

О возможности сверхбыстрого переноса заряда в ДНК

Лахно В.Д. *, Султанов В.Б.

*Институт математических проблем биологии, Российская академия наук, Пущино,
Московская область, 142290, Россия*

Аннотация. Многочисленные эксперименты по переносу заряда в ДНК приводят к противоречивой картине переноса: с одной стороны, они приводят к выводу, что процесс является очень медленным, а переносимый заряд почти полностью локализован на одной Уотсон-Криковской паре, и с другой стороны, они свидетельствуют о том, что перенос возможен на очень большое расстояние. Для объяснения этого противоречия нами вводится представление о возможности сверхбыстрых переходов заряда между парами оснований на отдельных фрагментах ДНК, приводящих к установлению квазиравновесного распределения заряда на временах, меньших времени сольватации заряда. Другими словами, мы постулируем такие состояния безотносительно к природе механизма, обуславливающего их установление: прыжковый механизм, зонный механизм, суперобмен, поляронный механизм и т.д., оставляя в стороне споры о преимуществе того или иного механизма. Обсуждаются качественные отличия переноса заряда в сухой ДНК и ДНК в растворе. В растворе определяющую роль для переноса заряда играет его сольватация, которая уменьшает скорость переноса в $10^7 \div 10^8$ раз по сравнению с сухой ДНК. Обсуждаются условия, когда возможен сверхбыстрый перенос заряда в ДНК, приводящий к квазиравновесным распределениям зарядовой плотности в дуплексе. Сравнение рассчитанных квазиравновесных распределений с экспериментом свидетельствует о возможности сверхбыстрых туннельных переходов дырки в дуплексе ДНК в растворе.

Ключевые слова: холстейновский гамильтониан, дырка, сольватация

Вот уже 15 лет не утихает дискуссия о возможности переноса заряда в ДНК на большое расстояние. В настоящее время не вызывает сомнения, что этот перенос возможен. Это доказывается множеством экспериментов по переносу заряда в ДНК, выполненных в последние полтора десятка лет [1]. Неясным, однако, остается сам механизм такого переноса. Актуальность выяснения механизма переноса обусловлена не только общебиологической значимостью этого вопроса, поскольку этот вопрос ассоциируется с разрушительными, мутационными и восстановительными процессами в ДНК [2–5]. В настоящее время ДНК рассматривается в качестве основы для создания элементов схмотехники нанобиоэлектронных устройств [6, 7]. В отсутствие растворителя, в сухих условиях, характерных для предлагаемых нанобиоэлектронных устройств, возможные механизмы переноса заряда включают: поляронный или солитонный транспорт [8–10], прыжковый механизм [11, 12], зонный электронный или дырочный [13, 14], комбинированный прыжково-суперобменный механизм [15].

подавляющее большинство экспериментов по переносу заряда в ДНК делается в растворе, когда становится важным учет вклада растворителя. В недавних работах [16, 17] было показано, что эффект сольватации приводит к сильной локализации заряда на отдельной нуклеотидной паре, что исключает зонный механизм

*lak@impb.psn.ru

проводимости дырок даже в однородных нуклеотидных последовательностях. Проблематичным становится и поляронный механизм переноса, поскольку для поляронов малого радиуса, практически полностью локализованных в глубокой потенциальной яме на одном нуклеотиде, вероятность температурных скачков становится очень малой. Лишь вследствие очень малой скорости реакции дырки с водой (и последующим селективным разрывом цепочки с $K_{\text{trap}} \approx 10^4 \text{сек}^{-1}$ [18]), когда время пребывания сольватированного полярона на нуклеотиде будет не настолько велико, чтобы он успел захватиться, возможен прыжковый механизм переноса. Расстояние переноса будет в этом случае очень ограниченным, поскольку вероятность нахождения полярона на n -ом сайте будет в этом случае экспоненциально убывать с ростом n .

Эксперименты в растворах [1] однозначно показывают, что перенос возможен на 200 и более нуклеотидных пар. Шустер с соавторами [1, 19, 20] при объяснении этого явления использовали представление о поляроне большого радиуса, но, как было сказано выше, это представление противоречит картине полностью локализованных сольватированных поляронов для ДНК в растворе.

Насколько известно авторам, в настоящее время эти вопросы остаются безответными. Это приводит к необходимости разработки теории, которая предсказывает распределение катион-радикалов вдоль дуплекса в процессе их миграции по ДНК. В экспериментах [21–25] и [19, 20] по миграции катион-радикалов (дырок) G^+ в находящейся в растворителе ДНК заряд может быть обнаружен вследствие захвата G^+ нуклеофильными молекулами воды, который приводит к распределению заселенностей P_G , P_{GG} , P_{GGG} в продуктах разрезанных цепочек в различных позициях радиомеченной цепи. Основное предположение, которое мы будем использовать при объяснении совокупности экспериментов [19–25], состоит в том, что вследствие медленности реакции между G^+ и водой катион-радикалы долгое время не захватываются окружающей средой и совершают множественные обратимые прыжки, что приводит к динамически равновесному распределению положительного заряда по сайтам ДНК. Совокупность рассматриваемых экспериментов получает объяснение, если считать, что рассматриваемое квазиравновесное состояние устанавливается быстрее характерного времени сольватации. По этой причине локализация дырки на гуанинах, вызванная сольватацией, происходит с вероятностью, определяемой квазиравновесным распределением P_G , P_{GG} , P_{GGG} . Будем считать, что в квазиравновесном состоянии дырка находится в поляронном несольватированном состоянии, т.е. в равновесии с создаваемой ею деформацией ДНК дуплекса.

Для расчета квазиравновесной стадии распределения дырочного полярона по отдельным нуклеотидам при конечной температуре будем исходить из холстейновской модели, определяемой гамильтонианом [26, 27]:

$$\hat{H} = \sum_{i,j} v_{ij} |i\rangle\langle j| - \alpha \sum_i q_i |i\rangle\langle i| + \sum_i k \frac{q_i^2}{2} \quad (1)$$

где v_{ij} – матричные элементы перехода дырки с i -го на j -й сайт (рис. 1); α – константа взаимодействия дырки со смещением q_i i -го сайта, k – упругая постоянная. В рассматриваемой модели в качестве отдельного сайта рассматривается нуклеотид, а q_i имеет смысл изменения расстояния между отдельными нуклеотидами в паре, вызванного появлением дырки на сайте.

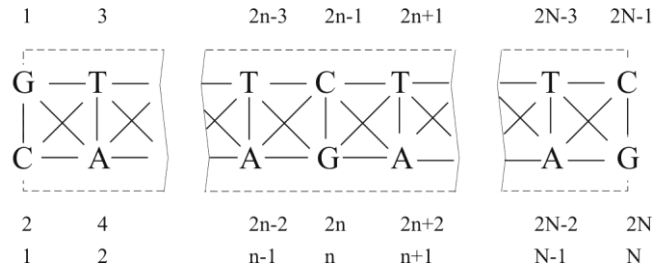


Рис. 1. Переходы дырки между соседними нуклеотидами в дуплексе ДНК. Показана нумерация нуклеотидов; внизу нумерация нуклеотидных пар.

Для расчета использовались те же значения параметров v_{ij} , что и в работе [15] (таблица 1 из [15]). Величина α равна 0.13 eV/\AA (что близко к величине, полученной квантово-химическими расчетами [28]). Величина k полагалась равной 0.062 эВ/\AA^2 (что при массе нуклеотидной пары $\approx 10^{-21}$ гр приводит к характерной частоте колебаний нуклеотидной пары $\approx 10^{12} \text{ сек}^{-1}$).

По множеству стационарных состояний, т.е. решений уравнения Шредингера $\hat{H}|\psi^{(k)}\rangle = E_k|\psi^{(k)}\rangle$, при конечной температуре T определим статистическую сумму $Z = \sum_k e^{-E_k/T}$ и по каноническому ансамблю Гиббса $P_k = e^{-E_k/T} / Z$ заселенности сайтов

$$P(j) = \sum_k |\psi_j^{(k)}|^2 e^{-E_k/T} / Z, \quad j = 1, 2, \dots, 2N. \quad (2)$$

Расчет по формуле (2) при $T = 300\text{K}$ для однородной PolyG/PolyC цепочки показывает, что в установившемся квазиравновесном состоянии полярон с одинаковой вероятностью может быть найден на любом гуанине цепочки: $P_{Gn} = 1/N$. Если квазиравновесное состояние за время сольватации дырки не успеет установиться, то распределение разрывов цепочки будет неравномерным, экспоненциально спадая от сайта, на котором в момент $t = 0$ находилась дырка.

Рассмотрим теперь случай регулярных нуклеотидных цепочек. В работе [20] приведены распределения интенсивностей продуктов взаимодействия катион-радикалов G^+ с водой для олигонуклеотидов:

$$\left(\begin{array}{c} \text{GGA...A} \\ \text{CCT...T} \end{array} \right)_5 \begin{array}{c} \text{GG} \\ \text{CC} \end{array}, \quad \text{число A/T пар } m: 1 \leq m \leq 7, \quad (3)$$

и для олигонуклеотидов:

$$\left(\begin{array}{c} \text{GGT...T} \\ \text{CCA...A} \end{array} \right)_5 \begin{array}{c} \text{GG} \\ \text{CC} \end{array}, \quad \text{число T/A пар } m: 1 \leq m \leq 5. \quad (4)$$

Во всех случаях расчет по формуле (2) при $T = 300\text{K}$ дает равномерное квазиравновесное распределение P_{GG} . В эксперименте, однако, равномерное распределение P_{GG} для олигонуклеотидов (3) наблюдается только для $m \leq 2$. Этот результат находится в полном соответствии с принятой нами картиной, если считать, что при $m > 2$ квазиравновесное состояние дырки в олигонуклеотидах (3) не успевает установиться. Причина состоит в том, что время перехода дырки через фрагмент из трех A/T пар, представляющих для дырки широкий потенциальный барьер, намного больше, чем время перехода через одну или две A/T пары. В случае мостиков из T/A пар (4) квазиравновесное состояние не успевает установиться уже для $m > 1$, поскольку потенциал окисления тимина превосходит потенциал окисления аденина и барьер из двух T/A пар в последовательности (4) оказывается выше барьера из двух A/T пар в последовательности (3).

Рассмотрим теперь случай нерегулярных последовательностей. В общем случае в нерегулярных последовательностях будет устанавливаться неравномерное распределение дырки по гуанинам. Эта неравномерность, однако, может быть обусловлена двумя разными причинами. В первом случае неравномерность будет обусловлена отсутствием квазиравновесия (кинетическая модель). Во втором случае она обусловлена установлением квазистационарного состояния дырки, неравномерность которого будет определяться неоднородностью распределения нуклеотидов в дуплексе. В качестве примера рассмотрим результаты работы [22], в которой приведено распределение интенсивностей продуктов взаимодействия катион-радикалов G^+ с водой для олигонуклеотида:

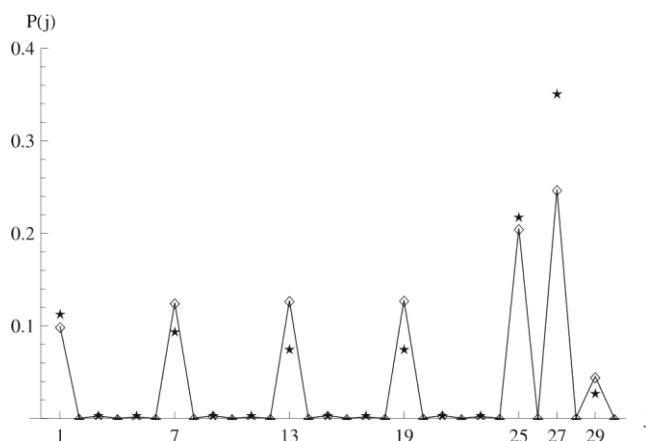


Рис. 2. Распределение заселенностей $P(j)$ дырки по сайтам при $T = 300\text{K}$; j – номер сайта согласно нумерации, приведенной на рис. 1. Ромбики – расчет, звездочки – эксперимент.

На рис. 2 показано распределение заряда в дуплексе (5), рассчитанное по формуле (2) при $T = 300\text{K}$ по первым 204 решениям уравнения Шредингера $\hat{H}|\psi\rangle = E|\psi\rangle$. Пики на рис. 2 соответствуют гуанинам G_j , $j = 1, 7, 13, 19, 25, 27, 29$ в соответствии с нумерацией, представленной на рис. 1. На рис. 2 звездочками показаны интенсивности из [22], нормированные на 1. Так как рассчитанное по каноническому ансамблю Гиббса неравномерное распределение заряда близко к экспериментальному, можно заключить, что этот эксперимент близок к равновесию.

Учет сольватации, согласно [16, 17], сводится к включению в диагональные матричные элементы H_{ii} энергии сольватации S_i , приближенно равной $\zeta_i^0(Q_i - 1)$, где Q_i – доля распределения зарядовой плотности, приходящаяся на i -й сайт. Для величины ζ_i^0 в [16, 17] было получено значение -1.02 эВ. Учет сольватации приводит к практически полной локализации дырки, и ни при каких значениях параметров не приводит к распределению рис. 2.

Полученные результаты показывают, что сольватация практически не участвует в образовании квазиравновесного распределения рис. 2 в полном соответствии с изложенной нами картиной переноса заряда в ДНК.

Рассматриваемая картина подтверждается кинетическими моделями. В кинетической модели [20] основным параметром является безразмерная величина $K_{\text{ratio}} = K_{\text{hop}}/K_{\text{trap}}$, где K_{hop} – скорость перескока дырки между соседними гуанинами, разделенными адениновыми основаниями. Для последовательности вида (3) с $m = 1$ и

$m = 2$ величина K_{ratio} , согласно [20], $K_{\text{ratio}}(1) > 200$, $K_{\text{ratio}}(2) > 300$. Согласно [20] $K_{\text{ratio}} > 200$, 300 означает, что используемый метод не способен измерять большие величины скоростей реакций. Оценку K_{ratio} в случаях последовательностей (3) и (4) дают квантово-механические расчеты $K_{\text{hop}} \approx 10^{12} \text{сек}^{-1}$ [29]. Для полученной в [18] оценки $K_{\text{trap}} \approx 10^4 \text{сек}^{-1}$ это приводит к величине $K_{\text{ratio}} \approx 10^7 \div 10^8$ для последовательностей (3) и (4). При таких сверхбыстрых переходах дырки между основаниями распределение катион-радикалов по GG сайтам определяется их термодинамической устойчивостью на каждом дуплете GG. Для последовательностей с $m > 2$, согласно [20], величины K_{hop} и K_{trap} оказываются одного порядка. Это возможно только в том случае, если время сольватации (поляризации растворителя) меньше чем K_{hop}^{-1} . Такой переход происходит при переходе от $m = 2$ к $m = 3$. Квантово-механические расчеты дают увеличение времени перехода примерно на порядок при увеличении длины аденинового мостика на одну пару [29]. Отсюда следует, что время сольватации τ_s составляет величину $\approx 10^{-11} \text{сек}^{-1}$. Это время по порядку величины совпадает с временем образования гидратированного электрона в воде [30]. Таким образом, при $m > 2$ мы имеем дело с миграцией по цепочке уже сольватированной дырки. При этом, согласно нашей картине, это миграция сильно локализованной почти на одном сайте дырки с очень маленькой вероятностью перескока. Величина K_{hop} падает почти на восемь порядков. Это объясняет многочисленные противоречия между численным моделированием миграции катион-радикалов в ДНК и натурными экспериментами. Без учета сольватации численное моделирование приводит к возможности очень быстрого и эффективного переноса заряда в ДНК, что полностью противоречит многим экспериментам. Таким образом, согласно развитым представлениям, при переносе заряда в ДНК в растворе имеются два качественно различных режима – сверхбыстрый перенос заряда на большое расстояние и очень медленный перенос, который также возможен. Первый относится к случаю последовательностей специального вида, в которых реализуются резонансные условия туннельного сверхбыстрого переноса. Он может реализоваться как на временах, меньших времени сольватации, так и на больших временах, если такие условия создаются вследствие сольватации. Второй, т.е. медленный перенос, происходит после сольватации дырки и осуществляется дыркой в сольватированном состоянии. При этом на отдельных этапах переноса может также включаться и сверхбыстрый перенос, если на этом этапе реализуются резонансные условия туннельного переноса.

В случае экспериментов с сухой ДНК в однородных цепочках, по-видимому, реализуется полярон большого радиуса [31]. Подвижность дырки в этом случае может достигать больших значений [6]. Этот случай представляет большой интерес для создания электронных устройств на основе ДНК.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проекты № 07-07-00313, № 09-07-12073-офи_м.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Long-Range Charge Transfer in DNA*. Ed. Schuster G.B. Heidelberg: Springer, 2004. P. 236–237.
2. Loft S., Poulsen H.E. *J. Mol. Med.* 1996. V. 74. P. 297–312.
3. Demple B., Harrison L. *Ann. Rev. Biochem.* 1994. V. 63. P. 915–948.
4. David S.S., Williams S.D. *Chem. Rev.* 1998. V. 98. P. 1221–1261.
5. Breen A.P., Murphy J.A. *Free Radical. Biol. Med.* 1995. V. 18. P. 1033–1077.
6. Lakhno V.D. *Int. J. Quant. Chem.* 2008. V. 108. P. 1970–1981.
7. *Nanobioelectronics – for Electronics, Biology and Medicine*. Eds. Offenhäusser A., Rinaldi R. New York: Springer, 2009.

8. Conwell E.M., Rakhmanova S.R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. V. 97. P. 4556–4560.
9. Lakhno V.D. *J. Biol. Phys.* 2000. V. 26. P. 133–147.
10. Fialko N.S., Lakhno V.D. *Phys. Lett. A*. 2000. V. 278. P. 108–111.
11. Bixon M., Jortner J. *J. Phys. Chem. B*. 2000. V. 104. P. 3906–3913.
12. Yu Z.G., Song X. *Phys. Rev. Lett.* 2001. V. 86. P. 6018–6021.
13. Cuniberti G., Craco L., Porath D., Dekker C. *Phys. Rev. B*. 2002. V. 65. 241314.
14. Lakhno V.D. In: *Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers*. Eds. Starikov E.B., Lewis S., Tanaka S. Amsterdam: Elsevier, 2006. P. 461–481.
15. Lakhno V.D., Sultanov V.B., Pettitt B.M. *Chem. Phys. Lett.* 2004. V. 400. P. 47–53.
16. Voityuk A.A. *J. Chem. Phys. B*. 2005. V. 122. Iss. 20. 204904.
17. Voityuk A.A. *J. Phys. Chem. B*. 2005. V. 109. Iss. 21. P. 10793–10796.
18. Giese B., Spichtly M. *Chem. Phys. Chem.* 2000. V. 1. P. 195–198.
19. Ly D., Sanii L., Schuster G.B. *J. Am. Chem. Soc.* 1999. V. 121. P. 9400–9410.
20. Liu C.-S., Hernandez R., Schuster G.B. *JACS*. 2004. V. 126. P. 2877–2884.
21. Giese B., Wessely S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000. V. 39. P. 3490–3491.
22. Giese B. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2002. V. 6. P. 612–618.
23. Giese B., Meggers E., Wessely S., Sporman M., Biland A. *CHIMIA*. 2000. V. 54. P. 547–551.
24. Giese B., Wessely S. *Chem. Commun.* 2001. P. 2108–2109.
25. Giese B., Biland A. *Chem. Commun.* 2002. P. 667–672.
26. Holstein T. *Ann. Phys.* 1959. V. 8. P. 325–342.
27. Holstein T. *Ann. Phys.* 1959. V. 8. P. 343–389
28. Starikov E.B. *Phil. Mag.* 2005. V. 85. P. 3435–3462.
29. Lakhno V.D. *J. Biol. Phys.* 2004. V. 30. P. 123–128.
30. Lakhno V.D. *Chem. Phys. Lett.* 2007. V. 437. P. 198.
31. Voityk A.A. In: *Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers*. Eds. Starikov E.B., Lewis S., Tanaka S. Amsterdam: Elsevier, 2006.

Материал поступил в редакцию 16.06.2009, опубликован 06.07.2009.