

Wpływ oddziaływań międzycząsteczkowych na strukturę π -elektronową i tautomerizację zasad kwasów nukleinowych

Olga A. Stasyuk

Promotorzy: dr hab. inż. Halina Szatyłowicz i prof. dr. hab. Tadeusz Marek Krygowski

Streszczenie

Przedmiotem mojej pracy doktorskiej są badania struktury π -elektronowej tautomerów zasad kwasów nukleinowych (adenina, tymina, guanina i cytozyna) oraz ich kompleksów powstałych z udziałem wiązań wodorowych i oddziaływań z kationami metali alkalicznych. Wyniki przeprowadzonych badań zostały przedstawione w serii publikacji, w których przeanalizowano najważniejsze zagadnienia związane z wzajemnymi relacjami pomiędzy tautomerizacją, aromatywnością i oddziaływaniami międzycząsteczkowymi wymienionych powyżej zasad.

Rozdział 1 przedstawia aktualny stan badań wspomnianych powyżej zagadnień. W rozdziale 2 omówiłam zastosowane metody obliczeniowe oraz koncepcje (pojęcia) wykorzystywane do opisu różnorodnych charakterystyk ilościowych badanych układów. Rozdział 3 – to komentarz do publikacji stanowiących dokumentację rozprawy doktorskiej, które zamieściłam na końcu pracy.

W zależności od otoczenia, zasady DNA mogą uczestniczyć w różnych oddziaływaniach międzycząsteczkowych. Aby ujawnić wpływ tego rodzaju oddziaływań na delokalizację π -elektronową w biologicznie ważnych układach heterocyklicznych, podjęłam systematyczne badania kilku najbardziej stabilnych tautomerów zasad DNA, jednocześnie wybierając takie, dla których dostępne były wyniki badań doświadczeń tradycyjnych. Powstałe w wyniku oddziaływań kompleksy, w fazie gazowej, badałam metodami chemii obliczeniowej stosując poziom teorii B3LYP/6-311++G(2d,2p). Obliczenia DFT są znacznie tańsze w porównaniu z metodami *ab initio*, uwzględniają korelację elektronową i dostarczają dane o wystarczającej dokładności i wiarygodności. Zmiany struktury elektronowej indywidualnych tautomerów opisywałam poprzez redystrybucję ładunków atomowych oraz wykorzystując ilościowe charakterystyki aromatywności (HOMA, NICS, suma indeksów wiązań Wiberga).

Prezentację wyników badań poszczególnych zasad DNA podzieliłam na dwie części. W pierwszej części skoncentrowałam się na opisie struktury elektronowej układów nieoddziałujących, zwracając szczególną uwagę na rolę różnych grup funkcyjnych dołączonych do pierścieni aromatycznych. Zauważyłam, że obecność w zasadach DNA takich grup egzocyklicznych jak amino/imino albo karbonyl/hydroksyl bardzo wpływa na trwałość

poszczególnych tautomerów i ich strukturę π -elektronową, a także zwiększa czułość tych układów na wpływ oddziaływań międzycząsteczkowych. Zaobserwowałam także, iż aromaticzność tautomerów zależy w większym stopniu od rodzaju grup egzocyklicznych i ich charakteru elektronowego niż od ich ilości. Jedynie grupy funkcyjne połączone z pierścieniem poprzez wiązanie podwójne (grupy imino i karbonylowe) mogą powodować znaczące obniżenie delokalizacji π -elektronowej, podczas gdy tautomery bez tych grup charakteryzują się znaczną aromaticznością.

W drugiej części komentarza przedstawiłam wyniki badań wpływu na strukturę elektronową zasad DNA takich czynników jak kompleksowanie poprzez tworzenie wiązań wodorowych oraz oddziaływania z kationami metali alkalicznych. Trzy rodzaje układów modelowych były przedmiotem analizy: (i) układy z neutralnym wiązaniem wodorowym z uczestnictwem HF, (ii) układy z wiązaniem wodorowym z anionem fluorkowym, F^- , oraz (iii) kompleksy z kationami Li^+ , Na^+ i K^+ . W przeprowadzonych badaniach uwzględniłam wszystkie centra kwasowe i zasadowe poszczególnych tautomerów zasad DNA. Energie oddziaływań wyznaczałam stosując model supramolekularny zaś charakterystykę oddziaływań analizowałam stosując teorie: Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM) oraz Natural Bond Orbital (NBO). Purynę, pirymidynę oraz imidazol - układy macierzyste zasad DNA, wybrałam jako układy testujące wybraną metodykę badawczą. Porównanie aromaticzności poszczególnych tautomerów i ich kompleksów wykazało, że neutralne wiązania wodorowe w małym stopniu wpływają na ich aromaticzność. Natomiast oddziaływania poprzez wiązanie wodorowe z przeniesieniem ładunku oraz z kationami mogą powodować znaczące zmiany aromaticzności, zarówno w poszczególnych pierścieniach jak i w całej cząsteczce. Zmiany strukturalne można było zaobserwować zarówno w najbliższej odległości od „centrum reakcji” jak i w bardziej odległych rejonach cząsteczki. Te daleko zasięgowe zmiany strukturalne, a także ich wielkość, bardzo zależały od miejsca i rodzaju oddziaływań. Zmiany aromaticzności powodowane przez oddziaływania z kationami są podobne do tych obserwowanych w przypadku kompleksów z wiązaniem wodorowym i zależą monotonicznie od wzrostu promienia jonowego kationu. Na ogół silne oddziaływania powodują największe zmiany aromaticzności badanych układów. Ważną obserwacją jest to, że system π -elektronowy pierścieni sześciocłonowych jest bardziej czuły na zaburzenia niż układów pięciocłonowych. W przypadku zasad purynowych zmiany struktury π -elektronowej w pierścieniu pirymidynowym przeważają zmiany stwierdzone w pierścieniu imidazolowym i

odgrywają zasadniczą rolę w ocenie zmian aromatyczności obserwowanych w tautomerach adeniny i guaniny. Jest niejako regułą, że najbardziej aromatyczne tautomery są bardziej odporne na działania nie zaburzające niż tautomery o niższej aromatyczności, które mogą zmieniać aromatyczność nawet o 1/4 skali HOMA.

Olga Staszuk