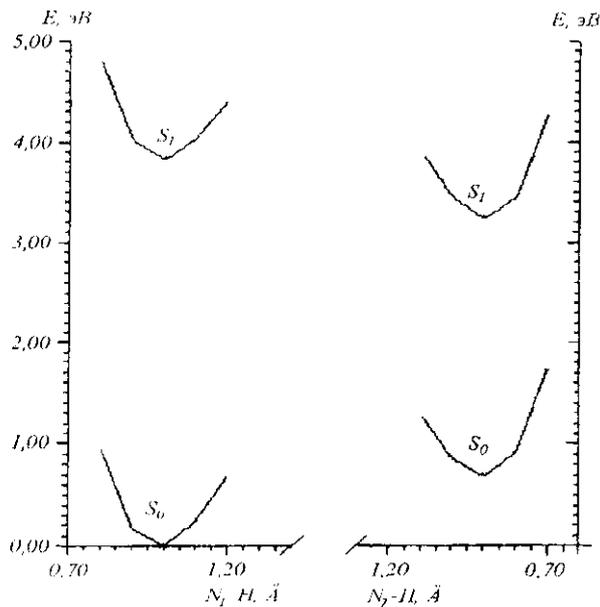


Рис. 4. Потенциальная кривая нормальной и редкой таутомерных форм димера 7-азаиндола в основном (S_0) и первом синглетном возбужденном (S_1) состояниях как функция длин связей N_1 -H и N_7 -H вблизи равновесного положения протонов соответственно

этого предположения. Подобные результаты, представленные Близзардом и Сантри [30] и Хойнацким с соавт. [22], были получены методами CNDO/2 и INDO/L соответственно. Следует, однако, отметить, что в работах [22, 28—30] была использована модель жесткого остова. Поэтому очевидно, что эта проблема требует дальнейших исследований, в которых будет учтена взаимосвязь между движением протонов и деформационным движением остова тяжелых ядер димера. В настоящее время нами проводится эта работа.

В. І. Данілов, О. В. Михальова, О. Н. Слюсарчук,
Дж. Дж. Стюарт, Дж. Л. Альдерфер

Про новий механізм мутацій під дією УФ-світла. Теоретичне вивчення двопротонної фототаутомерії у модельній парі основ ДНК

Резюме

Представлено детальне вивчення франк-кондонівських кривих потенціальних енергій для двухпротонного переносу по водневих зв'язках димера 7-азаїндолу в S_0 - і S_1 -станах. Розрахунки було проведено напівемпіричним методом AM1, який виключає конфігураційну взаємодію. Показано, що в стані S_1 рідка таутомерна форма димера стабільніша, ніж його нормальна форма, і за певних умов вона може стати відповідальною за спектр довгохвильової (зеленої) флюоресценції. Розрахунки димера 7-азаїндолу з повною оптимізацією геометрії дають вірогідніші значення параметрів, які характеризують франк-кондонівські криві водневих зв'язків, ніж аналогічні розрахунки, у котрих відстань $H...N_7$ у зв'язках $N_1-H...N_7$ була оптимізована. Так, висота потенціального бар'єру в станах S_0 і S_1 значно зменшується. Запропоновано найпростішу модельну систему, яка об'єднує нормальну і рідку форми димера 7-азаїндолу, що дозволяє провести розрахунки для обох форм димера в S_0 - і S_1 -станах з повною оптимізацією геометрії. Знайдено, що мінімум відповідної рідкої таутомерної форми димера глибший, ніж у нормальній формі. Цей результат підтримує головний висновок, зроблений із франк-кондонівських потенціальних кривих. Порівняння обчислених максимумів смуг поглинання і флюоресценції для рідкої димерної форми вказує на великий стохастичський зсув зеленої емісії, яка близька до такої, що спостерігається в експериментах.

V. I. Danilov, O. V. Mikhaleva, O. N. Slysarchuk, J. J. Stewart,
J. L. Alderfer

On the new mechanism of mutations induced by UV-light. A theoretical study of the double-proton phototautomerism in a model base pair of DNA

Summary

A detailed study of Frank-Condon potential energy curves for the double-proton transfer along hydrogen bonds in the 7-azaindole dimer in S_0 and S_1 states is presented. Calculations were carried by the semi-empirical AM1 method including configuration interaction. It is shown that in the S_1 state the rare tautomeric form of the dimer is more stable than its normal form and, under certain conditions, it can become responsible for the spectra of long-wave (green) fluorescence. Calculations of the 7-azaindole dimer with full geometry optimization in comparison to ones where the $H...N_7$ distance in the $N_1-H...N_7$ bonds was not optimized provides more realistic parameter values characterizing Frank-Condon potential curves of hydrogen bonds. In particular the height of the potential barrier

decreases considerably for the S_0 and S_1 states. The simplest model system representing 7-azaindole dimer normal and rare forms, which allows to perform calculations for both forms of the dimer in the S_0 and S_1 states with full geometry optimization is suggested. It is found that the minimum corresponding to the rare tautomeric form of the dimer is deeper than the normal form. This result supports main conclusion made from Frank-Condon potential curves. Comparison of the calculated maxima of the absorption and fluorescence bands for the rare dimer form shows a large Stokes shift of green emission which is close to the one observed in experiments. The possibility of biprotonic phototautomerism in DNA base pairs is discussed.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Taylor C. A., El-Bayoumi M. A., Kasha M. Excited-state two-proton tautomerism in hydrogen-bonded N-heterocyclic base pairs // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1969.—63.—P. 253—260.
2. Pechenaya V. I., Danilov V. I. Quantum mechanical study of potential energy curves of protons in hydrogen bonds of 7-azaindole dimer in the ground and excited states // Chem. Phys. Lett.—1971.—11.—P. 539—541.
3. Ingham K. C., Abu-Elgeit M., El-Bayoumi M. A. Confirmation of biprotonic phototautomerism in 7-azaindole hydrogen-bonded dimers // J. Amer. Chem. Soc.—1971.—93.—P. 5023—5025.
4. Ingham K. C., El-Bayoumi M. A. Photoinduced double-proton transfer in a model hydrogen bonded base pair. Effects of temperature and deuterium substitution // Ibid.—1974.—96.—P. 1674—1682.
5. El-Bayoumi M. A., Avouris P., Ware W. R. Dynamics of double-proton transfer in the excited states of 7-azaindole hydrogen bonded dimer. A time-resolved fluorescence study // J. Chem. Phys.—1975.—62.—P. 2499—2500.
6. El-Bayoumi M. A. Relaxation processes in excited molecular systems // J. Phys. Chem.—1976.—80.—P. 2259—2264.
7. Hetherington III W. M., Micheels R. H., Eisenthal K. B. Picosecond dynamics of double proton transfer in 7-azaindole dimers // Chem. Phys. Lett.—1979.—66.—P. 230—233.
8. Share P., Pereira M., Sarisky M. et al. Dynamics of proton transfer in 7-azaindole // J. Lumin.—1991.—48/49.—P. 204—208.
9. Danilov V. I., Il'chenko L. G., Pechenaya V. I. Theoretical study of double proton phototautomerism in the 7-azaindole-ethanol complex // Proc. Acad. Sci. Ukr. SSR.—1978.—P. 254—256.
10. Bulska H., Grabowska A., Pakula B. et al. Wild reinvestigation of the excited state reaction // J. Lumin.—1984.—29.—P. 65—81.
11. Fuke K., Yoshiuchi B., Kaya K. Electronic spectra and tautomerism of hydrogen-bonded complexes of 7-azaindole in a supersonic jet // J. Phys. Chem.—1984.—88.—P. 5840—5844.
12. Avouris P., Yang L. L., El-Bayoumi M. A. Excited state interactions of 7-azaindole with alcohol and water // Photochem. Photobiol.—1976.—24.—P. 211—216.
13. Konijnenberg J., Huizer A. H., Varma C. A. G. O. Solute-solvent interaction in the photoinduced tautomerization of 7-azaindole in various alcohols and in mixtures of cyclohexane and ethanol // J. Chem. Soc., Faraday Trans. II—1988.—84.—P. 1163—1175.
14. Chen Y., Gai F., Petrich J. W. Solvation of 7-azaindole in alcohols and water: evidence for concerted, excited-state, double-proton transfer in alcohols // J. Amer. Chem. Soc.—1993.—115.—P. 10158—10166.
15. Chou P. T., Martinez M. L., Cooper W. C. et al. Monohydrate catalysis of excited-state double-proton transfer in 7-azaindole // J. Phys. Chem.—1992.—96.—P. 5203—5205.
16. Chapman C. F., Maroncelli M. Excited-state tautomerization of 7-azaindole in water // Ibid.—1992.—96.—P. 8430—8441.
17. Chen Y., Rich R. L., Gai F. et al. Fluorescent species of 7-azaindole and 7-azatryptophan in water // Ibid.—1993.—97.—P. 1770—1780.
18. Fuke K., Kaya K. Dynamics of double-proton-transfer reaction in the excited-state model hydrogen-bonded base pairs // Ibid.—1989.—93.—P. 614—621.
19. Catalan J., Perez P. Photoinduced double proton transfer in a model hydrogen bonded base pair: Theor. Study // J. Theor. Biol.—1979.—81.—P. 213—221.
20. Robison M. M., Robison B. L. 7-azaindole. II. Conversion to 7-methyl-7H-pyrrolo [2,3-b] pyridine and related compounds // J. Amer. Chem. Soc.—1955.—77.—P. 6554—6559.
21. Graf F., Meyer R., Ha T.-K. et al. Dynamics of hydrogen bond exchange in carboxylic acid dimers // J. Chem. Phys.—1981.—75.—P. 2914—2918.
22. Chojnacki H., Lipinski J., Sokalski W. A. Potential energy curves in complementary base pairs and in model hydrogen bonded systems // Int. J. Quant. Chem.—1981.—19.—P. 339—346.
23. Tokumura K., Watanabe Y., Itoh M. Deuterium isotope effects of excited-state and ground-state double-proton-transfer processes of the 7-azaindole H-bonded dimer in 3-methylpentane // J. Phys. Chem.—1986.—90.—P. 2362—2366.
24. Tokumura K., Watanabe Y., Udagawa M. et al. Photochemistry of transient tautomer of 7-azaindole H-bonded dimer studied by two-step laser excitation fluorescence measurements // J. Amer. Chem. Soc.—1987.—109.—P. 1346—1350.
25. Bulska H., Chodkowska A. Lack of tunneling in the excited-state double proton transfer of 7-azaindole dimer? // Ibid.—1980.—102.—P. 3259—3261.
26. Chou P. T., Wei C. Y., Chang C. P. et al. 7-azaindole-assisted actam-lactam tautomerization via excited-state double proton transfer // Ibid.—1995.—117.—P. 7259—7260.
27. Chou P. T., Wei C. Y., Chang C. P. et al. Structure and thermodynamics of 7-azaindole hydrogen-bonded complexes // J. Phys. Chem.—1995.—99.—P. 11994—12000.
28. Pechenaya V. I., Danilov V. I. Theoretical study of the role of hydrogen bonds base pairs in DNA luminescence // Biofizika.—1973.—18.—P. 560—561.
29. Danilov V. I., Zheltovsky N. V., Pechenaya V. I. Electronic absorption and emission spectra of nucleic acids and their components: some questions of theory and experiment // Int. J. Quant. Chem.—1980.—17.—P. 307—320.
30. Blizzard A. C., Santry D. P. CNDO/2 Calculations of the electronic structure of the guanine-cytosine base pair: proton transfer in excited states // J. Theor. Biol.—1980.—25.—P. 461—472.

УДК 577.2:577.323.425:577.323.427
Поступила в редакцию 23.12.96