

## STUDIUL TEORETIC AL STABILITĂȚII ENERGETICE A CITOZINEI – COMPONENT AL MOLECULEI DE ADN

Ion ARSENE<sup>1,2</sup>, dr., conf. univ.

Eduard COROPCEANU<sup>1</sup>, dr., prof. univ.

<sup>1</sup>Universitatea de Stat din Tiraspol, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>Institutul de Chimie, Chișinău, Republica Moldova

**Rezumat.** Cercetările în domeniul ingineriei genetice din ultimul timp demonstrează necesitatea utilizării metodelor de investigație din domeniile înrudite pentru a identifica soluții în cazul unor maladii sau necesitatea explicării unor fenomene. ADN-ul fiind o moleculă complexă și importantă atrage o atenție deosebită pentru cercetările în domeniu, dar și pentru sistemul educațional, care orientează elevii/studentii spre cercetări cu impact social înalt. Utilizarea calculului teoretic pentru determinarea stabilității energetice a unor componente a ADN-ului este o etapă de inițiere în studiul multiaspectual a acestor molecule complexe cu importanță vitală. **Cuvinte cheie:** studii interdisciplinare, stabilitate energetică, tautomerie, mecanism de reacție, calcule computaționale.

**Abstract.** Recent genetic engineering research demonstrates the need to use research methods of related fields to identify solutions for diseases or the need to explain phenomena. DNA being a complex and important molecule attracts special attention for research in the field, but also for the educational system, which orients students towards research with high social impact. The use of theoretical calculations to determine the energy stability of some components of DNA is an initiation step in the multiaspect study of these complex molecules of vital importance.

**Keywords:** interdisciplinary studies, energy stability, tautomerism, reaction mechanism, computational calculations.

### Introducere

În prezent sunt foarte actuale cercetările interdisciplinare în domeniul biochimiei, utilizând metode de investigație din științele înrudite, care permit realizarea unor studii calitativ superioare cu elaborarea unor soluții eficiente pentru problemele identificate. Intercalarea instruirii cu cercetarea și transferul tehnologiilor noi spre sistemul educațional este un imperativ al timpului, care condiționează dezvoltarea unor personalități cu spirit analitic și competențe de utilizare multifuncțională a metodelor de cercetare și mijloacelor tehnice disponibile.

În ultimele decenii, în contextul necesităților de a elabora preparate funcționale pentru diferite boli, a crescut actualitatea studiului problemelor ce țin de infomația genetică transmisă ereditar, excluderea unor maladii congenitale prin intervenții la nivel de ADN etc. Este important ca esența problemei să fie înțeleasă încă din cursurile școlare de biologie și chimie, fapt care solicită implicarea unor metode de cercetare capabile să explice argumentat unele stări energetice ale moleculelor componente ale ADN-ului. Unul dintre componentele esențiale ale acizilor nucleici, și în particular ale ADN-ului este baza azotată citozina, care în

combinații cu alte baze azotate formează molecula de ADN – responsabilă de informația genetică a organismului.

În școală, cât și la universitate, de cele mai dese ori se examinează doar izomerii posibili ai unui compus organic, dar nu și structura geometrică, starea energetică a lor. Anterior a fost propusă metoda de determinare a stării energetice a moleculelor organice și a configurației spațiale posibile în baza calculelor cuanto-chimice [1]. Din multitudinea de izomeri analizați pe cale teoretică, doar cel cu configurația moleculară mai avantajoasă din punct de vedere energetic este mai stabil, însă profesorii, în cele mai dese cazuri, nu dispun de posibilitatea de a calcula starea energetică a sistemului molecular și de a prognoza stabilitatea lor. Studiul anterior al configurației spațiale a unor izomeri ai moleculelor organice a demonstrat eficiența metodei propuse în argumentarea practică a afirmațiilor teoretice în baza conținuturilor curriculare la chimie [2].

**Scopul lucrării:** Utilizarea unor programe de calcul moderne pentru determinarea structurii geometrice și stabilității fenomenului de tautomerie în molecula de citozină.

Acest studiu este bazat pe aspectele teoretice ale fenomenului de izomerie, care descrie și unele modalități concrete prin care se propune organizarea învățării prin modelare chimică la calculator a stării energetice a izomerilor citozinei, cu utilizarea programelor de calcul și determinarea stabilității lor. Pentru realizarea scopului propus a fost utilizat programul GAUSSIAN care are implementate diferite metode de calcul, începând cu cele de dinamică și mecanică moleculară, metode semiempirice, metode DFT și poate fi folosit pentru calculul unei game foarte largi de proprietăți moleculare.

Fenomenul de tautomerie reprezintă proprietatea unor substanțe, îndeosebi substanțe organice izomere de a trece cu ușurință una în alta, în anumite condiții, prin rearanjarea unor atomi sau grupe de atomi din molecula lor [3].

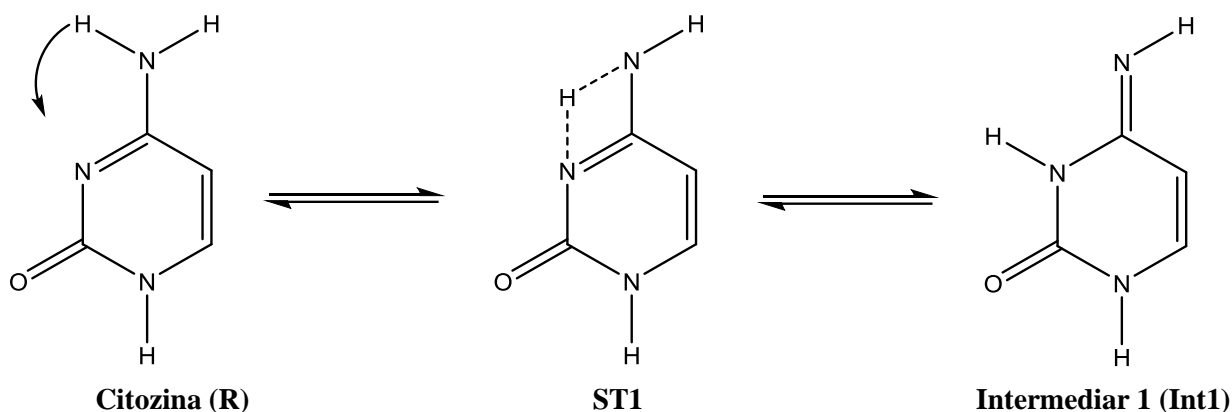
### **Metode computaționale**

Rezultatele obținute la modelarea structurilor geometrice a izomerilor studiați s-au realizat în baza Teoriei Funcționalei de Densitate (DFT/TFD) cu funcționala hibridă de schimb-corelație B3LYP (Becke cu corelația funcțională a trei parametri: Lee, Yang și Parr) [4, 5]. Calculele au fost realizate folosind setul de programe moderne GAUSSIAN 09 [6]. Pentru toate calculele efectuate s-a folosit simetria spațială C1. La optimizarea procesului mecanismului de tautomerie s-a folosit funcționala hibridă de schimb-corelație B3LYP și seturile de bază standard 6-31G. În calitate de obiect de studiu a servit procesul de tautomerie în cazul bazei azotate citozina.

### **Rezultate obținute**

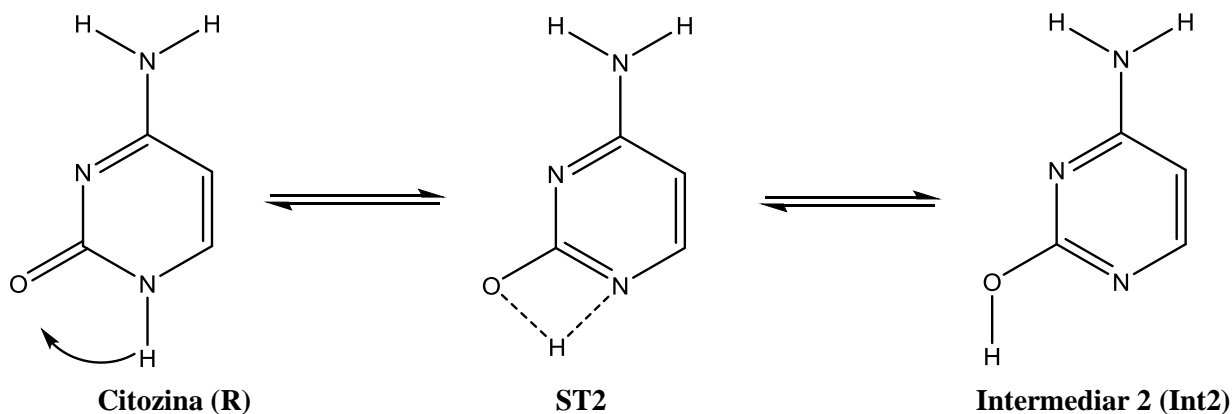
Reieșind din scopul lucrării s-au studiat toți izomerii posibili ai citozinei cu determinarea parametrilor geometrici și a energiilor totale. De asemenea pentru trecerea dintr-o formă tautomerică în alta s-a studiat starea de tranziție cu estimarea frecvenței imaginare și a energiei de activare. În cazul dat s-au studiat 4 mecanisme de transformare tautomerică:

### Mecanismul I:



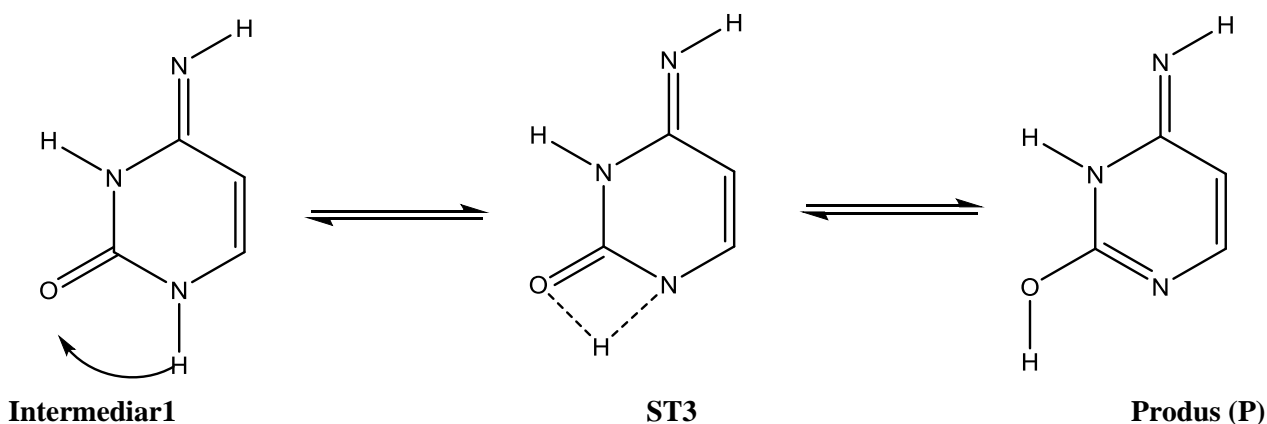
În cazul primului mecanism s-a studiat teoretic migrarea unui atom de hidrogen de la grupa amină, la atomul de azot din heterociclu. Această trecere este însoțită de o absorbție de energie (1,88 kcal/mol), ceea ce denotă că intermediarul obținut este mai puțin stabil din punct de vedere energetic decât citozina.

### Mecanismul II:



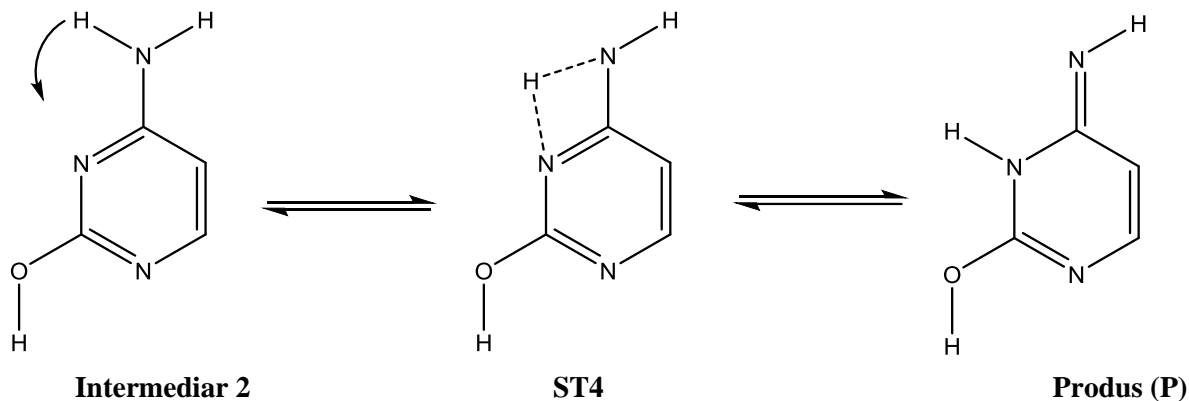
De asemenea pentru mecanismul doi s-au optimizat toate sistemele participante la această etapă cu elucidarea structurilor geometrice și a parametrilor energetici. În cazul dat s-a studiat migrarea atomului de la azotul pirimidinic la atomul de oxigen cu formarea grupei hidroxilice. Și în acest caz procesul este unul endotermic, cu o energie de stabilizare de 6,90 kcal/mol.

### Mecanismul III:



Pornind de la Intermediarul 1 (Mecanismul 1) s-a studiat ruperea protonului de la azotul pirimidinic cu obținerea produsului (P), care are o energie de stabilizare de +18,64 kcal/mol, fiind cu mult mai instabil ca molecula de citozină de la care s-a început procesul de tautomerie.

#### Mecanismul IV:



Ca și în cazul mecanismului III obținem același produs de reacție (P), numai că calea de reacție este alta, procesul începând de la intermediarul 2 și energia de stabilizare este de 11,45 kcal/mol.

Unind toate aceste 4 mecanisme s-a analizat întregul profil energetic al reacției. Pentru toți complecșii intermediari (ST1, ST2, ST3 și ST4), mai exact pentru geometriile optimizate ale acestora, au fost, de asemenea, calculate frecvențele vibraționale pentru a ne asigura că există doar o singură frecvență imaginară, care corespunde unui minim local pe suprafața de energie potențială.

#### Mecanismul general:

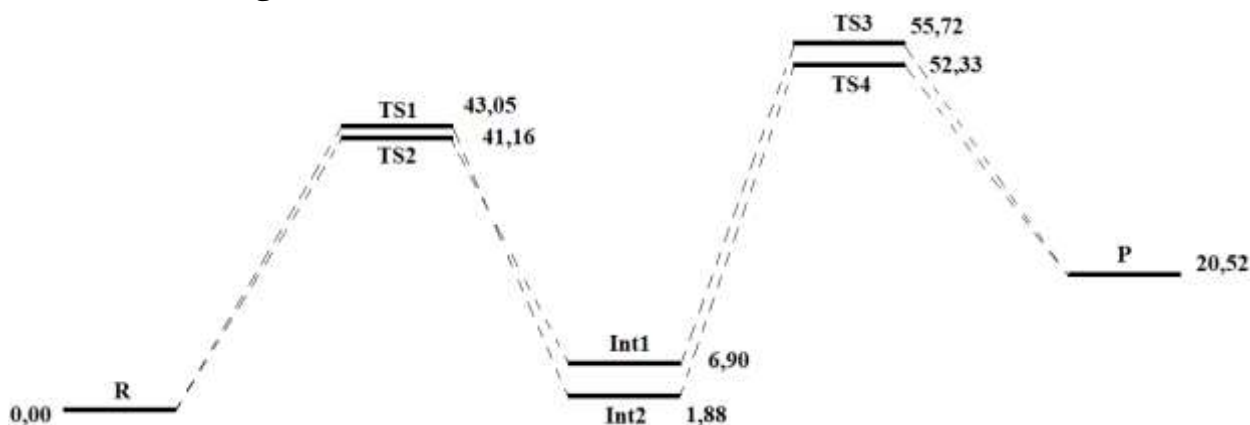


Figura 1. Profilul energetic calculat pentru întregul mecanism al reacției (toate valorile sunt în kcal/mol)

Studiul profilului energetic al mecanismului în întregime a confirmat că aceasta este o reacție endotermă cu o pierdere de energie egală cu 20,52 kcal/mol, ceea ce ne demonstrează că izomerul citozina, ce coincide configurației geometrice din molecula de ADN este cel mai stabil din punct de vedere energetic.

Metoda propusă este eficientă atât pentru sporirea productivității procesului educațional, cât și pentru realizarea unor activități cu caracter de cercetare [7].

## Concluzii

Aplicându-se calculele DFT pentru fenomenele tautomerice existente în molecula de citozină, s-a demonstrat teoretic prezența a trei structuri complexe-conformeri. Energiile de stabilizare a acestor complecși conform calculelor cuanto-chimice ne arată că energetic sunt mai puțin stabili decât structura moleculară a citozinei, în forma cum se află în molecula de ADN. Deasemenea, putem conchide că aceste transformări sunt endoterme cu energia totală de stabilizare 20,52 kcal/mol.

Cu ajutorul calculelor cuanto-chimice au fost stabilite stările de tranziție ale reacțiilor studiate, cu identificarea frecvenței imaginare cu valorile respective:  $-1871,87i \text{ cm}^{-1}$ ;  $-1821,41i \text{ cm}^{-1}$ ;  $-1827,61i \text{ cm}^{-1}$ ;  $-1847,38i \text{ cm}^{-1}$  și a energiei de activare: 43,05 kcal/mol; 41,16 kcal/mol; 50,45 kcal/mol; 41,04 kcal/mol.

Aceste exerciții practice permit dezvoltarea unor aspecte individuale ale specialistului și capacitatea autodidactă de dezvoltare, marcând pozitiv traiectoria de formare a competenței profesionale inițiale.

## Bibliografie

1. Codreanu S., Arsene I., Coropceanu E. Utilizarea unor modalități moderne de calcule cuanto-chimice a stării energiei sistemelor moleculare în cursul de chimie. In: Acta et commentationes. Științe ale Educației. 2017. Nr. 1. p. 147-156.
2. Coropceanu E., Arsene I., Șargarovschi V., Purcel Z. Studiul instabilității unor izomeri ai alcoolilor nesaturați și a reacțiilor intermediare în procesul transformării tautomerice în cadrul cursului de chimie organică. In: Acta et commentationes. Științe ale Educației. 2019. Nr. 2. p. 32-42.
3. Antonov L. Tautomerism: Methods and Theories (ed. 1st). s.l.: Weinheim: Wiley-VCH., 2013.
4. Becke A. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. In: J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. p. 5648-5652.
5. Stephens P. et al. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. In: J. Phys. Chem. 1994. Vol. 98. p. 11623-11627.
6. Frisch V. F. et al. Gaussian 09, revision B.01. Gaussian, Inc., Wallingford, CT. 2009.
7. Codreanu S., Arsene I., Coropceanu E. The development of research competence based on quantum calculation of molecular systems. In: Social Sciences and Education Research Review. 2018. Vol. 5. Nr. 1. p. 95-109.