

Ε. Μ. Π.

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

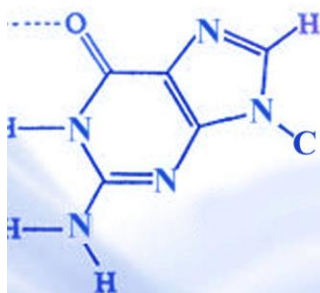


**ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΩΝ
ΜΕ ΑΠΟΜΟΝΩΜΕΝΑ
& ΕΝΥΔΑΤΩΜΕΝΑ ΒΙΟΜΟΡΙΑ**

**ΑΠΟ ΝΟΥΚΛΕΪΚΕΣ ΒΑΣΕΙΣ
ΣΕ ΤΜΗΜΑΤΑ DNA**

Ν.Σ.ΒΕΛΙΩΤΗΣ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:
Α.ΤΣΟΛΟΜΥΤΗΣ



ΑΘΗΝΑ 2013



Τμήμα Χημικών Μηχανικών Ε.Μ.Π

Αλληλεπιδράσεις Ηλεκτρονίων με Απομονωμένα και Ενυδατωμένα Βιομόρια

Από Νουκλεϊκές Βάσεις σε Τμήματα DNA

Ν.Σ Βελιώτης

Υπευθυνος Καθηγητής: Α Τσολομύτης

Αθήνα 2013

Αλληλεπιδράσεις Ηλεκτρονίων με Γυμνά και Ενυδατωμένα Βιομόρια

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Θεωρητικές Μέθοδοι
 - 2.1. Ημιεμπειρικές Μέθοδοι
 - 2.2. Μέθοδοι Κυματικών Συναρτήσεων
 - 2.2.1. Μέθοδος Hartree-Fock
 - 2.2.2. Μέθοδος MP2 (Møller-Plesset Perturbation Theory Truncated at Second-Order)
 - 2.2.3. Θεωρία Συμπλόκων Ζευγών (Coupled-Cluster Theory)
 - 2.2.4. Θεωρία Πολυδιάστατης Διαταραχής (Multiconfigurational Perturbation Theory)
 - 2.3. Θεωρία Λειτουργικής Πυκνότητας
 - 2.4. Μοντέλο Πολώσιμης Συνέχειας
3. Προσκόλληση Ηλεκτρονίων σε Βάσεις Νουκλεϊκού Οξέος και στην Ραχοκοκαλιά του DNA
 - 3.1. Γουανίνη
 - 3.2. Αδενίνη
 - 3.3. Κυτοσίνη
 - 3.4. Θυμίνη και Ουρακίλη
 - 3.5. 5-Halouracils
 - 3.6. Ραχοκοκαλιά του DNA
 - 3.7. Νουκλεοβάσεις Μεταφοράς Υδρογόνου
4. Προσκόλληση Ηλεκτρονίου σε Μικρο-διαλυμένες Βάσεις
 - 4.1. Αδενίνη-(H₂O)_n
 - 4.2. Κυτοσίνη-(H₂O)_n
 - 4.3. Θυμίνη-(H₂O)_n
 - 4.4. Ουρακίλη-(H₂O)_n
 - 4.5. Βάσεις Νουκλεϊκού Οξέος Δεσμού Υδρογόνου
5. Προσκόλληση Ηλεκτρονίου σε Ζεύγη Νουκλεοβάσεων
 - 5.1. Ζεύγος Αδενίνης-Θυμίνης/Ουρακίλης
 - 5.2. Μικρο-ενυδατωμένο Ζεύγος Αδενίνης-Θυμίνης/Ουρακίλης
 - 5.3. Ζεύγος Γουανίνης-Κυτοσίνης
 - 5.4. Μικροενυδατωμένα Ζεύγη Γουανίνης-Κυτοσίνης
 - 5.5. Άλλα Ζεύγη Βάσεων
 - 5.6. Ένωση Ζευγών Βάσεων με Σύμπλοκα Μετάλλων
 - 5.7. Αφυδρογονομένα Ζεύγη Ζευγών Βάσεων
6. Προσκόλληση Ηλεκτρονίων σε Νουκλετιδία και Νουκλεοσίδια
 - 6.1. Νουκλεοσίδια
 - 6.2. Ζεύγη Νουκλεοσιδίων
 - 6.3. Μονοφωσφορικά Νουκλεοσίδια
 - 6.4. Διφωσφορικά Νουκλεοσίδια
7. Προσκόλληση Ηλεκτρονίων σε Ολιγομερή Νουκλεοτιδίων Μονής και Διπλής Δέσμης
 - 7.1. dTrpA και dArdT

- 7.2. dGpdC και dCpdG
- 7.3. dGpdG
- 7.4. dGpdCpdG
- 7.5. [dGpdC]
- 7.6. dGpdGpdG:dCpdCpdC
- 8. Διάσπαση Δεσμών στο DNA λόγω Προσκόλλησης Ηλεκτρονίων
 - 8.1. Μηχανισμός Διάσπασης στο DNA λόγω Ηλεκτρονιακής Προσκόλλησης
 - 8.2. Αντιδράσεις στο Τμήμα της Θυμίνης
 - 8.2.1. Αέρια Φάση
 - 8.2.2. Υδατικά Διαλύματα
 - 8.3. Αντιδράσεις στο Τμήμα της Κυτιδίνης
 - 8.3.1. Αέρια Φάση
 - 8.3.2. Υδατικά Διαλύματα
 - 8.4. Αντιδράσεις στο Τμήμα της Αδενοσίνης
 - 8.4.1. Αέρια Φάση
 - 8.4.2. Υδατικά Διαλύματα
 - 8.5. Αντιδράσεις στο Τμήμα της Γουανοσίνης
 - 8.5.1. Αέρια Φάση
 - 8.5.2. Υδατικά Διαλύματα
 - 8.6. Συγκρίση με Πειράματα
 - 8.7. Διαδοχικές Διασπάσεις Δεσμών σε Νουκλεοτίδια λόγω Ηλεκτρονιακής Προσκόλλησης
 - 8.7.1. Διάσπαση Δεσμού στο C3'-O3'
 - 8.7.2. Διάσπαση του N-γλυκοσιδικού Δεσμού
- 9. Εκτίμηση Μεθόδων
- 10. Συμπεράσματα και Προοπτικές
 - Ευρετήριο
 - Βιβλιογραφία

1.Εισαγωγή

Η προσκόλληση ηλεκτρονίων σε βιολογικά μόρια κατέχει μια ιδιαίτερη θέση στην μελέτη βιοχημικών φαινομένων. Το ενδιαφέρον μας για διερεύνηση του φαινομένου, πηγάζει απο την ισχυρή, και συχνά επιβλαβή επίδραση που ασκεί στα βιολογικά μόρια, και ιδιαίτερα στα μόρια του DNA, καθώς συσχετίζεται έντονα με την βλάβη που προξενείται στο DNA λόγω έκθεσής του σε ακτινοβολία.

Στα ανθρώπινα κύτταρα λόγω είτε φυσιολογικών μεταβολικών δραστηριοτήτων είτε περιβαλλοντικών παραγόντων (un light, radiation) μπορούν να προκληθούν βλάβες στα μόρια του DNA. Ορισμένες από τις βλάβες αυτές **αλλοιώνουν ή εμποδίζουν την μετάφραση του γονιδίου** που μεταφέρει το εν λόγω DNA, ενώ άλλες βλάβες προκαλούν **μεταλλάξεις στο γονιδίωμα των κυττάρων** και κατ'επέκταση απειλούν την επιβίωση των θυγατρικών κυττάρων μετά την διαδικασία της μίτωσης. Σε καθημερινή βάση πραγματοποιούνται περίπου 1.000-1.000.000 σφάλματα στο DNA,(αριθμός που αναλογεί μόλις στο 0,000165% του ανθρώπινου γονιδιόματος) τα οποία επιδιορθώνονται από τους διορθωτικούς μηχανισμούς της κανονικής διόρθωσης και της κυτταρικής απόπτωσης. Ωστόσο σφάλματα σε κρίσιμα γονιδια που δεν υφίστανται διόρθωση εμποδίζουν το κύτταρο να εκτελέσει την λειτουργία του και εκτιμάται πως αυξάνουν τις πιθανότητες δημιουργίας νεοπλασματος.

Γίνεται επομένως αντιληπτή η σημασία της μελέτης και κατανόησης των φαινομένων που λαμβάνουν χώρα σε μικροσκοπικό επίπεδο και ασκούν τεράστια επίδραση στην υγιή λειτουργία των κυττάρων. Η κατανόηση αυτή θα επιτρέψει να αντιληφθούμε ποιοι παράγοντες και μηχανισμοί ευθύνονται για τις βλαβες στο DNA, και ενδεχομένως να μας βοηθήσουν στην πρόληψη και αποτροπή τέτοιων φαινομένων.

Σε διεργασίες όπου εμπεριέχεται αλληλεπίδραση σωματιδίων υψηλής ενέργειας με κυτταρικά σωματίδια, παράγεται μεγάλη ποσότητα δευτερευόντων ηλεκτρονίων με ενέργεια χαμηλότερη της ενέργειας ιονισμού ($< 20\text{eV}$). Αυτά τα δευτερεύοντα ηλεκτρόνια μπορούν να προξενήσουν βλάβες στα βιομόρια εντός των κυττάρων προκαλώντας μεταλλάξεις, ανασυντάξεις και άλλες καταστροφικές αλλαγές στο DNA. Ενώ λοιπόν είναι σαφές απο πειραματικές μελέτες πως αυτά τα υπο-ιονικά ηλεκτρόνια προκαλούν βλάβες στο DNA, είναι πολύ δύσκολο να προσδιοριστούν πειραματικά οι λεπτομερείς μηχανισμοί που λαμβάνουν χώρα, λόγω του πλήθους των παραμέτρων που επιρρεάζουν την αλληλεπίδραση ηλεκτρονίου-DNA

Ο σχηματισμός ελεύθερης ρίζας, λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ των δευτερευόντων ηλεκτρονίων και ενός βιομορίου, αποτελεί τον πιθανότερο τρόπο έναρξης

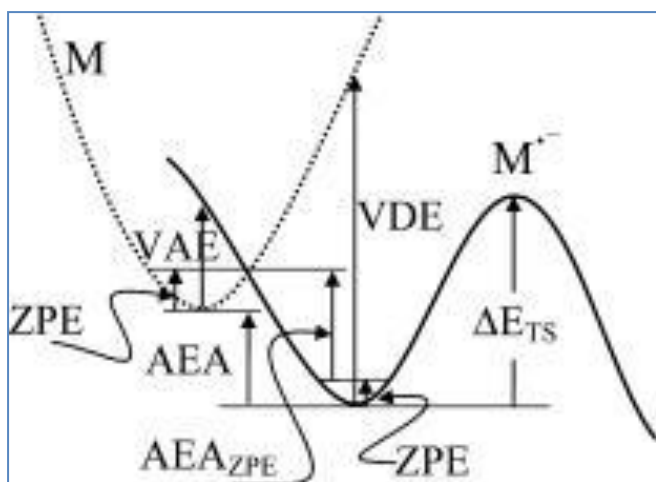
του μηχανισμού. Κατα την αλληλεπίδραση του με το DNA, ένα ηλεκτρόνιο μπορεί να συνδέθει προσωρινά με τμήματα του DNA, σχηματίζοντας δεσμό ηλεκτρονίου. Αν αυτός ο προσωρινός δεσμός αντιστοιχεί στην κατάσταση χαμηλότερης ενέργειας για την ελεύθερη ρίζα, τότε το ηλεκτρόνιο μπορεί να εγκατασταθεί μόνιμα στην θέση αυτή σχηματίζοντας ένα σταθερό ανιόν. Τα ηλεκτόνια αυτά που παγιδεύονται στην δομή του DNA θεωρούνται πολύ κρίσιμα για την αλληλουχία των γεγονότων που οδηγούν σε αλλοίωση του DNA.

Ένα ηλεκτρόνιο παγιδευμένο σε ένα ουδέτερο μόριο, οδηγεί στην αντίστοιχη ελεύθερη ρίζα. Η ενεργειακή διαφορά μεταξύ του ουδέτερου μορίου και της ελεύθερης ρίζας, είναι γνωστή ως ηλεκτρονιακή συγγένεια (electron affinity EA) ένα σημαντικό φυσικό μέγεθος, που χρησιμοποιείται συχνά στην θεωρητική και πειραματική περιγραφή της σύνδεσης ενός ηλεκτρονίου με ένα μόριο. Απο θεωρητικής σκοπιάς, ένα ηλεκτρόνιο που εγκαθίσταται σε ένα μόριο, οδηγεί σε αλλαγές στην πυρινική διαμόρφωση, ούτως ώστε να σχηματιστεί μια δομή με ισορροπία για την αντίστοιχη ελεύθερη ρίζα. Στην θεωρία ηλεκτρονιακής δομής, η κατάσταση αυτή αντιστοιχεί σε δύο ενεργειακές επιφάνειες Born-Orppenheimer (potential Born-Orppenheimer energy surfaces) (εικ. 1) που προσδιορίζουν την γεωμετρία τόσο του ουδέτερου μορίου, όσο και της ελεύθερης ρίζας. Υπάρχουν τρεις παράμετροι που περιγράφονται από αυτήν την διαφορά των δύο ενεργειακών επιφανειών Born-Orppenheimer που είναι ιδιαίτερα χρήσιμες και είναι οι εξής: η ενέργεια κάθετης επισύναψης, η οποία θα αναφέρεται ως VAE (vertical attachment energy), η αδιαβατική ηλεκτρονιακή συγγένεια, η οποία θα αναφέρεται ως AEA (adiabatic electron affinity), και η ενέργεια κάθετης αποσύνδεσης, VDE (vertical detachment energy). Η VAE αντιστοιχεί στην ενέργεια που εκλύεται κατά την στιγμιαία σύναψη ενός ηλεκτρονίου σε ένα ουδέτερο σωματίδιο, διαδικασία κατά την οποία δεν πραγματοποιείται χαλάρωση της γεωμετρίας του σωματιδίου. Επομένως τόσο τα ουδέτερα όσο και τα ιοντικά μόρια, θα έχουν την ιδανική γεωμετρία του ουδέτερου μορίου. Πρακτικά, η VDE είναι η ενέργεια που απαιτείται για να πραγματοποιηθεί η στιγμιαία αποκοπή ενός ηλεκτρονίου από το σταθερό ρίζα ανιόν. Τα ουδέτερα καθώς και τα ιοντικά στοιχεία επομένως, διατάσσονται στην ιδανική διάταξη ισορροπίας της ρίζας ανιόντος. Η AEA αντιπροσωπεύει την διαφορά των ολικών ενεργειών μεταξύ των ουδέτερων και των ανιοντικών ειδών στις αντίστοιχες ιδανικές γεωμετρίες. Οι τυποποιημένες μορφές των μεγεθών αυτών (VAE, EA και VDE) είναι αντίστοιχα οι εξής:

$$VAE = E_n (\text{optimized neutral}) - E_a (\text{optimized neutral})$$

$$VDE = E_n (\text{optimized anion}) - E_a (\text{optimized anion})$$

$$AEA = E_n (\text{optimized neutral}) - E_a (\text{optimized anion})$$

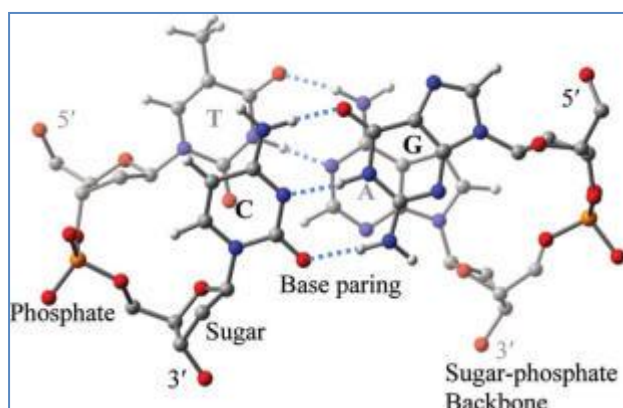


Εικόνα 1: Qualitative diagram of the potential energy surface for a neutral molecule M and the corresponding radical anion $M^{\bullet-}$. The energy differences shown represent the vertical attachment energy (VAE), vertical detachment energy (VDE), adiabatic electron affinity (AEA), zero-point vibrational energy (ZPE), and ZPE corrected AEA ($AEAZPE$). ΔE_{TS} represents the activation energy barrier for the possible reactions of the radical anion. Instead of chemical reaction, electron detachment should occur when ΔE_{TS} is larger than VDE.

Με E_n την συνολική ενέργεια των ουδέτερων σωματιδίων και E_a την συνολική ενέργεια των αντιστοιχών ανιόντων. Με τον όρο optimized neutral και optimized anion εννοούμε την γεωμετρία ισορροπίας του ουδέτερου μορίου, και του ανιόντος αντίστοιχα.

Ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη AEA ενός μορίου, είναι οι βαθμοί ελευθερίας ταλάντωσής του. Η ενέργεια από αρμονικές ταλαντώσεις μηδενικού σημείου (zero-point vibration energy ZPE) δικαιολογούν κάποια απόκλιση από την θεωρητική AEA. Για τα περισσότερα μόρια οι αποκλίσεις οφειλόμενες στην ZPE είναι μικρές, ωστόσο, ενδέχεται να είναι σημαντικές για υπομονάδες του DNA όπου η ZPE αυξάνει την AEA των τμημάτων του DNA κατά ποσά της τάξης του 0.1 eV, ή και περισσότερο. Πειραματικά, η VDE αντιστοιχεί στην μέγιστη κορύφωση του φωτοηλεκτρονικού φάσματος του ανιόντος, ενώ η AEA προσδιορίζεται από την αρχή της γραμμής του φάσματος.

Δύο δέσμες πολυνουκλεοτιδίων ενώνονται σε μία δεξιόστροφη έλικα σχηματίζοντας το μόριο του DNA. Κάθε δέσμη αποτελείται από επαναλαμβανόμενες μονάδες φωσφοσακχάρων που συσσωματώνονται σχηματίζοντας την “ραχοκοκαλιά” της κάθε πλευράς του DNA. Πάνω σε αυτόν τον σακχαρώδη σκελετό συνδέονται ομοιοπολικά οι τέσσερις θεμελιώδεις ενώσεις του DNA, αδενίνη (A), γουανίνη (G), κυτοσίνη (C) και θυμίνη (T). Οι δύο δέσμες συνδέονται αντιπαράλληλα με δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των βάσεων G και C και των βάσεων A και T. Στην εικ.2 φαίνεται το μικρότερο “διπλό” τμήμα του DNA. Αξίζει να σημειωθεί εδώ, ότι το OH στην φωσφορική ομάδα είναι αποπρωτονιομένο στα υδατικά διαλύματα, και η αρνητική φόρτιση στα αντίστοιχα άτομα οξυγόνου της φωσφορικής ομάδας αντισταθμίζεται από ένα κατιόν όπως το Na^+ .



Εικόνα 2: Representative segment of DNA containing guanine (G), adenine (A), cytosine (C), and thymine (T), the four nucleobases. Hydrogen atoms in the backbones have been omitted for clarity. Color conventions: red for O, blue for N, gray for C, white for H, and orange for P.

Η σχέση μεταξύ ηλεκτρονίων και DNA έχει διερευνηθεί ποικιλοτρόπως πειραματικά όπως με την μέθοδο βολτομετρίας για τον προσδιορισμό της συσχέτισης ηλεκτρονίων και νουκλεϊκών βάσεων σε υδατικά διαλύματα, με την μέθοδο της φασματομετρίας Rydberg (RET) και με φασματοσκοπία PD-PES (photodetachment-photoelectron spectroscopy) για μελέτη της δέσμευσης σε αέρια φάση ηλεκτρονίων σε βιο-μόρια, και με την μέθοδο φασματοσκοπίας LEPET (low energy photoelectron transmission spectroscopy) για την διερεύνηση της δυνατότητας δέσμευσης ηλεκτρονίων από ολιγομερή του DNA σε συμπυκνωμένη μορφή. Οι πειραματικές αυτές μελέτες, παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την δέσμευση ηλεκτρονίων από βιο-μόρια, ωστόσο συμπεράσματα για λεπτομέρειες όπως η κατανομή της πυκνότητας του δεσμευμένου ηλεκτρονίου είναι δύσκολο να εξαχθούν πειραματικά.

Παράλληλα με τις πειραματικές έρευνες, διάφορες θεωρητικές μελέτες έρχονται να ενισχύσουν την διερεύνηση της επισύναψης ηλεκτρονίων με DNA και RNA. Το πλεονέκτημα αυτής της θεωρητικής προσέγγισης είναι πως μπορεί να παρέχει σαφείς εικόνες για λεπτομέρειες όπως για το πού μπορεί να συνδέεται το επιπλέον ηλεκτρόνιο, πώς μεταβάλλεται η γεωμετρία του μορίου ως αποτέλεσμα της σύναψης, και πως το επιπλέον ηλεκτρόνιο κατανέμεται στις ρίζες ανιόντων. Αν και οι πρώτες έρευνες σχετικά με την ηλεκτρονιακή συγγένεια του DNA ξεκίνησαν το 1976 από τους Younkin, Smith και Compton, η συστηματική μελέτη πραγματοποιείται μόνο τα τελευταία είκοσι χρόνια.

Πριν από δέκα περίπου χρόνια, άρχισαν να αναπαραγόνται πειραματικές τιμές για τις ΑΕΑ νουκλεϊκών οξέων με βάση την θεωρία DFT (density functional theory). Η διεξοδική μελέτη της ουρακίλης, δείχνει ότι η θεωρία αυτή (DFT) μπορεί να δώσει τιμές πολύ κοντά σε αυτές που προκύπτουν από ακριβείς κυμματικές πειραματικές μεθόδους όπως η CCSD(T), η CASPT2 και η BD(T). Αυτή η επιτυχής εφαρμογή της θεωρίας για την πρόρρηση της επίδρασης της δέσμευσης ηλεκτρονίου στα μόρια DNA και RNA, άνοιξε τον δρόμο για επιτυχή περιγραφή και κατανόηση της αλληλεπίδρασης ηλεκτρονίων και τμημάτων DNA με μεγαλύτερη βιολογική σημασία σε πραγματικά βιολογικών συστήματα. Έτσι σιγά σιγά συγκεντρώθηκε ένα αξιόπιστο αρχείο πληροφοριών ηλεκτρονιακής συγγένειας για τα 2'-

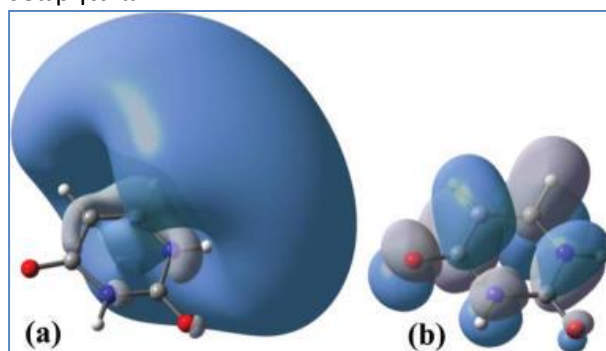
δεοξυριβονουκλεοσίδια, τα μονοφωσφορικά νουκλεοτίδια (3'-dCMP, 3'-dTMP, 5'-dCMP, 5'-dTMP) και τα 3'5'- διφωσφορικά νουκλεοσίδια (3'5'- dGDP, 3'5'-dADP, 3'5'-dCDP, 3'5'-dTDP). Οι προβλεφθείσες αυτές τιμές ΑΕΑ και VDE έχουν επαληθευτεί από φασματοσκοπικά πειράματα. Επιπλέον έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που εξετάζουν την σύναψη ηλεκτρονίων σε υπομονάδες DNA συνδεδεμένες με δεσμούς υδρογόνου, όπως ζεύγη νουκλεοβάσεων, ζεύγη νουκλεοσιδίων και ζεύγη nucleobase-νουκλεοσιδίων, αλλά και την επίδραση της μικροενυδάτωσης στην σχέση ηλεκτρονίων—νουκλεοβάσεων.

Χάρη στην μαζική ανάπτυξη των υπολογιστών και της τεχνολογίας, είναι εφικτή πλέον η ρεαλιστική περιγραφή της προσκόλλησης ενός ηλεκτρονίου στην μονή ή ακόμα και στην διπλή δέσμη ολιγομερών νουκλεοτιδίων, ενώ πρόσφατα έγινε εφικτή και η πρόβλεψη της έλξης ηλεκτρονίων από αντιπροσωπευτικά τμήματα του DNA την ενυδατομένη διπλή έλικα (dGpdC)₂, βάσει της θεωρίας functional density.

Η προσκόλληση ηλεκτρονίων σε βιομόρια, μέσω ενδιάμεσων καταστάσεων έχει διερευνηθεί επιτυχώς και επανειλημμένα σε διάφορες μελετες κατά το παρελθόν. Αυτή η εργασία, επικεντρώνεται αποκλειστικά στον σχηματισμό δεσμών ανιοντικής φύσεως σε μόρια DNA. Στο κεφάλαιο 2 γίνεται σύντομη περιγραφή των χρησιμοποιηθέντων θεωρητικών μεθόδων κατά την μελέτη της προσκόλλησης ηλεκτρονίων σε τμήματα του DNA

2.Θεωρητικές Μέθοδοι

Ο άμεσος προσδιορισμός της ηλεκτρονιακής συγγένειας μικρών βιο-μορίων όπως του νουκλεϊκού οξέος είναι δύσκολη λόγω του συνδιασμού δύο παραγόντων: Τα χαμηλότερα ελεύθερα μοριακά τροχιακά των νουκλεοβάσεων έχουν σχετικά υψηλή ενέργεια ενώ οι νουκλεοβάσεις έχουν σχετικά μεγάλη διπολική ροπή. Σαν αποτέλεσμα, ένα ηλεκτρόνιο, αντί να καταλάβει έναελεύθερο M.T, μπορεί εύκολα να παγιδευτεί απο την διπολική ροπή του βιομορίου, και να σχηματίσει ρίζα ανιόν διπολικού δεσμού (εικ.3). Απο τις 5 βάσεις νουκλεϊκού οξέος, η ουρακίλη είναι αυτή που έχει διερευνηθεί περισσότερο διεξοδικά. Η ικανότητα της ουρακίλης να “αιχμαλωτίζει” ένα επιπλέον ηλεκτρόνιοέχει μελετηθεί με την μέθοδο RET (Rydberg electron transfer) και με την φασματοσκοπική μέθοδο PD-PES (photodetachment-photoelectron spectroscopy). Ο πειραματικός αυτός προσδιορισμός του ΑΕΑ της ουρακίλης, αποτελεί σημείο αναφοράς για την αιτιολόγηση και επιλογή διαφόρων θεωρητικών προσεγγίσεων.



Εικόνα 3: Singly occupied molecular orbital (SOMO) of the dipolebound (BD) state of the radical anion of uracil (a) and the SOMO of the valence radical anion of uracil (b).

2.1 Ημιεμπειρικές Μέθοδοι

Οι πρώτες απόπειρες προσδιορισμού της ηλεκτρονιακής συγγένειας των νουκλεο-

βάσεων χρονολογούνται πίσω στο 1976, όταν οι Younkin, Smith και Compton εξήγαγαν τις αρνητικές τιμές ΑΕΑ για την αδερίνη (-0,24 eV), την κυτοσίνη (-0,03 eV), την γουανίνη (-0,94 eV) και την ουρακίλη (-0,48 eV) χρησιμοποιώντας την προσέγγιση Pariser-Parr-Pople (PPP) στις εξισώσεις Hartree-Fock. Παράλληλα, οι Zhang και Chen, χρησιμοποιώντας την προσέγγιση AMI (98), βρήκαν αρκετά διαφορετικές τιμές για τις πέντε νουκλεο-βάσεις: 1,06 eV για την αδερίνη, 1,23-1,48 eV για την γουανίνη, 0,82-1,19 eV για την κυτοσίνη, 0,9-1,16 eV για την θυμίνη, και 0,87-1,14 eV για την ουρακίλη. Τα αποτελέσματα των διαφόρων ημιεμπειρικών προσεγγίσεων δηλαδή είναι αντικρουόμενα.

2.2 Μέθοδος Κυματοσυναρτήσεων

2.2.1 Μέθοδος Hartree-Fock.

Χρησιμοποιώντας την μέθοδο ROHF (spin restricted open-shell Hartree-Fock), οι Colson, Besler και Sevilla πραγματοποίησαν τις πρώτες εξ'αρχής μελέτες μοριακών τροχιακών που αφορούν την ηλεκτρονιακή προσκόλληση σε DNA. Οι αρνητικές τιμές ΑΕΑ, της θυμίνης (-0,99—1,07 eV) και της ουρακίλης (-1,00 eV) συνιστούν πως σε αυτές τις βάσεις (T,U), η προσκόλληση ηλεκτρονίου είναι μη ευνοϊκή.

Ένας παράγοντας που επιρραάζει την αξιοπιστία της μεθόδου των μοριακών τροχιακών, είναι το basis set που χρησιμοποιείται κατά τους υπολογισμούς. Μεταγενέστερες έρευνες ROHF με σαφώς μεγαλύτερα basis sets παρήγαγαν παρόμοιες τιμές ΑΕΑ για την ουρακίλη (-0,86 με -0,91 eV) (100,101). Απο την άλλη, το μοντέλο (UHF spin-restricted open-shell hartree-fock) βελτιώνει κάπως την βιωσιμότητα του ριζικού ανιόντος της ουρακίλης, με τιμές ΑΕΑ από (-0,67 eV) έως (-0,72 eV) ανάλογα με το θεωρητικό επίπεδο της μεθόδου. Η πτυχωτή δομή δακτυλίου και το μονό κατελημμένο μοριακό τροχιακό του ριζικού ανιόντος της ουρακίλης, υποδηλώνουν πως είναι ένα ανιόν σθένους. (100,101)

2.2.2 Μέθοδος MP2 (Moller-Plesset Perturbation Theory Truncated at Second-Order)

Εφαρμόζοντας τις μεθόδους HF και MP2, οι Oyler και Adamowicz πρότειναν την ύπαρξη μιας κατάστασης διπολικού δεσμού των ριζικών ανιόντων της ουρακίλης και θυμίνης, θεωρία η οποία επιβεβαιώθηκε και πειραματικά αργότερα χρησιμοποιώντας φασματοσκοπικές μεθόδους RET και PDE-PE. Οι θετικές τιμές των ΑΕΑ που υπολογίστηκαν με την μέθοδο HF-MP2, είναι σε αποδεκτά πλαίσια σύμφωνες με τα πειραματικά αποτελέσματα της φασματοσκοπικής ανάλυσης. (0,086 eV αντί 0,0086 +/- 0,008 eV για την ουρακίλη, και 0,088 eV αντί 0,068 +/- 0,020 eV για την θυμίνη με μεθόδους HF-MP2 και PD-PES αντίστοιχα).

2.2.3 Θεωρία Συμπλόκων Ζευγών (Coupled-Cluster Theory)

Μία ακόμα μέθοδος που έχει εφαρμοσθεί για την μελέτη της ηλεκτρονιακής προσκόλλησης σε μόρια ουρακίλης είναι η θεωρία Coupled-Cluster. Λόγω της ιδανικής γεωμετρίας της μεθόδου MP2 λαμβάνεται θετική τιμή ΑΕΑ τον διπολικό δεσμό του ριζικού ανιόντος της ουρακίλης (0,071 eV). Ωστόσο η τιμή ΑΕΑ των ομοιοπολικών ανιόντων ουρακίλης, υπολογίστηκε αρνητική : -0,05 eV. Η μέθοδος CCSD(T) εξαρτάται και αυτή σε μεγάλο βαθμό απο το εφαρμοσθέν basis set. Με basis set aug-cc-pVTZ, η ΑΕΑ αυξάνεται κατά 0,043 eV (-0,012 χωρίς διόρθώσεις ενέργειας μηδενικού σημείου (zero point energy ZPE))(100). Με μία μικρή μετατροπή της μεθόδου CCSD(T) ώστε να συνυπολογίζει και την προσαρμογή του spin (spin adaptation, SA CCSD(T)), αναφέρθηκε μια αύξηση της τάξης του 0,01 eV στην ΑΕΑ του valence ανιόντος ουρακίλης, με χρήση base set aug-cc-pVQZ(101).

Επομένως, το όριο για το base set θα πρέπει να είναι τα 0,001 eV με SA CCSD(T)/aug-cc-pVQZ επίπεδο και διορθώσεις ZPE.

Πρόσφατα, χρησιμοποιώντας την μέθοδος CCSD(T)/cc-pVTZ+2df, λόγω των ιδανικών γεωμετριών της density functional theory(DFT) και της διόρθωσης ZPE, η ΑΕΑ του ανιόντος σθένους της ουρακίλης υπολογίστηκε -0,001 eV. Παρόμοιες μελέτες που χρησιμοποιούν την μέθοδο Brueckner doubles, υπολογίζουν θετική τιμή ΑΕΑ (+0,008 eV) για το valence anion της ουρακίλης.

2.2.4 . Θεωρία Πολυδιάστατης Διαταραχής (Multiconfigurational Perturbation Theory) (CASPT2)

Χρησιμοποιώντας μεθόδους coupled-cluster και multiconfigurationa perturbation, οι Roca-Sanjuan εκτίμησαν αρκετά μεγαλύτερες τιμές για την ΑΕΑ της ουρακίλης, που φτάνουν μέχρι τα 0,1 eV.

2.2.5 Σύνθετα Συστήματα

2.2.5.1. Μέθοδοι κλίμακας.

Οι πρώτες θετικές τιμές ΑΕΑ για το ανιόν σθένους U, υπολογίστηκαν απο τον Sevilla και την ομάδα του, οι οποίοι στηριζόμενοι σε μεθόδους HF και MP2, υπέθεσαν πως η αδιαβατική ΕΑ μίας βάσης DNA, διαφέρει απο την κάθετη ΕΑ κατά μία σταθερά. Με αυτήν την σταθερά, καθώς και με τις ανάλογες vertical EAs των βάσεων, οι ΕΑΕ των βάσεων DNA υπολογίστηκαν ως εξής: U: 0,40eV, T: 0.30eV, C: 0,20 eV.

2.2.5.2. Διορθώσεις στις μεθόδους MP2 και CCSD(T)

Ο Bachorz και οι συνεργάτες του, πρότειναν ένα μοντέλο στο οποίο λαμβάνονται υπ' όψη οι διορθώσεις τόσο για το MP2, όσο και για το CCSD(T) στον υπολογισμό της ηλεκτρονιακής συγγένειας. Με την προσέγγιση αυτή, η ΑΕΑ σχηματισμού του ριζικού ανιόντος U υπολογίστηκε 0,040 +/- 0,005 eV.

2.2.5.3. Θεωρία Gaussian-n .

Χρησιμοποιώντας την θεωρία αυτή, και συγκεκριμένα την Gaussian-4 η τιμή ΑΕΑ της U υπολογίστηκε στα 0,11 eV, ενώ με την παραλλαγή της G4MP2 υπολογίστηκε στα 0,16 eV. Στον πίνακα 1 συνοψίζονται οι εκτιμηθές τιμές ΑΕΑ της ουρακίλης με τις αντίστοιχες θεωρητικές και πειραματικές μεθόδους.

Πίνακας 1. Adiabatic Electron Affinities (AEA) of Uracil at Different Levels of Theory in eV

Method		valence state	dipole bound state
semiempirical		-0.13;57 -0.48;97 0.87-1.1499	
wave function	HF	-1.00;58 -0.86 ~ -0.91;100,101 -0.67;100 -0.72100	
	MP2	-0.51;62-0.21; -0.15;	0.0963

		-0.13; -0.12; -0.10 ₁₀₀	
	CCSD(T)	-0.05;111 0.001;101	0.07 ₁₁₁
		-0.001 ₁₁₂	
	BD(T)	0.01 ₁₁₂	
	CASPT	2 0.10 ₁₁₇	
Composite	scaling	0.40 ₆₂	
	MP2+CCSD(T)	0.04 ± 0.005 ₁₀₀	
	G4	0.11 ₁₁₂	
	G4MP2	0.16 ₁₁₂	
experiment			
	PD-PES	0.15 ± 0.12;32 0.16 ₄₂	0.05 ± 0.04 ₃₂
	RET	0.06 ± 0.03 ₃₇	0.09 ± 0.01 ₃₅

Είναι προφανές ότι η μέθοδος HF υπολογίζει χαμηλές τιμές AEA, ακόμα και με εφαρμογή πλήρους base set. Η μέθοδος MP2, αν και εκτιμά με επιτυχία την AEA σχηματισμού ανιόντος σε κατάσταση διπολικού δεσμού, δεν καταφέρνει να αναπαράγει την θετική τιμή AEA που συνοδεύει τον σχηματισμό του ανιόντος σθένους της ουρακίλης. Όταν το base set είναι ικανοποιητικά μεγάλο, παρατηρείται πως οι μέθοδοι CCSD(T) και BD(T) δίνουν σχεδόν μηδενική τιμή AEA. Από όλες τις μεθόδους Μοριακών Τροχιακών (MO), η CASPT2 είναι η μοναδική που δίνει τιμές AEA εντός των πειραματικών ορίων, αν και είναι ακόμα νωρίς, για να καταλήξουμε πως είναι εν γένει αξιόπιστη για τον υπολογισμό EA βιομορίων. Άλλα μοντέλα υψηλής πολυπλοκότητας, όπως οι μέθοδοι MP2+CCSD(T) G4 και G4MP2 φαίνονται ικανά να αναπαράγουν θετικές τιμές AEA με ικανοποιητική ακρίβεια.

2.3 Θεωρία λειτουργικής Πυκνότητας (Density Functional Theory)

Κατά την προηγούμενη δεκαετία αποδείχθηκε πως η DFT (Density Functional Theory) αποτελεί μία αξιόπιστη και προσιτή μέθοδο προσδιορισμού της ηλεκτρονιακής συγγένειας σχετικά μεγάλων μοριακών συστημάτων. Ανάμεσα στις διάφορες μεθόδους της κατηγορίας Density functional, το μοντέλο "correlation functional" των Lee, Yang και Parr (LYP) σε συνδιασμό με την τρι-παραμετρική συνάρτηση του Becker, είναι το πλεόν ευρέως χρησιμοποιούμενο στην διερεύνηση ηλεκτρονιακής συγγένειας σε βάσεις νουκλεϊκού οξέος(B3LYP). Με χρήση της μεθόδου B3LYP functional, οι Russo, Toscano και Grand, εκτίμησαν την τιμή AEA του ανιόντος U ίση με 0,14eV με basis set TZVP, τιμή που αυξάνεται σε 0,22 eV με εφαρμογή basis set 6-311+G(2df,p). Παραπλήσια τιμή AEA υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την μέθοδο B3LYP/DZP++ (0,19 eV). Είναι ενδιαφέρον, πως στο σχετικά μικρό basis set 6-311+G(d) η προσέγγιση B3LYP, προέβλεψε παρόμοια τιμή για την ουρακίλη(0,18 eV). Παρατηρείται δηλαδή πως η εξάρτηση των μεθόδων DFT από το base set είναι σχετικά χαμηλή, και συνήθως ένα base set της τάξεως: DZP++ είναι επαρκές για την πλειονότητα των μορίων.

Άλλες μέθοδοι density functional, όπως η B3P86, η BP86, η BLYP, η BHLYP, η B3PW91, αλλά και οι πρόσφατες M05-2X και M06-2X έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες ηλεκτρονιακής συγγένειας. Συνολικά τόσο η M06-2X όσο και η M05-2X παρέχουν τιμές AEA που ταιριάζουν με τις εκτιμήσεις G4 με εφαίρεση την γουανίνη, για την οποία και οι δύο μέθοδοι υπολογίζουν χαμηλότερες τιμές κατά περίπου 0,14 eV. Από την άλλη οι μέθοδοι B3LYP/DZP++ υπολογίζουν μεγαλύτερες τιμές κατά 0,1 eV σε σχέση με τις τιμές G4.

Table 2. AEA Values for Nucleic Acid Bases Predicted by Different Density Functionals (ZPE Corrected, in eV)

Functional	U	T	C	A	G
B3LYPa	0.18~0.22	0.14~0.18	-0.06~0.01	-0.40 ~ -0.17	-0.27~0.07e
B3LYPb	0.24	0.20	0.03	-0.28	-0.07,e -0.12f
B3P86b	0.75	0.71	0.54	0.01	0.36
B3PW9c	0.18	0.15	-0.02	-0.31	-0.06
BP86b	0.31	0.28	0.13	-0.05	0.11
BHLYPb	0.06	<0.01	-0.14	-0.65	-0.36
BLYPb	0.15	0.12	-0.01	-0.19	-0.01
M05-2Xd	0.17	0.12	-0.05	-0.54	-0.35g
M06-2Xd	0.11	0.07	-0.08	-0.54	-0.36g
G4d	0.11	0.08	-0.01	-0.40	-0.21g
experiment28	0.15±0.12	0.12± 0.12	0.13 ± 0.12		

References 65, 66, and 68, basis sets 6-31++G(d,p), 6-311++G(2df,p), and TZ2P++. ^bReferences 68, basis set DZP++. ^cReferences 65, basis set 6-311++G(d,p). ^dReference 112, basis set 6-311++G(d,p). ^eDipole-bound anion; present research. ^fValence anion; present research. ^gValence anion.

Συγκριτικά με τις θεωρίες κυματικών συναρτήσεων, όπως η CCSD(T), BD(T) και CASPT2, η μέθοδος DFT έχει σαφές πλεονέκτημα όσον αφορά τους υπολογισμούς, πράγμα που την καθιστά πολύ χρήσιμη στην μελέτη μεγάλων συστημάτων, όπως αυτά που απαντώνται συνήθως στα βιολογικά συστήματα.

2.4. Μοντέλο Πολώσιμης Συνέχειας (Polarizable Continuum Model)

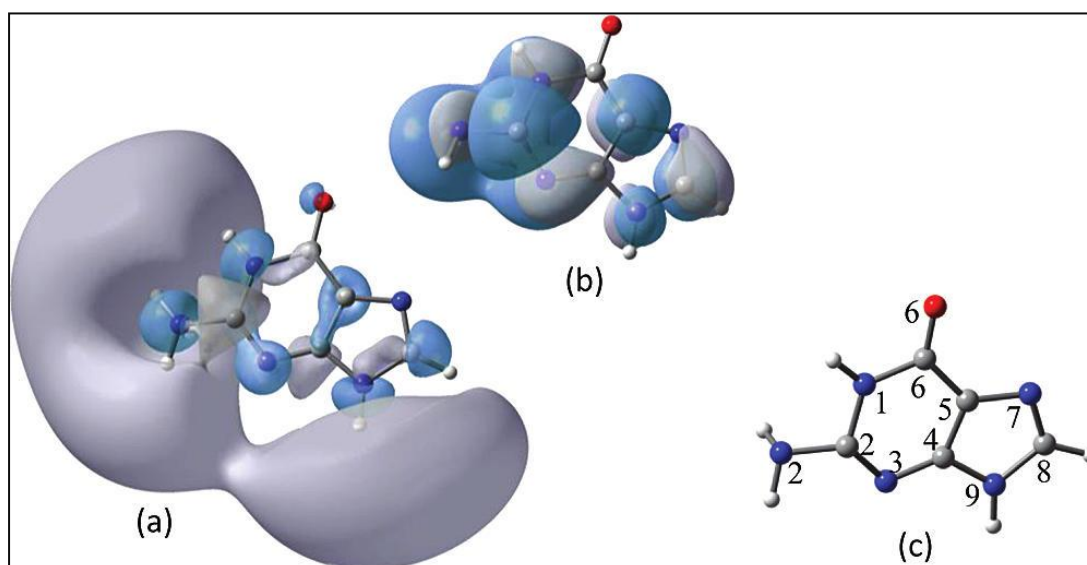
Ιδιαίτερης σημασίας και ενδιαφέροντος, είναι η ηλεκτρονική προσκόλληση σε DNA σε υδατικά διαλύματα. Πρόσφατες έρευνες από τους Wang και Nguyen, δείχνουν πως ένα προ-ενυδατομένο ηλεκτρόνιο (140-145), μπορεί να αλληλεπιδράσει δραστικά με τα νουκλεοτίδια προξενώντας βλάβες στο DNA σε υδατικό διάλυμα. Θεωρητικά υπάρχουν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις για την μοντελοποίηση ενός μορίου σε υδατικά διαλύματα, η διακριτή διάλυση και η συνεχής διάλυση. Βάσει του πρώτου μοντέλου, τα μόρια της διαλυμένης ουσίας, περιβάλλονται από έναν μεγάλο αριθμό μορίων νερού, που σχηματίζουν ένα μικρο-διαλυμένο σύστημα $M(H_2O)_n$ στο οποίο οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ μορίων νερού και διαλυμένης ουσίας είναι σαφώς καθορισμένες. Το μοντέλο αυτό είναι απαραίτητο όταν υπάρχει μεταφορά ατόμων προς μία κατεύθυνση, όπως π.χ μεταφορά πρωτονίων μεταξύ μορίων νερού και διαλυμένης ουσίας. Όταν ένα πολικό μόριο τοποθετηθεί σε ένα πολικό διάλυμα, την μεγαλύτερη συνεισφορά στην διάλυση, παρέχουν οι ηλεκροστατικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαλύτη και διαλυμένης ουσίας. Το συνεχές μοντέλο θεωρεί τον διαλύτη σαν ένα συνεχές περιβάλλον, και για τον λόγο αυτό, δεν υπολογίζει ηλεκτροστατικά φαινόμενα. Το φυσικό φαινόμενο που περιγράφεται από αυτό το μοντέλο, είναι αυτό το οποίο στο σύστημα $M(H_2O)_n$ τα μόρια του νερού εγκλείουν ομοιόμορφα το μόριο διαλυμένης ουσίας, και το n τείνει στο άπειρο. Μοντέλα τέτοιου είδους, όπως το μοντέλο polarize continuum των Barone-Tomasi, χρησιμοποιούνται επιτυχημένα για την περιγραφή την ηλεκτρονικής προσκόλλησης σε βιομόρια, εντός υδατικών διαλυμάτων.

3. Προσκόλληση Ηλεκτρονίων σε Βάσεις Νουκλεϊκού Οξέος και στην Ραχοκοκαλιά του DNA

3.1 Γουανίνη

Η προσκόλληση ηλεκτρονίων στην γουανίνη στην αέρια φάση εκτιμάται πως δεν οδηγεί σε βιώσιμο ριζικό ανιόν. Η ΕΑ της κανονικής γουανίνης αναμένεται αρνητική με την μέθοδο MP2, και κυμαίνεται μεταξύ -1,79 και -0,75 eV, αναλόγως του base set. Χρησιμοποιώντας την μέθοδο PMP (Projected MP2), η ΑΕΑ της γουανίνης εκτιμάται ελαφρώς αυξημένη στα -0,61 eV. Αντίστοιχα, με χρήση της μεθόδου BL3YP(επίσης εξαρτώμενη του base set), η προκύπτουσα τιμή ΑΕΑ είναι -0,10 eV για base set DZP++, ενώ με χρήση του base set TZP++, η τιμή λαμβάνει θετικό πρόσημο (0,07eV). Με basis sets 6-311++G(d,p) και 6-311++G(2d,p) η μέθοδος B3LYP, δίνει τιμές κοντά στο μηδέν: (-0,004 και -0,01 eV αντίστοιχα). Αυτή η εξάρτηση του ριζικού ανιόντος της γουανίνης από το basis set υποδηλώνει πως το επιπλέον ηλεκτρόνιο τείνει να διαφύγει μακριά από το μοριακό πλαίσιο. Λαμβάνοντας υπ' όψη την πολύ μεγάλη διπολική ροπή της γουανίνης στην αέρια φάση, το ριζικό ανιόν ενδέχεται να είναι διπολικού δεσμού. Το μονό κατειλημένο μοριακό τροχιακό (single occupied molecular orbital, SOMO) του ριζικού ανιόν της γουανίνης σε κανονική μορφή, απεικονίζεται στην εικ.4.

Πρέπει να σημειωθεί ότι με την χρήση base sets χωρίς συναρτήσεις διασποράς, η DFT, δίνει τιμές λιγότερο ευνοϊκές για τον σχηματισμό ανιόντος. Λεπτομερή εξέταση της δομής, δείχνει πως το αντίστοιχο ανιόν έχει τα χαρακτηριστικά ανιόντος σθένους. Το ανιόν σθένους της γουανίνης μπορεί και αυτό να προσδιοριστεί χρησιμοποιώντας συναρτήσεις διασποράς. Στην εικ.4, φαίνεται το SOMO του ριζικού ανιόντος σθένους της γουανίνης όπως εξήχθη από μελέτη B3LYP/DZP++.



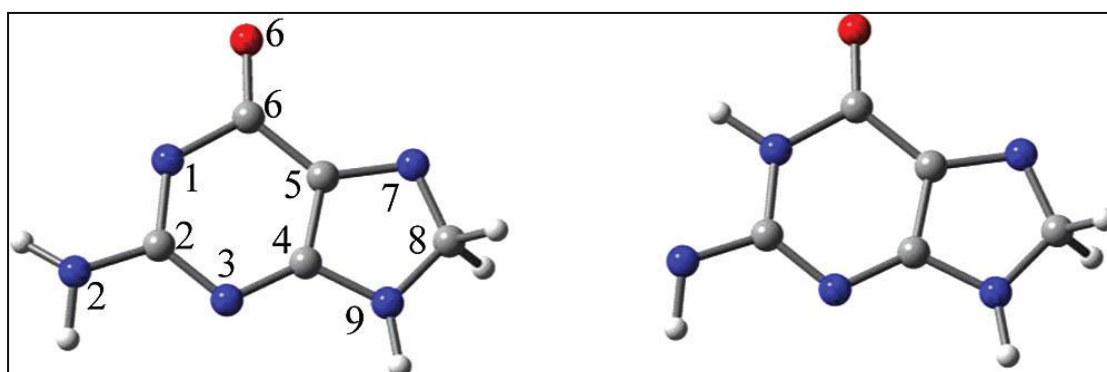
Εικόνα 4: SOMOs of the dipole-bound (a) and the valence (b) radical anions of guanine in the canonical form. The MOs are based on B3LYP/DZP++ results. Guanine atom numbering is displayed in part c.

Η ΑΕΑ που υπολογίστηκε για αυτό το ανιόν είναι -0,12 eV με βάση την θεωρία B3LYP/DZP, και -0,23 eV χρησιμοποιώντας την B3LYP/6-31+(d,p). Χρησιμοποιώντας την σύνθετη μέθοδο G4, η αντίστοιχη τιμή είναι -0,21 eV για την αέρια φάση.

Το ανιόν σθένους της γουανίνης εκτιμάται πως είναι ηλεκτρονικά βιώσιμο σε διάφορες ταυτομερείς μορφές. Ο Haranczyk και οι συνεργάτες σε μελέτη CCSD(T) που πραγματοποιήσαν, εντόπισαν 13 ταυτομερή της γουανίνης που υποστηρίζουν τον σχηματισμό ανιόντων σθένους. Οι αντίστοιχες τιμές ΑΕΑ, οι οποίες κυμαίνονται μεταξύ

0,002 και 0,37 eV, συνιστούν πως μέσω αυτών των μη κανονικών ταυτομερών, η γουανίνη μπορεί να λειτουργεί ως σημαντικός δέκτης ηλεκτρονίων ανάμεσα στις βάσεις του νουκλεϊκού οξέος.

Υπό την παρουσία του πολώσιμου μέσου, το ανιόν σθένους, στην συμβατική του μορφή, βρέθηκε πως είναι ισχυρά συνδεδεμένο. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο συνεχούς πολωσιμότητας για να προαχθεί την ηλεκτροστατική επίδραση των μορίων του νερού σε υδατικά διαλύματα, η ΑΕΑ βρέθηκε να είναι από 1,27 έως 1,33 αναλόγως του base set. Έχει υπολογιστεί πως υπάρχουν τουλάχιστον 15 ανιονικά ταυτομερή της γουανίνης, με ενέργεια χαμηλότερη της κανονικής μορφής, και οι τιμές ΑΕΑ τους κυμαίνονται μεταξύ 1,38 και 2,21 eV με βάση την μέθοδο B3LYP/6-311++G(d,p). Στην εικ.5 απεικονίζονται τα δύο ταυτομερή με την χαμηλότερη ενέργεια, που έχουν βιολογική σημασία.

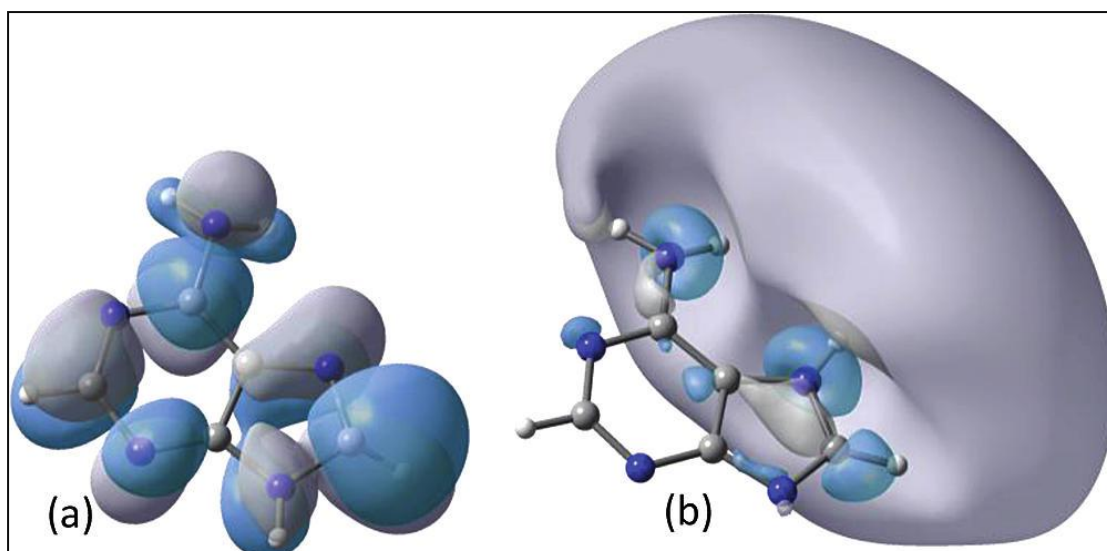


Εικόνα 5: Tautomers of G with the lowest energy radical anions of biological interest

Στα ταυτομερή αυτά, ένα πρωτόνιο προερχόμενο από το N1 είτε από το N2 μεταφέρεται στον C8 της γουανίνης. Κατά συνέπεια, η γουανίνη μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στις χημικές μετατροπές του DNA που οδεύουν μέσω καταστάσεων ανιόντων σθένους. Επίσης, εφόσον τα κύρια ηλεκτρόνια χαμηλής ενέργειας παράγονται μέσω της ακτινοβολίας βιολογικών συστημάτων, η σημαντική ηλεκτρονιακή συγγένεια της γουανίνης, συνιστά πως ίσως αποτελεί έναν σημαντικό πρόδρομο της ραδιο-βιολογικής βλάβης που υφίσταται το DNA.

3.2. Αδενίνη

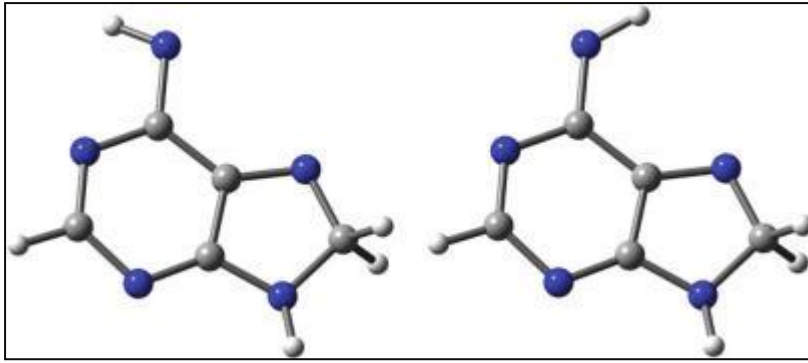
Συγκριτικά με την γουανίνη, η διπολική ροπή της αδενίνης, είναι σαφώς μικρότερη, 2,5D (B3LYP/DZP++). Επομένως ο σχηματισμός ριζικού ανιόντος διπολικής κατάστασης της κανονικής αδενίνης, είναι λιγότερο πιθανός. Στην εικ. 6 απεικονίζεται το αντίστοιχο SOMO (singly occupied molecular orbital) του ανιόντος σθένους.



Εικόνα 6: SOMO of (a) the valence radical anion of the canonical adenine and (b) that of the dipole-bound state of the anion of the N(7)H tautomer of adenine.

Το ανιόν σθένους της αδενίνης φαίνεται να βρίσκεται σε ενεργειακά υψηλότερο επίπεδο από το αντίστοιχο ουδέτερο μόριο. Οι ΑΕΑ της κανονικής αδενίνης σε αέρια φάση αναμένονται αρνητικές, μεταξύ $-1,47$ και $-0,73$ eV (μέθοδος MP2), και $-0,48$ και $-0,26$ eV (μέθοδος DFT). Από τα ταυτομερή της αδενίνης, μόνο ένα βρέθηκε ικανό να σχηματίσει ανιόν σθένους στην αέρια φάση. Αυτό το valence ανιόν προκύπτει από την enamine-imino μετατροπή, με μεταφορά ενός πρωτονίου από το N9 στο C8 της αδενίνης. Το ανιόν αυτό τοποθετείται ενεργειακά περίπου $0,04$ eV χαμηλότερα από το κανονικό μόριο της αδενίνης, με υπολογισμό μέσω CCSD(T)/AVDZ. Αν και βιολογικά το ταυτομερές αυτό είναι ανεξακρίβωτο, αποτελεί ένα παράδειγμα για το πως, έξω από τα βιολογικά πλαίσια, ένα τέτοιο μόριο μπορεί να αλλάξει υπό τον βομβαρδισμό ηλεκτρονίων. Η Αδενίνη στην αέρια φάση δεν αποτελεί καλό δέκτη ηλεκτρονίων.

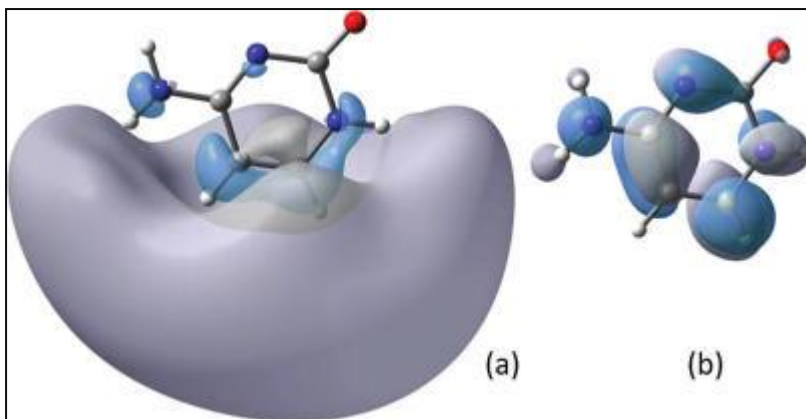
Σε υδατικά διαλύματα, το ανιόν σθένους υφίσταται στην συμβατική του μορφή. Μοντελοποιώντας το ηλεκτροστατικό δυναμικό του διαλύτη, η ΑΕΑ της αδενίνης, υπολογίζεται να είναι $1,44$ eV (B3LYP), ενώ έχει βρεθεί πως υπάρχουν τουλάχιστον πέντε ταυτομερή ανιόντα με ενέργεια χαμηλότερη από την αντίστοιχη της κανονικής μορφής, με τιμές μεταξύ $1,72$ και $1,99$ eV. Αξίζει να σημειωθεί εδώ πως τα ταυτομερή με αποπρωτονιομένο το N7 και το N8 είναι, από βιολογικής σκοπιάς αδιάφορα. Έτσι βιολογικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν μόνο δύο ταυτομερή, τα οποία, όπως και στην περίπτωση της γουανίνης, είναι αφυδρογονομένα στο C8. (εικ.7)



Εικόνα 7: Two tautomers of adenine with the most energetically favored radical anions of biological interest. These two tautomers are similar biologically. Rotation of H(N6) around the C6—N6 bond requires little energy.

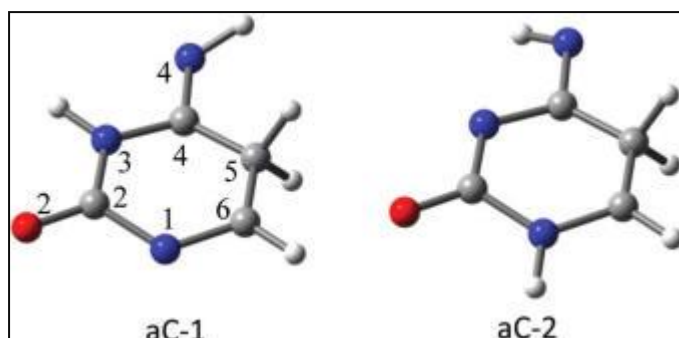
3.3. Κυτοσίνη

Η ύπαρξη ριζικών ανιόντων διπολικής κατάστασης στην κανονική κυτοσίνη, έχει μελετηθεί από τον Smith και τους συνεργάτες του. Η ΑΕΑ που υπολόγισαν (μέθοδος MP4) ισούται με 0,06 eV (κανονική κυτοσίνη σε αέρια φάση). Η αντικατάσταση του H στη θέση N1 από μια μεθυλο-ομάδα, μειώνει την ενέργεια αυτή στα 0,04 eV. Με την μέθοδο αυτή, το ανιον φαίνεται πως δεν υφίσταται καθώς αντιστοιχεί σε αρνητική τιμή ΑΕΑ (-0,56 eV) (MP4), αν και έρευνες DFT καταδεικνύουν μια διαφορετική εκδοχή. Με την μέθοδο B3LYP οι τιμή που λαμβάνεται είναι κοντά στο μηδέν (-0,01 έως 0,03 eV αναλόγως του base set), και βρίσκεται σε συμφωνία με την αντίστοιχη της μεθόδου G4 (-0,01 eV). Στην εικ.8 αναπαρίστανται τα SOMOs της διπολικής κατάστασης του ανιόντος σθένους της κυτοσίνης.



Εικόνα 8: Illustration of the SOMOs of the dipole bound state (a) and valence (b) anions of cytosine.

Απο τα ταυτομερή της κυτοσίνης, δύο αμινο-υδροξυ ταυτομερή ταυτοποιήθηκαν ως ριζικά ανιόντα διπολικής κατάστασης σύμφωνα με έρευνα του Adamowicz και των συνεργατών του (MP4). Οι τιμές ΑΕΑ αυτών των δύο ταυτομερών εκτιμήθηκαν ίσες με 0,01 και 0,02 eV (MP4), ενώ δεν βρέθηκε να υφίστανται αντίστοιχα βιώσιμα ριζικά ανιόντα σθένους. Οι τιμές του ανιόντος σθένους του αμινο-υδροξυ ταυτομερούς υπολογίσθηκε ίση με -0,18 eV (MP4), ενώ Bowen πρότεινε την ύπαρξη δύο ταυτομερών του ανιόντος σθένους της κυτοσίνης, και τα δύο στην μορφή C5-υδρογονομένης κυτοσίνης (σημειομένα ως C-1 και C-2 (εικ.9)).



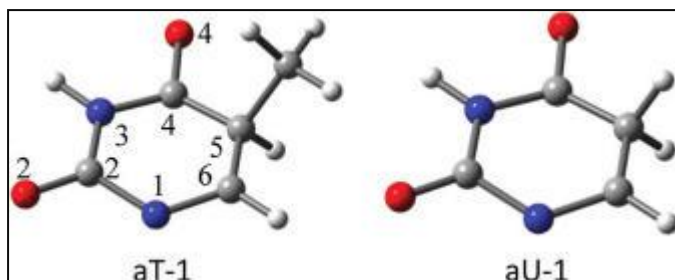
Εικόνα 9: Tautomer aC-1: N1, N4 deprotonated, N3 protonated, and C5-hydrogenated cytosine; and tautomer aC-2: N4 deprotonated and C5-hydrogenated cytosine.

Το χαμηλότερο ενεργειακά valence ανιόν υπολογίστηκε πως βρίσκεται κατά 0,17 eV χαμηλότερα από την κανονική κυτοσίνη (CCSD(T)//MP2). Με την ίδια προσέγγιση, ένα C-2 βρίσκεται 0,01 eV χαμηλότερα από το ανιόν σθένους της κανονικής κυτοσίνης. Σε έρευνες DFT η AEA που αντιστοιχεί σε C1 υπολογίστηκε 0,06 eV και -0,01 για C2. Στην αέρια φάση, είναι απίθανο η κυτοσίνη να αποτελέσει ουσιαστικό δέκτη ηλεκτρονίων.

Τα ριζικά ανιόντα της κυτοσίνης σταθεροποιούνται από τα ηλεκτροστατικά φαινόμενα των μορίων του νερού σε υδατικά διαλύματα. Η ενέργεια για σχηματισμό του ριζικού ανιόντος κυτοσίνης στην συμβατική της μορφή είναι σχετικά μεγάλο: 2,01 eV (B3LYP/6-311++(d,p)) με μοντελοποίηση PCM σε υδατικά διαλύματα. Με την ίδια μέθοδο, οι AEA για τα C-1 και C-2 είναι 1,93 και 1,88 eV αντίστοιχα.

3.4. Θυμίνη και Ουρακίλη.

Η ομοιότητα της δομής αυτών των δύο μορίων επιβεβαιώνει την παρόμοια συμπεριφορά τους σχετικά με την προσκόλληση ηλεκτρονίων, εξού και εξετάζονται από κοινού. Υπολογισμοί με την μέθοδο MP2/6-311++G(d,p) από τους Desfrancois και τους συνεργάτες του, εκτιμούν τις AEA σχηματισμού ριζικού ανιόντος διπολικής κατάστασης της U και T ίσες με 0,05 και 0,03 eV αντίστοιχα. Με αντικατάσταση του H με μία μεθυλο-ομάδα στην θέση N1, παρατηρείται μικρή μείωση της AEA: 0,024 eV για την U και 0,018 για την T. Όπως στην περίπτωση της ουρακίλης, οι δύο μέθοδοι MP2 και CCSD(T) υπολογίζουν αρνητική AEA (-0,014 και -0,09 eV αντίστοιχα) για τον σχηματισμό valence ανιόν συμβατικής ουρακίλης σε αέρια φάση. Από την άλλη, οι μέθοδοι DFT και G4 δίνουν θετικές τιμές για την ίδια AEA. Η ουρακίλη και η θυμίνη είναι οι μοναδικές νουκλεο-βάσεις που είναι ικανές, στην κανονική τους μορφή, να φιλοξενίσουν ένα επιπλέον ανιόν σθένους στην αέρια φάση. Μόνο ένα ταυτομερές του ανιόντος σθένους της ουρακίλης εκτιμάται σταθερότερο από την ουδέτερη θυμίνη. Στο ταυτομερές αυτό, (aT-1 εικ.10), το πρωτόνιο του N-1 μεταφέρεται στο C-5 και η αντίστοιχη AEA εκτιμάται ίση με 0,12 eV (CCSD(T)). Ομοίως, μόνο ένα ταυτομερές της (aU-1 εικ.10) του ανιόντος σθένους της U έχει θετική AEA (0,18 eV CCSD(T)).



Εικόνα 10: Tautomers aT-1: N1-deprotonated and C5-hydrogenated thymine; and aU-1: N1-deprotonated and C5-hydrogenated uracil.

Οι αλληλεπιδράσεις με το πολωμένο μέσο αυξάνει δραματικά την σταθερότητα των U και T. Με το μοντέλο PCM, οι ΑΕΑ σχηματισμού κανονικών ριζικών ανιόντων T και U, ανέρχονται σε 1,85 και 1,94 eV αντίστοιχα, ενώ τέσσερις ταυτομερείς μορφές ανιόντος σθένους αναμένονται με ενέργεια χαμηλότερη από το ουδέτερο μόριο θυμίνης. Οι ΑΕΑ αυτών των ταυτομερών σε υδατικά διαλύματα κυμαίνονται μεταξύ 1,77 και 1,95 eV για την θυμίνη, και μεταξύ 1,68 και 1,99 eV για την ουρακίλη.

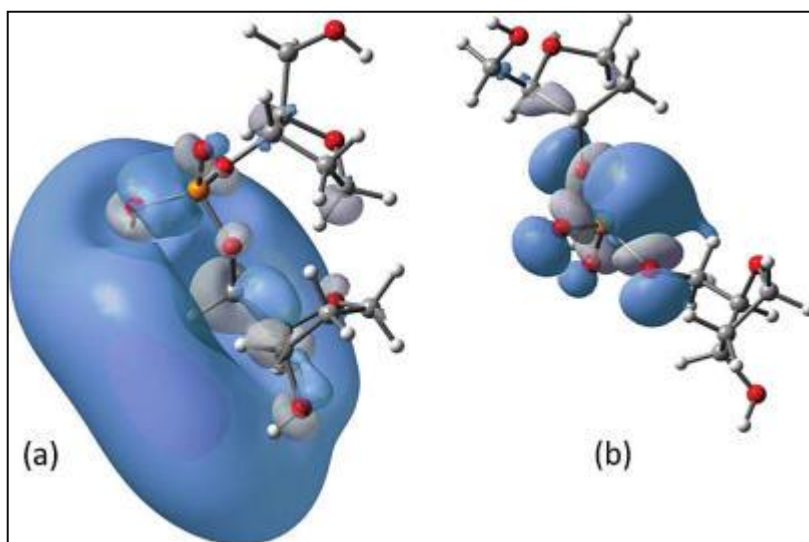
3.5. 5-Halouracils

Οι έρευνες σχετικά με την αλληλεπίδραση ηλεκτρονίου-5-halouracils (5XU, X=Br, Cl, F), αποκαλύπτουν ότι η Χαλογένωση στην θέση C-5 της U, αυξάνει σημαντικά την ικανότητα δέσμευσης ηλεκτρονίου. Οι ΑΕΑ της 5XU εκτιμώνται στα 0,45 eV για την 5FU, 0,6 eV για την 5ClU και 0,64 eV για την 5 BrU. Για σύγκριση, υπενθυμίζεται ότι η αντίστοιχη τιμή της U είναι 0,18 eV. Επομένως, οι 5XUs αποτελούν σημαντικές εστίες λήψης ηλεκτρονίων σε μόρια DNA ή RNA που περιέχουν halouracil. Η επιρροή του πολωμένου μέσου ενισχύει σημαντικά την ικανότητα δέσμευσης ηλεκτρονίων των 5XU. Έτσι οι ΑΕΑ σε υδατικά διαλύματα κυμαίνονται μεταξύ 2.30 και 2.60 eV με υπολογισμούς PCM. Η προσκόλληση ηλεκτρονίου στο 5XU, αναμένεται να προκαλεί αντιδράσεις dehalogenation. Οι ενέργειες ενεργοποίησης για αυτές τις αντιδράσεις, εκτιμώνται περί τα 1,9 kcal/mol, 4,0 kcal/mol και 20,8 kcal/mol για το 5BrU, το 5ClU και το 5FU αντίστοιχα (μέθοδος B3LYP/6-31+G(d)). Τα 5BrU και 5ClU αποτελούν ισχυρά ενεργά κέντρα αντιδράσεων, κατά την έκθεσή τους σε βομβαρδισμό ηλεκτρονίων.

3.6 Η Ραχοκοκαλιά του DNA

Η ικανότητα σύλληψης του ηλεκτρονίου της ραχοκοκαλιάς του DNA έχει μελετηθεί χρησιμοποιώντας την μέθοδο DFT. Βάσει ενός μοντέλου σάκχαρος-φωσφορικού άλατος-σάκχαρος προέβλεψαν πως το ΑΕΑ της ραχοκοκαλιάς του DNA πλησίαζε το μηδέν(0.03 eV με B3LYP/6-31+G(d)) στην αέρια μορφή. Το μικρό αυτό ΕΑ υποδηλώνει πως η ραχοκοκαλιά δεν αποτελεί σημείο που συστήνεται για την προσκόλληση ηλεκτρονίων. Επίσης έχει ερευνηθεί μέσω μοντελοποίησης PCM η επίδραση ενός πολώσιμου μέσου, σε υδατικό διάλυμα, στην δυνατότητα λήψης ηλεκτρονίων από την ραχοκοκαλιά του DNA(0.88 eV). Χρησιμοποιώντας ένα σετ βάσης περισσότερο διαχυτικό(DZP++), προβλέπουμε την ύπαρξη τόσο διπολικών όσο και ριζικών ανιόντων σθένους της ραχοκοκαλιάς του DNA σε αέρια φάση. Στο B3LYP/DZP++ επίπεδο της θεωρίας, ενώ το ΑΕΑ για να δημιουργήσει διπολικά ανιόντα προβλέπεται πως είναι αρνητικό (-0.09 eV), το ΑΕΑ που συνδέεται με το ανιόν

σθένους αξιολογείται πως είναι θετικό(0.04 eV). Θα πρέπει να σημειωθεί πως το αρνητικό AEA για το διπολικό ανιόν του μοντέλου σάκχαρος-φωσφορικού άλατος-σάκχαρος υποδηλώνει πως το επιπλέον ηλεκτρόνιο είναι συνδεδεμένο λόγω ενός ανεπαρκούς τύπου basis set, και για αυτό τον λόγο η κατάσταση αυτή δεν θα μπορούσε να υπάρξει. Τα SOMOs των αντίστοιχων ριζικών ανιόντων που παρουσιάζονται στην εικ. 11, υποδηλώνουν ότι, ενώ το επιπλέον ηλεκτρόνιο είναι ισχυρά



Εικόνα 11: SOMO of the radical anion of the sugar-phosphate-sugar (S-P-S) model for the dipole bound state (a) and the valence state (b).

συνδεδεμένο με την ομάδα φωσφορικού άλατος σε ένα valence anion, εντοπίζεται κοντά στο πρωτόνιο HO —PO₃ και το πρωτόνιο που συνδέεται με το O3' της ριβόζης στην κατάσταση διπολικού δεσμού. Υπό την επήρεια του πολώσιμου μέσου, το AEA για την δημιουργία valence ανιόντος με πυρήνα φωσφορικού άλατος φαίνεται να είναι ουσιαστικά μεγάλο, 1.62 eV (1.51 eV χωρίς διόρθωση ZPE) με DFT PCM. Τα κύρια αποτελέσματα των θεωρητικών προβλέψεων των AEAs των βάσεων και της ραχοκοκαλιάς του DNA συνοψίζονται στον πίνακα 3.

3.7 Αφυδρογονωμένες Νουκλεοβάσεις

Η ακτινοβολία και οι ρίζες που δημιουργούνται κατά την διάρκεια της διαδικασίας της ραδιόλυσης προκαλούν αφαίρεση ενός ατόμου υδρογόνου από υπομονάδες του DNA. Στη συνέχεια οι υπομονάδες αυτές αναδιατάσσονται για να αντιστοιχήσουν σε ουδέτερες ρίζες. Οι αφυδρογονωμένες ρίζες που προκύπτουν, αποτελούν εξαιρετικούς δέκτες για την λήψη ηλεκτρονίων για την δημιουργία closed-shell ανιόντων. Σύμφωνα με μελέτες DFT για την προσκόληση σε αφυδρογονωμένες ρίζες γουανίνης που πραγματοποιήθηκαν από το πανεπιστήμιο Jena αποκαλύπτουν πως τις τιμές AEA κυμαίνονται από 1.47 έως 2.40 eV σε θεωρητικό επίπεδο B3LYP/aug-cc-pVDZ. Παρόμοια AEAs προβλέπονται με το DZP++ basis set από το Luo και άλλους. Η ρίζα της C8- αφυδρογονωμένης γουανίνης έχει την μικρότερη τάση για αιχμαλτίωση ενός ηλεκτρονίου (AEA=2.20 eV), ενώ οι N1-και N9- αφυδρογονωμένες γουανίνες έχουν τις υψηλότερες τιμές AEA: 2.92 και 2.93 eV αντίστοιχα. Προβλέπεται πως πέντε αφυδρογονωμένες ρίζες αδενίνης έχουν τιμές AEA μεταξύ 0.94 και 3.25 eV και ακολουθούν την εξής σειρά: N9-dehydrogen > N6-dehydrogen > C8-dehydrogen > C2-dehydrogen. Η αφυδρογόνωση της κυτοσίνης επίσης οδηγεί σε πέντε διαφορετικές ουδέτερες ρίζες. Η DFT μελέτη από το Luo και άλλους, προέβλεψε πως τα AEAs αυτών των ριζών κυμαίνονται μεταξύ 2.22 και 3.00 eV. Η σειρά των AEAs αυτών

έχει ως εξής: N1-dehydrogen > N4-dehydrogen > C6-dehydrogen > C5-dehydrogenουδέτερες ρίζες. Η προσκόληση των ηλεκτρονίων στη αφυδρογονωμένη θυμίνη έχει μελετηθεί από τον J.Profeta και από άλλους. Τα ΑΕAs αυτών των ουδέτερων ριζών προβλέπεται πως κυμαίνονται μεταξύ 1.04 και 3.74 eV. Οι ρίζες με ένα αφαιρεθέν άτομο υδρογόνου από ένα άτομο αζώτου παρουσιάζουν τα μεγαλύτερα ΑΕAs από τις έξι διερευνηθείσες ρίζες (3.22 eV για το N1-αφυδρογονωμένο και 3.74 eV για το N3-αφυδρογονωμένο είδος). Η προσκόληση ηλεκτρονίων σε αφυδρογονωμένες θυμίνες έχει επίσης μελετηθεί στις σπάνιες ταυτομετρικές μορφές τους. Η υψηλότερη τιμή ΑΕA για τα αφυδρογονωμένα ταυτομερή της θυμίνης έχει εκτιμηθεί στα 3.88 eV με B3LYP/DZP++.

Γενικά τα ΑΕAs των αζωτο-κεντρικών ριζών είναι υψηλότερα από εκείνα των ανθρακο-κεντρικών ριζών.

Πίνακας 3.

AEA of DNA Bases and Backbone in the Gas Phase and in Aqueous Solution (in eV)

	G	A	C	T	backbone
canonical	-1.79 ~ -0.61a	-1.47 ~ -0.73a	-0.56l	-0.09,r -0.14,s 0.07~0.20b	0.03,w 0.04x
	-1.51 ~ -0.12b	-0.48 ~ -0.26b	-0.08~0.03b		
	-0.21c	-0.40,c 0.12h	-0.01c	0.08c	
	-0.07 ~ -0.01d	0.04~0.06m	0.03t		
PCM	1.27~1.33e	1.44~1.53i	1.89~2.01n	1.85~2.06n	0.88,w 1.62x
tautomeric	0.00~0.37f	-0.38~0.04j	0.01~0.02o	-0.25~0.12u	
			-1.18p		
			-0.06~0.06q		
PCM	1.39~2.21g	1.72~1.99k	1.88~1.93q	1.77~1.95v	

Η ηλεκτρονιακή συγγένεια της αφυδρογονωμένης ουρακίλης έχει υπολογισθεί με μεθόδους DFT από τους Li, Sanche και Sevilla. Οι ΑΕA των αντιστοιχωνριζών κυμαίνονται μεταξύ 2,34 και 3,78 eV, με σειρά: N3-dehydrogen>N1-dehydrogen>C6-dehydrogen>C5-dehydrogen, ενώ τα μεγαλύτερα ΑΕA των ουδέτερων ριζών είναι σε σειρά: (U-H)>(T-H)>(A-H)>(C-H)>(G-H).

4. Ηλεκτρονιακή Συγγένεια σε Μικροδιαλυμένες Βάσεις.

4.1. Αδενίνη-(H₂O)_n

Τα διπολικά ριζικά ανιόντα έχουν προταθεί για την περίπτωση συμπλεγμάτων κανονικής αδενίνης-νερού, από τον Jalbout. Όσον αφορά την μονοϋδρική αδενίνη, εντοπίζεται ένα διπολικό ανιόν όταν το νερό είναι συνδεδεμένο με δεσμό ηυδρογόνου στο N7 και το HN6 της Αδενίνης. Η αντίστοιχη ΑΕA βρέθηκε 0,02 eV (MP2/6-311++G(d,p)). Για την διυδρική

αδενίνη, υπάρχουν τουλάχιστον έξι διαμορφώσεις του συμπλέγματος αδενίνης-(H₂O)₂ ικανά να σχηματίσουν διπολικά ριζικά ανιόντα. Οι αντίστοιχες ΑΕΑ εκτιμώνται από 0,00 έως 0,09 eV (μέθοδος MP2). Η τριυδρική αδενίνη, αναμένεται να έχει διπολικό ανιόν με σχεδόν μηδενικό ΑΕΑ.

4.2. Κυτοσίνη(H₂O)_n

Οι έρευνες πάνω στην επίδραση της μικρο-ενυδάτωσης στην κυτοσίνη (Kim), έδειξαν πως αυξάνει ουσιαστικά την ικανότητά της να δεσμεύει ηλεκτρόνια. Η ΑΕΑ της κυτοσίνης, αυξάνεται αναλόγως του αριθμού μορίων νερού. Έτσι, η ΑΕΑ της πεντυδρικής κυτοσίνης, υπολογίζεται ίση με 0,61 eV (B3LYP/DZP++). Αξίζει να σημειωθεί επίσης πως η μικροενυδάτωση με μόρια νερού, αυξάνει και την ΑΕΑ σχηματισμού διπολικών ανιόντων της κυτοσίνης.

4.3. Θυμίνη—(H₂O)_n

Η ηλεκτρονιακή σύναψη της μονοϋδρικής θυμίνης έχει μελετηθεί με την μέθοδο MP2/CBS, με διορθώσεις CCSD(T), και βρέθηκε πως υφίστανται διπολικά ανιόντα. Η τιμή ΑΕΑ της μονοϋδρικής θυμίνης (0,01-0,06 eV), βρίσκεται κοντά στην αντίστοιχη της μονομερούς θυμίνης (0,03eV), ενώ οι δεσμοί σθένους του ριζικού ανιόντος του συμπλέγματος θυμίνης-νερού φαίνεται πως φέρουν ένα επιπλέον ηλεκτρόνιο. Τα αντίστοιχα ΑΕΑ όπως αυτά υπολογίσθηκαν με την μέθοδο MP2/CBS με διορθώσεις CCSD(T) κυμαίνονται από 0,07 έως 0,29 eV. Η μικροενυδάτωση βρέθηκε να εντείνει ουσιαστικά την ικανότητα της θυμίνης να δεσμεύει ηλεκτρόνια, με την αντίστοιχη ΑΕΑ να αυξάνεται αυξανόμενων των μορίων νερού στο συσσωμάτωμα. Έτσι, η ΑΕΑ του πεντυδρικού συμπλέγματος θυμίνης φτάνει τα 0,91 eV (B3LYP/DZP++).

4.4. Ουρακίλη-(H₂O)_n

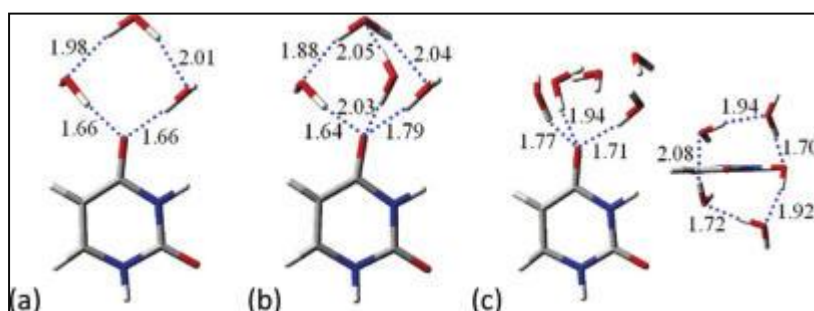
Οι ηλεκτρονιακή συγγένεια των συμπεγμάτων ουρακίλης-νερού έχει μελετηθεί υπό πολλές προσεγγίσεις. Οι Smets, McCarthy και Adamowicz ταυτοποίησαν διπολικά ανιόντα μονοϋδρικής ουρακίλης χρησιμοποιώντας την μέθοδο MP2. Συγκριτικά με το μονομερές, η μονοϋδρική ουρακίλη παρουσιάζει μειωμένη ΑΕΑ (0,01-0,04 eV), γεγονός συμβατό με την μείωση της διπολικής ροπής λόγω των ενυδατομένων συμπλόκων. Dipole bound radical anion προβλέπεται και για την περίπτωση της τριυδρικής ουρακίλης, U-(H₂O)₃, με ΑΕΑ ίση με 0,01 eV, ενώ η ΑΕΑ που σχετίζεται με τον σχηματισμό ανιόντος σθένους εκτιμάται ίση με 0,07 eV. Οι Dolgounitcheva, Zakrzewski και Ortiz, χρησιμοποιώντας μια παραλλαγή της μεθόδου MP2 (PUMP2), εντόπισαν τέσσερα ανιόντα σθένους μονοϋδρικής ουρακίλης με θετικές τιμές ΑΕΑ από 0,03 έως 0,21 eV. Δύο από τα διυδρικά σύμπλοκα ουρακίλης βρέθηκαν ικανά να σχηματίσουν σταθερά ριζικά ανιόντα, με τιμές 0,24 και 0,35 eV (Morgano, Adamowitz, με μέθοδο MP2).

Συστηματικές σχετικές έρευνες DFT απο τους Kim και Bao, σε διαφορετικές μορφές συμπλόκων νερού-ουρακίλης, ανέδειξαν ως μεγαλύτερη δυνατή τιμή ΑΕΑ μονοϋδρικής ουρακίλης τα 0,58 eV. Η τιμή αυτή είναι κατά περίπου 0,42 eV μεγαλύτερη από τις αντίστοιχες προβλέψεις της μεθόδου CCSD(T) (0,16 eV). Φαίνεται πως η μέθοδος DFT, υπερεκτιμά τα πειραματικά αποτελέσματα, ακόμα και για μικρο-ενυδατομένες βάσεις. Τα ΑΕΑ των U-(H₂O)_n βρέθηκε να αυξάνονται αυξανόμενων των μορίων νερού στα σύμπλοκα. Το μεγαλύτερο ΑΕΑ με βάση την θεωρία B3LYP/DZP++ βρέθηκε ίσο με 0,96 eV. Η έρευνα για ένα κοινώς αποδεκτό ελάχιστο της πιθανών ενεργειακών επιπέδων των ριζικών

ανιόντων των συμπλόκων ουρακίλης-νερού, αποκάλυψε πως ο σχηματισμός των συμπλόκων είναι απαραίτητος στις διαμορφώσεις χαμηλότερης ενέργειας των τρι-, τετρά-, και πενταδρικών ανιόντων ουρακίλης. Η μικρο-ενυδάτωση της ανιοντικής ουρακίλης πραγματοποιείται κυρίως μέσω της αλληλεπίδρασης του δεσμού υδρογόνου μεταξύ του O4 της ουρακίλης και των στενά συμπλοκοποιημένων μορίων νερού. Η προσκόλληση ηλεκτρονίων στην μικρο-ενυδατομένη ουρακίλη βρέθηκε να ενισχύει την διαδικασία ταυτομερισμού μειώνοντας την ενέργεια ενεργοποίησης. Στον πίνακα 4 συνοψίζονται οι θεωρητικές προβλέψεις για τα AEA των μικρο-ενυδατωμένων βάσεων.

4.5. Βάσεις Νουκλεϊκού Οξέος με Δεσμό Υδρογόνου

Πέραν του νερού, μικρά μόρια με μία ομάδα OH, όπως οι αλκοόλες και τα οξέα, μπορούν και αυτά να σχηματίσουν σύμπλοκα μέσω δεσμών υδρογόνου. Στην εικ. 13 απεικονίζονται οι πλέον σταθερές δομές των συμπλόκων αδενίνης-μεθανόλης, αδενίνης-(μεθανόλης)₂ και αδενίνης-(μεθανόλης)₃. Τα σύμπλοκα αυτά, έχει βρεθεί πως είναι ικανά να δεσμεύουν ένα επιπλέον ηλεκτόνιο προς σχηματισμό ενός διπολικού ανιόντος. Η εικ. 14 απεικονίζει το SOMO της διπολικής κατάστασης του ανιόντος που οδηγεί από την ηλεκτρονιακή προσκόλληση στο “προτιμότερο” ουδέτερο σύμπλοκο αδενίνης μεθανόλης, καθώς και η SOMO του κατώτερου ενεργειακά ανιόντος σε κατάσταση διπολικού δεσμού.

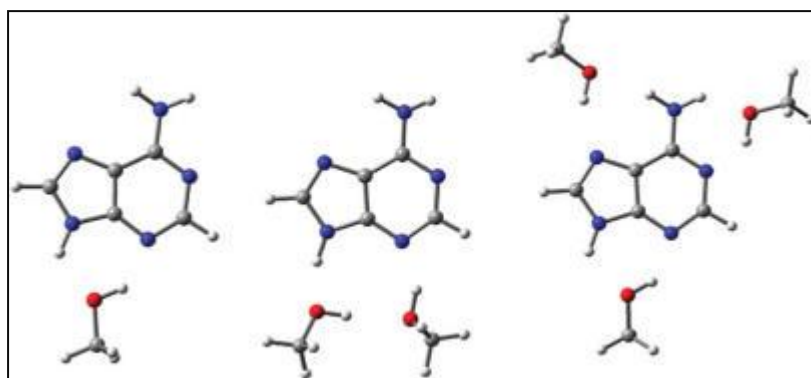


Εικόνα 12: Figure 12. Lowest energy valence anion structures of (a) tri-, (b) tetra-, and (c) pentahydrated uracil. Reproduced with permission from ref 91. Copyright 2007 American Chemical Society.

Πίνακας 4. AEA of Microsolvated DNA Bases B-(H₂O)_n (in eV)

n	A	C	T	U
1	0.016	0.12–0.30	0.01–0.06d 0.07–0.29	0.01–0.04
		0.02–0.12	0.31–0.54	0.03–0.21
				–0.05–0.16
				0.35–0.58
				0.35–0.58

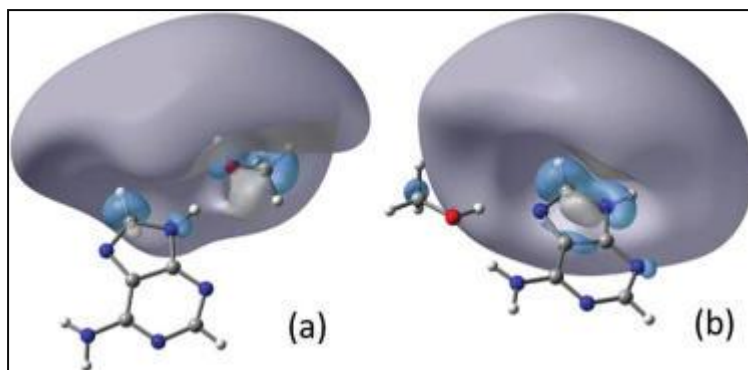
2	0.00–0.09	0.20–0.52	0.26–0.75	–0.49–0.35
				–0.05–0.37
				0.30–0.79
				0.30–0.80
3	~0.0	0.19–0.62	0.37–0.82	0.01, –0.07
				0.12–0.42
				0.43–0.86
				0.24–0.90
4		0.28–0.66	0.44–0.86	0.51–0.91
5		0.28–0.61	0.74–0.91	0.64–0.96



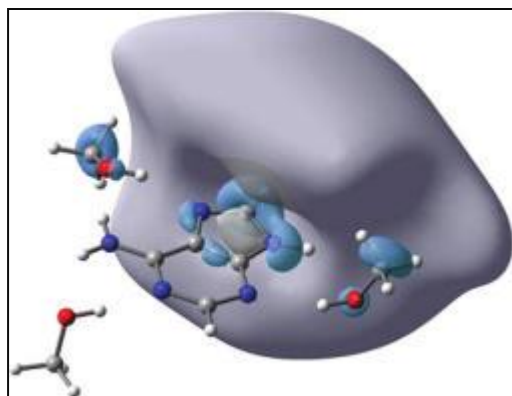
Εικόνα 13: Figure 13. Most stable structures of adenine–methanol, adenine–(methanol)₂, and adenine–(methanol)₃.

Η αντίστοιχη ΑΕΑ υπολογίστηκε ίση με 0,01 eV (MP2/6-311++G (d,p)). Σύμφωνα με έρευνα των Jalbout και Adamowitz δεν είναι ικανές όλες οι δυνατές δομές του συμπλόκου αδερίνης-(μεθανόλης)₂ να σχηματίσουν ανιόντα σθένους. Ωστόσο, Το σύμπλοκο αδερίνη-(μεθανόλης)₃ βρέθηκε ικανή να σχηματίσει τόσο διπολικά, όσο και valence ανιόντα, με μικρές τιμές ΑΕΑ.

Η προσκόλληση ηλεκτρονίου στο σύμπλεγμα αδερίνης-φορμικού οξέος και 9-μεθυλο-αδερίνη-φορμικού οξέος, έχει σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό βιόσημων αδερίνη-κεντρικών ριζικών ανιόντων. Επιπλέον, η επισύναψη ενός επιπλέον ηλεκτρονίου, πυροδοτεί την μεταφορά ενός πρωτονίου από το φορμικό οξύ στην αδερίνη (εικ. 16)

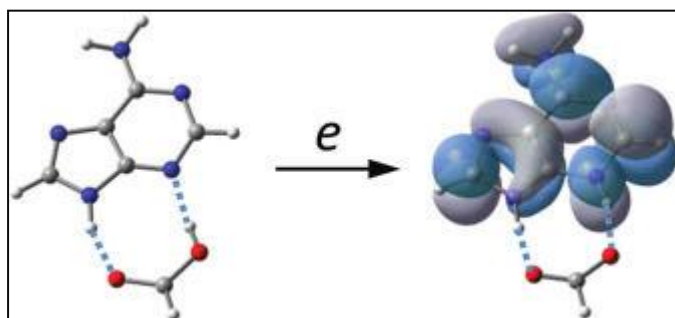


Εικόνα 14: SOMO of the DB state of the radical anion resulting from electron attachment to the most favored neutral adenine-methanol cluster (a); SOMO of the DB state of the lowest energy radical anion (b). Based on the HF/6-311++G(d,p) computations.

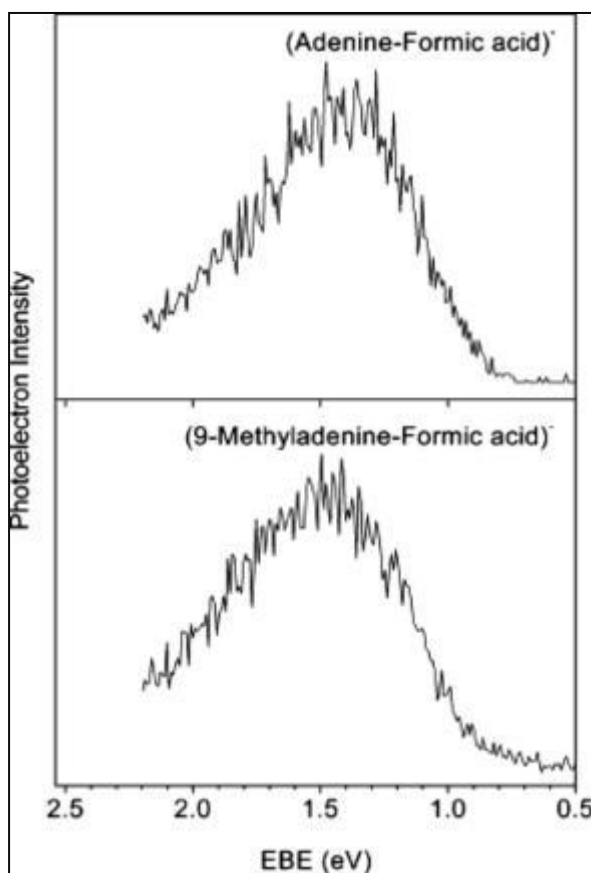


Εικόνα 15: Figure 15. SOMO of the DB state of the radical anion of the adenine-(methanol)₃ complex. Based on HF/6-311++G(d,p) computations.

Το επιπλέον ηλεκτρόνιο βρίσκεται στο π-τροχιακό της αδενίνης ή της 9-μεθυλο-αδενίνης, ενώ το μόριο του φορμικού οξέος έχει αρνητικό φορτίο. Έχουν εντοπιστεί 5 διαμορφώσεις για την αδενίνη-φορμικό οξύ και για την 9-μεθυλοαδενίνη-φορμικό οξύ (B3LYO/6-311++G(d,p)), με τις αντίστοιχες AEA να κυμαίνονται μεταξύ 0,36 και 0,67 eV. Τα θεωρητικά αποτελέσματα, ερμηνεύουν επιτυχώς το φωτοηλεκτρονικό φάσμα των προαναφερθέντων συμπλόκων (εικ.17).

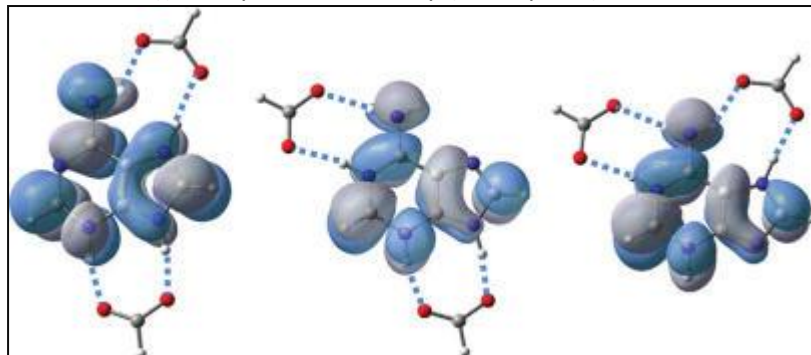


Εικόνα 16: Electron attachment to the H-bonded adenine-formic acid triggers proton transfer from formic acid to adenine. The product lies 0.67 eV below the neutral complex.



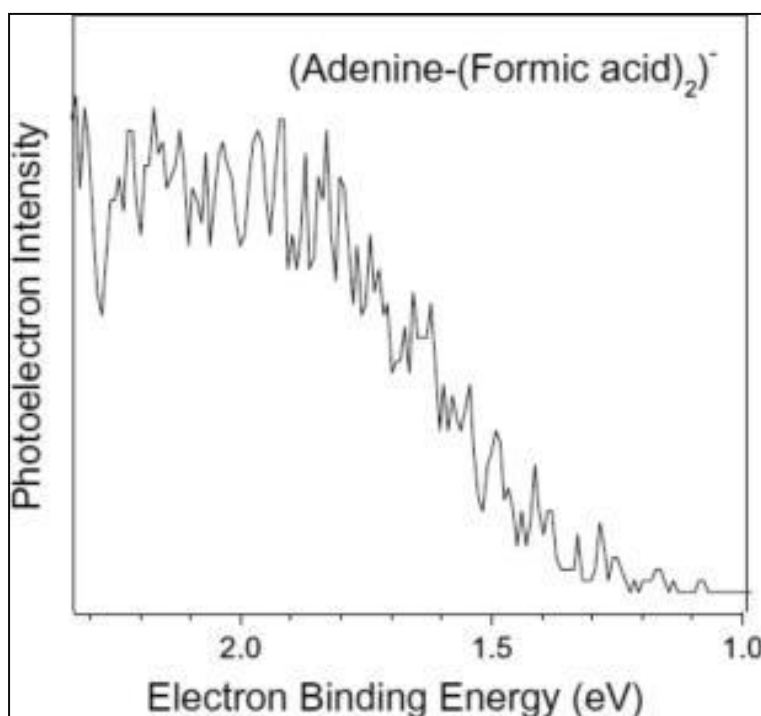
Εικόνα 17: Photoelectron spectrum of adenine–formic acid (upper) and 9-methyladenine–formic acid anions (lower) measured with 2.54 eV electrons. Reproduced with permission from ref 50. Copyright 2007 American Chemical Society.

Η προσκόλληση ηλεκτρονίων στο σύμπλοκο αδενίνης-(φορμικού οξέος)_n (με n=2,3) έχει διερευνηθεί και από τον Bowen και τους συνεργάτες του. Βρέθηκε πως η διπλή μεταφορά πρωτονίου από το φορμικό οξύ στην αδενίνη σχετίζεται με την ηλεκτρονιακή επισύναψη στο σύμπλοκο αδενίνης-(φορμικού οξέος)₂ (DFT, B3LYP/6-311++G(d,p)) (εικ. 18). Τα ΑΕΑ των αντίστοιχων συμπλόκων υπολογίζονται μεταξύ 0,84 και 1,07 eV.

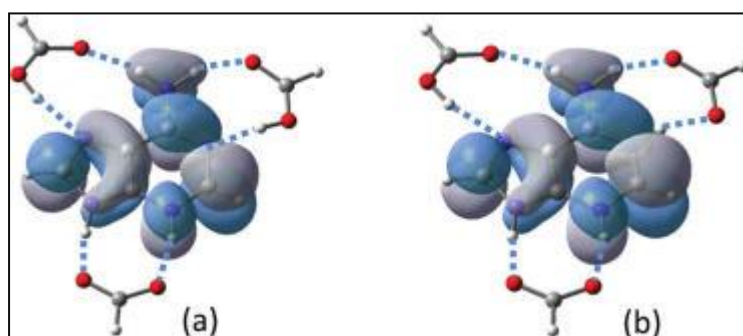


Εικόνα 18: Anionic adenine–(formic acid)₂ complexes and the corresponding SOMOs.

Η ηλεκτρονιακή προσκόλληση στο σύμπλοκο αδενίνη-(φορμικό οξύ)₃ βρέθηκε πως προκαλεί είτε μονή, είτε διπλή μεταφορά πρωτονίου απο το φορμικό οξύ στην αδενίνη. Στην εικ. 20 απεικονίζονται τα SOMO που σχετίζονται με την μονή και την διπλή μεταφορά πρωτονίου στο ανιοντικό σύμπλοκο αδενίνη-(φορμικό οξύ)₃. Οι τιμές ΑΕΑ για την κάθε περίπτωση είναι κοντινές 1,22 και 1,23 eV, όμως η τιμή VDE για το ανιοντικό σύμπλοκο διπλής μεταφοράς είναι πολύ μεγαλύτερη.(2,86 έναντι 1,85 eV).



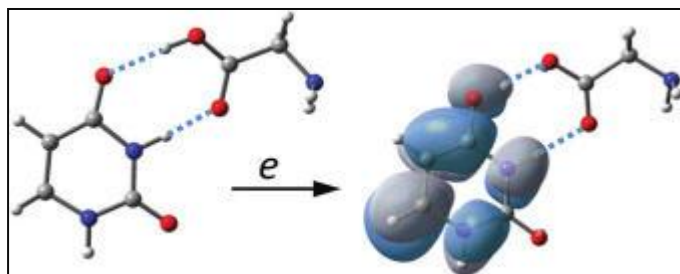
Εικόνα 19: Photoelectron spectrum of adenine-(formic acid)₂ complexes measured with 2.54 eV electrons. Reproduced with permission from ref 179. Copyright 2007 Elsevier.



Εικόνα 20: SOMOs of the single proton transferred anionic adenine-(formic acid)₃ complex (a) and the double proton transferred anionic adenine-(formic acid)₃ complex (b).

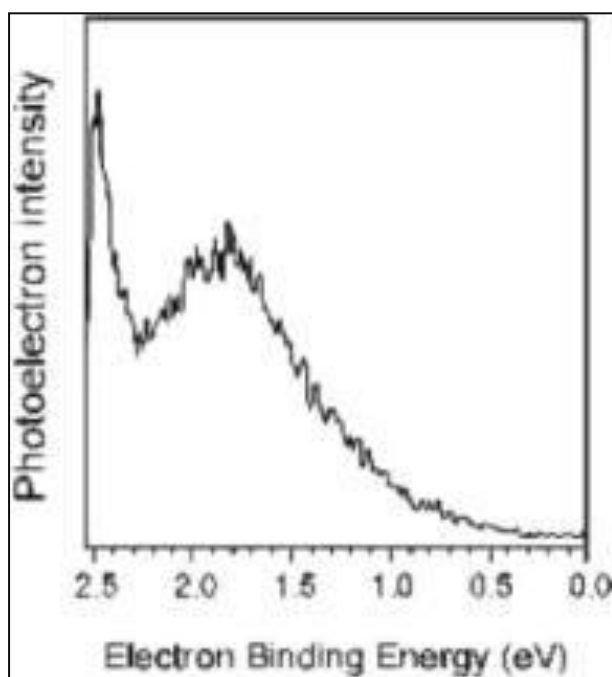
Η προσκόλληση ηλεκτρονίου στο σύμπλοκο (δεσμού υδρογόνου) ουρακίλη-γλυκίνη μελετήθηκε απο την ομάδα του Gutowski, η οποία ταυτοποίησε εντόπισε διαμορφώσεις του συμπλόκου με προσεγγίσεις DFT και MP. Υπό την παρουσία της γλυκίνης, η επισύναψη

ηλεκτρονίου στην ουρακίλη, βρέθηκε να οδηγεί σε ανιόν σθένους. Το επιπλέον ηλεκτρόνιο βρίσκεται στο π-τροχιακό της ουρακίλης, ενώ τουλάχιστον πέντε διαμορφώσεις του εν λόγω συμπλόκου προβλέπεται να υφίστανται ανεμπόδιστη μεταφορά πρωτονίων από την καρβοξυλο-ομάδα της γλυκίνης στο οξυγόνο της ουρακίλης, σχηματίζοντας διστονικά σύμπλοκα ριζικών ανιόντων, στα οποία, τα φορτία των ριζικών κέντρων διαχωρίζονται. Στην εικ. 21 απεικονίζεται ο σχηματισμός χαμηλότερης ενέργειας για το σύμπλοκο ανιόν ουρακίλης-γλυκίνης.



Εικόνα 21: Formation of the lowest energy radical anion of the uracil-glycine complex upon electron attachment. The VDE of the resultant anion is 1.93 eV. Reproduced with permission from ref 46. Copyright 2002 EDP Sciences.

Η τιμή VDE αυτού του ανιόντος εκτιμάται ίση με 1,93 eV, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για άλλα distonic anion complexes κυμαίνονται μεταξύ 1,41 και 2,18 eV, τιμές οι οποίες ταιριάζουν με το φωτοηλεκτρονικό φάσμα του συμπλόκου ουρακίλης-γλυκίνης (εικ. 22).



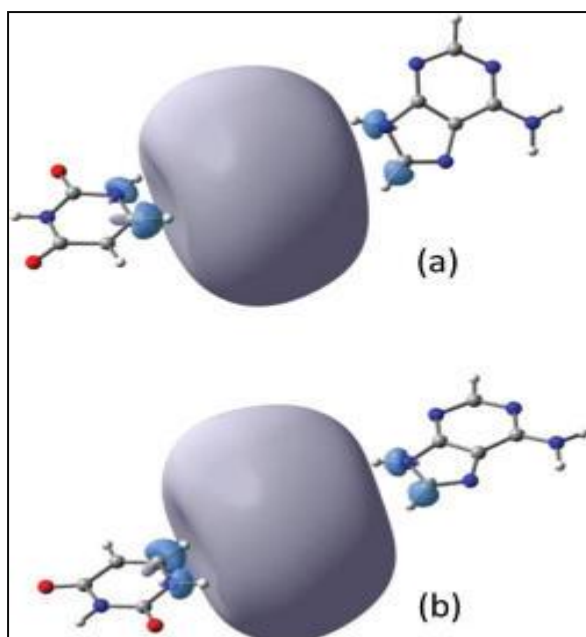
Εικόνα 22: Photoelectron spectrum of the uracil-glycine anion, recorded with 2.54 eV/photon. Redrawn with permission from ref 46. Copyright 2002 EDP Sciences.

Έρευνες DFT στα ανιοντικά σύμπλοκα φορμικού οξέως και ουρακίλης ή θυμίνης, αποκαλύπτουν πως το επιπλέον ηλεκτρόνιο, το οποίο βρίσκεται στην βάση, οδηγεί στην ανεμπόδιστη μεταφορά πρωτονίου από την καρβοξυλική ομάδα του φορμικού οξέος στο ανιόντος σθένους του συμπλόκου. Μεταφορά πρωτονίου έχει επίσης παρατηρηθεί στα σύμπλοκα ουρακίλη-H₂S και ουρακίλη-H₂Se. Στις περιπτώσεις αυτές, βρέθηκε πως ο κύριος δέκτης πρωτονίων είναι το O4 του ανιόντος της ουρακίλης. Στα σύμπλοκα ουρακίλης-νερού, λόγω της μεγάλης ενέργειας αποπρωτονίωσης του νερού, δεν προβλέπεται θεωρητικά μεταφορά πρωτονίων. Οι επιπτώσεις της ηλεκτρονιακής προσκόλλησης σε σύμπλοκα ουρακίλης-αλκοολών, έχει μελετηθεί τόσο με προσέγγιση DFT όσο και MP2. Η ηλεκτρονιακή προσκόλληση είναι ικανή να προάγει διαμοριακή μεταφορά πρωτονίων για 18 σύμπλοκα ουρακίλης αλκοολών, ενώ οι τιμές VDE των των ανιοντικών συμπλόκων μεταφοράς πρωτονίου, βρέθηκαν είναι κατα κανόνα μεγαλύτερες απο τις αντίστοιχες των συμπλόκων που δεν περιλαμβάνουν μεταφορά πρωτονίου.

5. Προσκόλληση Ηλεκτρονίου σε Ζεύγος Νουκλεο-Βάσεων

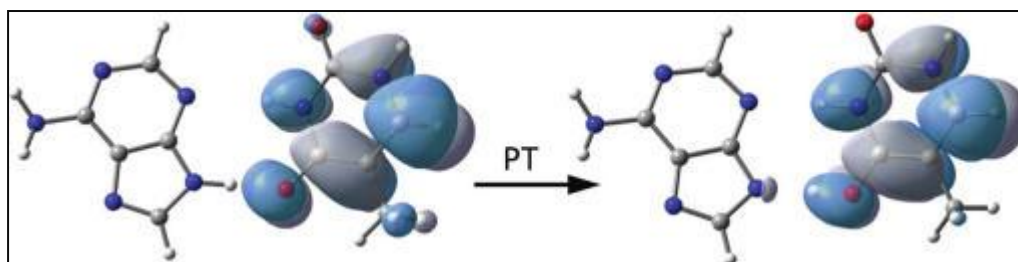
5.1. Ζεύγος Αδενίνης- Θυμίνης/Ουρακίλης

Οι πρώτες θεωρητικές έρευνες της προσκόλλησης ηλεκτρονίων σε ζεύγος αδενίνης-θυμίνης πραγματοποιήθηκαν απο τους Colson, Belser και Sevilla με προσεγγίσεις HF και SCF. Η έρευνά τους προτείνει πως στο ζεύγος AT, η ηλεκτρονιακή συγγένεια του A επιρρεάζεται μόνο σε μικρό βαθμό, διότι τα A και T συμπεριφέρονται και τα δύο ως δότες και δέκτες ηλεκτρονίων. Σε παρόμοια έρευνα υπο προσέγγιση MP2, οι Al-jihad, Smets και Adamowicz εντόπισαν ένα επιπλέον ηλεκτρόνιο στην βάση της θυμίνης στο ριζικό ανιόν ζεύγους AT. Η ΑΕΑ του εν λόγω ζεύγους, εκτιμάται ίση με -0,40 eV (MP2/6-311++G(d,p)) επομένως διεξήχθη το συμπέρασμα πως το ζεύγος AT δεν αποτελεί αποτελεσματική “παγίδα” για ένα επιπλέον ηλεκτρόνιο. Αξίζει να σημειωθεί πως η ΑΕΑ που υπολογίστηκε για το ανιόν σθένους της T είναι λιγότερο αρνητικό (-0,14 eV), γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα πως ο σχηματισμός ζεύγους μεταξύ T και A μειώνει την ικανότητα λήψης ηλεκτρονίων. Μελέτες MP2 πραγματοποιηθήσες απο τον Steraniana και τους συνεργάτες του, έδειξαν πως το διμερές αδενίνη-ουρακίλη μπορεί να συνδεθεί με ένα επιπλέον ηλεκτρόνιο. Το ηλεκτρόνιο αυτό βρέθηκε να διαμοιράζεται μεταξύ της C5-C6-N1 πλευράς της ουρακίλης και της N7-C8 αιχμής της αδενίνης, ενώ τα δίπολα και των δύο βάσεων τείνουν προς το επιπλέον ηλεκτρόνιο. Έχουν εντοπιστεί δύο σχηματισμοί τοπικού ελαχίστου της πιθανής ενεργειακής επιφάνειας (εικ. 23). Η αντίστοιχη τιμή ΑΕΑ υπολογίζεται ίση με 0,24 eV (MP2/6-311++G(d,p)).

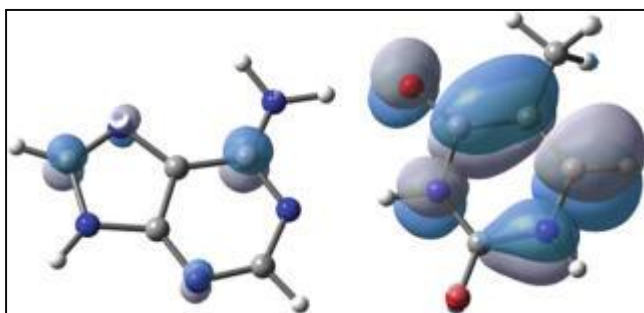


Εικόνα 23: An electron is trapped between A and U. Atom N1 of uracil and atom N9 of adenine take the same side in part a, while atom C6 of uracil and atom N9 of adenine take the same side in part b. These complexes may be viewed as electron bound anions. Reproduced with permission from ref 182. Copyright 2003 American Chemical Society.

Μελέτες DFT ωστόσο, προτείνουν μία διαφορετική εκδοχή. Οι Reynisson και Steenken αναφέρθηκαν σε ένα αδενινο-κεντρικό ριζικό ανιόν του ζεύγους AT, με ΑΕΑ ίση με $-0,07$ eV, δηλαδή σχεδόν $0,7$ eV μεγαλύτερη από αυτήν της Α ($0,77$ eV). Αυτό το αδενινο-κεντρικό ανιόν ωστόσο, είναι απίθανο να σχηματίσει δεσμό, αν και ενδέχεται να λειτουργήσει ως ενδιάμεσο. Το θυμινο-κεντρικό ανιόν του AT έχει αναφερθεί σε διάφορες μελέτες DFT. Η ανάλυση μοριακών τροχιακών και η ανάλυση κατανομής φορτίου από τον Richardson και τους συνεργάτες του, έδειξε καθαρά πως το επιπλέον ηλεκτρόνιο εντοπίζεται στο π-τροχιακό της θυμίνης. Στην εικ. 24 απεικονίζεται η SOMO του θυμινο-κεντρικού ανιόντος του ζεύγους AT. Η αντίστοιχη ΑΕΑ βρέθηκε ίση με $0,36$ eV με προσέγγιση B3LYP/DZP++, δηλαδή περίπου $0,16$ eV μεγαλύτερη από την ΑΕΑ της θυμίνης. Η επισύναψη ηλεκτρονίου στο ζεύγος AT ενισχύει την αλληλεπίδραση του ζεύγους κατά $3,5$ kcal/mol. Κατά παρόμοιο τρόπο, σε έρευνες DFT στο ζεύγος αδενίνης-ουρακίλης, γίνεται αναφορά για ουρακιλο-κεντρικό σύμπλοκο ανιόν. Ο δεσμός υδρογόνου μεταξύ Α και U αυξάνει την ικανότητα δέσμευσης ηλεκτρονίου της U. Η ΑΕΑ του ζεύγους AU εκτιμάται ίσο με $0,32$ eV ενώ η ΑΕΑ της μονομερούς ουρακίλης είναι $0,18$ eV (με προσέγγιση B3LYP/6-311+G(d)).

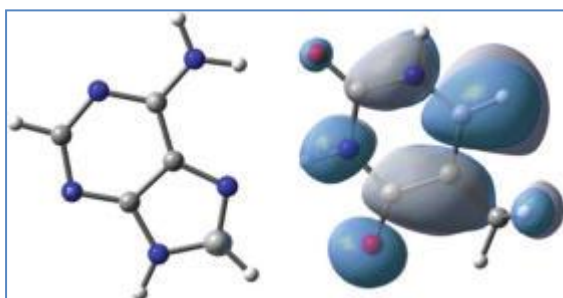


Εικόνα 24: Electron attachment triggered proton transfer from N9 of A to O4 of T.



Εικόνα 25: SOMO of the thymine-centered radical anion of the Watson-Crick AT pair. Based on B3LYP/DZP++ computations.

Διαφορετικά ανιοντικά ζεύγη AT και (9-μεθυλο-A)(1-μεθυλο-T) ζεύγη (αναφέρεται και ως MAMT) έχουν μελετηθεί με μεθόδους DFT και MP2. Ανάμεσα στα δέκα διαφορετικά εξετασθέντα ανιοντικά ζεύγη AT, έχουν βρεθεί επτά σχηματισμοί με ενέργεια χαμηλότερη από αυτή του ζεύγους Watson-Crick, κατά 0,1-8,4 kcal/mol. Η μεταφορά πρωτονίου από την A στην T παρατηρήθηκε στην περίπτωση ενός εκτός των νιοντικών ζεύγων. Η διαβασική αυτή μεταφορά πρωτονίου λαμβάνει χώρα μεταξύ του N9 ατόμου της A και του O4 ατόμου της T (εικ. 25). Αν και οι τιμές ΑΕΑ αυτών των δύο συμπλόκων είναι πολύ κοντά, η τιμή VDE του ανιοντικού ζεύγους πριν την μεταφορά πρωτονίου είναι ίση με 1.30 eV, ενώ μετά την μεταφορά είναι 2,01 eV. Η μεταφορά πρωτονίου επομένως, ευνοεί σαφώς το ανιόν. Από την άλλη, έχει εντοπιστεί μόνο ένα ανιόν MAMT που να βρίσκεται σε χαμηλότερο ενεργειακό επίπεδο από το ζεύγος Watson-Crick (2 kcal/mol), ενώ δεν έχει παρατηρηθεί μεταφορά πρωτονίων σε αυτά τα ζεύγη. Αξίζει να σημειωθεί πως αυτό το χαμηλό ενεργειακό ζεύγος βρίσκεται σε μορφή ζεύγους Hoogsteen, που παρουσιάζει βιολογικό ενδιαφέρον (εικ. 26).



Εικόνα 26: SOMO of the radical anion of the Hoogsteen AT pair. This anion pair lies energetically below the anionic Watson-Crick pair. B3LYP/DZP++ method.

Μελέτη(DFT) έχει πραγματοποιηθεί και για την επίδραση της ηλεκτρονιακής προσκόλλησης στο ζεύγος αδενίνη-χαλουρακίλη A-5XU (X= Br, Cl, F, H). Οι τιμές ΑΕΑ που βρέθηκαν (0,01-0,04 eV) είναι ελαφρώς μικρότερες από τις αντίστοιχες του μονομερούς 5XU σε αέρια φάση (A-5Br: 0,59 eV, A-5ClU: 0,56 eV, A-5FU: 0,47 eV). Η διαδικασία απομάκρυνσης του αλογόνου του 5XU είναι ελαφρώς περιορισμένη εξ' αιτίας της αλληλεπίδρασης με το A. Το ενεργειακό φράγμα της αφαλογόνωσης είναι ίσο με 3.3 kcal/mol για το A-5BrU, 5.6 kcal/mol για το A-5ClU, and 25.6 kcal/mol για το A-5FU. Με τα δεδομένα αυτά, η προσκόλληση ηλεκτρονίου στο A-5XU είναι ικανή να προάγει αφαλογόνωση για το Br και το Cl.

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο PCM, οι ΑΕΑ του A-5XU υπολογίστηκαν από 1.92 eV (A-U)

έως 2.36 eV (A-5CIU). Τα ζεύγη A-5XU είναι καλοί δέκτες για το επιπλέον ηλεκτρόνιο σε υδατικά διαλύματα. Επομένως, το DNA ή το RNA με μόρια 5XU (X = Br, Cl) ανμένεται ευάλωτο σε ηλεκτρονιακή εισβολή.

Με την μέθοδο MP2, οι Kobylecka, Leszczynski, και Rak, μελέτησαν την επίδραση της αλληλουχίας στην ικανότητα δέσμευσης ηλεκτρονίων του ζεύγους AT Watson-Crick. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν πως η ηλεκτρονιακή συγγένεια της T στο DNA, εξαρτάται σημαντικά από την ακολουθία. Ενώ η ΑΕΑ της 5'-CTC-3' στην διπλή της δέσμη είναι 0.26 eV (6.0 kcal/mol), η ΑΕΑ της 5'-GTG-3' στην διπλή δέσμη είναι -0.35 eV (-8.0 kcal/mol). Παραδόξως, η ΑΕΑ της αλληλουχίας 5'-TTT-3' (0.13 eV) είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτήν της ακολουθίας 5'-ATA-3' (-0.14 eV). Η διαμόρφωση δηλαδή του συνδιασμού των βάσεων φαίνεται να παίζει ρόλο, αν και η κατανομή του επιπλέον ηλεκτρονίου σε αυτές τις ακολουθίες, δεν είναι σαφής.

5.2. Μικρο-Ενυδατομένο Ζεύγος Αδενίνης-Θυμίνης/Ουρακίλης.

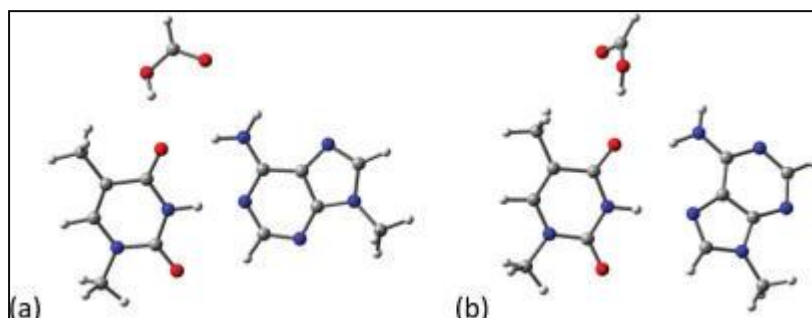
Τα αποτελέσματα της μικροενυδάτωσης στην ηλεκτρονιακή δέσμευση από το AT και το AU, έχουν ερευνηθεί με διάφορες μεθόδους. Έρευνες HF και SCF, αποκαλύπτουν πως η ενυδάτωση από τέσσερα μόρια νερού, αυξάνει την ΑΕΑ του ζεύγους Watson-Crick κατά 0.43 eV. Με βάση το AT-(H₂O)₅ και το AT-(H₂O)₁₃, οι Kumar, Mishra, και Suhai υπολόγισαν την ΑΕΑ του ενυδατωμένου ζεύγους AT ίση με 0.92-0.97 eV, περίπου 0.62-0.67 eV μεγαλύτερη από το απομονωμένο ζεύγος AT (0.30 eV).

Πέντε διαφορετικές δομές του μονοϋδρικού ζεύγους AU Watson-Crick μελετήθηκαν από τον Kim. Οι τιμές ΑΕΑ τους βρέθηκαν να κυμαίνονται μεταξύ 0,49 και 0,68 eV, αναλόγως της θέσης του νερού. Μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί και σχετικά με τις ΕΑ των διϋδρικών ζευγών AU. Με βάση δέκα διαφορετικούς σχηματισμούς του συμπλόκου AU-(H₂O)₂ οι ΑΕΑ ποικίλλουν από 0,37 έως 0,92 eV. Το σημείο όπου θα λάβει χώρα η ενυδάτωση επομένως, κατέχει μία θέση-κλειδί στην ικανότητα πρόσληψης ηλεκτρονίων των ενυδατομένων ζευγών.

Χρησιμοποιώντας την μέθοδο B3LYP/6-31+G(d,p), ο Bowen και οι συνεργάτες του, μελέτησαν την επίδραση της ηλεκτρονιακής προσκόλλησης στο ζεύγος (9-μεθυλο-A)(1-μεθυλο-T), διαλυμένο από ένα μόριο φορμικού οξέος. Η ανάλυση που πραγματοποίησαν στα επτά πιό σταθερά ανιοντικά σύμπλοκα, αποκάλυψε πως η επισύναψη του ηλεκτρονίου στο σύμπλοκο έχει ισχυρή τάση να πυροδοτήσει την αντίδραση κατά την οποία το πρωτόνιο της καρβοξυλομάδας του φορμικού οξέος μεταφέρεται στο άτομο οξυγόνου της θυμίνης. Οι ΑΕΑ σχηματισμού αυτών των ανιόντων μεταφοράς πρωτονίου, κυμαίνεται μεταξύ 0,62 και 0,77 eV. Υπάρχουν και δύο μη πρωτονιακά ανιόντα, (το ζεύγος AT Hoogsteen και και το ζεύγος AT Watson-Crick, βλ. εικ.27), με τιμές ΑΕΑ 0,59 και 0,64 eV. Η μεταφορά πρωτονίου σε αυτά τα δύο ανιοντικά σύμπλοκα, επιφέρει μικρή μικρή αύξηση στις ηλεκτρονιακές τους συγγένειες.

Η προσκόλληση ηλεκτρονίου στο ζεύγος MAMT Watson-Crick στις πλευρικές αλυσίδες αμινοξέων σερίνη, ασπαραγίνη/γλουταμίνη, τριονίνη και τυροσίνη ερευνήθηκε από τον Leszczynski με χρήση της προσέγγισης B3LYP/6-31++G(d,p). Οι ΑΕΑ συμπλόκων πλευρικής αλυσίδας MAMT-ασπαραγίνη/γλουταμίνη κυμαίνεται από 0,2 έως 0,6 eV. Παραπλήσιες τιμές (0,3-0,6 eV), υπολογίστηκαν και για το σύμπλοκο MAMT-τριονίνη, ενώ για το σύμπλοκο πλευρικής αλυσίδας MAMT-τυροσίνη υπολογίστηκαν ελαφρώς μεγαλύτερες

τιμές (0,5-0,7 eV). Από όλα αυτά τα σύμπλοκα, το επιπλέον ηλεκτρόνιο εντοπίζεται κατά κύριο λόγο στην θυμίνη.



Εικόνα 27: Radical anions of the formic acid solvated Watson-Crick MAMT pair (a) and the radical anion of the formic acid solvated Hoogsteen MAMT pair (b).

Εν γένει, η μικροενυδάτωση ενισχύει την τάση των βιομορίων να δεσμεύουν ηλεκτρόνια. Αν και η επίδραση της μικροενυδάτωσης στην ηλεκτρονιακή συγγένεια δεν είναι τόσο σημαντική όσο η επίδραση που υπολογίστηκε από το μοντέλο πολώσιμης συνέχειας, αποτελεί την μοναδική προσέγγιση που μπορεί να περιγράψει τις λεπτομερείς αλλαγές στην δομή των μορίων. Στον πίνακα 5 συνοψίζονται τα κύρια αποτελέσματα των θεωρητικών προσεγγίσεων για τα ζεύγη AT/AU.

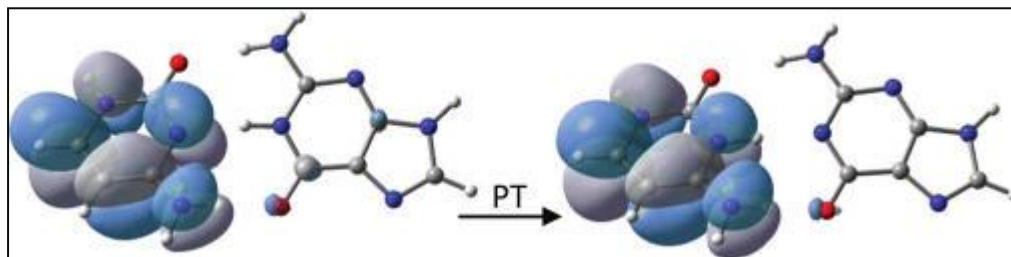
Πίνακας 5.

AEA of AT/AU Pairs and AT/AU-(H₂O)_n Clusters (in eV)

n	AT	AU	A-5BrU	A-5CIU	A-5FU
0	-0.40 0.36, 0.25-0.63 0.24-0.35	0.32	0.59	0.56	0.47
1		0.49-0.68			
2		0.37-0.92			
5	0.92				
13	0.97				
PCM		2.02	2.20	2.36	2.30

5.3. Ζεύγος Βάσεων Γουανίνη-Κυτοσίνη

Σε αέρια φάση, η δέσμευση ηλεκτρονίου από το ζεύγος GC Watson-Crick είναι πιθανό να οδηγήσει σε ριζικό ανιόν διπολικής κατάστασης. Έρευνες MP2 εκτιμούν πως το ηλεκτρονιακό πλεόνασμα εντοπίζεται στην περιοχή έξω από την αιχμή C5-C6 της κυτοσίνης στο διμερές GC. Η AEA σχηματισμού ανιόντος διπολικού δεσμού εκτιμάται ίση με 0,09 eV (MP2/6-31++G(d)), ενώ τα ανιόντα σθένους του ζεύγους GC (είτε Watson-Crick είτε αντί-Watson-Crick) δεν ευνοούνται τόσο, με τιμή AEA -0,18 eV (MP2).



Εικόνα 28: SOMOs of the $GC^{\bullet-}$ pair and the $(G-H1)-(C+H3)^{\bullet}$ pair. Electron attachment triggers proton transfer in the Watson-Crick GC pair.

Έρευνες HF προτείνουν πως η επισύναψη ηλεκτρονίου στο ζεύγος GC οδηγεί σε σχηματισμό ριζικού ανιόντος σθένους που μπορεί με την σειρά του να οδηγήσει σε μεταφορά πρωτονίου μεταξύ των βάσεων. Με βάση τις ηλεκτρονικές συγγένειες των απομονωμένων βάσεων, η κυτοσίνη είναι αυτή που αναμένεται να φιλοξενήσει το επιπλέον ηλεκτρόνιο στο radical anion του $GC^{\bullet-}$. Επομένως, η μεταφορά πρωτονίου από το N1 της G στο N3 της C, αναμένεται να σχηματίσει ένα σύμπλοκο με διαχωρισμένο ριζικό φορτίο $(G-H1)-(C+H3)^{\bullet}$. Στην εικ. 28 απεικονίζεται αυτή η μεταφορά πρωτονίου, κινητοποιηθείσα από την από την δέσμευση ηλεκτρονίου. Σύμφωνα με υπολογισμούς HF, η ενέργεια που απελευθερώνεται από την μεταφορά πρωτονίου είναι ίση με 4,9 kcal/mol. Η ηλεκτρονική συγγένεια της C στο ζεύγος GC βρέθηκε ίση με -0,74 eV, δηλαδή 0,52 eV μεγαλύτερη από ότι στην απομονωμένη μορφή της C (-1,27 eV). Αντίθετα με τις έρευνες HF, έρευνες DFT προβάλλουν θετική τιμή για την ηλεκτρονική συγγένεια του ζεύγους GC. Η ΑΕΑ του ζεύγους GC Watson-Crick υπολογίστηκε ίση με 0,60 eV με προσέγγιση B3LYP/DZP++ και 0,48 eV με προσέγγιση B3LYP/TZP++. Η ανάλυση της κατανομής του φορτίου υποστηρίζει την προηγούμενη υπόθεση πως το επιπλέον ηλεκτρόνιο τοποθετείται κατά κύριο λόγο στο ριζικό ανιόν του ζεύγους. Υπολογισμοί DFT, εκτιμούν πως η ενέργεια δια-βασικής μεταφοράς του πρωτονίου είναι ίση με 3,6 kcal/mol (εξώθερμη) (B3LYP/6-31+G(d)). Η συνολική ενέργεια του $(G-H1)-(C+H3)^{\bullet}$ εκτιμάται πως είναι κατά 3,2 kcal/mol χαμηλότερη από αυτήν του ζεύγους $GC^{\bullet-}$.

Το ταυτομερές N7 του ζεύγους βάσεων γουανίνη (G7H) κυτοσίνη μελετήθηκε με την μέθοδο B3LYP/6-31++G(d,p). Η δέσμευση ηλεκτρονίου στο ζεύγος G7HC προάγει επίσης την διαδικασία χαμηλού ενεργειακού φράγματος μεταφοράς πρωτονίου από το N1(G) στο N3(C). Διαφορετικές μορφές του ζεύγους (9-μεθυλο-G)(1-μεθυλο-C) έχουν επίσης ερευνηθεί, και οι τιμές τους ποικίλλουν ανάμεσα σε 0,39 και 0,60 eV.

Με χρήση της μεθόδου MP2, οι Kobylecka, Leszczynski, and Rak μελέτησαν την επίδραση της αλληλουχίας στην ικανότητα δέσμευσης ηλεκτρονίου του Watson-Crick ζεύγους GC. Τα αποτελέσματά τους δείχνουν πως η αλληλουχία είναι καθοριστική για την ΑΕΑ στο DNA. Ενώ οι ΑΕΑ του 5'-CCC-3' στην διπλή δέσμη είναι 0.40 eV, η ΑΕΑ του 5'-GCG-3' στην διπλή δέσμη είναι -0.19 eV. Τρία ζεύγη GC κολλημένα μεταξύ του με διαφορετικό προσανατολισμό έχουν σαν αποτέλεσμα μια σημαντικά μεγαλύτερη ΑΕΑ. Για την κατανόηση τέτοιων φαινομένων είναι απαραίτητη λεπτομερής ανάλυση της κατανομής του πλεονάζοντος ηλεκτρονίου.

5.4. Μικροενυδάτωμένα ζεύγη Γουανίνης-Κυτοσίνης

Οι Kumar, Sevilla, και Suhai μελέτησαν το ζεύγος Watson-Crick περιβαλλόμενο από 6 και 11 μόρια νερού. Υπολογισμοί B3LYP/6-31+G(d,p), αποκάλυψαν πως η ικανότητα ηλεκτρονικής δέσμευσης αυξάνεται με τον αριθμό των μορίων νερού στα σύμπλοκα. Η ΑΕΑ για το εξαϋδρικό GC υπολογίστηκε ίση με 0,74 eV και αυτή του εντεκαϋδρικού GC ίση με 0,95 eV. Πρέπει να σημειωθεί εδώ πως χρησιμοποιώντας το μοντέλο PCM, οι ΑΕΑ αυτών

των δύο συμπλόκων υπολογίστηκε να είναι η ίδια, ίση με 1,77 eV. Εν το μεταξύ η πρόβλεψη της προσέγγισης PCM για την ΑΕΑ του απομονωμένου ζεύγους GC είναι 1,86 eV. Επομένως κατά το PCM μοντέλο, η επίδραση της μικροενυδάτωσης στην ΑΕΑ του συστήματος είναι ενισχυμένη.

5.5. Άλλα Ζεύγη Βάσεων

Δύο ανιοντικά ζεύγη AC έχουν μελετηθεί με βάση την θεωρία DFT. Οι αντίστοιχες τιμές ΑΕΑ υπολογίστηκαν ίσες με 0,1-0,2 eV (μέθοδος B3LYP/6-311+G(2df,2p) με υπολογισμούς ιδανικής γεωμετρίας B3LYP/6-31+G(d)). Επίσης με την θεωρία B3LYP/DZP++ έχει μελετηθεί η ηλεκτρονιακή προσκόλληση σε υδρογονομένα ζεύγη GC. Οι υδρογονομένες γουανίνες (GH) είναι ικανές να σχηματίσουν ζεύγη (GH)C μέσω δεσμών υδρογόνου. Έντεκα διαφορετικές μορφές ανιοντικών ζευγών (GH)C υπολογίστηκε να έχουν ΑΕΑ από -0,16 έως 2,85 eV. Συγκριτικά σε εννέα απομονωμένα σύμπλοκα GH, οι ΑΕΑ υπολογίστηκε από 0,07 έως 3,12 eV. Ο δεσμός υδρογόνου με την κυτοσίνη εν γένει, μειώνει την ικανότητα ηλεκτρονιακής δέσμευσης της της υδρογονομένης γουανίνης, ενώ ένα επιπλέον ηλεκτρόνιο στην υδρογονομένη γουανίνη φαίνεται πως πυροδοτεί διαβασική μεταφορά πρωτονίου.

5.6. Ενώσεις Ζευγών Βάσεων με Σύμπλοκα Μετάλλων

Η σύνδεση συμπλόκων μετάλλων με ζεύγη AT και GC μεταβάλλει ουσιαστικά την ικανότητα δέσμευσης ηλεκτρονίου. Υπολογισμοί DFT της ΑΕΑ του AT συνδεδεμένου με σύμπλοκα Au₄ και Au₈, εξήγαγαν τιμές EA 1,78 και 2,47 eV αντίστοιχα. Κατά παρόμοιο τρόπο, οι ΑΕΑ των GC-Au₄ και GC-Au₈ υπολογίστηκαν ίσες με 1.84 και 2.18 eV αντίστοιχα.

5.7. Αφυδρογονομένα Ζεύγη Ριζικών Βάσεων

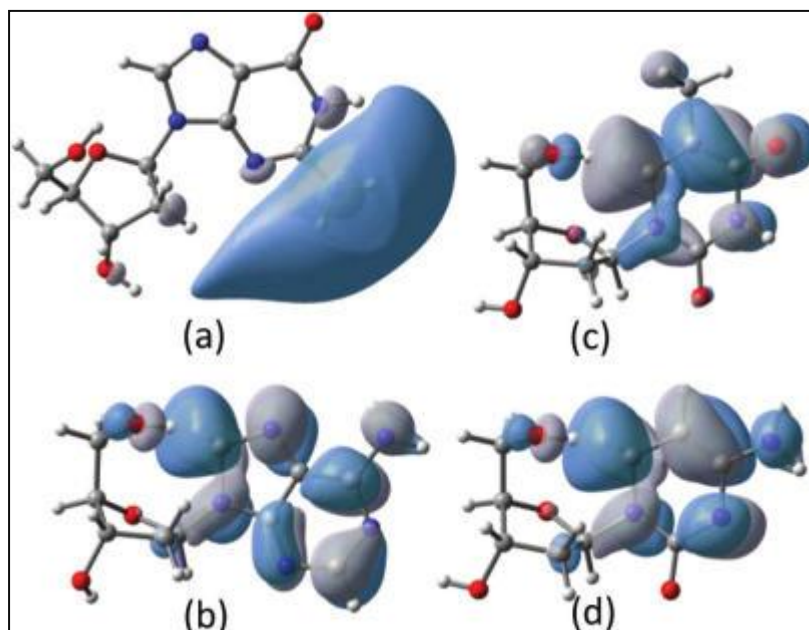
Η επισύναψη ηλεκτρονίου στο ζεύγος AT, βρέθηκε πως οδηγεί σε αφυδρογόνωση της αδενίνης ή της θυμίνης. Οι τιμές ΑΕΑ για πέντε αφυδρογονωμένα ριζικά αδενίνης δεσμού υδρογόνου σε μορφή Watson-Crick υπολογίστηκαν από 1,86 έως 3,52 eV, με την σειρά : N9(A)-H > N6(A)-H > C8(A)-H > C2(A)-H. Σε σχέση με την περίπτωση των απομονωμένων αφυδρογονωμένων ριζικών αδενίνης, ο σχηματισμός ζεύγους, αυξάνει την ΑΕΑ κατά 0,24-0,90 eV. Η αφυδρογόνωση της ουρακίλης στο ζεύγος AU, οδηγεί σε τέσσερα διαφορετικά ουδέτερα ριζικά ζεύγη. Μελέτες DFT των Kim και Lind υπολογίζουν ΑΕΑ αυτών των ζευγών μεταξύ 2,36 και 3,75 eV, με την σειρά ως εξής: N3(U)-H > N1(U)-H > C6(U)-H > C5(U)-H. Με χρήση του μοντέλου CPCM παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της ΑΕΑ του αφυδρογονωμένου ριζικού ζεύγους AT (έως 5,98 eV). Όσον αφορά τα αφυδρογονωμένα ριζικά ζεύγη CG, το ζεύγος με αφυδρογονωμένη κυτοσίνη φαίνεται να έχει την μεγαλύτερη ΑΕΑ (3.65 eV για το σύμπλοκο κυτοσίνη N1-H και 3.64 eV για το σύμπλοκο κυτοσίνη N4-H). Η χαμηλότερη ΑΕΑ (1,93 eV) βρέθηκε για την C8-αφυδρογονομένη γουανίνη στο αφυδρογονωμένο ζεύγος GC. Συγκριτικά, σε απομονωμένη μορφή, η C8-αφυδρογονομένη γουανίνη έχει ΑΕΑ ίση με 2.20 eV. Ανάλυση των δομών τέτοιων αφυδρογονωμένων ανιοντικών ζευγών αποκαλύπτει πως ορισμένα ζεύγη έχουν μη επίπεδες δομές υψηλής κάμψης, οι οποίες ενδεχομένως να προκαλούν αξιοσημείωτη στρέβλωση στην ελικοειδή δομή του DNA.

6. Προσκόλληση Ηλεκτρονίου σε Νουκλεοσίδια και Νουκλεοτίδια

6.1. Νουκλεοσίδια

Σχετικές έρευνες DFT αποκαλύπτουν η πρόσθεση μορίου δεοξυριβόζης αυξάνει την

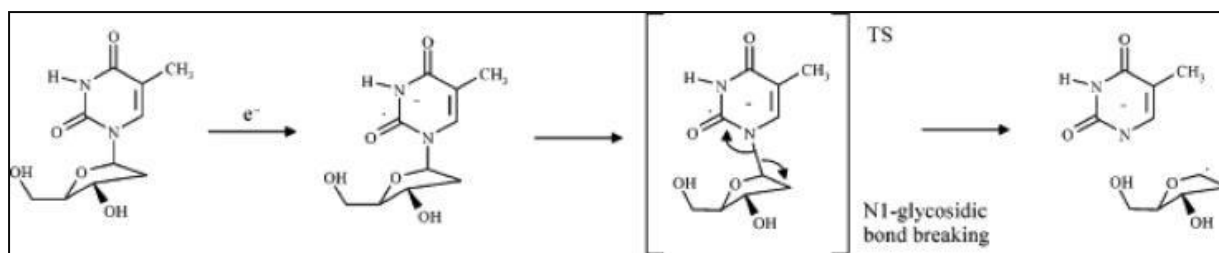
ικανότητα ηλεκτρονιακής δέσμευσης των βάσεων. Οι ΑΕΑ για τα 2'-δεοξυριβονουκλεοσίδια έχει ως εξής: 0.09 eV για την 2'-δεοξυριβογουανοσίνη (dG), 0.06 eV για την 2'-δεοξυριβοαδενοσίνη (dA), 0.33 eV για την 2'-δεοξυριβοκυτιδίνη (dC), και 0.44 eV για την 2'-δεοξυριβοθυμίνη (dT), τιμές που είναι μεγαλύτερες από αυτές των αντιστοιχών νουκλεοβάσεων. Είναι αξιοσημείωτο πως η αύξηση της ΑΕΑ της dA σε σχέση με την αντίστοιχη του νουκλεϊκού οξέος Α είναι τεράστια. Διερευνώντας την γεωμετρία του ριζικού ανιόντος $dA^{\bullet-}$, γίνεται προφανές πως η ομάδα OH στην θέση 5' της ριβόζης, σχηματίζει διαμοριακό δεσμό υδρογόνου με την αρνητικά φορτισμένη αδενίνη, και είναι αυτός ο διαμοριακός δεσμός υδρογόνου που αυξάνει την βιοσιμότητα του ανιόντος. Η ανάλυση μοριακών τροχιακών προτείνει πως πέραν του dG, όλα τα νουκλεοσίδια γίνονται ανιόντα σθένους μετά την δέσμευση ενός επιπλέον ηλεκτρονίου (εικ.29).



Εικόνα 29: SOMOs of the radical anions of nucleosides: (a) $dG^{\bullet-}$; (b) $dA^{\bullet-}$; (c) $dT^{\bullet-}$; (d) $dC^{\bullet-}$.

Το SOMO του ριζικού ανιόντος της dG παραπέμπει σε κατάσταση διπολικού δεσμού. Η ανάλυση κατανομής φορτίου στα ανιοντικά νουκλεοσίδια δείχνει πως το πλήθος αρνητικών φορτίων είναι εν γένει υψηλό. Ωστόσο, η πυκνότητα του πλεονάζοντος ηλεκτρονίου στην γουανίνη της dG, είναι αισθητά χαμηλότερη σε σχέση με τις άλλες βάσεις. Έρευνες DFT βρήκαν σχετικά μεγάλες VDE για αυτά τα ανιόντα (0.91 eV για $dA^{\bullet-}$, 0.72 eV για $dC^{\bullet-}$, και 0.94 eV για $dT^{\bullet-}$) πράγμα που κάνει πιθανή την ανίχνευση τέτοιων ανιόντων.

Η επισύναψη ηλεκτρονίων σε νουκλεοβάσεις, μπορεί να προκαλέσει απελευθέρωση βάσεως με τον εξής πιθανό μηχανισμό: (1) ένα επιπλέον ηλεκτρόνιο παγιδεύεται στην νουκλεοβάση και εν συνεχεία (2) μεταπηδά στο αντίρροπο τροχιακό του γλυκοσιδικού δεσμού. Αυτή η μεταπήδηση προκαλεί εταιρολυτικό διαχωρισμό στον N1-γλυκοσιδικό δεσμό και ταυτόχρονα σχηματισμό base-yl ανιόντων και ουδέτερων 2'-deoxyribose- C1(H)-yl ριζικών (εικ.30). Η διαδικασία διάσπασης του N1-γλυκοσιδικού δεσμού του ανιόντος πυριμιδίνης και dT και dC ανιόντων έχει μελετηθεί με την μέθοδο B3LYP/DZP++.



Εικόνα 30: Possible Mechanism of N-Glycosidic Bond Break Induced by Electron Attachment
 "A stable dT radical anion is formed in the first stage, and the N1-glycosidic bond subsequently breaks to release the thymine anion"

Η απελευθέρωση των νουκλεοβάσεων λόγω της δέσμευσης ενός ηλεκτρονίου, εξαρτάται από τον σχηματισμό σταθερού ριζικού ανιόντος για το νουκλεοσίδιο. Το ενεργειακό φράγμα για την διάσπαση του γλυκοσιδικού δεσμού υπολογίστηκε ίσο με 18.00 kcal/mol για το dT^{•-} και 21.1 kcal/mol για το dC^{•-}. Η χαμηλή ενέργεια ενεργοποίησης της διάσπασης του δεσμού, και η υψηλή VDE του dT^{•-} επιτρέπουν τον ετερολυτικό διαχωρισμό του N1-γλυκολισιδικού δεσμού. Παρ' όλα αυτά το σχετικά υψηλό ενεργειακό φράγμα του dC^{•-} υποδηλώνει πως η αποκόλληση του ηλεκτρονίου θα πραγματοποιηθεί πριν την διάσπαση του γλυκοσιδικού δεσμού. Περαιτέρω μελέτη της διάσπασης του N1 γλυκοσιδικού δεσμού, πραγματοποιηθήσα από τους από τους Li, Sanche και Sevilla υπολογίζει το ενεργειακό φράγμα διάσπασης του δεσμού ίσο με 19.2 kcal/mol. Δεδομένου πως οι ΑΕΑ του dA είναι κοντά στο μηδέν, δεν προβλέπεται ουσιαστική προσκόλληση ηλεκτρονίων στο dA.

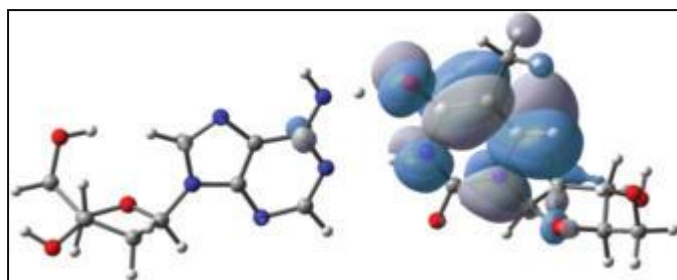
Σε υδατικά διαλύματα η ικανότητα ηλεκτρονιακής δέσμευσης των νουκλεοσιδίων βελτιώνεται σημαντικά. Υπολογισμοί του μοντέλου CPM δείχνουν πως οι ΑΕΑ των dA, dC και dT φτάνουν τις τιμές των 1,74, 1,81 και 1,90 eV αντίστοιχα. Με χρήση της μεθόδου DFT, διερευνήθηκαν οι πιθανοί τρόποι διάσπασης των δεσμών C-C και C-O στο μόριο σακχάρου του dT^{•-}. Τα αποτελέσματα δείχνουν πως η επισύναψη ηλεκτρονίου, με αντίστοιχη ενέργεια 20,5 kcal/mol, αποδυναμώνει τον δεσμό C4-O4 του σακχαρικού δακτυλίου, και ενδέχεται να προκαλέσει ρήξη του σακχαρικού δακτυλίου στην θυμιδίνη .

Ρίζες αφυδρογωνομένης 2' δεοξυριβοαδενοσίνης βρέθηκε πως έχουν θετικές τιμές ΑΕΑ εντός του πεδίου τιμών 0,99 έως 3,47 eV, πράγμα που τις καθιστά ιδιαίτερες ελκυστικές για πλεονάζοντα ηλεκτρόνια.

6.2. Ζεύγη Νουκλεοσιδίων

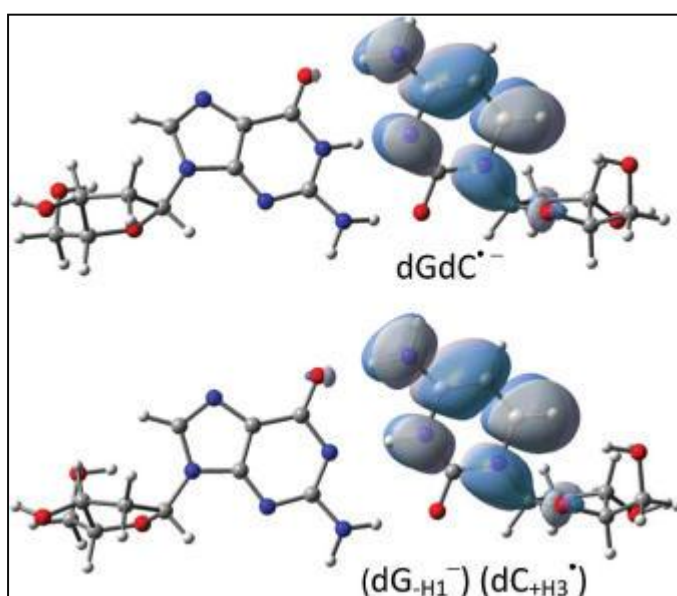
Η προσκόλληση ηλεκτρονίου στο ζεύγος dAdT, μελετήθηκε με την μέθοδο B3LYP/DZP++. Οι τιμή ΑΕΑ που ελήφθη για το ζεύγος dAdT Watson-Crick, 0,60 eV για την αέρια βάση, υποδηλώνει ισχυρή τάση ηλεκτρονιακής δέσμευσης από το νουκλεοσιδικό ζεύγος. Αναλύσεις μοριακών τροχιακών και κατανομής φορτίου δείχνουν πως τόσο το αρνητικό φορτίο όσο και το ενεργό κέντρο, εντοπίζονται κυρίως στο μόριο της θυμίνης (εικ. 31). Η επισύναψη ηλεκτρονίου στο dAdT βρέθηκε πως αυξάνει την ενέργεια διάσπασης κατά 3,0 kcal/mol. Μελέτες DFT έδειξαν πως το ζεύγος Watson-Crick dGdC αποτελεί ακόμα ισχυρότερη μονάδα δέσμευσης ηλεκτρονίων με ΑΕΑ ίση με 0,83 eV στην αέρια φάση. Στο ζεύγος αυτό το επιπλέον ηλεκτρόνιο βρέθηκε να φιλοξενείται στην μονάδα κυτοσίνης του ανιόν

τος dGdC^{•-}.



Εικόνα 31: SOMOs of the dGdC•- anionic pair and the (dG-H1-) (dC+H3•) pair.

Όπως και με το Watson-Crick ζεύγος GC, έτσι και με το dGdC, το επιπλέον ηλεκτρόνιο ενδέχεται να προκαλέσει διαδεσμική μεταφορά πρωτονίου από το N1(G) στο N3(C), σχηματίζοντας σταθερότερο διστονικό ανιόν (dG- -H1) (dC• +H3). Η μεταφορά ηλεκτρονίου από dG σε dC δεν μεταβάλλει σημαντικά την ηλεκτρονιακή κατανομή του ζεύγους (εικ.32).



Εικόνα 32: SOMOs of the dGdC•- anionic pair and the (dG-H1-) (dC+H3•) pair.

Η διαδεσμική μεταφορά πρωτονίου σταθεροποιεί περαιτέρω το ριζικό ανιόν κατά 2,0 kcal/mol.

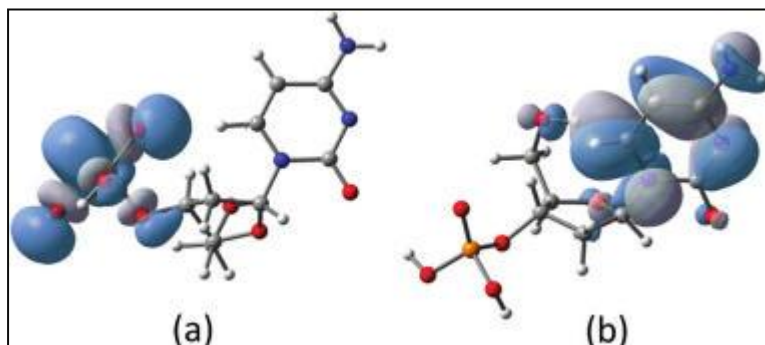
6.3. Μονοφωσφορικά Νουκλεοσίδια

Έρευνες σχετικά με τα μονοφωσφορικά πυριδιμινικά νουκλεοτίδια, 3' μονοφωσφορική-2' δεοξυκυτιδίνη, 5' μονοφωσφορική-2' δεοξυκυτινίνη και 5' μονοφωσφορική-2' δεοξυθυμίνη σε αέρια φάση, έδειξαν πως αδυνατούν να "φιλοξενίσουν" επιπλέον ηλεκτρόνια στην αέρια φάση. Οι ΑΕΑ των νουκλεοτιδίων αυτών βέθηκαν αρνητικές σε αέρια φάση, ακόμα και υπό την συνενεργιστική παρουσία των γειτονικών βάσεων. Παρόλα αυτά η ίδια έρευνα εξήγαγε θετικές τιμές ΑΕΑ για τα αντίστοιχα υδατικά διαλύματα.

Έρευνες DFT αποκαλύπτουν πως η παρουσία φωσφόρου στην θέση 3' - ή 5' - της μονάδας της ριβόζης, αυξάνει την ικανότητα ηλεκτρονιακής δέσμευσης. Οι ΑΕΑ των 3'-dCMP και 5'-dCMP σε αέρια φάση υπολογίστηκαν ίσες με 0,44 και 0,35 eV αντίστοιχα.

Αντίστοιχη μελέτη για την μονοφωσφορική θυμίνη υπολόγησε τις ΑΕΑ των 3'-dTMP και 5'-dTMP ίσες με 0,56 και 0,44 eV αντίστοιχα. Με χρήση του μοντέλου PCM, οι ΑΕΑ των

μονοφωσφορικών πυριμιδινικών νουκλεοτιδίων εκτιμώνται από 1,9 eV έως 2,18 eV σε υδατικά διαλύματα. Ένα ακόμα σημαντικό χαρακτηριστικό των μονοφωσφορικών πυριμιδινικών ριζικών ανιόντων είναι πως οι βάσεις αποτελούν το προτιμώμενο σημείο εγκατάστασης του επιπλέον ηλεκτρονίου τόσο σε αέρια φάση όσο και σε υδατικά διαλύματα. Σε σχέση με το φωσφορο-κεντρικό ριζικό ανιόν (εικ. 33), το βασο-κεντρικό ριζικό ανιόν του 3'-dCMP, βρίσκεται ενεργειακά 0,5 eV χαμηλότερα, σε αέρια μορφή. Παρομοίως, σε υδατικό διάλυμα, το βασο-κεντρικό ανιόν του dCMP βρίσκεται κατά 1,0 eV χαμηλότερα από το αντίστοιχο φωσφορο-κεντρικό ανιόν, ανεξαρτήτως από το εάν ο φώσφορος του 3'-dCMP είναι αποπρωτονιομένος.



Εικόνα 33: SOMO of the phosphate-centered radical anion (a) and the base-centered radical anion (b) of 3'-dCMP.

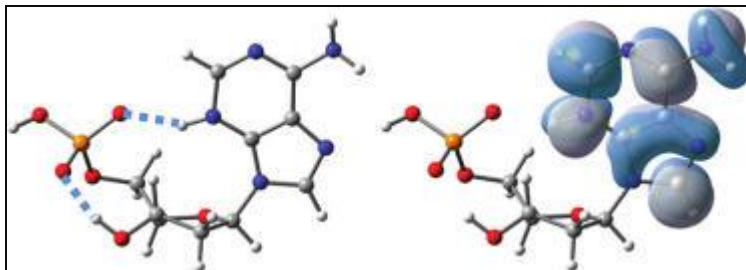
Έχει βρεθεί πως η ικανότητα ηλεκτρονιακής δέσμησης του 5'-dTMP ενισχύεται σημαντικά με τον σχηματισμό ζευγών βάσης. Το Watson-Crick ζεύγος 5'-dTMP-A εκτιμάται πως έχει ΑΕΑ ίση με 0,8 eV σε αέρια φάση, σύμφωνα με έρευνες DFT. Ωστόσο σε υδατικά διαλύματα η επίδραση του σχηματισμού ζευγών δεν είναι τόσο σημαντική. Η παρουσία ιόντων δεν βρέθηκε να ασκεί πρά πολύ μικρή επιρροή, η ΑΕΑ του ουδέτερου ζεύγους 5'-dTMP-A βρέθηκε ίση με 2,04 eV, ενώ η ΑΕΑ του αποπρωτονιομένου στον φώσφορο 5'-dTMP-A βρέθηκε ίση με 2,01 eV.

Βάσει ερευνών HF και DFT, η προσκόλληση ηλεκτρονίων σε νουκλεοτίδια έχει την ισχυρή τάση να προκαλεί ρήξη των δεσμών C3-O3 ή C5-O5. Η χαμηλές ενέργειες ενεργοποίησης (6-7 kcal/mol για την διάσπαση του C3-O3 και 18 kcal/mol για την διάσπαση του C5-O5) υποδηλώνουν πως οι δεσμοί C-O σ είναι ευάλωτοι στα ηλεκτρόνια. Πρόσφατη έρευνα των Rak και Storoniak προτείνει πως η δέσμηση ηλεκτρονίου μπορεί να προάγει και την διάσπαση του δεσμού P-O στα 3'-dTMP και 5'-dTMP.

Παρεμφερείς μελέτες του 3'-dGMP. Το ενεργειακό φράγμα για την ενεργοποίηση της διάσπασης του C3'-O3' υπολογίζεται να είναι μόνο 10,3 kcal/mol στην αέρια φάση. Αυτό το ενεργειακό φράγμα μειώνεται περαιτέρω (στα 5,3 kcal/mol) στην κατεργασία PCM για μοντελοποίηση υδατικού διαλύματος. Η εφαρμογή της προσέγγισης μικροενυδάτωσης (με 21 μόρια) για την μίμηση των δράσεων του υδατικού διαλύματος έχει ως αποτέλεσμα ενεργειακό φράγμα (6,5 kcal/mol) παρόμοιο με αυτό που μετρήθηκε χρησιμοποιώντας το μοντέλο PCM.

Σύμφωνα με τις έρευνες DFT για την προσκόλληση ηλεκτρονίων σε 2'-δεοξαδενοσίνη-5'-μονοφωσφορικό (5' dAMP) από την Kobylecka ένα επιπλέον ηλεκτρόνιο μπορεί να συλληφθεί από 5'-d AMP για να σχηματίσει ένα ριζικό ανιόν διπολικού δεσμού όταν η βάση αδενίνη υιοθετεί την δομή που αντιστοιχεί σε anticonformation. Τα αντίστοιχα ΑΕAs υπολογίζονται γύρω στα 0.13 και 0.25 eV. Το valence anion που σχηματίζεται από την αδενίνη με πρόσληψη ενός βρέθηκε πως προάγει την διαμοριακή μεταφορά πρωτονίων από την φωσφορική ομάδα στο ανιόν της αδενίνης, σχηματίζοντας μία πρωτονιομένη

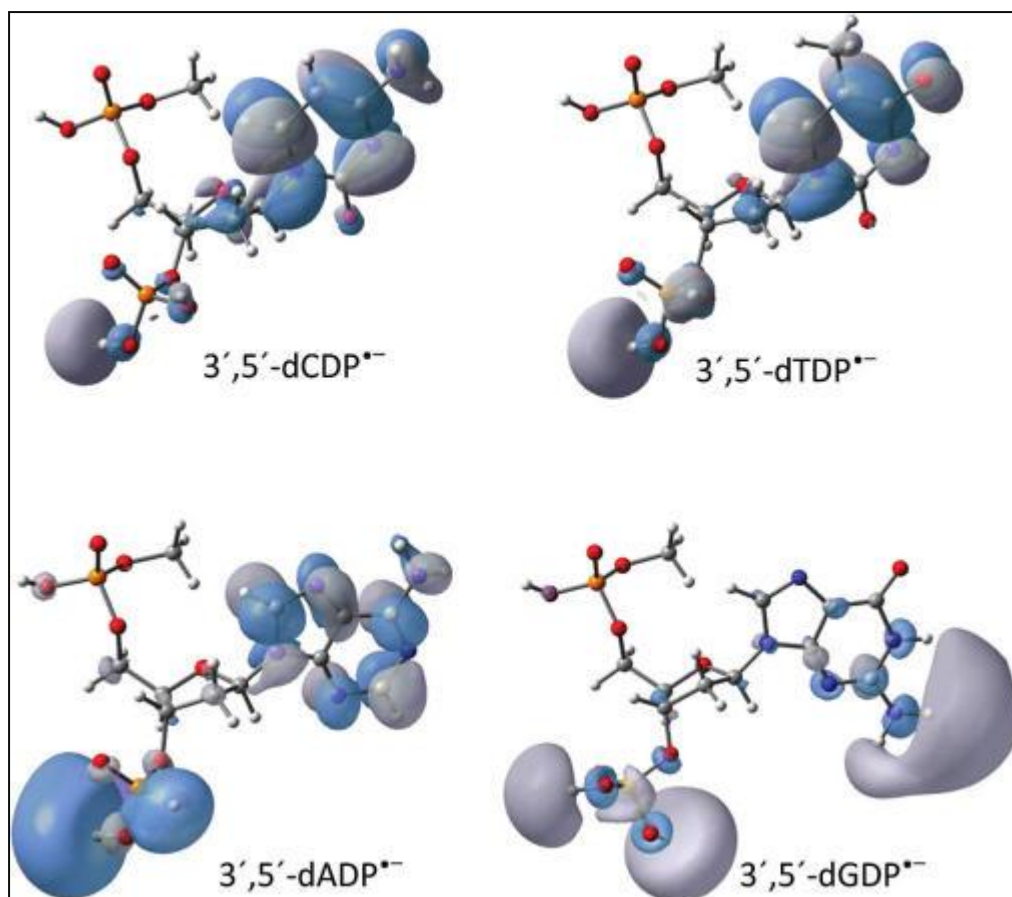
ουδέτερη ριζική βάση. Όπως είναι αναμενόμενο, αυτές οι δομές ανιόντων έχουν χαμηλότερη ενέργεια από από το ουδέτερο σύμπλοκο (κατά 0,73 έως 1,03 eV). Οι αντίστοιχες τιμές VDE, κυμαίνονται μεταξύ 1,62 και 1,89 eV. Η εικ.34 απεικονίζει την δομή και τα SOMO του πλέον σταθερού ανιόντος, του οποίου οι τιμές AEA και VDE είναι 1,03 και 1,81 eV αντίστοιχα.



Εικόνα 34: Structure and SOMO of the lowest energy radical anion of 5'-dAMP. One of the protons in the phosphate is transferred to atom N3 of adenine. Two intramolecular H-bonds stabilize this anion.

6.4. Διφωσφορικά Νουκλεοσίδια

Η προσκόλληση ηλεκτρονίων σε νουκλεοτίδια πυριμιδίνης έχει μελετηθεί με διάφορα μοντέλα. Τα πιο αξιόπιστα από αυτά είναι τα 3,5-dCDP (2-deoxycytidine-3,5-diphosphate) και 3,5-dTDP (2-deoxythymidine-3,5-diphosphate). Αυτού του είδους τα μοντέλα επιτρέπουν την εξέταση της συνεργιστικής επίδρασης της φωσφορικής ομάδας στις θέσεις 3' και 5' των νουκλεοσιδίων. Οι τιμές AEA 0,44 eV για το 3',5'-dCDP και 0,52 eV για το 3',5'-dTDP ευνοούν τον σχηματισμό των αντιστοιχων ανιόντων. Εν τω μεταξύ, οι υψηλές τιμές VDE αυτών των δύο ανιόντων (0,71 eV για το 3,5-dCDP^{•-} και 0,67 eV για το 3,5-dTDP^{•-}), εξασφαλίζουν ότι στην αέρια φάση η αποσύνδεση του ηλεκτρονίου δεν θα ανταγωνιστεί με υποκατάστατες αντιδράσεις με ενεργειακό φράγμα χαμηλότερο από 1,64 kcal/mol (0,71 eV) για το 3,5-dCDP^{•-} και 15,5 kcal/mol (0,67 eV) για το 3,5-dTDP^{•-}.

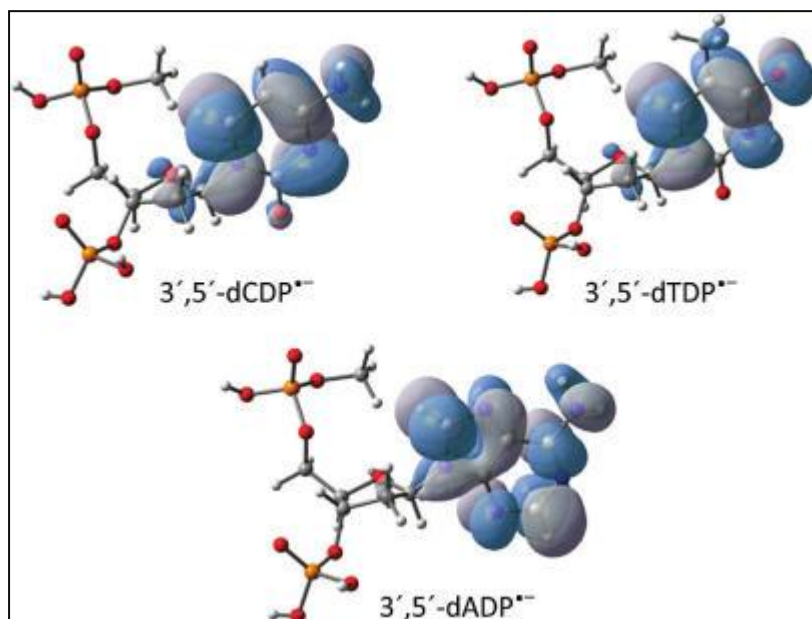


Εικόνα 35: SOMO of the radical anions of 3',5'-dCDP•-, 3',5'-dTDP•-, 3',5'-dADP•-, and 3',5'-dGDP•-.

Η ανάλυση κατανομής φορτίου δείχνει πως το επιπλέον ηλεκτρόνιο τοποθετείται στο βασικό μόριο στο 3',5'-dCDP•- και 3',5'-dTDP•-. Παρ'όλα αυτά, η συνεισφορά της φωσφορικής ομάδας στην θέση 3'-, είναι ζωτικής σημασίας στην κράτηση του ηλεκτρονίου. Το 20 με 30% του αρνητικού φορτίου του 3',5'-dCDP•- και του 3',5'-dTDP•- εντοπίζεται στην φωσφορική ομάδα στην 3'- θέση, ενώ στις βάσεις εντοπίζεται περίπου το 63% του αρνητικού φορτίου (εικ.35). Η επίδραση του διαλύτη αυξάνει σημαντικά την ικανότητα δέσμευσης των διφωσφορικών νουκλεοσιδίων. Οι τιμές AEA για τα 3',5'-dCDP•- και 3',5'-dTDP•-, είναι ίσες με 1,99 και 1,98 eV αντίστοιχα. Επιπλέον οι δύο ουσίες παρουσιάζουν αυξημένες τιμές VDE, (2.22 eV για το 3',5'-dCDP•- και •- 2.17 eV 3',5'-dCTP), πράγμα που υποδηλώνει πως σε υδατικά διαλύματα, αντιδράσεις με ενεργειακά φράγματα < 50kcal/mol μπορούν να προχωρήσουν χωρίς αποδέσμευση του ηλεκτρονίου από το ανιόν. Εξ' αιτίας της αλληλεπίδρασής του με το πολώσιμο μέσον, το ηλεκτρόνιο συνδέεται ισχυρά με την βάση πυριμιδίνης σε υδατικά διαλύματα, ενώ δεν εντοπίζεται ουσιαστικά στην φωσφορική ομάδα (εικ. 36)

Ας θεωρήσουμε τώρα την επισύναψη ηλεκτρονίου στο 2'-deoxyguanosine-3',5'-diphosphate (3',5'-dGDP). Η αντίστοιχη AEA φτάνει τα 0,24 eV και η VDE του αντίστοιχου ανιόντος τα 0,32 eV. Οι τιμές αυτές υποδηλώνουν πως το 3',5'-dGDP•- δύναται να προάγει αντιδράσεις με ενέργεια ενεργοποίησης χαμηλότερη των 7,4 kcal/mol (0,32 eV) στην αέρια φάση. Η ανάλυση μοριακών τροχιακών δείχνει πως το επιπλέον ηλεκτρόνιο συνδέεται εν μέρει με την φωσφορική ομάδα στην θέση 3'-, και εν μέρει στην μονάδα γουανίνης του 3',5'-

dGDP^{•-}. Το SOMO του 3',5'-dGDP^{•-} σε αέρια φάση δείχνει τον τυπικό διπολικό δεσμό της γουανίνης (εικ. 36).



Εικόνα 36: SOMOs of the radical anions of 3',5'-dCDP^{•-}, 3',5'-dTDP^{•-}, and 3',5'-dADP^{•-} in aqueous solution.

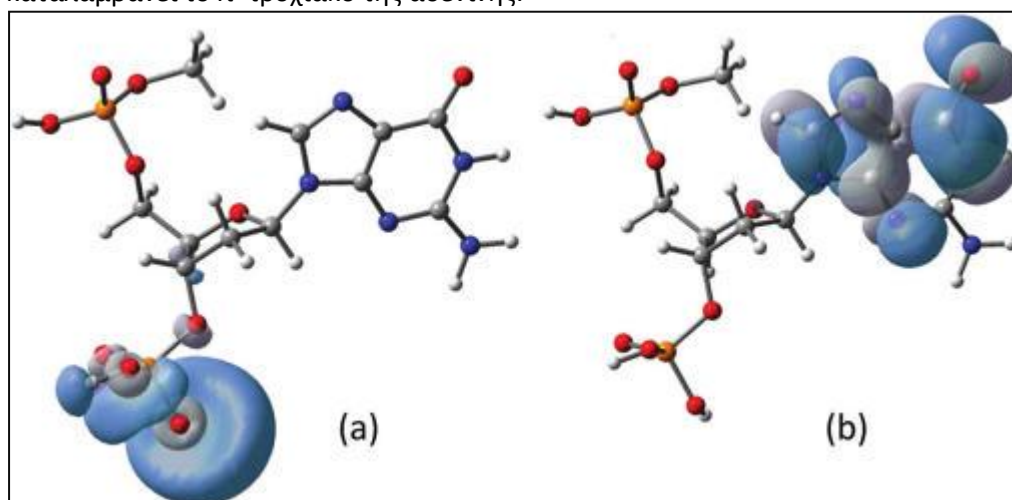
Η ανάλυση κατανομής φορτίου αποκαλύπτει πως περί το 46% του αρνητικού φορτίου εντοπίζεται κοντά στην 3'-φωσφορική ομάδα και περίπου 46% κοντά στην ομάδα γουανίνης.

Η επιρροή του πολώσιμου περιβάλλοντος διαφοροποιεί αξιοσημείωτα το μοτίβο δέσμευσης ηλεκτρονίου του 3',5'-dGDP. Έτσι, σε υδατικά διαλύματα το 3',5'-dGDP είναι ικανό να δεχθεί ένα πλεονάζον ηλεκτρόνιο προς σχηματισμό είτε βασο-κεντρικού (AEA = 1.31 eV) είτε φωσφορο-κεντρικού (AEA is 0.93 eV) ανιόντος (εικ.37). Παρόμοια (βασο-κεντρικά) ριζικά ανιόντα, προβλέπονται επίσης και για το 3'-dGMP (AEA = 1.36 eV) και το 5'-dGMP (AEA = 1.35 eV). Το επιπλέον ηλεκτρόνιο στο φωσφορο-κεντρικό ανιόν εντοπίζεται στην 3'-φωσφορική ομάδα. Το φωσφορο-κεντρικό αυτό ριζικό ανιόν αποδίδεται στην συνεργιστική επίδραση των δύο φωσφορικών ομάδων και του πολώσιμου μέσου. Είναι ενδιαφέρον πως το φωσφορο-κεντρικό radical anion μπορεί να ευνοηθεί επαρκώς από διαδοχικές ριζόζες στα ολιγομερή νουκλεοτίδια. Σε μελέτη σχετικά με την ραχοκοκαλία του DNA βρέθηκε πως η AEA του φωσφορο-κεντρικού μοντέλου S-P-S (sugar-phosphate-sugar), αγγίζει τις τιμές των 1.51–1.62 eV σε υδατικά διαλύματα.

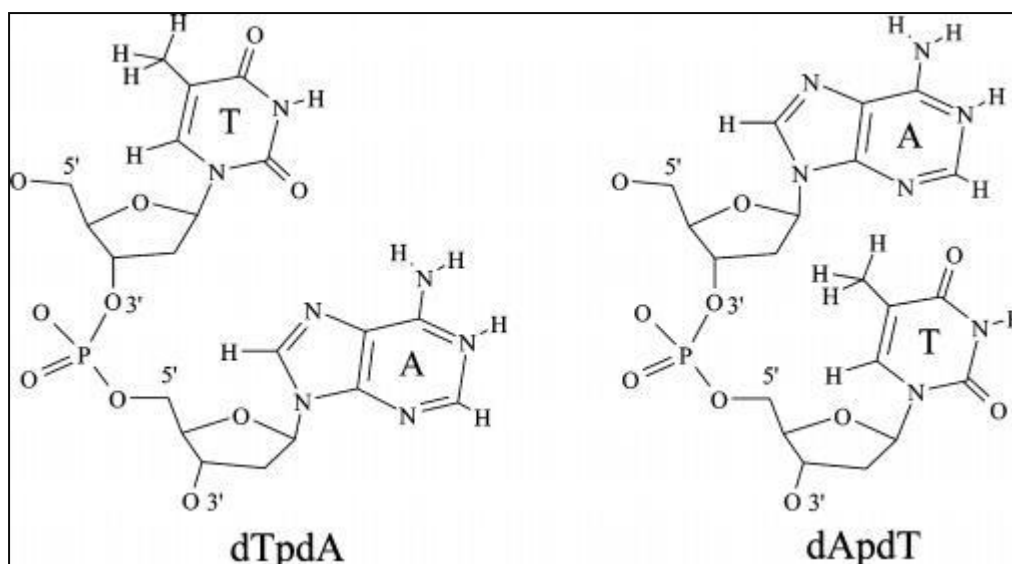
Οι ενέργειες σύνδεσης και αποσύνδεσης του ηλεκτρονίου του 2'-deoxyadenosine-3',5'-diphosphate (3',5'-dADP) έχουν ως εξής: Η AEA του 3',5'-dADP είναι 0.22 eV, και η VDE του αντίστοιχου 3',5'-dADP^{•-} ριζικό ανιόν είναι 0.26 eV. Τα μοριακά τροχιακά δείχνουν πως το 3',5'-dADP^{•-} αντιπροσωπεύει ένα ριζικό ανιόν σθένους. Το επιπλέον ηλεκτρόνιο συνδέεται εν μέρει στην 3'-φωσφορική ομάδα και εν μέρει στην βάση της αδενίνης, με την ανάλυση κατανομής φορτίου να προτείνει τα ποσοστά 46% και 42% για την φωσφορική ομάδα και την αδενίνη αντίστοιχα.

Οι αλληλεπίδραση με το πολώσιμο περιβάλλον (που αντιπροσωπεύεται με το νερό ως διαλύτη) βελτιώνουν σημαντικά την ικανότητα δέσμευσης ηλεκτρονίου του 3',5'-dADP (AEA = 1.59 eV). Επιπλέον, λόγω της αλληλεπίδρασης με τον διαλύτη, η τιμή VDE του 3',5'-dADP^{•-} αυξάνεται στα 1.59 eV. Αυτή η υψηλή τιμή VDE υποδηλώνει πως παρουσία πολώσιμου περιβάλλοντος, οι αντιδράσεις με ενεργειακό φράγμα <23 kcal/mol μπορούν να προχωρήσουν χωρίς αποσύνδεση του ηλεκτρονίου από το ανιόν. Η ανάλυση μοριακών

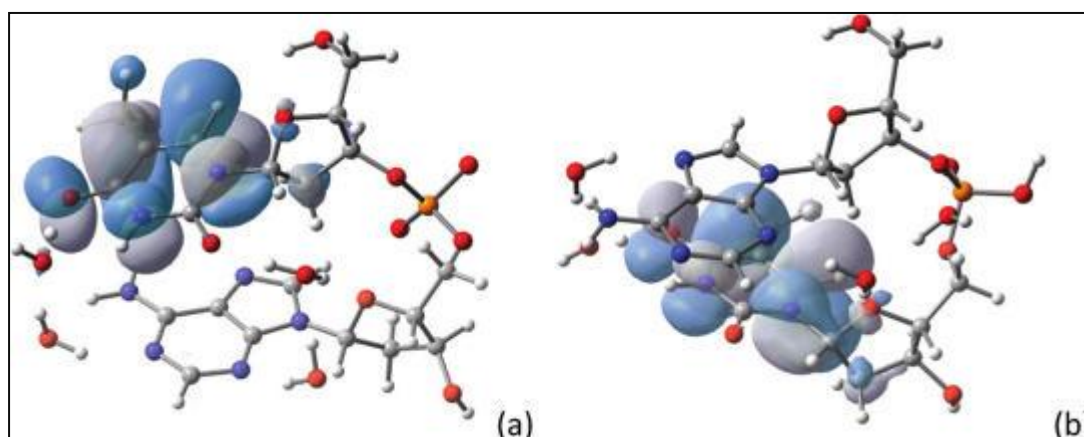
τροχιακών απεικονίζει τα χαρακτηριστικά του valence anion. Το πλεονάζον ηλεκτρόνιο καταλαμβάνει το π^* τροχιακό της αδενίνης.



Εικόνα 37: SOMO of two radical anions of 3',5'-dGDP \bullet^- in aqueous solutions: (a) phosphate-centered radical anion; (b) guanine-centered radical anion.



Εικόνα 38: Dinucleoside Phosphates Deoxythymidylyl-3',5'-deoxyadenosine (dTpdA) and Deoxyadenylyl-3',5'-deoxythymidine (dApdT)



Εικόνα 39: SOMOs of $dT^{\bullet-}$ -pdA (a) and $dApdT^{\bullet-}$ (b).

7. Προσκόλληση Ηλεκτρονίου σε Μονή και Διπλή Δέσμη Ολιγομερών Νουκλεοτιδίων.

7.1. $dTpdA$ και $dApdT$

Η δινουκλεοσική φωσφορική δεοξυθυμιδυλο-3',5'-δεοξαδενοσίνη ($dTpdA$) και η διοξυαδενυλο-3',5-δεοξυθυμιδίνη ($dApdT$) (εικ.38), υδρολυμένες από τέσσερα μόρια νερού, παρουσιάζουν ισχυρές τάσεις δέσμευσης ηλεκτρονίου προς σχηματισμό συμπλόκων ριζικών ανιόντων. Οι ΑΕΑ αυτών των μικροενυδατομένων ολιγο-νουκλεοτιδίων υπολογίζεται ίση με 1,0- 1,1 eV. Η ικανότητα ηλεκτρονιακής δέσμευσης της θυμίνης, φαίνεται είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητη από την θέση της στην ακολουθία. Τόσο στο $dT^{\bullet-}$ -pdA όσο και στο $dApdT^{\bullet-}$, το επιπλέον ηλεκτρόνιο τοποθετείται στην μονάδα της θυμίνης (εικ.39). Έτσι, περίπου το 80% του αρνητικού φορτίου εντοπίζεται στην θυμίνη και στα δύο ανιόντα. Στον πίνακα 6 συνοψίζονται οι θεωρητικές προβλέψεις της ηλεκτρονιακής συγγένειας υπομονάδων του DNA που εμπεριέχουν θυμίνη, καθώς και των ενυδατομένων συμπλόκων τους.

Πίνακας 6. Electron Affinities of Thymine Containing Nucleobases, Nucleosides, Nucleotides, Oligonucleotides, and the Corresponding Microhydrated Complexes (in eV, non-ZPE Corrected)

process	AEA	VEA	VDE
$dApdT \rightarrow [dApdT]^{\bullet-}$	1.04	0.47	1.72
$dTpdA \rightarrow [dTpdA]^{\bullet-}$	1.09	0.57	1.93
$3', 5' \text{-dTDP} \rightarrow [3,5\text{-dTDP}]^{\bullet-}$	0.35	0.17	0.67
$5' \text{-dTMP} \rightarrow [5\text{-dTMP}]^{\bullet-}$	0.28	0.01	0.99
$3' \text{-dTMP} \rightarrow [3\text{-dTMP}]^{\bullet-}$	0.44	0.26	1.53
$dT \rightarrow dT^{\bullet-}$	0.31	0.03	0.94
$T \rightarrow T^{\bullet-}$	0.06	-0.30	0.68
$dAdT \rightarrow dAdT^{\bullet-}$	0.43	0.20	1.14
$AT \rightarrow AT^{\bullet-}$	0.19, 0.11	-0.03, -0.16	0.64, 0.60
$AT5w \rightarrow [AT5w]^{\bullet-}$	0.87		
$AT13w \rightarrow [AT13w]^{\bullet-}$	0.73		

Η ηλεκτρονιακή συγγένεια της θυμίνης στην μονή δέσμη DNA εξαρτάται ισχυρά από το περιβάλλον της. Αν και οι AEA του dTpdA είναι είναι παραπλήσιες με τις αντίστοιχες του dApdT, δεν έχει εξακριβωθεί εάν η ικανότητα ηλεκτρονιακής δέσμευσης της θυμίνης στο DNA εξαρτάται από την αντίστοιχη ακολουθία.

Η πλήρης υδατική διάλυση αυξάνει την ικανότητα δέσμευσης των ολιγο-νουκλεοτιδίων έως 1 eV. Είναι αξιοσημείωτο ότι το πολώσιμο μέσον αυξάνει την AEA όλων των συμπλόκων που σχετίζονται με την θυμίνη κατά περίπου 1,90-2,16 eV (Πίνακας 7), γεγονός που υποδηλώνει πως η επίδραση της πλήρους διάλυσης στην AEA της μονής δέσμης DNA δεν μπορεί να περιγραφεί με μικρο-ενυδάτωση από λίγα μόρια νερού.

7.2. dGpdC και dCpdG

Τα δύο αυτά μόρια, (dinucleoside

phosphates deoxyguanylyl-3',5'-deoxycytidine (dGpdC) και deoxycytidylyl-3',5'-deoxyguanosine (dCpdG)), μικροενυδατομένα από τέσσερα μόρια νερού (εικ.40) έχουν αξιοσημείωτες ηλεκτρονιακές συγγένειες: 0.66 eV για το dGpdC και 0.90 eV για το dCpdG. Το επιπλέον ηλεκτρόνιο εντοπίζεται στην βάση κυτοσίνης και στα δύο ριζικά ανιόντα όπως φαίνεται στην εικ.40. Αντίθετα με την περίπτωση της θυμίνης, η θέση της κυτοσίνης στην ακολουθία του ολιγομερούς επηρεάζει την ικανότητα δέσμευσης ηλεκτρονίου.

Πίνακας 7. Theoretical Predictions for the Electron Affinities of T Related DNA Fragments in Aqueous Solution (PCM Model) (in eV)

process	AEA
dApdT → [dApdT]•-	2.16
dTpdA → [dTpdA]•-	2.27
3',5'-dTDP → [3',5'-dTDP]•-	1.98
5'-dTMP → [5'-dTMP]•-	1.96, 2.00
5'-dTMP-Na → [5'-dTMP-Na]•-	2.17
dT → dT•-	1.90
T → T•-	2.06

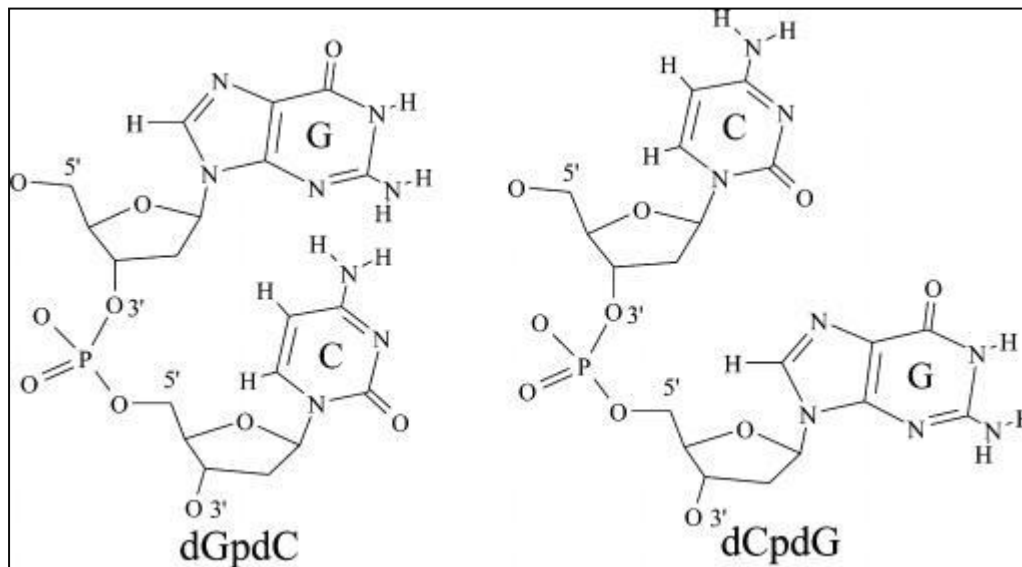
Υπολογισμοί PCM προσδίδουν αύξηση 1 eV στις AEA dGpdC και dCpdG, με AEA ίσες με 1.65 eV για dGpdC και 1.91 eV για dCpdG αντίστοιχα, σε υδατικά διαλύματα.

7.3. dGpdG

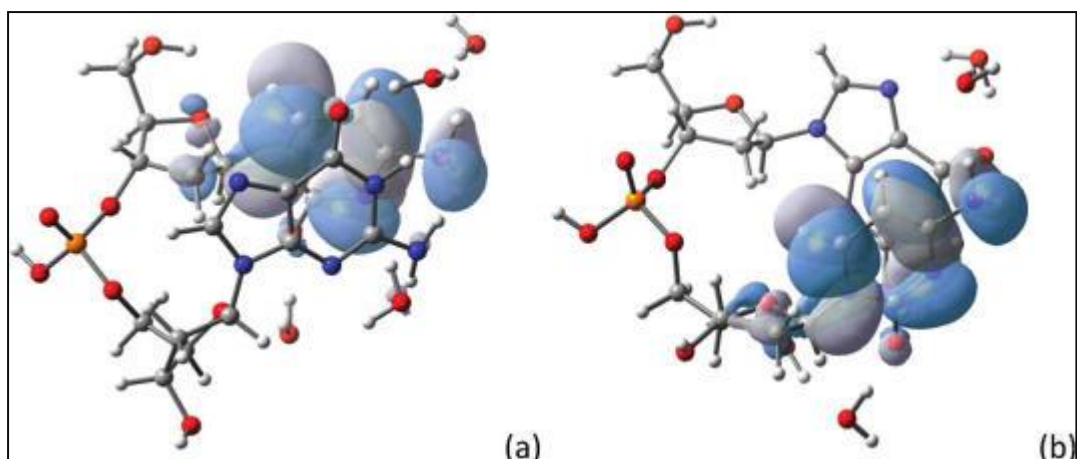
Έρευνες DFT σχετικά με την ηλεκτρονιακή προσκόλληση στο dGpdG (dinucleoside phosphate deoxyguanylyl-3',5'-deoxyguanosine)(εικ.41), σε υδατικά διαλύματα, αποκαλύπτουν πως υπάρχουν τέσσερα διαφορετικά μοτίβα ηλεκτρονιακής κατανομής για τα υδατικά ριζικό ανιόν του dGpdG, όλα εκ των οποίων παρουσιάζουν τοπικό ελάχιστο στην δυνητική ενεργειακή επιφάνεια. Το επιπλέον ηλεκτρόνιο εντοπίζεται κυρίως (α) στο πρωτόνιο της φωσφορικής ομάδας (dGrH-dG), (β) στην φωσφορική ομάδα (dGr•-dG), (γ) στην νουκλεοβάση στην θέση 5' (dG•-pdG), ή (δ) στη νουκλεοβάση στην θέση 3' (dGpdG•-) (εικ.42 και 43). Αυτά τα τέσσερα ριζικό ανιόν, αναμένεται να είναι ηλεκτρονιακά βιώσιμα υπό την επίδραση του πολώσιμου μέσου. Οι αντίστοιχες υδατικές τιμές AEA κυμαίνονται από 1.23 έως 1.60 eV, ακολουθώντας την εξής σειρά: dGr•-dG > dG•-pdG >

$dGp dG^{\bullet-} \rightarrow dGrH-dG$. Και τα δύο ανιόντα (φωσφορο-κεντρικό και βασο-κεντρικό), είναι σημαντικά για την προσκόλληση ηλεκτρονίων στο DNA. Οι ηλεκτρονιακές συγγένειες του DNA που περιλαμβάνει γουανίνη συνοψίζονται στον πίνακα 8. Αξίζει να σημειωθεί πως το πρωτόνιο της φωσφορικής ομάδας δεν υφίσταται σε υδατικό διάλυμα, και επομένως το ανιοντικό $dGrH-dG$ πρέπει να αντιμετωπίζεται ως ηλεκτρόνιο εγκατεστημένο κοντά στην φωσφορική ομάδα. Επίσης, η αποπρωτονίωση της φωσφορικής μονάδας, αναμένεται να μειώσει την ικανότητα αποδοχής ηλεκτρονίων προς σχηματισμό φωσφορο-κεντρικών ριζικών ανιόντων. Ωστόσο, αυτή η αποπρωτονίωση της φωσφορικής μονάδας, δεν αλλάζει σημαντικά την ικανότητα αποδοχής ηλεκτρονίων του βασο-κεντρικού ριζικού ανιόντος σε υδατικά διαλύματα εφόσον οι ΑΕΑ των βασο-κεντρικών ριζικών ανιόντων των νουκλεοτιδίων είναι ανεξάρτητες από τα αντί-ιόντα στα υδατικά διαλύματα.

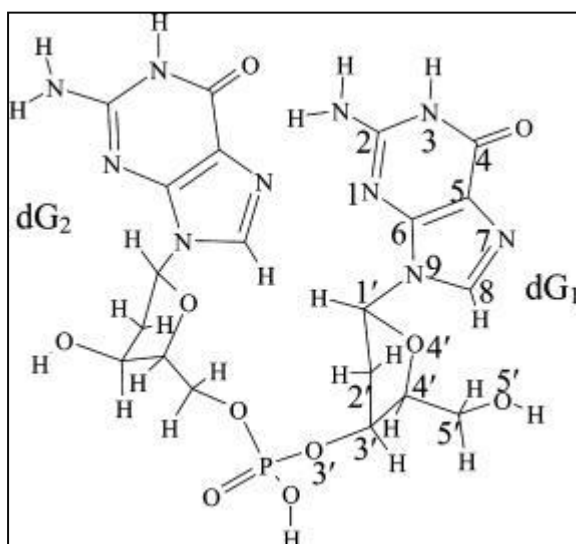
Σε σύγκριση με την ηλεκτρονιακή προσκόλληση σε τμήματα DNA που σχετίζονται με την γουανίνη, $pdGr$, pdG , dGr , dG , και G , για τα οποία η ηλεκτρονιακή συγγένεια για τον σχηματισμό του κανονικού γουανινο-κεντρικού ριζικού ανιόντος στο DNA, εκτιμάται ίση με 1,5 eV, η ΑΕΑ για τον σχηματισμό φωσφορο-κεντρικού ριζικού ανιόντος στο DNA, εκτιμάται ίση με 1,6 eV σε υδατικά διαλύματα. Το μοτίβο σύνδεσης βάσης-βάσης, σε μονή δέσμη DNA φαίνεται να μένει ανεπηρέαστο από την ηλεκτρονιακή προσκόλληση. Αντίθετα, ο δια-δεσμικός δεσμός υδρογόνου επιρραάζει σημαντικά την ηλεκτρονιακή προσκόλληση ειδικά στα βασο-κεντρικές ρίζες $dG^{\bullet-}-pdG$ και $dGp dG^{\bullet-}$. Τα μοτίβα δια-δεσμικών δεσμών υδρογόνου προτείνουν πως η ηλεκτρονιακή δέσμευση μπορεί να προάγει δια-δεσμική μεταφορά πρωτονίων μεταξύ ακόλουθων γουανινών στις μονές δέσμες DNA.



Εικόνα 40: Dinucleoside Phosphates Deoxyguanylyl-3',5'-deoxycytidine (dGpdC) and Deoxycytidylyl-3',5'-deoxyguanosine (dCpdG)



Εικόνα 41: SOMOs of [dCpdG]•- (a) and [dGpdC]•- (b).

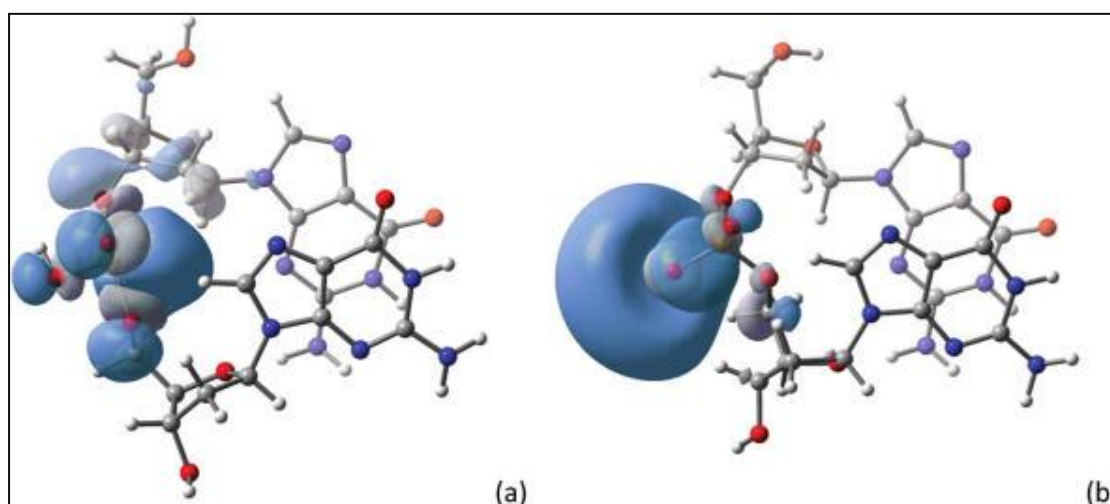


Εικόνα 42: Qualitative Structure of the Dinucleoside Phosphate Deoxyguanylyl-3',5'-deoxyguanosine (dGpdG)

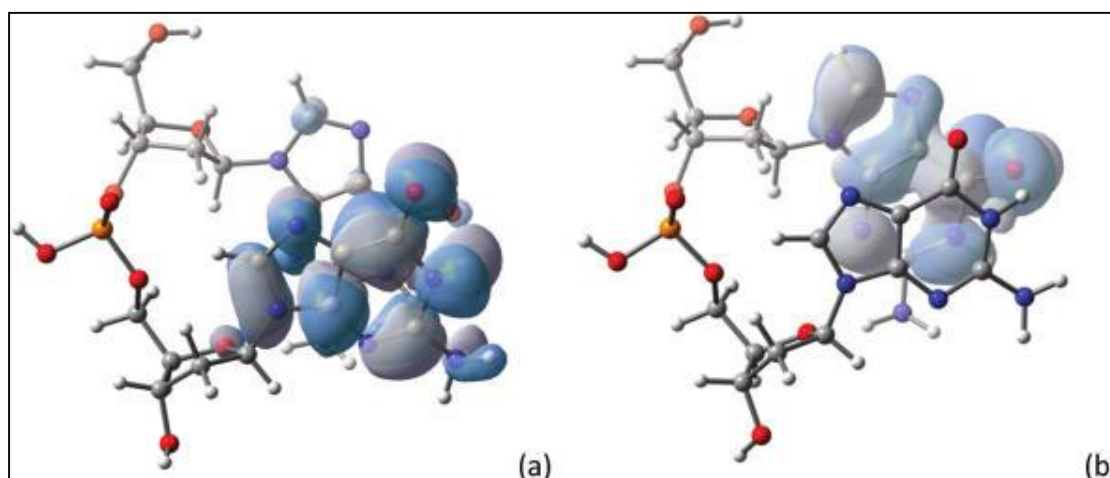
7.4. dGpdCpdG

Το τριμερές του deoxynucleoside phosphate dGpdCpdG (εικ.42) χρησιμοποιήθηκε ως μοντέλο για την διερεύνηση της προσκόλλησης ηλεκτρονίων στην μονάδα κυτοσίνης σε μονή δέσμη DNA με αφθονία σε γουανίνη. Η μελέτη των ηλεκτρονικά προσκολλημένων dGpdCpdG δείχνει πως η μονή δέσμη DNA που περιέχει κυτοσίνη, έχει ισχυρή τάση προς δέσμευση χαμηλών ενεργειακά ηλεκτρονίων και να σχηματίσει ηλεκτρονικά βιώσιμα κυτοσινο-κεντρικά ανιόντα. Η ΑΕΑ του dGpdCpdG προβλέπεται ίση με 0,9 eV σε αέρια φάση. Το επιπλέον ηλεκτρόνιο εντοπίστηκε πρωταρχικά στο π* τροχιακό της κυτοσίνης, όπως φαίνεται στην εικ. 43. Περαιτέρω μελέτη των μοντέλων dGpdCp και pdCpdG (εικ.44) προτείνει πως η οι αλληλεπιδράσεις του συνδιασμού των βάσεων έχει μικρή συνεισφορά στην ΑΕΑ της κυτοσίνης σε μονή δέσμη DNA. Επιπλέον, ο συνδιασμός βάσης-βάσης, δεν επηρεάζει την ηλεκτρονική σταθερότητα των κυτοσινο-κεντρικών ριζών. Η ηλεκτρονική προσκόλληση προάγει και ενισχύει την δια-δεσμική ένωση δεσμού υδρογόνου ανάμεσα στις διαδοχικές βάσεις. Με την σειρά του, ο διαδεσμικός δεσμός υδρογόνου φαίνεται πως

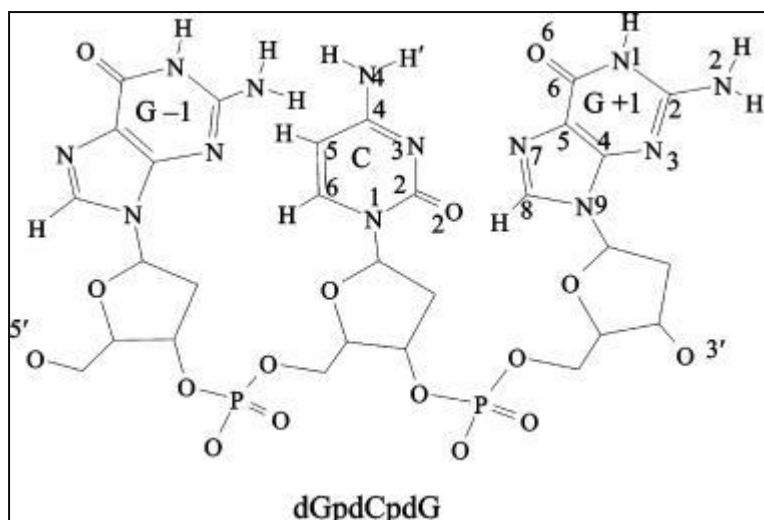
είναι σημαντικός στην αύξηση της ΑΕΑ και VDE των κυτοσινο-κεντρικών τμημάτων DNA. Στον πίνακα 9 συνοψίζονται οι θεωρητικές ηλεκτρονιακές συγγένειες των κυτοσινούχων νουκλεοτιδίων, ολιγονουκλεοτιδίων και των αντιστοίχων μικροενυδατομένων συμπλόκων. Είναι προφανές πως η ΑΕΑ αυξάνεται όσο το μέγεθος του συστήματος αυξάνεται. Οι ΑΕΑ του τετρα-υδρικού dCpdG (0.90 eV) καθώς και του dGpdCpdG (0.90 eV) υποδηλώνουν πως ο δεσμός υδρογόνου μεταξύ κυτοσίνης και περιβάλλοντος αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην βιωσιμότητα των κυτοσινο-κεντρικών ριζικών ανιόντων. Το πολώσιμο μέσον βρέθηκε πως ασκεί ισχυρή επιρροή στα εξεταζόμενα φαινόμενα καθώς ενισχύει σημαντικά την ικανότητα ηλεκτρονιακής δέσμευσης διαφορετικών τμημάτων DNA. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο PCM, η ΑΕΑ του dGpdCpdG υπολογίστηκε ίση με 2,06 eV. Υπό αντίστοιχες συνθήκες, οι ΑΕΑ του dGpdCp και του rdCpdG υπολογίστηκαν ίσες με 1.96 και 2.07 eV αντίστοιχα. Αξίζει να σημειωθεί πως οι τιμές ΑΕΑ για τον σχηματισμό C-κεντρικών ανιόντων τμημάτων DNA βρίσκονται κοντά στα 2 eV σε υδατικά διαλύματα (πίνακας 10), ενώ συνίσταται πως η απόλυτη τιμή ΑΕΑ της κυτοσίνης σε υδατικά διαλύματα είναι μικρότερη από 2,5 eV. Επιπλέον, οι ΑΕΑ των rdCpdG και dGpdCpdG, είναι τόσο κοντά, που συμπεραίνουμε πως οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ βάσεων δεν αυξάνει σημαντικά την ηλεκτρονιακή συγγένεια σε υδατικά διαλύματα.



Εικόνα 43: SOMOs of the phosphate-centered radical anions of dGpdG: (a) dGp•-dG; (b) dGpH-dG.



Εικόνα 44: SOMOs of the base-centered radical anions of dGpdG: (a) dGpdG•-; (b) dG•-pdG.



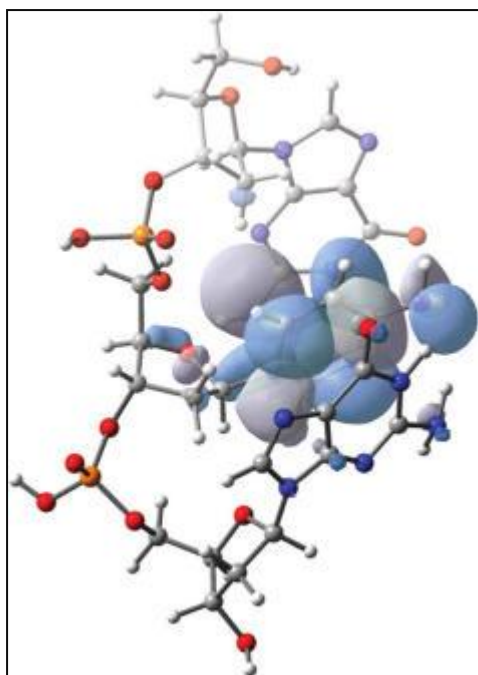
Εικόνα 45: Structure of a Trimer of the Deoxynucleoside Phosphate dGpdCpdG

Πίνακας 8. Adiabatic Electron Affinities of G, dG, pdG, dGp, pdGp, and dGpdG in Aqueous Solution (in eV)

process	AEA	VDE
dGpdG → dGpH-dG	1.23	1.67
dGpdG → dGp•-dG	1.60	4.64
dGpdG → dG•-pdG	1.48	2.37
dGpdG → dGpdG•-	1.38	1.91
pdGp → pdGp•-	0.93, 0.95, 1.20	1.01
pdGp → pdG•-p	1.31, 1.27	1.88
pdG → pdG•-	1.35	1.91
dGp → dG•-p	1.36	1.90
dG → dG•-	1.30	1.90
G → G•-	1.27, (1.33)	1.88

7.5. [dGpdC]2

Η αντιπροσωπευτική μονάδα της διπλής έλικας DNA, το dinucleoside phosphate deoxygaunyl-3',5'-deoxycytidine dimer octahydrate, [dGpdC]2, ανασκευάστηκε και βελτιστοποιήθηκε γεωμετρικά για πρώτη φορά από τον Gu και τους συνεργάτες του. Έρευνες DFT σχετικά με την ηλεκτρονιακή προσκόλληση στο εν λόγω σύμπλοκο δείχνουν πως οι διπλές δέσμες DNA που περιέχουν dGdC, είναι άριστοι δέκτες ηλεκτρονίων. Η AEA του [dGpdC]2 εκτιμάται ίση με 1,14-1,19 eV σε μικροενυδατωμένα συσσωματώματα. Η ανάλυση μοριακών τροχιακών του ηλεκτρονικά προσκολλημένου [dGpdC]2 αποκαλύπτει πως το επιπλέον ηλεκτρόνιο εγκαθίσταται πρωταρχικά στο π* τροχιακό της κυτοσίνης προκαλώντας παραμόρφωση της γεωμετρίας της κυτοσίνης και των κοντινών δεσμών υδρογόνου. Η ιδανική δομή του ριζικού ανιόντος του [dGpdC]2 υποδηλώνει ισχυρή τάση προς δια-δεσμική μεταφορά πρωτονίου (από την γουανίνη στην ηλεκτρονικά προσκολλημένη κυτοσίνη). Αυτή η μεταφορά πρωτονίου, οδηγεί σε ακόμα πιο σταθερό ριζικό ανιόν, αποτελούμενο από μία αποπρωτονιομένη ανιοντική γουανίνη και μια πρωτονιομένη ουδέτερη ρίζα κυτοσίνης [dG-HpdC:dC+HpdG]•- (εικ 47).



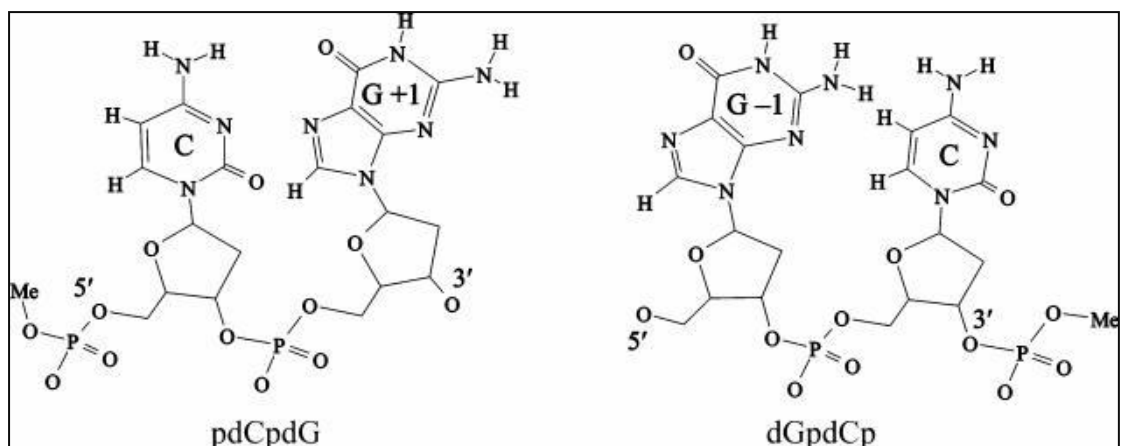
Εικόνα 46: SOMO of [dGpdCpdG]•-.

Ο πίνακας 11 συνοψίζει τις αναμενόμενες ηλεκτρονιακές συγγένεις των CG-κεντρικών τμημάτων DNA σε αέρια φάση.

Η ΑΕΑ του [dGpdC]2•- βάσει του μοντέλου PCM, εκτιμάται ίση με 2,03 eV. Η τιμή αυτή ταιριάζει με άλλες εκτιμήσεις του κυτοσινο-κεντρικού ανιόντος για διαφορετικά νουκλεοτίδια σε υδατικά διαλύματα (πίνακας 10 και 12). Η ΑΕΑ για τον σχηματισμό [dG-HrdC:dC+HrdG]•- υπολογίστηκε ίση με 2.26 eV σε υδατικά διαλύματα, πράγμα που σημαίνει πως αν δεν υπάρχει άμεση αντίδραση υπό την επιρροή του περιβάλλοντος, όπως η μεταφορά πρωτονίου, η ΑΕΑ της κυτοσίνης στο DNA σε υδατικά διαλύματα θα πρέπει να βρίσκεται κοντά στα 2 eV.

Πίνακας 9. Electron Affinities of Cytosine Containing Nucleotides, Oligonucleotides, and the Corresponding Microhydrated Complexes (ZPE Corrections Not Included (in eV))a

process	AEA	VEA	VDE
dGpdCpdG →			
[dGpdCpdG]•-	0.90	0.23	1.65
dGpdCp → [dGpdCp]•-	0.73	0.01	1.42
pdCpdG → [pdCpdG]•-	0.64	-0.12	1.41
dGpdC → [dGpdC]•-	0.64, 0.66	-0.11, 0.25	1.50, 1.42
dCpdG → [dCpdG]•-	0.90, 0.90	-0.17, 0.16	1.61, 1.64
3',5'-dCDP → [3',5'-dCDP]•-	0.24, 0.27	-0.60, 0.03	1.07, 0.71
5'-dCMP → [5'-dCMP]•-	0.34	-0.11	0.85
3'-dCMP → [3'-dCMP]•-	0.44	0.15	1.28
dC → dC•-	0.21	-0.09	0.72
C → C•-	-0.11, -0.09	-0.25	0.48
C1w → [C1w]•-	0.16(exptl), 0.07-0.18		0.15-0.93
C2w → [C2w]•-	0.29(exptl), 0.03-0.41i		0.22-1.21



Εικόνα 47: Models of pdCpdG and dGpdCp

7.6. dGpdGpdG:dCpdCpdC

Η μεταφορά πρωτονίου στο συνδεδεμένο με δεσμό Η ζεύγος γουανίνης-κυτοσίνης, που προκαλείται από την ηλεκτρονιακή προσκόλληση, μελετήθηκε από τους Chen, Kao, και Hsu, με χρήση του μοντέλου B3LYP/6-31+G(d):PM3. Η ενέργεια ενεργοποίησης της μεταφοράς πρωτονίου εκτιμάται ίση με 8.0 kcal/mol για το ηλεκτρονιομένο σύμπλοκο dGpdGpdG:dCpdCpdC. Η αποπρωτονίωση των φωσφορικών ομάδων έχει περιορισμένη επίδραση στον ρυθμό μεταφοράς πρωτονίων. Η αντίστοιχη ενέργεια ενεργοποίησης είναι ίση με 9.0 kcal/mol. Με χρήση του μοντέλου μικρο-ενυδάτωσης (με πέντε μόρια νερού), Το παραπάνω ενεργειακό φράγμα, μειώνεται στα 3,7 kcal/mol, τιμή που είναι κοντά στη εκτιμώμενη τιμή με το μοντέλο PCM (3,4 kcal/mol). Επομένως το μοντέλο PCM αποτελεί μία αξιόπιστη προσέγγιση για υδατικά διαλύματα, όσο δεν λαμβάνουν χώρα άμεσες αντιδράσεις (π.χ αντιδράσεις διαλύτη-διαλυμένης ουσίας).

Πίνακας 10. Theoretical Predictions for the AEA of Cytosine Containing Nucleosides, Nucleotides, Oligonucleotides, and Oligonucleotide Dimers in Aqueous Solution (in eV)

process	AEA
dGpdCpdG → [dGpdCpdG]•-	2.06
dGpdCp → [dGpdCp]•-	1.96
pdCpdG → [pdCpdG]•-	2.07
[dGpdC]2 → [dGpdC]2•-	2.03
dGpdC → [dGpdC]•-	1.65
dCpdG → [dCpdG]•-	1.91
3',5'-dCDP → [3',5'-dCDP]•-	1.99
5'-dCMP → [5'-dCMP]•-	1.89
3'-dCMP → [3'-dCMP]•-	2.18
dC → dC•-	1.81
C → C•-	1.89

Εικάζεται δε (από τους Chen, Kao, και Hsu), πως το ζεύγος GC σε υδατικά διαλύματα μπορεί να δεχθεί έως και δύο ηλεκτρόνια. Το προκύπτον δι-ανιόν $G-H^-:C+H^-$ μπορεί να επιβιώσει αρκετό χρόνο ώστε να προξενήσει βλάβη στο DNA.

8. Διάσπαση Δεσμού στο DNA Λόγω Προσκόλλησης Ηλεκτρονίου

Οι βλάβες στο DNA που οφείλονται σε ηλεκτρονιακή προσκόλληση είναι γνωστές από πολλά πειράματα. Τέτοιου είδους βλάβες λαμβάνουν χώρα είτε στις βάσεις των νουκλεϊκών οξέων είτε στην ραχοκοκαλιά του DNA, και αποτελούν αντικείμενο υψηλού ερευνητικού ενδιαφέροντος και έκτασης.

8.1. Μηχανισμός της Διάσπασης Δεσμού στο DNA Λόγω Προσκόλλησης Ηλεκτρονίου.

Έρευνες σχετικά με την επισύναψη ηλεκτρονίου σε μονοφωσφορικά νουκλεοσιδία δείχνουν πως ένα πλεονάζον ηλεκτρόνιο τοποθετημένο στην βάση του νουκλεοσιδίου μπορεί να προκαλέσει διάσπαση δεσμού C-O ή N-γλυκοσιδικού δεσμού. Τα ευρήματα μελέτης HF σχετικά με την διάσπαση δεσμών DNA από ηλεκτρονιακή προσκόλληση συνοψίζονται ως εξής:

Σε αέρια φάση, η ηλεκτρονιακή επισύναψη σε νουκλεοτίδιο πυριμιδίνης απαιτεί συγκεκριμένη ποσότητα ενέργειας. Ηλεκτρόνια με ενέργεια < 2 eV μπορούν να συνδεθούν μόνο στα π^* τροχιακά μίας νουκλεοβάσης για να επιτρέψει τον σχηματισμό ανιόντος. Δια-δεσμική μεταφορά πρωτονίου λαμβάνει χώρα όταν ο δεσμός σ C-O του φωσφορικού σακχάρου επιμηκυνθεί οδηγώντας σε αλληλεπίδραση μεταξύ π^* - σ^* τροχιακών. Αυτή η διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα ανιόν συνδεδεμένο στο σ^* , που διασπάται άμεσα σχηματίζοντας ένα φωσφορικό ανιόν και μια σακχαρώδη ρίζα. Ηλεκτρόνια με ενέργεια > 2 eV μπορούν να συνδεθούν στα $P=O$ π^* τροχιακά προκαλώντας διάσπαση του δεσμού C-O σ . Σε υδατικά διαλύματα οι έρευνες HF και SCF προβλέπουν σχηματισμό βασο-κεντρικών ριζικών ανιόντων με ενέργειες χαμηλότερες από τα αντίστοιχα ουδέτερα στοιχεία. Η διάσπαση του δεσμού C-O σ μπορεί να ακολουθήσει μετά τον σχηματισμό βασο-κεντρικού ριζικού ανιόντος.

Πίνακας 11. Theoretical Predictions for the AEAs of GC Centered DNA Segments in the Gas Phase (in eV, without ZPE Corrections)

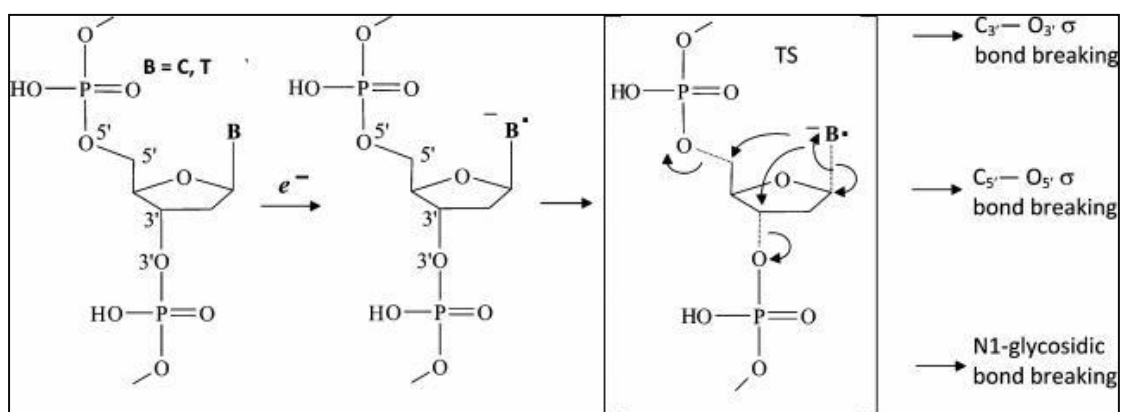
process	AEA	VAE	VDE
$[dGpdC]_2 \rightarrow [dGpdC]_2 \bullet^-$	1.13-1.19	0.38	2.20-2.21
$[dGpdC]_2 \rightarrow [dG-HpdC:dC+HpdG] \bullet^-$	1.66-1.71		2.74-2.76a
$dGdC \rightarrow [dGdC] \bullet^-$	0.68	0.16	0.68
$dGdC \rightarrow [dG-H:dC+H] \bullet^-$	0.77		
$GC \rightarrow GC \bullet^-$	0.44, 0.36	0.03, -0.15	1.16
$GC \rightarrow [G-H:C+H] \bullet^-$	0.57, 0.50		2.09
$GC-(H_2O)_6 \rightarrow [GC-(H_2O)_6] \bullet^-$	0.61	0.06	1.84
$GC-(H_2O)_{11} \rightarrow [GC-(H_2O)_{11}] \bullet^-$	0.85	-0.19	2.28

Πίνακας 12. Theoretical Predictions for the AEA of GC Centered DNA Segments in Aqueous Solution (in eV, without ZPE Corrections)

process	AEA
---------	-----

$[dGpdC]_2 \rightarrow [dGpdC]_2^{\bullet-}$	2.03
$[dGpdC]_2 \rightarrow [dG-HpdC:dC+HpdG]_2^{\bullet-}$	2.26
$GC \rightarrow GC^{\bullet-}$	1.86
$GC-(H_2O)_6 \rightarrow [GC-(H_2O)_6]^{\bullet-}$	1.77
$GC-(H_2O)_{11} \rightarrow [GC-(H_2O)_{11}]^{\bullet-}$	1.77

Ένας παρόμοιος μηχανισμός προτάθηκε και από τους ερευνητές Kumar και Sevilla: Βασισμένοι στην θεωρία TD-DFT, υποστηρίζουν πως το επιπλέον ηλεκτρόνιο τοποθετείται στο τροχιακό σ^* του φωσφόρου αντιστοιχώντας στην πρώτη διεγερμένη μορφή του ανιόντος (μετάβαση από π^* σε σ^* με ενέργεια 1,42 eV). Εν συνεχεία, το επιπλέον ηλεκτρόνιο μετατοπίζεται από τον φώσφορο προς το αντι-δεμικό τροχιακό του δεσμού C-O σ , προκαλώντας διάσπαση δεσμού.



Εικόνα 48: Possible Mechanism for Electron Attachment Induced DNA Single-Strand Breaks at Pyrimidine Sites

Άλλες μελέτες σχετικά με τις βλαβες στο DNA από προσκόλληση ηλεκτρονίου δίνουν ελαφρώς διαφορετική εικόνα. Για νουκεοτίδια πυριμιδίνης και μονοφωσφορικά νουκλεοτίδια προτάθηκε ο εξής πιθανός μηχανισμός: Κατά το στάδιο της ανάπτυξης, το επιπλέον ηλεκτρόνιο εντοπίζεται στο π^* τροχιακό της νουκλεοβάσης σχηματίζοντας ένα ηλεκτρονιακά σταθερό ριζικό ανιόν, και η ανακατανομή του πλεοναζοντος ηλεκτρονίου κατά την θερμική κίνηση των ατόμων του μορίου οδηγεί σε διάσπαση είτε του C-O σ είτε του N-γλυκοσιδικού δεσμού (εικ.48). Οι αντιδράσεις από στη πλευρά της γουανωσίνης είναι κάπως διαφορετικές. Συνήθως, η προσκόλληση ηλεκτρονίου εκεί οδηγεί σε κατάσταση διπολικού δεσμού για τα dGMP και dGDP σε αέρια φάση, ενώ σε υδατικά διαλύματα αναμένονται φωσφορο-κεντρικά ή βασο-κεντρικά ριζικά ανιόντα.

Για να έχουμε μία περισσότερο ρεαλιστική περιγραφή της βλαβης που υφίσταται η μονή δέσμη DNA από την ηλεκτρονιακή επισύναψη, απαιτούνται πιο πολύπλοκα και εξεληγμένα μοντέλα. Τέτοια μοντέλα επιτρέπουν την ταυτόχρομη εξέταση της ρήξης των δεσμών C5'-O5' και C3'-O3' και του N- γλυκοσιδικού δεσμού.

8.2. Αντιδράσεις στην Πλευρά της Θυμιδίνης.

8.2.1. Αέρια Φάση.

Για την μελέτη των αντιδράσεων στην πλευρά της θυμιδίνης έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα μοντέλα. Η προσκόλληση ηλεκτρονίων στην θυμιδίνη οδηγεί σε ένα βιώσιμο

βασο-κεντρικό ανιόν σθένους (πίνακας 13).

Η δομή της μεταβατικής κατάστασης για ρήξη του δεσμού στο 3',5'-dTDP•-, δείχνει επιμηκυμένες αποστάσεις δεσμών. (εικ.49) Οι ενέργειες ενεργοποίησης για την ρήξη του δεσμού C-O σ (πίνακας 14), είναι χαμηλότερες από την απαιτούμενη ενέργεια κάθετης διάσπασης (VDE= 0,67 eV = 15,5 kcal/mol).

Πίνακας 13. Electron Attachment and Detachment Energies (in eV)

process	AEA	VEA	VDE
3',5'-dTDP → 3',5'-dTDP•- (gas phase)	0.35 (0.52)	0.17	0.67
3',5'-dTDP → 3',5'-dTDP•- (PCMmodel)	1.98	1.57	2.17

Οι δεσμοί C-O σ είναι ευάλωτοι στο 3',5'-dTDP•-. Ο διάσπαση του N-γλυκοσιδικού δεσμού είναι απίθανο να πραγματοποιηθεί με τον προαναφερθέντα μηχανισμό. Είναι προφανές από τα ενεργειακά προφίλ των μονο+ατιών της αντίδρασης πως (εικ.49) πως η διάσπαση του δεσμού C3'-O3' είναι το κύριο "μονοπάτι" για την αλλοίωση του DNA λόγω ηλεκτρονιακής προσκόλλησης.

8.2.2 Υδατικά Διαλύματα.

Τα φαινόμενα διάλυσης αυξάνουν το ενεργειακό φράγμα της διάσπασης του δεσμού C-O σ. Τα αντίστοιχα ενεργειακά φράγματα στο μοντέλο PCM είναι υψηλά, έως 18,8 και 14,2 kcal/mol για το C5-O5 και C3-O3 αντίστοιχα (πίνακας 14). Ωστόσο, αυτά τα ενεργειακά φράγματα, παραμένουν χαμηλότερα από την VDE του 3',5'-dTDP•- σε υδατικά διαλύματα. Από την άλλη, η απελευθέρωση βάσεως φαίνεται απίθανη λόγω της υψηλής ενέργειας ενεργοποίησης για την διάσπαση του N-γλυκοσιδικού δεσμού (28,8 kcal/mol).

8.3. Αντιδράσεις στην Πλευρά της Κυτιδίνης

8.3.1. Αέρια Φάση

Όπως και στην περίπτωση της διφωσφορικής θυμιδίνης, έχουν χρησιμοποιηθεί πολλά μοντέλα για την μελέτη των αντιδράσεων στην πλευρά της κυτιδίνης. Η ηλεκτρονιακή προσκόλληση στην κυτιδίνη οδηγεί σε ένα βιώσιμο βασο-κεντρικό valence radical anion (πίνακας 15).

Η δομή της μεταβατικής κατάστασης για την διάσπαση του δεσμού 3',5'-dCDP•- μπορεί να αναγνωριστεί από την επιμήκυνση της απόστασης του δεσμού (εικ.50). Η αντίστοιχες ενέργειες ενεργοποίησης για την διάσπαση του δεσμού C-O σ (πίνακας 15) είναι χαμηλότερες από την VDE (0,71 eV ή 16,4 kcal/mol) του 3',5'-dCDP•-. Οι δεσμοί C-O σ και ιδιαίτερα ο δεσμός C3-O3 είναι αδύναμοι στο 3',5'-dCDP•-, ενώ είναι απίθανο να συμβεί ρήξη του N-γλυκοσιδικού δεσμού. Από το ενεργειακό προφίλ των μονοπατιών της αντίδρασης (εικ.51), γίνεται προφανές πως, όπως και στο 3',5'-dTDP•-, η διάσπαση του δεσμού C3-O3 αποτελεί το κύριο μονοπάτι της καταστροφής DNA οφειλόμενης σε ηλεκτρονιακή προσκόλληση.

8.3.2. Υδατικά Διαλύματα.

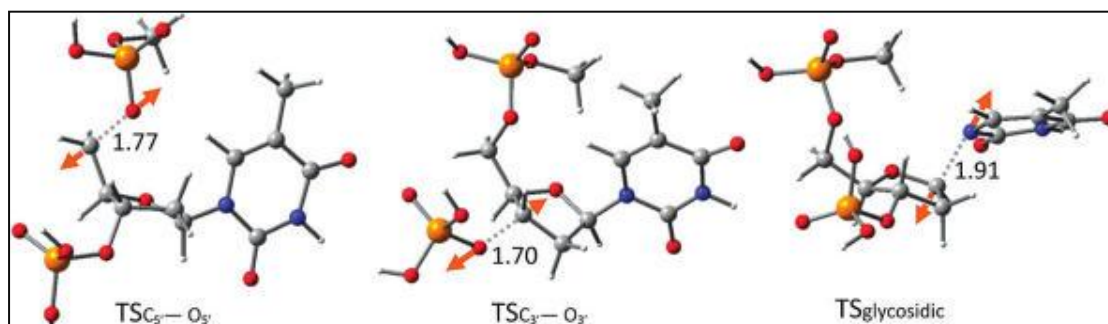
Τα φαινόμενα διάλυσης αυξάνουν τα ενεργειακά φράγματα διάσπασης του δεσμού C-O

σ. Το αντίστοιχο ενεργειακό φράγμα είναι υψηλό: 18,7 και 13,4 kcal/mol (μοντέλο PCM) για τα C5-O5 και C3-O3 αντίστοιχα (πίνακας 16). Ωστόσο, αυτά τα ενεργειακά φράγματα, παραμένουν χαμηλότερα από την VDE του 3',5'-dCDP•- σε υδατικά διαλύματα (51.2 kcal/mol ή 2.2 eV). Από την άλλη, η απελευθέρωση βάσεως φαίνεται απίθανη λόγω της υψηλής ενέργειας ενεργοποίησης για την διάσπαση του N-γλυκοσιδικού δεσμού (16,2 kcal/mol).

8.4. Αντιδράσεις στην πλευρά της Αδενοσίνης.

8.4.1 Αέρια Φάση.

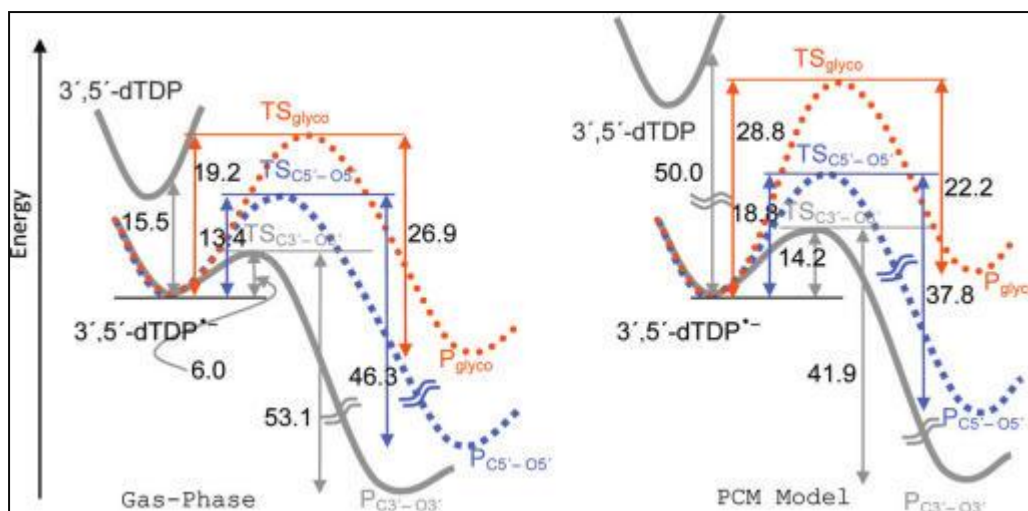
Η ηλεκτρονιακή προσκόλληση στο 3',5'-dADP οδηγεί σε σχηματισμό ανιόντος σθένους στο οποίο το επιπλέον ηλεκτρόνιο τοποθετείται κυρίως στην βάση, και εν μέρει στην φωσφορική ομάδα. Παρ' όλα αυτά, η διάσπαση δεσμού παραμένει εφικτή στο ριζικό ανιόν του 3',5'-dADP. Οι δομές των τριών μεταβατικών καταστάσεων αντιπροσωπεύουν τρία διαφορετικά φαινόμενα διάσπασης δεσμού (εικ.51). Οι ενέργειες ενεργοποίησης αυτών των διεργασιών διάσπασης (πίνακες 17 και 18) είναι υψηλότερες από την VDE του 3',5'-dADP σε αέρια φάση (6.0 kcal/mol ή 0,26 eV), και επομένως δεν αναμένεται διάσπαση δεσμών στον προτεινόμενο μηχανισμό αντίδρασης στην αέρια φάση.



Εικόνα 49: Transition states for bond breaking reactions of 3',5'-dTDP•-.

Πίνακας 14. Relative Energies of Transition States for Bond Breaking Pathways of 3',5'-dTDP•- in the Gas Phase (kcal/mol)

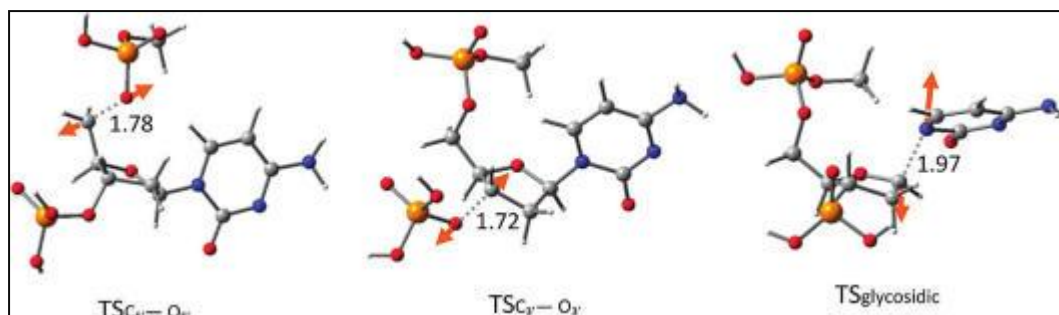
bond breaking	ΔE_{TS}	$\Delta E_{TS}(PCM)$	$\Delta E^{\circ}TS$	$\Delta G^{\circ}TS$
C5'-O5' bond	13.4(13.8,18.7)	18.8(17.9)	11.6(11.9)	11.5(11.8)
C3'-O3' bond	6.0 (7.1)	14.2 (13.7)	5.7 (5.3)	6.9 (4.4)
N-glycosidic bond	19.2 (18.9, 20.9)	28.8	18.8 (17.6)	21.1(18.0,18.0)



Εικόνα 50: Energy profiles of the C5'-O5', C3'-O3', and N-glycosidic bond breaking processes for 3',5'-dTDP•- in the gas phase and in aqueous solution.

Πίνακας 15. Electron Attachment and Detachment Energies (in eV) of 3',5'-dCDPa

process	AEA	VEA	VDE
3',5'-dCDP → 3',5'-dCDP•- (gas phase)	0.27 (0.44)	0.03	0.71
3',5'-dCDP → 3',5'-dCDP•- (PCM model)	1.99	1.45	2.22



Εικόνα 51: Transition states for reactions involving bond breaking in 3',5'-dCDP•-.

Πίνακας 16. Relative Energies of the Transition States for Bond Breaking in 3',5'-dCDP•- in the Gas Phase (kcal/mol)

bond breaking	ΔE_{TS}	$\Delta E_{TS}(PCM)$	$\Delta E^{\circ}TS$	$\Delta G^{\circ}TS$
C5'-O5' bond	14.2(14.3)	18.7(18.0)	12.3(12.5)	13.5(12.8)
C3'-O3' bond	6.0(6.2)	13.4(12.8)	5.2(4.7)	7.6(4.5)
N-glycosidic bond	26.2(21.6,22.7)	26.3	25.0(20.4)	26.6(21.2,20.1)

a ΔE_{TS} = E(transition state) - E(radical anion). b $\Delta E_{TS}(PCM)$, using the PCM model with ϵ = 78.39. cWith zero point energy (ZPE) corrections. dFree energy at T = 298 K.

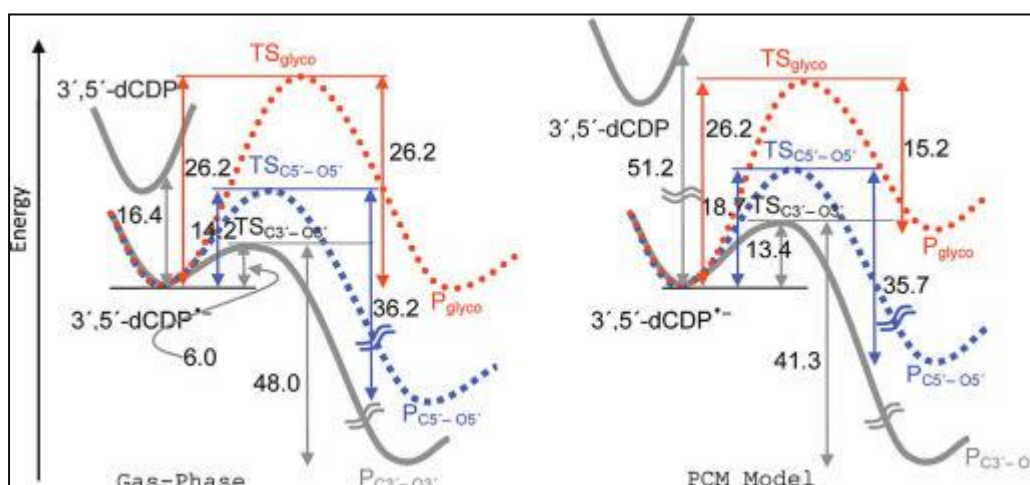
8.4.2. Υδατικά διαλύματα.

Το 3',5'-dADP δεν σχηματίζει βιώσιμο βασο-κεντρικό ριζικού ανιόντος παρουσία πολώσιμου μέσου. Η επίδραση του πολώσιμου περιβάλλοντος βρέθηκε πως αξάνει σημαντικά την ενέργεια ενεργοποίησης της διαδικασίας διάσπασης του δεσμού C-O σ (13,2 kcal/mol για την διάσπαση του δεσμού C3' -O3 σ και 22.5 kcal/mol για την διάσπαση του δεσμού C5' -O5 σ). Ωστόσο, Αυτά τα ενεργειακά φράγματα παραμένουν χαμηλότερα από την τιμή VDE (VDE=1,59 eV = 36,7 kcal/mol) του 3,5- dADP•-. Επομένως η διάσπαση του δεσμού C3' -O3 είναι αναμενόμενη στο βασο-κεντρικό ανιόν παρουσία νερού. Τα ενεργειακά προφίλ των πιθανών μονοπατιών της αντίδρασης δείχνουν πως η διάσπαση του δεσμού C3' -O3' αναμένεται να είναι ο κύριος μηχανισμός αποσύνθεσης σε DNA πλούσιο σε αδενίνη λόγω ηλεκτρονιακής προσκόλλησης (εικ. 52).

8.5. Αντιδράσεις στην Πλευρά της Γουανίνης

8.5.1 Αέρια φάση.

Αντίθετα με τις υπόλοιπες βάσεις, η επισύναψη ηλεκτρονίου στο 3',5'-dGDP δεν οδηγεί σε σχηματισμό βασο-κεντρικού ριζικού ανιόντος σθένους. Ωστόσο, οι ηλεκτρονικές συγγένειες του 3',5'-dGDP σε αέρια φάση δείχνουν πως είναι εφικτό να σχηματιστεί ριζικό ανιόν διπολικής κατάστασης σαν τοπικό ελάχιστο της δυνητικής ενεργειακής επιφάνειας. Αυτή η κατάσταση διπολικού δεσμού του ανιόντος μπορεί να λειτουργήσει σαν πρόδρομος της διάσπασης δεσμών λόγω προσκόλλησης ηλεκτρονίων. Το μεταβατικό στάδιο για την διάσπαση του δεσμού C5'-O5' σ μπορεί να αναγνωριστεί από την επιμηκυμένη απόσταση του δεσμού (1.78 Å) (εικ 53). Η αντίστοιχη ενέργεια ενεργοποίησης διάσπασης του σ δεσμού εκτιμάται ίση με 13,0 kcal/mol. Εν το μεταξύ, το μεταβατικό σταδιο για την διάσπαση του C3'-O3' σ, χαρακτηρίζεται από την επιμηκυμένη απόσταση C3'-O3' (1,74 Å) (εικ. 54), με ενεργειακό φράγμα 11,2 kcal/mol.



Εικόνα 52: Energy profiles of the C5'-O5', C3'-O3', and N-glycosidic bond breaking process for 3',5'-dCDP•- in the gas phase and in aqueous solution.

Η ενέργεια ενεργοποίησης για την διάσπαση του C1'-N9 γλυκοσιδικού δεσμού εκτιμάται ίση με 24,1 kcal/mol. Ωστόσο, αυτά τα ενεργειακά φράγματα είναι αξιοσημείωτα υψηλότερα από την VDE του 3',5'-dGDP•- (0.32 eV ή 7.4 kcal/mol, πίνακας 19). Επομένως από τα ενεργειακά προφίλ των μονοπατιών της αντίδρασης (εικ. 53), σε αέρια φάση δεν αναμένεται να πραγματοποιηθεί διάσπαση δεσμού, αλλά αναμένεται αποκόλληση ηλεκτρονίου. Αυτό είναι σύμφωνο με το γεγονός πως το 3',5'-dGDP•- είναι βασικά ένα ανιόν διπολικού δεσμού.

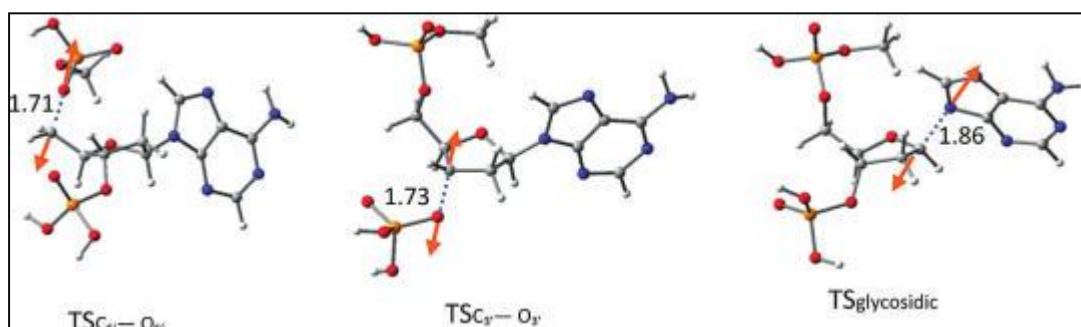
8.5.2. Υδατικά διαλύματα

Η παρουσία πολώσιμου περιβάλλοντος σταθεροποιεί σημαντικά το ριζικό ανιόν 3',5'-dGDP•-. Επιπλέον, το 3',5'-dGDP μπορεί να δεχθεί ένα επιπλέον ηλεκτρόνιο σχηματίζοντας έτσι είτε βασο-κεντρικά είτε φωσφορο-κεντρικά ριζικά ανιόντα σε υδατικά διαλύματα. Τα φαινόμενα διάλυσης, όχι μόνο μειώνουν κατα πολύ τις ενέργειες ενεργοποίησης της διάσπασης του δεσμού C-O (1.1–3.6 kcal/mol για το φωσφορο-κεντρικό ριζικό ανιόν) αλλά επιπλέον αυξάνουν σημαντικά την VDE (VDE =1,01 eV ή 23,3 kcal/mol για το φωσφορο-κεντρικό ριζικό ανιόν) του 3',5'-dGDP•-. Κατα συνέπεια, η διάσπαση του δεσμού C-O σ θα πρέπει να είναι εύκολη. Η παρουσία πολώσιμου περιβάλλοντος μειώνει επίσης την ενέργεια ενεργοποίησης για την διάσπαση του N-γλυκοσιδικού δεσμού στα 10,0 kcal/mol" παρ'όλα αυτά, η διαδικασία καταστέλλεται από την διάσπαση του δεσμού C-O (εικ. 53 και πίνακας 20). Οι ανωτέρω εκτιμήσεις ερμηνεύουν εύλογα το πρόσφατα παρατηρηθέν φαινόμενο πως η γουανισίνη αποτελεί ένα ευάλωτο πεδίο του DNA σε υδατικά διαλύματα σε περίπτωση βομβαρδισμού από ηλεκτρόνια χαμηλής ενέργειας.

Βάσει της ενεργειακής διαφοράς μεταξύ του φωσφορο-κεντρικού ανιόντος και του (γουανινο-)βασο-κεντρικού, μπορούμε να υπολογίσουμε την αντίστοιχη ενέργεια ενεργοποίησης για την διάσπαση δεσμού στο βασο-κεντρικό ριζικό ανιόν του 3',5'-dGDP που βρέθηκε κατά 0,36 eV χαμηλότερα από αυτήν του φωσφορο-κεντρικού ανιόντος. Έτσι, η αντίστοιχη $\Delta E_{TS}(PCM)$ του βασο-κεντρικού ανιόντος του 3',5'-dGDP θα πρέπει να είναι περίπου 9,4 kcal/mol για διάσπαση του δεσμού C₅-O_{5'}, 11.9 kcal/mol για C₃-O_{3'}, και 18.3 kcal/mol για N-γλυκοσιδικού δεσμού αντίστοιχα. Ο υψηλός βαθμός διάσπασης που παρατηρείται στην γουανισίνη σε υδατικά διαλύματα, δείχνει πως η φωσφορική ομάδα μπορεί να αποτελέσει σημαντικό δέκτη ηλεκτρονίων σε DNA πλούσιο σε γουανίνη.

8.6. Σύγκριση με Πειράματα

Για την κυτιδίνη, πειράματα που αφορούν την διάσπαση του τετραμερούς ολιγονουκλεοτιδίου GCAT σε λεπτές συμπαγείς μεμβράνες, αποκαλύπτουν μια αναλογία 5:11 στις διασπάσεις δεσμών C₅-O₅ προς διασπάσεις δεσμών C₃-O_{3'} προκαλούμενες από προσπίπτοντα ηλεκτρόνια με ενέργειες των 15 eV.



Εικόνα 53: Three transition states for bond breaking reactions in 3',5'-dADP•-.

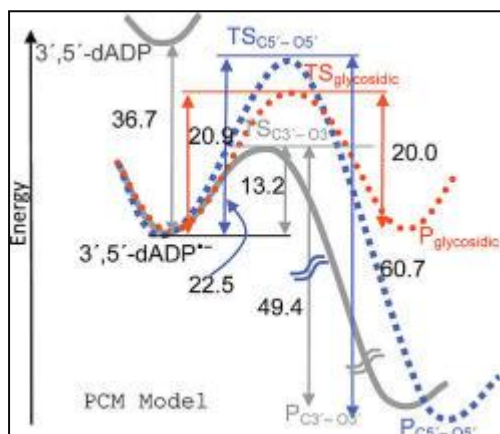
Πίνακας 17. Electron Attachment and Detachment Energies (in eV)

process	AEA	VEA	VDE
3',5'-dADP → 3',5'-dADP•- (gas phase)	0.10(0.22)	0.04	0.26
3',5'-dADP → 3',5'-dADP•- (PCM model)	1.59	1.37	1.59

Relative Energies of Transition States for Bond Breaking in 3',5'-dADP•- (kcal/mol)

bond breaking process	ΔE_{TS}	$\Delta E_{TS}(PCM)$	$\Delta E^{\circ}TS$	$\Delta G^{\circ}TS$
C5'-O5' bond	10.0	22.5	9.3	11.1
C3'-O3' bond	8.9	13.2	7.1	7.3
N-glycosidic bond	21.3(20.3)	20.9	20.0	21.0(19.2)

a ΔE_{TS} = E(transition state) – E(radical anion). b $\Delta E_{TS}(PCM)$ = E(transition state) – E(radical anion); using PCM model with $\epsilon = 78$. With the ZPE correction. dFree energy at T = 298 K



Εικόνα 54: Energy profile of the C5'-O5', C3'-O3', and N-glycosidic bond breaking processes of 3',5'-dADP•- in PCM modeled aqueous solution.

Αυτή η αναλογία μειώνεται σε 3:8 (10 eV) και 4:21 (6 eV) καθώς μειώνεται η ενέργεια των προσπίπτοντων ηλεκτρονίων. Επομένως, η αναλογία διάσπασης δεσμών C5'-O5'/ C3'-O3' αναμένεται ακόμα μικρότερη. Από την άλλη, το κλάσμα της κυτοσίνης είναι αμελητέο. Η πειραματικά παρατηρηθείσα αναλογία ακολουθεί εμφανώς το θεωρητικό μοντέλο μονοπατιών διάσπασης τόσο σε αέρια φάση όσο και σε υδατικά διαλύματα. Γι την θυμιδίνη, αντίστοιχα πειράματα αποκαλύπτουν διάσπαση δεσμού του τριμερούς ολιγονουκλεοτιδίου TTT (TrTrT) με αναλογία C5' -O5' / C3' -O3' ίση με 2,5:2,9. Η αναλογία αυτή είναι σύμφωνη με τις θεωρητικές προβλέψεις περί χαμηλής ενέργειας ενεργοποίησης της διαδικασίας διάσπασης του δεσμού C3'-O3'.

Αν θεωρήσουμε το ολιγονουκλεοτίδιο GCAT που μελετήθηκε στα πειράματα λεπτής μεμβράνης που αναφέρθηκε προηγουμένως, η επίδραση του περιβάλλοντος στην καταστροφή του DNA είναι μεγαλύτερη από ότι δείχνει η εξομοίωση σε αέρια φάση. Ωστόσο, το αποτέλεσμα είναι μικρότερο από αυτό του μοντέλου PCM. Η σύγκλιση μεταξύ θεωρητικών προβλέψεων και πειραματικών παρατηρήσεων σχετικά με τις αναλογίες των μονοπατιών της αντίδρασης παρέχει ισχυρές ενδείξεις για τον μηχανισμό βασο-κεντρικών ριζικών ανιόντων στην διάσπαση δεσμών μονής δέσμης γύρω από την πυριμιδίνη σε μονές δέσμες DNA.

Πρόσφατα πειράματα δείχνουν πως η γουανοσίνη αποτελεί μία από τις ευάλωτες περιοχές του DNA σε βομβαρδισμό από ηλεκτρόνια χαμηλής ενέργειας σε υδατικά διαλύματα. Υπό την παρουσία πολώσιμου μέσου η σημαντική αύξηση της ηλεκτρονιακής συγγένειας και της τιμής VDE του 3',5'-dGDP•-, επιβεβαιώνει τον σχηματισμό ηλεκτρονιακά βιώσιμου ριζικού ανιόντος. Επιπλέον, οι αλληλεπιδράσεις περιβάλλοντος διαλυμένης ουσίας μειώνουν σημαντικά τα ενεργειακά φράγματα της διάσπασης C-O κατά περίπου 1,1 με 3,6 kcal/mol. Αυτά τα χαμηλά φράγματα υποδηλώνουν πως πραγματοποιείται διάσπαση είτε του δεσμού C5'-O5' είτε του δεσμού C3'-O3' στην περιοχή της γουανοσίνης σε μονή

δέσμη DNA. Οι ενέργειες ενεργοποίησης της διάσπασης του C-O υποδηλώνουν πως η διάσπαση του δεσμού C5'-O5' ευνοείται σε σχέση με την διάσπαση του C3'-O3'.

8.7 Διαδοχικές Διασπάσεις Δεσμών σε Νουκλεοτίδια Λόγω Ηλεκτρονιακής Προσκόλλησης

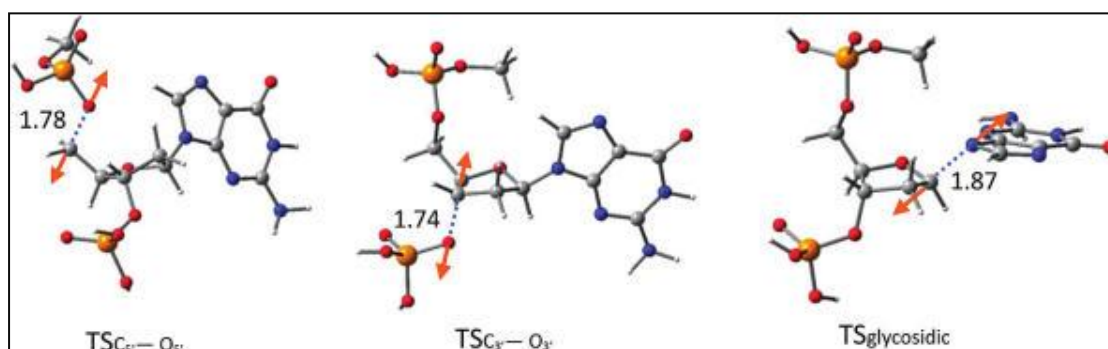
8.7.1. Διάσπαση Δεσμού C3'-O3'

Η πρωτονίωση στην θέση N3 του ριζικού ανιόντος κυτιδίνης έχει σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό μίας βιώσιμης ουδέτερης ρίζας. Αυτή η ουδέτερη ρίζα αποτελεί καλό δέκτη ηλεκτρονίων με ΑΕΑ ίση με 0,52 eV σε αέρια φάση. Μελέτη DFT σχετικά με αυτήν την ουδέτερη ρίζα έδειξε πως το προκύπτον ανιόν μπορεί να υποστεί διαμοριακή μεταφορά πρωτονίων οδηγώντας ρήξη του δεσμού C3'-O3'.

Τα ενεργειακά προφίλ κατά το μονοπάτι της αντίδρασης (εικ. 54) δείχνουν πως η μεταφορά πρωτονίου ακολουθείται από διάσπαση του δεσμού C3'-O3' χωρίς ενεργειακό φράγμα. Η ενέργεια ενεργοποίησης εκτιμάται ίση με 6,5 kcal/mol.

8.7.2. Διάσπαση του N-γλυκοσιδικού Δεσμού

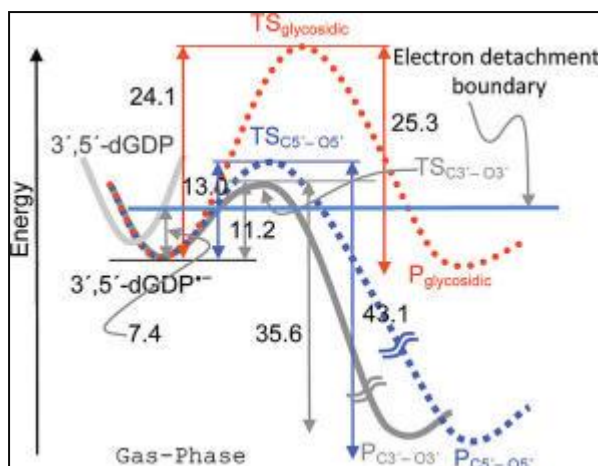
Μελέτες της ρίζας N3-protonated-5'-dCMP υποδηλώνει πως η προσκόλληση ηλεκτρονίου στο ουδέτερο ανιόν μπορεί να προκαλέσει μεταφορά πρωτονίου από το C2 στο C6 οδηγώντας σε σχηματισμό ενός μη-βαικού νουκλεοτιδίου μέσω της διάσπασης του N-γλυκοσιδικού δεσμού. (εικ. 55). Η ΑΕΑ για την επισύναψη ηλεκτρονίου στο [5'-dC(N3H)MP]• εκτιμάται ίση με 0,4 eV.



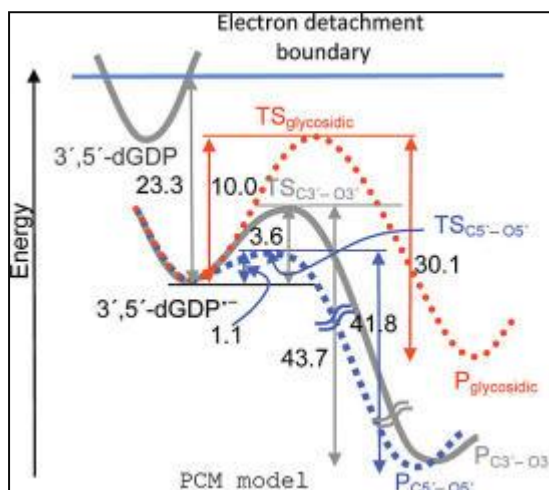
Εικόνα 55: Three transition states for bond breaking reactions in 3',5'-dGDP•-.

Πίνακας 19. Electron Attachment and Detachment Energies for 3',5'-dGDP (in eV)

process	AEA	VEA	VDE
3',5'-dGDP → 3',5'-dGDP•- (gasphase)	0.24(0.36)	0.14	0.32
3',5'-dGDP → 3',5'-dGDP•- (PCM model)	1.31,0.95	0.89	1.88,1.01



Εικόνα 56: Energy profiles for the C5'-O5', C3'-O3', and N-glycosidic bond breaking processes of 3',5'-dGDP•- in the gas phase.



Εικόνα 57: 51. Energy profiles for the C5'-O5', C3'-O3', and N-glycosidic bond breaking processes of 3',5'-dGDP•- in the PCM modeled aqueous solutions.

Πίνακας 20. Relative Energies of Bond Breaking Transition States for 3',5'-dGDP•- (kcal/mol)

bond breaking process	ΔE_{TS}	$\Delta E_{TS}(PCM)$	$\Delta E^{\circ}TS$	$\Delta G^{\circ}TS$
C5'-O5' bond	13.0	1.1	11.1	10.4
C3'-O3' bond	11.3 (10.3)	3.6 (5.3)	9.3 (8.6)	8.6
N-glycosidic bond	24.1	10.0	21.6	21.1

Συγκριτικά με την περίπτωση του N3-πρωτονιομένου-3'-dCMP ανιόντος, η μεταφορά πρωτονίου από το C2' στο C6 στο ανιόν 5'-dC(N3H)MP οδηγεί σε ενδιάμεσο [5'-dC(N3H,C6H)MP]- που βρίσκεται 3,2 kcal χαμηλότερα από το ανιόν [5'-dC(N3H)MP]- (εικ.56). Η ενέργεια ενεργοποίησης για την μεταφορά πρωτονίου από C2' στο C6 εκτιμάται ίση με 13,2 kcal/mol. Η διάσπαση του N-γλυκοσιδικού δεσμού είναι εύκολη, καθώς η αντίστοιχη ενέργεια ενεργοποίησης είναι 2,8 kcal/mol. Περιέργως, αυτό το ενεργειακό φράγμα για το ανιόν N3-πρωτονιωμένο-3'-dCMP είναι μόλις 6,5 kcal/mol. Επομένως το μονοπάτι της ηλεκτρονιακής προσκόλλησης (που οφείλεται στην μεταφορά πρωτονίου από C2' στο C) θα εξαρτάται σημαντικά από το περιβάλλον.

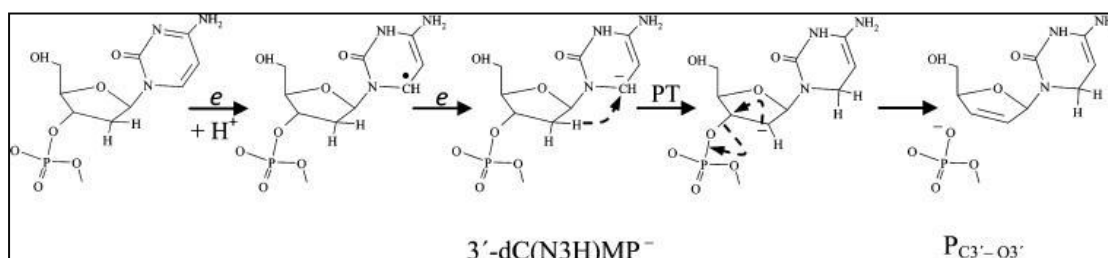
Το ουδέτερο radical της N3-πρωτονιωμένης κυτιδίνης είναι σταθερό προϊόν της ηλεκτρονιακής προσκόλλησης στο νουκλεοτιδικό ζεύγος Watson-Crick GC. Σε υδατικά διαλύματα είναι εφικτός ο σχηματισμός δι-ανιόντος G-H-:C_H- όπως φαίνεται από

έρευνες στο dGrpGrpG:dCpdCpdC. Ο μηχανισμός μεταφοράς πρωτονίου από το C2' στο C6 το ενδεχόμενο πως και η διπλή δέσμη DNA υφίσταται βλάβες από την επισύναψη ηλεκτρονίου.

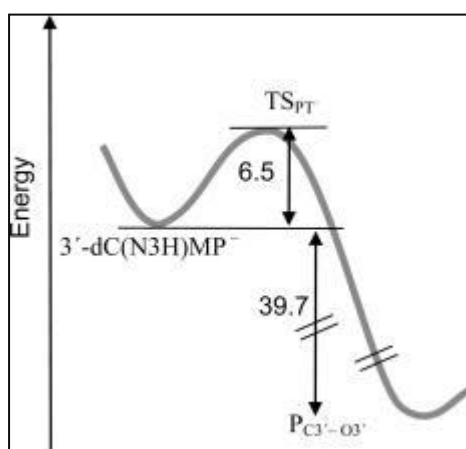
9. Νέα Αποτελέσματα για την Θυμίνη: Εκτίμηση Μεθόδων

Η ουρακίλη και η θυμίνη είναι οι νουκλεοβάσεις που έχουν τις περισσότερες πιθανότητες για ανιόντα δεσμού σθένους. Ένας σημαντικός στόχος των νέων πειραμάτων είναι ο υπολογισμός της ενέργειας VDE και AEA (η τελευταία αναμένεται θετική).

Η μέθοδος Hartree-Fock είναι αναξιόπιστη για τον υπολογισμό των ενεργειακών παραμέτρων των νουκλεοσιδικών ανιόντων. Τα νουκλεοσιδικά ανιόν σθένους εκτιμώνται πολύ ψηλά ενεργειακά σε σχέση με τις ανάλογες ουδέτερες μονάδες. Η θεωρία MP2, αν και σε μικρότερο βαθμό, πάσχει επίσης από αυτήν την αδυναμία. Συγκεκριμένα, για την θυμίνη, η AEA που υπολογίζεται μέσω της MP2 είναι ίση με -0,31 eV ενώ μέθοδοι υψηλότερου επιπέδου δίνουν σχεδόν μηδενικές ή ελαφρώς θετικές τιμές AEA.



Εικόνα 58: Proposed Mechanism for C3'-O3' Bond Breaking Due to Successive Electron Attachment

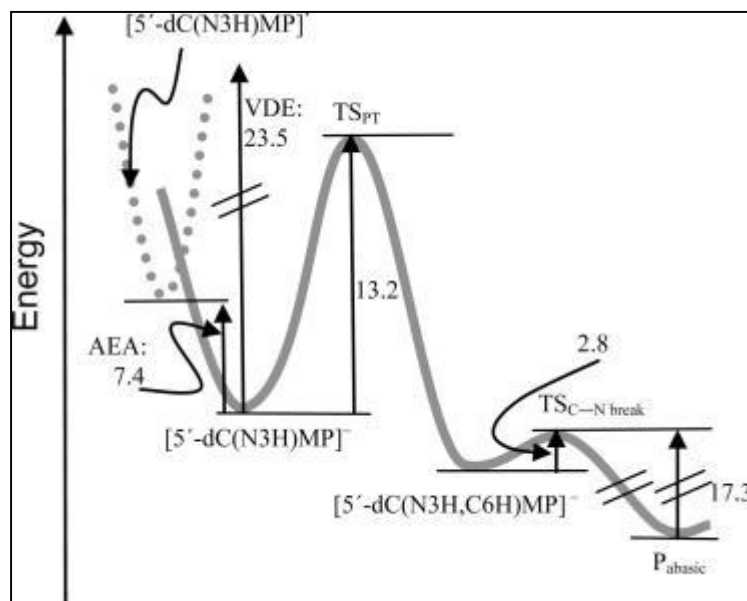


Εικόνα 59: Energy profile along the proton transfer pathway followed by barrier free C3'-O3' bond breaking for the anionic N3-protonated- 3'-dCMP.

Οι μέθοδοι Density functional είναι δύσκολο να εκτιμηθούν θεωρητικά διότι δεν υπάρχει πρακτική, σαφής διαδοχή μεθόδων DFT που να οδηγεί σε ακριβή επίλυση της εξίσωσης Schrödinger. Επομένως, η απόλυτα αξιόπιστη αναφορά της αξιοπιστίας των εκτιμήσεων DFT είναι το πείραμα. Στον πίνακα 21 φαίνονται τέσσερα μέτρα βιωσιμότητας του ανιόντος σθένους της θυμίνης. Όλες οι μέθοδοι εκτός από την B3P86 συμφωνούν πως η VDE της θυμίνης είναι αρνητική δηλαδή το ηλεκτρόνιο δεν συνδέεται στην γεωμετρία ισορροπίας της ουδέτερης θυμίνης. Οι περισσότερες μέθοδοι DFT εξάγουν AEA κοντά στο μηδέν, όταν δεν λαμβάνονται υπ' όψη οι ενέργειες ταλάντωσης μηδενικού σημείου. Είναι προφανές επομένως πως η μέθοδος B3P86 αποτελεί εξαίρεση, για αυτό και δεν ενδύκνεται για την

μελέτη των υπομονάδων του DNA.

Αν εξετάσουμε τις VDE, όλες οι θεωρητικές τιμές είναι θετικές με την μέθοδο B3LYP (VDE = 0.68 eV) να βρίσκεται κοντά στην μέση. Αν και υπάρχουν διαφωνίες πάνω σε αυτό, θεωρούμε πως οι προβλέψεις DZP++ B3LYP είναι αξιόπιστες για +/- 0,2 eV για αυτό το είδος υπομονάδος DNA καθώς τα πειράματα επιβεβαιώνουν τις τιμές αυτές για πολλά σχετικά συστήματα.



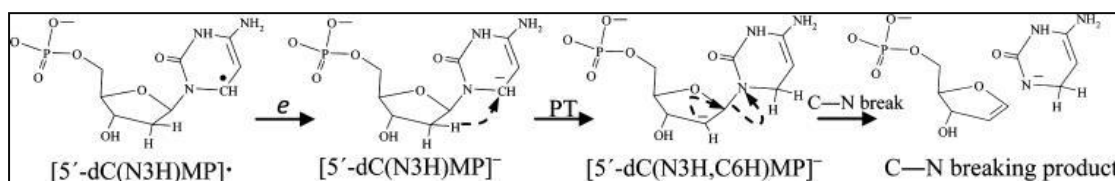
Εικόνα 60: Energy profile for the electron attachment triggered proton transfer followed by N-glycosidic bond breaking in the N3-protonated- 5'-dCMP anion (in kcal/mol).

Για την θυμιδίνη, η VDE της DZP++ B3LYP είναι 0,94 eV, μόνο 0,05 eV μεγαλύτερη από το πειραματικό αποτέλεσμα. Για την κυτιδίνη, οι θεωρητικές τιμές VDE είναι 0,72 eV, 0,15 eV δηλαδή μικρότερη από την πειραματική τιμή. Τέλος για την αδενοσίνη, η πρόβλεψη της μεθόδου DZP++ B3LYP είναι 0,91 eV, δηλαδή 0,23 eV χαμηλότερη από την πειραματική, η οποία εικάζεται πως είναι ελαφρώς υπερεκτιμημένη. Και στις τρεις περιπτώσεις, προηγήθηκε ο θεωρητικός υπολογισμός της πειραματικής διαδικασίας, ούτως ώστε δεν υπήρχε πιθανότητα να προσαρμοστεί η θεωρία για να ταιριάζει σε πειραματικές τιμές. Επιπλέον, η θεωρία δεν προβλέπει την ύπαρξη ανιόντος σθένους της γουανοσίνης, ούτε και παρατηρήθηκε τέτοιο ανιόν κατά τα πειράματα που πραγματοποίησε ο Bowen το 2007.

Ένα άλλο παράδειγμα μας δίνει το σύμπλοκο θυμιδίνης-νερού, για το οποίο, η DZP++ B3LYP προβλέπει VDE ίση με 1,32 eV τιμή ανέλπιστα κοντινή στην αντίστοιχη πειραματική (1,3 eV). Ένα τελευταίο παράδειγμα, είναι το ζεύγος AT, για το οποίο η θεωρία υπολογίζει την VDE ίση με 0,63 eV και τα πειράματα 0,7 eV. Απο τα δεδομένα που διαθέτουμε επομένως, φαίνεται πως η μέθοδος DZP++ B3LYP είναι αξιόπιστη για την πρόβλεψη των ενεργειών VDE, και κατ'επέκταση των VEA και AEA.

Τέλος, θα εξετάσουμε εάν η θυμίνη έχει αδιαβατική ηλεκτρονιακή συγγένεια. Η σύγκριση της 2^{ης} και 3^{ης} στήλης του πίνακα 21 δείχνει πως οι ενέργειες μηδενικού σημείου αυξάνουν την κλασική AEA. Αυτό συμβαίνει διότι τα ανιόντα είναι εν γένει περισσότερο ελαστικά από τα ντίστοιχα ουδέτερα μόρια. Επομένως, η ZPVE του ανιόντος είναι μικρότερη από το αντίστοιχο ουδέτερο μόριο, και σαν αποτέλεσμα, οι 35 από τις 40 μέθοδοι DFT δίνουν

Θετική τιμή στην ΑΕΑ της θυμίνης. Η δημοφιλής μέθοδος B3LYP προβλέπει ένα διορθωμένο κατά ZPVE ΑΕΑ ίσο με 0,20 eV.



Εικόνα 61: Mechanism of Electron Attachment Induced Formation of an Abasic Site in DNA

functional	VEA	AEA	AEA(ZPE)	VDE
HF	-0.69	-0.77	-0.63	0.16
MP2	-0.53	-0.50	-0.42	0.21
B3P86	0.19	0.58	0.71	1.20
HSE2PBE	-0.16	0.24	0.37	0.88
LC-wPBE	-0.42	0.06	0.19	0.78
M06HF		0.09	0.23	0.78
M052x	-0.42	0.02	0.16	0.75
CAM-B3LYP	-0.41	0.05	0.18	0.73
wB97	-0.54	-0.06	0.07	0.72
M062x	-0.45	-0.01	0.12	0.70
tHCTHhyb	-0.33	0.05	0.18	0.70
tHCTH	-0.15	0.10	0.23	0.69
wB97X	-0.59	-0.06	0.07	0.69
HCTH		0.13	0.26	0.68
HCTH407		0.13	0.26	0.68
B3LYP	-0.30	0.06	0.20	0.68
mPW3PBE	-0.33	0.05	0.18	0.66
mPW1PW91	-0.36	0.03	0.14	0.65
BP86		0.14	0.28	0.65
X3LYP	-0.34	0.03	0.16	0.64
B3PW91	-0.35	0.02	0.15	0.64
BH&HLYP	-0.60	-0.13	0.00	0.64
HCTH147		0.08	0.21	0.64
mPW1PBE	-0.40	-0.01	0.12	0.64
PBEh1PBE	-0.39	0.00	0.13	0.63
PBE1PBE	-0.39	-0.01	0.12	0.62
HSEh1PBE	-0.24	0.00	0.13	0.62
B98	-0.43	-0.04	0.09	0.62
wB97XD	-0.52	-0.09	0.04	0.62
TPSSH	-0.26	-0.04	0.09	0.61
mPW1LYP	-0.44	-0.07	0.08	0.59
BMK	-0.60	-0.16	-0.03	0.58
B971	-0.46	-0.08	0.05	0.57
VSXC		-0.07	0.06	0.57
B1LYP	-0.47	-0.09	0.05	0.56
B97D		-0.04	0.09	0.55
M06		-0.07	0.06	0.54
B972	-0.53	-0.14	-0.01	0.52
M05	-0.45	-0.10	0.03	0.50
O3LYP	-0.26	-0.09	0.04	0.49
B1B95	-0.54	-0.16	-0.02	0.48
BLYP	-0.17	-0.02	0.12	0.47
HCTH93	-0.22	-0.09	0.04	0.47
M06L		-0.24	-0.11	0.44
BH&H	-0.68	-0.25	-0.12	0.44

Πίνακας 21: Electron Affinities of Thymine Predicted by Different Density Functionals with the DZP++ Basis Set

10. Συμπεράσματα και Προοπτικές

Οι θεωρητικές περιγραφές των αλληλεπιδράσεων μεταξύ ηλεκτρονίων και υπομονάδων DNA παρουσιάζουν ικανοποιητική αξιοπιστία για τμήματα DNA, όπως βιολογικούς φορείς, νουκλεοτιδικά ολιγομερή, και συνδιασμούς νουκλεοτιδικών ολιγομερών. Η ηλεκτρονιακές συγγένειες των ζευγών νουκλεϊκών οξέων που υπολογίστηκαν με μεθόδους wave function ταιριάζουν με αυτές που προκύπτουν από αξιόπιστα πειράματα φωτοηλεκτρονιακής φασματοσκοπίας. Οι τιμές AEA των νουκλεοτιδίων και νουκλεοσιδίων που υπολογίστηκαν με μεθόδους DFT, επίσης αναπαράχθηκαν επιτυχώς από φασματοσκοπικά πειράματα. Αυτές οι μελέτες επικυρώνουν την αξιοπιστία των μεθόδων DFT στην διαρεύνηση της προσκόλλησης ηλεκτρονίων σε ακόμα μεγαλύτερα βιο-μόρια του DNA.

Ο σχηματισμός κατάστασης διπολικού δεσμού ρίζας ανιόντος είναι συνήθης για βάσεις νουκλεϊκού οξέως σε αέρια φάση, λόγω της σχετικά μεγάλης διπολικής ροπής (με εξαίρεση την αδενίνη). Τα ανιόντα σθένους βρέθηκαν λιγότερο ευνοούμενα από τα ουδέτερα είδη για την γουανίνη και την αδενίνη (ενδεχομένως και για την κυτοσίνη, όταν η VDE είναι θετική). Εκτός από την θυμίνη και την ουρακίλη, οι ηλεκτρονιακές συγγένειες των νουκλεοβάσεων στις κανόνικές τους μορφές είναι μηδενικές ή κοντά στο μηδέν. Διάφορες ταυτομερείς μορφές των βάσεων του νουκλεϊκού οξέως συμπεριφέρονται ως ισχυροί δέκτες ηλεκτρονίων στην αέρια φάση. Η αλληλεπίδραση με το περιβάλλον όπως τα σύμπλοκα νερού, αυξάνουν σημαντικά την ικανότητα δέσμευσης ηλεκτρονίων των βάσεων. Σημαντική στην ικανότητα δέσμευσης είναι και επίδραση του πολώσιμου μέσου. Όταν δεν υπάρχει άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ διαλύτη και διαλυμένης ουσίας, όπως στην μεταφορά πρωτονίων μεταξύ διαλύτη-διαλυμένης ουσίας, η επίδραση του πολώσιμου μέσου υπερισχύει της επίδρασης της μικρο-ενυδάτωσης.

Οι ηλεκτρονιακές συγγένειες των νουκλεοσιδίων είναι μεγαλύτερες από αυτές των νουκλεοβάσεων, λόγω της ικανότητας αποκέντρωσης του αρνητικού φορτίου σε ένα ευύτερο μοριακό πεδίο. Το επιπλέον ηλεκτρόνιο τοποθετείται κυρίως στο π^* τροχιακό των νουκλεοβάσεων $dT^{\bullet-}$, $dC^{\bullet-}$, και $dA^{\bullet-}$. Στο $dG^{\bullet-}$, το επιπλέον ηλεκτρόνιο είναι σε μεγάλο βαθμό συνδεδεμένο με διπολικό δεσμό στο μόριο γουανίνης.

Η ηλεκτρονιακή συγγένεια στα μονοφωσφορικά νουκλεοσίδια οδηγεί σε βίωση βασο-κεντρικά ρίζες ανιόντα για τις πυριμιδίνες. Αν και ο σχηματισμός φωσφορι-κεντρικής ρίζας ανιόντος στο dCMP ή στο dTMP είναι επίσης εφικτός συνήθως δεν ευνοείται. Η ηλεκτρονιακή προσκόλληση στο dAMP, μπορεί να προάγει μεταφορά πρωτονίου από την φωσφορική ομάδα στο βασικό μόριο οδηγώντας μία σταθερή βασο-κεντρική ρίζα και φωσφορο-κεντρικό ανιόν. Η ηλεκτρονιακή προσκόλληση στο dGMP οδηγεί σε ένα βίωσημο ρίζα ανιόν σε κατάσταση διπολικού δεσμού, με το επιπλέον ηλεκτρόνιο να κατανέμεται γύρω από την βάση. Η μικροενυδάτωση με διακριτά μόρια νερού γύρω από την γουανίνη δεν επιρρεάζει την κατάσταση διπολικού δεσμού του ανιόντος.

Οι ηλεκτρονιακές συγγένειες των διφωσφορικών νουκλεοσιδίων πυριμιδίνης είναι κοντά σε αυτές του dCMP και dTMP. Το επιπλέον ηλεκτρόνιο εντοπίζεται κυρίως στην στο βασικό μόριο στο $dCDP^{\bullet-}$ και $3',5'-dTDP^{\bullet-}$. Ωστόσο, η συνεισφορά της φωσφορικής ομάδας στη θέση 3' στην "φιλοξενία" του επιπλέον ηλεκτρονίου είναι ζωτικής σημασίας. Περίπου το 20% με 30% του αρνητικού φορτίου εντοπίζεται στην φωσφορική ομάδα στην θέση 3' στα $3',5'-dCDP^{\bullet-}$ και $3',5'-dTDP^{\bullet-}$, ενώ το 63% βρίσκεται στις βάσεις. Ο φώσφορος στην θέση 3' συνεισφέρει σημαντικά στην συγκράτηση του πλεονάζοντος ηλεκτρονίου και στο $3',5'-dADP^{\bullet-}$, στο οποίο περίπου το 46% του αρνητικού φορτίου εντοπίζεται κοντά στην 3'-φωσφορική ομάδα. Η ρίζα ανιόν $3',5'-dGDP^{\bullet-}$ αποτελεί διπολικό δεσμό σε αέρια φάση. Σε υδατικά διαλύματα, μπορεί να είναι είτε βίωσημη γουανινο-κεντρική ρίζα ανιόν είτε ένα υψηλότερης ενέργειας 3'-φωσφορο-κεντρικό ριζικό ανιόν σθένους. Ωστόσο, σε υδατικά νουκλεοτιδικά ολιγομερή πλούσια σε γουανίνη το φωσφορο-κεντρικό ανιόν σθένους μπορεί να συναγωνιστεί με ένα βασο-κεντρικό ανιόν. Ασφαλώς, το τελευταίο προϋποθέτει

πως υπάρχει ένα αντι-ión κοντά στην αποπρωτονιωμένη φωσφορική ομάδα. Σε υδατικά διαλύματα, η φωσφορική είναι αποπρωτονιωμένη, και φέρει αρνητικό φορτίο. Ένα ενδιαφέρον εύρημα της διερεύνησης της προσκόλλησης ηλεκτρονίων σε νουκλεοτίδια σε υδατικά διαλύματα είναι πως σε υδατικά διαλύματα η ικανότητα των βάσεων να δεσμεύουν ηλεκτρόνια, είναι πρακτικά ανεξάρτητη από την ύπαρξη αντι-ιόντος. Η θέση της κυτοσίνης στην ακολουθία ενός ολιγομερούς επιρρεάζει την ικανότητα δέσμευσης ηλεκτρονίων της κυτοσίνης. Αυτό οφείλεται κυρίως στον σχηματισμό δια-δεσμικών δεσμών υδρογόνου μεταξύ γειτονικών βάσεων. Ο συνδιασμός G και C σε ολιγομερή νουκλεοτιδίων δεν ακεί σημαντική επιρροή στην ικανότητα ηλεκτρονιακής δέσμευσης της κυτοσίνης. Η απόλυτη ηλεκτρονιακή συγγένεια της κυτοσίνης σε μονές δέσμες DNA σε υδατικά διαλύματα είναι περίπου 2 eV.

Το επιπλέον ηλεκτρόνιο στο ρίζα ανιόν των ζευγών πυριμιδίνης-πουρίνης βρίσκεται κυρίως στην βάση πυριμιδίνης. Η Ηλεκτρονιακή προσκόλληση στο ζεύγος Watson-Crick GC έχει την δυναμική να προκαλέσει την δια-δεσμική μεταφορά πρωτονίων από G σε C. Αυτή η τάση έχει παρατηρηθεί είτε σε ζεύγη βάσεων νουκλεϊκού οξέος είτε ζεύγη νουκλεοσιδίων είτε ζεύγη ολιγομερών νουκλεοτιδίων σχηματίζοντας περισσότερο ευνοϊμένα διστονικά ριζικά ανιόντα. Στο ζεύγος GC, αυτό το διστονικό ανιόν ρίζα, μπορεί να δεσμεύσει ένα άλλο ηλεκτρόνιο προς σχηματισμό σταθερού διανιόντος σε υδατικά διαλύματα. Ωστόσο, η ηλεκτρονιακή προσκόλληση στο ζεύγος AT Watson-Crick, δεν προκαλεί διαδεσμική μεταφορά πρωτονίου.

Η ηλεκτρονιακή προσκόλληση σε νουκλεοτίδια μπορεί να προκαλέσει είτε διάσπαση του δεσμού C-O ή διάσπαση του N-γλυκοσοδικού δεσμού. Οι μηχανισμοί της προκληθείσας απο προσκόλληση ηλεκτρονίου διάσπασης DNA, έχει μελετηθεί από ποικίλες οπτικές γωνίες. Οι μηχανισμοί αυτοί, εξηγούν τα αποτελέσματα των πειραματικών μελετών των βλαβών DNA λόγω προσκόλλησης ηλεκτρονίων χαμηλής ενέργειας.

Υπάρχουν δύο τελικά σημεία που απαιτούν την προσοχή μας: (1) Η παραπλήσια ηλεκτρονιακές συγγένειες των φωσφορικών (σε σακχαρο-φωσφορο-σακχαρικά μοντάλα) και πουρινικών βάσεων (A και G) σε υδατικά διαλύματα δείχνουν πως αυτοί οι τρεις τομείς ίσως αποτελούν εξίσου καλούς υποψήφιους για την αποδοχή ηλεκτρονίων σε νουκλεοτιδικά ολιγομερή. Αυτό καταδεικνύει πως πως το επιπλέον ηλεκτρόνιο ενδέχεται να τοποθετείται και να επανατοποθετείται σε διαφορετικούς τομείς των νουκλεοτιδικών ολιγομερών. Η μελέτη της κατανομής των ριζών ανιόντων με διαφορετικά κέντρα και η επανατοποθέτηση του πλεονάζοντος ηλεκτρονίου από τον ένα τομέα στον άλλο ίσως είναι σημαντικά για την κατανόηση της μεταφοράς φορτίου και σήματος μέσω του DNA. (2) Οι διεγερμένες καταστάσεις ηλεκτρονίων λόγω προσκόλλησης ηλεκτρονίων σε υπομονάδες DNA, ίσως αποτελούν αρχικά στάδια για πολλές χημικές διεργασίες όπως η διάσπαση δεσμών στο DNA. Η μελέτη των διεγερμένων καταστάσεων των ριζών ανιόντων σε υπομονάδες DNA μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση του σχηματισμού παροδικών αρνητικών ιόντων (transient negative ions TNI) των συστατικών του DNA κατά την διάρκεια διασπαστικής προσκόλλησης ηλεκτρονίου.

Καθώς η βαρύτητα των βλαβών στο DNA είναι γνωστή, είναι προφανής η σημασία αυτών των πορισμάτων.

Τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα αυτά, αν και φαινομενικά ασύνδετα με μια πρώτη ματιά, δίνουν μία εικόνα των μηχανισμών που ακολουθούνται, ενώ δείχνουν (μέσω των τιμών ΑΕΑ) την πιθανότητα για προσκόλληση στο εκάστοτε μόριο, υποδεικνύοντάς έτσι πού χρειάζεται να εστιάσουμε την προσοχή μας για περεταίρω μελέτη. Γίνεται επίσης αντιληπτό ποιές συνθήκες οφείλουμε να επιδιώξουμε και ποιές να αποφύγουμε σε κυτταρικό επίπεδο με σκοπό να ελαχιστοποιήσουμε τα φαινόμενα ηλεκτρονιακής προσκόλλησης και διάσπασης σε μόρια DNA.

Η κατανόηση των φαινομένων αυτών καθώς και η σύνδεσή τους με τις μακροσκοπικές-βιολογικές τους εκφάνσεις είναι ένα πολύ σημαντικό βήμα προς την αντιμετώπιση και

διόρθωση των βλαβών των κυττάρων του DNA, ανοίγοντας έναν δρόμο με τεράστιες προοπτικές.

Ευρετήριο Συντομογραφιών

EA	electron affinity
AEA	adiabatic electron affinity
VDE	vertical detachment energy
VAE, VEA	vertical attachment energy
ZPVE, ZPE	zero-point vibrational energy
TS	transition state
A	adenine
G	guanine
C	cytosine
T	thymine
U	uracil
RET	Rydberg electron transfer
PD-PES	photodetachment–photoelectron spectroscopy
LEPET	low-energy photoelectron transmission
HF	Hartree–Fock
UHF	spin-unrestricted open-shell Hartree–Fock
SCF	self-consistent-field
MP2	Møller–Plesset correlation energy truncated at second-order perturbation theory
PMP2	projected MP2
MP4	Møller–Plesset fourth-order perturbation theory with single, double, triple, and quadruple excitations
DFT	density functional theory
B3LYP	the correlation functional of Lee, Yang, and Parr in conjunction with Becke’s three-parameter HF/DFT exchange functional
CCSD(T)	coupled-cluster theory with single, double, and perturbative triple excitations
SA CCSD(T)	spin-adaptation included CCSD(T)
PPP	Pariser–Parr–Pople
AM1	Austin Model 1
MO	molecular orbital
SOMO	singly occupied molecular orbital
CASPT2	multiconfigurational perturbation methods
G4	Gaussian-4 theory
DB	dipole bound
BD(T)	Brueckner doubles method with a triples contribution
PCM	Barone–Tomasi polarizable continuum model
IPCM	PCM uses a static isodensity surface for the cavity

DTQ5	double–triple–quadruple–quintuple ζ
5XU	5-halouracil
S–P–S	sugar–phosphate–sugar
AT pair	adenine–thymine pair
AU pair	adenine–uracil pair
GC pair	guanine–cytosine pair
MAMT	(9-methyladenine)(1-methylthymine) pair
MGMC	(9-methylguanine)(1-methylcytosine) pair
G _H	hydrogenated guanine
dG	2'-deoxyriboguanosine
dA	2'-deoxyriboadenosine
dT	2'-deoxyribothymidine
dC	2'-deoxyribocytidine
dAdT nucleoside pair	2'-deoxyriboadenosine-2'-deoxyribothy- midine pair
dGdC nucleoside pair	2'-deoxyriboguanosine-2'-deoxyribocy- tidine pair
3',5'-dCDP	2'-deoxycytidine-3',5'-diphosphate
3',5'-dTDP	2'-deoxythymidine-3',5'-diphosphate
3',5'-dGDP	2'-deoxyguanosine-3',5'-diphosphate
3',5'-dADP	2'-deoxyadenosine-3',5'-diphosphate
dApdT	dinucleoside phosphate deoxyadenylyl- 3',5'-deoxythymidine
dTp dA	dinucleoside phosphate deoxythymidyl- yl-3',5'-deoxyadenosine
dGpdC	dinucleoside phosphate deoxyguanylyl- 3',5'-deoxycytidine
dCpdG	dinucleoside phosphate deoxycytidylyl- 3',5'-deoxyguanosine
dGpdG	dinucleoside phosphate deoxyguanylyl- 3',5'-deoxyguanosine
(G _{-H1}) ⁻ (C _{+H3}) [•]	radical anion of N1-deprotonated guanine-N3-protonated cytosine pair
LEE	low energy electron
[dGpdC] ₂	dinucleoside phosphate deoxygaunylyl- 3',5'-deoxycytidine dimer
TD-DFT	time-dependent DFT method
TNI	transient negative ions

REFERENCES

- (1) Sanche, L. *Radiat. Phys. Chem.* 1989, 34, 15.
- (2) Uehara, U.; Nikjoo, H.; Goodhead, D. T. *Radiat. Res.* 1999, 152, 202.
- (3) LaVerne, J. A.; Pimblott, S. M. *J. Phys. Chem.* 1995, 99, 10540.
- (4) LaVerne, J. A.; Pimblott, S. M. *Radiat. Res.* 1995, 141, 208.
- (5) Sanche, L. *Eur. Phys. J. D* 2005, 35, 367.
- (6) Ward, J. F. In *Advances in Radiation Biology 5*; Lett, J. T., Adler, H., Eds.; Academic Press: New York, 1977; pp 181–239.
- (7) Yamamoto, O. In *Aging, Carcinogenesis and Radiation Biology*; Smith, K., Ed.; Plenum: New York, 1976; pp 165–192.
- (8) Fucarelli, A. F.; Zimbrick, J. D., Eds.; *Radiation Damage in DNA: Structure/Function Relationships at Early Times*; Battelle: Columbus, OH, 1995.
- (9) von Sonntag, C. *The Chemical Basis for Radiation Biology*; Taylor and Francis: London, 1987.
- (10) von Sonntag, C. *Adv. Quantum Chem.* 2007, 52, 5.
- (11) Becker, D.; Sevilla, M. D. *The Chemical Consequences of Radiation Damage to DNA*. In *Advances in Radiation Biology*, Vol. 17; Lett, J., Ed.; Academic Press: New York, 1993; pp 121–180.
- (12) Boudaiffa, B.; Cloutier, P.; Hunting, D.; Huels, M. A.; Sanche, L. *Science* 2000, 287, 1658.
- (13) Martin, F.; Burrow, P. D.; Cai, Z.; Coultier, P.; Hunting, D.; Sanche, L. *Phys. Rev. Lett.* 2004, 93, 068101.
- (14) Pan, X.; Cloutier, P.; Hunting, D.; Sanche, L. *Phys. Rev. Lett.* 2003, 90, 208102.
- (15) Caron, L. G.; Sanche, L. *Phys. Rev. Lett.* 2003, 91, 113201.
- (16) Zheng, Y.; Cloutier, P.; Hunting, D.; Wagner, J. R.; Sanche, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1002.
- (17) Huels, M. A.; Boudaiffa, B.; Cloutier, P.; Hunting, D.; Sanche, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4467.
- (18) Abdoul-Carime, H.; Gohlke, S.; Fischbach, E.; Scheike, J.; Illenberger, E. *Chem. Phys. Lett.* 2004, 387, 267.
- (19) Zheng, Y.; Cloutier, P.; Hunting, D. J.; Sanche, L.; Wagner, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16592.
- (20) Zheng, Y.; Cloutier, P.; Hunting, D. J.; Wagner, J. R.; Sanche, L. *J. Chem. Phys.* 2006, 124, 064710.
- (21) Li, Z.; Zheng, Y.; Cloutier, P.; Sanche, L.; Wagner, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 5612.
- (22) Abdoul-Carime, H.; Sanche, L. *Int. J. Radiat. Biol.* 2002, 78, 89.
- (23) Sanche, L. *Scanning Microsc.* 1995, 9, 619.
- (24) Sanche, L. *Mass Spectrom. Rev.* 2002, 21, 349.
- (25) Steenken, S.; Telo, J. P.; Novais, H. M.; Candeias, L. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 4701.
- (26) Colson, A. O.; Sevilla, M. D. *Int. J. Radiat. Biol.* 1995, 67, 627.
- (27) Sanche, L. *Low-Energy Electron Interaction with DNA: Bond Dissociation and Formation of Transient Anions, Radicals, and Radical Anions*. In *Radical and Radical Ion Reactivity in Nucleic Acid Chemistry*; Greenberg, M. M., Ed.; John Wiley & Sons: 2010; pp 239–293.
- (28) Sanche, L. *Low Energy Electron Damage to DNA*. In *Radiation Induced Molecular Phenomena in Nucleic Acids*; Shukla, M., Leszczynski, J., Eds.; A Comprehensive Theoretical and Experimental Analysis (Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics); Springer: 2008; pp 531–575.

- (29) Kumar, A.; Sevilla, M. D. Radiation effects on DNA: Theoretical Investigations of Electron, Hole and Excitation Pathways to DNA Damage. In *Radiation Induced Molecular Phenomena in Nucleic Acids*; Shukla, M., Leszczynski, J., Eds.; A Comprehensive Theoretical and Experimental Analysis (Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics); Springer: 2008; pp 577–617.
- (30) Kumar, A.; Sevilla, M. D. In *Low Energy Electron (LEE) Induced DNA Damage: Theoretical Approaches to Modeling Experiment*; Shukla, M., Leszczynski, J., Eds.; *Handbook of Computational Chemistry Vol. III: Applications to Biomolecules*; Springer: 2012.
- (31) Rienstra-Kiracofe, J. C.; Tschumper, G. S.; Schaefer, H. F.; Nandi, S.; Ellison, G. B. *Chem. Rev.* 2002, 102, 231.
- (32) Schiedt, J.; Weinkauff, R.; Neumark, D. M.; Schlag, E. W. *Chem. Phys.* 1998, 239, 511.
- (33) Saenger, W. *Principles of Nucleic Acid Structure*; Springer-Verlag: New York, 1984.
- (34) Wiley, J. R.; Robinson, J. M.; Ehdai, S.; Chen, E. C. M.; Chen, E. S. D.; Wentworth, W. E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991, 180, 841.
- (35) Desfrancois, C.; Abdoul-Carime, H.; Schermann, J. P. *J. Chem. Phys.* 1996, 104, 7792.
- (36) Desfrancois, C.; Abdoul-Carime, H.; Carles, S.; Periquet, V.; Schermann, J. P.; Smith, D. M. A.; Adamowicz, L. J. *Chem. Phys.* 1999, 110, 17876.
- (37) Desfrancois, C.; Periquet, V.; Bouteiller, Y.; Schermann, J. P. *J. Phys. Chem. A* 1998, 102, 1274.
- (38) Desfrancois, C.; Abdoul-Carime, H.; Schermann, J. P. *Int. J. Mod. Phys. B* 1996, 10, 1339.
- (39) Desfrancois, C.; Carles, S.; Schermann, J. P. *Chem. Rev.* 2000, 100, 3943.
- (40) Hendricks, J. H.; Lyapustina, S. A.; de Clercq, H. L.; Snodgrass, J. T.; Bowen, K. H. *J. Chem. Phys.* 1996, 104, 7788.
- (41) Hendricks, J. H.; Lyapustina, S. A.; de Clercq, H. L.; Bowen, K. H. *J. Chem. Phys.* 1998, 108, 8.
- (42) Eustis, S.; Wang, D.; Lyapustina, S.; Bowen, K. H. *J. Chem. Phys.* 2007, 127, 224309.
- (43) Haranczyk, M.; Gutowski, M.; Li, X.; Bowen, K. H. *J. Phys. Chem. B* 2007, 111, 14073.
- (44) Haranczyk, M.; Gutowski, M.; Li, X.; Bowen, K. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007, 104, 4804.
- (45) Li, X.; Bowen, K. H.; Haranczyk, M.; Mazurkiewicz, K.; Rak, J.; Gutowski, M. *J. Chem. Phys.* 2007, 127, 174309.
- (46) Gutowski, M.; Dabkowska, I.; Rak, J.; Xu, S.; Nilles, J. M.; Radisic, D.; Bowen, K. H. *Eur. Phys. J. D* 2002, 20, 431.
- (47) Haranczyk, M.; Dabkowska, I.; Rak, J.; Gutowski, M.; Nilles, J. M.; Stokes, S.; Radisic, D.; Bowen, K. H. *J. Phys. Chem. B* 2004, 108, 6919.
- (48) Haranczyk, M.; Bachorz, R.; Rak, J.; Gutowski, M.; Radisic, D.; Stokes, S. T.; Nilles, J. M.; Bowen, K. H. *J. Phys. Chem. B* 2003, 107, 7889.
- (49) Haranczyk, M.; Rak, J.; Gutowski, M.; Radisic, D.; Stokes, S. T.; Nilles, J. M.; Bowen, K. H. *J. Phys. Chem. B* 2005, 109, 13383.
- (50) Mazurkiewicz, K.; Haranczyk, M.; Gutowski, M.; Rak, J.; Radisic, D.; Eustis, S. N.; Wang, D.; Bowen, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 1216.
- (51) Storonik, P.; Mazurkiewicz, K.; Haranczyk, M.; Gutowski, M.; Rak, J.; Eustis, S. N.; Ko, Y. J.; Wang, H.; Bowen, K. H. *J. Phys. Chem. B* 2010, 114, 11353.
- (52) Szyperska, A.; Rak, J.; Leszczynski, J.; Li, X.; Ko, Y. J.; Wang, H.; Bowen, K. H. *ChemPhysChem* 2010, 11, 880.
- (53) Szyperska, A.; Rak, J.; Leszczynski, J.; Li, X.; Ko, Y. J.; Wang, H.; Bowen, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 2663.
- (54) Stokes, S. T.; Li, X.; Grubisic, A.; Ko, Y. J.; Bowen, K. H. *J. Chem. Phys.* 2007, 127, 84321.
- (55) Ray, S. G.; Daube, S. S.; Naaman, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005, 102, 15.
- Chemical Reviews 5637 dx.doi.org/10.1021/cr3000219 | *Chem. Rev.* 2012, 112, 5603–5640

- (56) Naaman, R.; Sanche, L. *Chem. Rev.* 2007, 107, 1553.
- (57) Younkin, J. M.; Smith, L. J.; Compton, R. N. *Theor. Chim. Acta (Berlin)* 1976, 41, 157.
- (58) Colson, A.; Besler, B.; Close, D. M.; Sevilla, M. D. *J. Phys. Chem.* 1992, 96, 661.
- (59) Colson, A.; Besler, B.; Sevilla, M. D. *J. Phys. Chem.* 1992, 96, 9787.
- (60) Colson, A.; Besler, B.; Sevilla, M. D. *J. Phys. Chem.* 1993, 97, 13852.
- (61) Sevilla, M. D.; Brent, B.; Colson, A. *J. Phys. Chem.* 1994, 98, 2215.
- (62) Sevilla, M. D.; Besler, B.; Colson, A. *J. Phys. Chem.* 1995, 99, 1060.
- (63) Oyler, N. A.; Adamowicz, L. *J. Phys. Chem.* 1993, 97, 11122.
- (64) Oyler, N. A.; Adamowicz, L. *Chem. Phys. Lett.* 1994, 219, 223.
- (65) Russo, N.; Toscano, M.; Grand, A. *J. Comput. Chem.* 2000, 21, 1243.
- (66) Wetmore, S. D.; Boyd, R. J.; Eriksson, L. A. *Chem. Phys. Lett.* 2000, 322, 129.
- (67) Saettel, N. J.; Wiest, O. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2693.
- (68) Wesolowski, S. S.; Leininger, M. L.; Pentchev, P. N.; Schaefer, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 4023.
- (69) Richardson, N. A.; Gu, J.; Wang, S.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 4404.
- (70) Bao, X.; Wang, J.; Gu, J.; Leszczynski, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006, 103, 5658.
- (71) Gu, J.; Wang, J.; Leszczynski, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9322.
- (72) Gu, J.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1250.
- (73) Gu, J.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. *ChemPhysChem* 2006, 7, 1885.
- (74) Gu, J.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. *Nucleic Acids Res.* 2007, 35, 5165.
- (75) Reynisson, J.; Steenken, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2002, 4, 5353.
- (76) Richardson, N. A.; Wesolowski, S. S.; Schaefer, H. F. *J. Phys. Chem. B* 2003, 107, 848.
- (77) Li, X.; Cai, Z.; Sevilla, M. D. *J. Phys. Chem. A* 2002, 106, 9345.
- (78) Kumar, A.; Knapp-Mohammady, M.; Mishra, P. C.; Suhai, S. *J. Comput. Chem.* 2004, 25, 1047.
- (79) Radisic, D.; Bowen, K. H.; Dakowska, I.; Storoniak, P.; Rak, J.; Gutowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6443.
- (80) Kumar, A.; Mishra, P. C.; Suhai, S. *J. Phys. Chem. A* 2005, 109, 3971.
- (81) Kim, S.; Schaefer, H. F. *J. Phys. Chem. A* 2007, 111, 10381.
- (82) Richardson, N. A.; Wesolowski, S. S.; Schaefer, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10163.
- (83) Li, X.; Cai, Z.; Sevilla, M. D. *J. Phys. Chem. B* 2001, 105, 10115.
- (84) Gu, J.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. *J. Phys. Chem. B* 2005, 109, 13067.
- (85) Gu, J.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. *J. Chem. Phys.* 2007, 127, 155107.
- (86) Gu, J.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 19696.
- (87) Kim, S.; Schaefer, H. F. *J. Chem. Phys.* 2007, 126, 64301.
- (88) Kim, S.; Wheeler, S. E.; Schaefer, H. F. *J. Chem. Phys.* 2006, 124, 204310.
- (89) Kim, S.; Schaefer, H. F. *J. Chem. Phys.* 2006, 125, 144305.
- (90) Bao, X.; Sun, H.; Wong, N.-B.; Gu, J. *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 5865.
- (91) Bao, X.; Liang, G.; Wong, N.-B.; Gu, J. *J. Phys. Chem. A* 2007, 111, 666.
- (92) Gu, J.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 5089.
- (93) Gu, J.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. *Chem. Phys. Lett.* 2009, 473, 213.
- (94) Gu, J.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 5232.
- (95) Gu, J.; Wang, J.; Leszczynski, J. *J. Phys. Chem. B* 2012, 116, 1458.
- (96) Gu, J.; Wong, N.-B.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 13155.
- (97) Compton, R. N.; Yoshioka, Y.; Jordan, K. D. *Theor. Chim. Acta (Berlin)* 1980, 54, 259.
- (98) Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 3902.
- (99) Zhang, Q.; Chen, E. C. M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995, 217, 755.
- (100) Bachorz, R. A.; Klopper, W.; Gutowski, M. *J. Chem. Phys.* 2007, 126, 085101.
- (101) Dedikova, P.; Demovic, L.; Pitonak, M.; Neogrady, P.; Urban, M. *Chem. Phys. Lett.* 2009, 481, 107.

- (102) Head-Gordon, M.; Pople, J. A.; Frisch, M. J. *Chem. Phys. Lett.* 1988, 153, 503.
- (103) Head-Gordon, M.; Head-Gordon, T. *Chem. Phys. Lett.* 1994, 220, 122.
- (104) Saebø, S.; Almlöf, J. *Chem. Phys. Lett.* 1989, 154, 83.
- (105) Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* 1990, 166, 275.
- (106) Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* 1990, 166, 281.
- (107) Cizek, J. In *Advances in Chemical Physics*, Vol. 14; LeFebvre, R., Moser, C., Eds.; Wiley Interscience: New York, 1969; p 35.
- (108) Purvis, G. D.; Bartlett, R. J. *J. Chem. Phys.* 1982, 76, 1910.
- (109) Scuseria, G. E.; Janssen, C. L.; Schaefer, H. F. J. *Chem. Phys.* 1988, 89, 7382.
- (110) Scuseria, G. E.; Schaefer, H. F. J. *Chem. Phys.* 1989, 90, 3700.
- (111) Bachorz, R. A.; Rak, J.; Gutowski, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005, 7, 2116.
- (112) Gu, J.; et al. Unpublished.
- (113) Dykstra, C. E. *Chem. Phys. Lett.* 1977, 45, 466.
- (114) Handy, N. C.; Pople, J. A.; Head-Gordon, M.; Raghavachari, K.; Trucks, G. W. *Chem. Phys. Lett.* 1989, 164, 185.
- (115) Kobayashi, R.; Handy, N. C.; Amos, R. D.; Trucks, G. W.; Frisch, M. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* 1991, 95, 6723.
- (116) Andersson, K.; Malmqvist, P.-A.; Roos, B. O. *J. Chem. Phys.* 1992, 96, 1218.
- (117) Roca-Sanjuan, D.; Merchan, M.; Serrano-Andres, L.; Rubio, M. J. *Chem. Phys.* 2008, 129, 095104.
- (118) Curtiss, L. A.; Redfern, P. C.; Raghavachari, K. *J. Chem. Phys.* 2007, 126, 084108.
- (119) Curtiss, L. A.; Redfern, P. C.; Raghavachari, K. *J. Chem. Phys.* 2007, 127, 124105.
- (120) Galbraith, J. M.; Schaefer, H. F. J. *Chem. Phys.* 1996, 105, 862.
- (121) Tschumper, G. S.; Schaefer, H. F. J. *Chem. Phys.* 1997, 107, 2529.
- (122) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* 1988, 37, 785.
- (123) Miehlisch, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. *Chem. Phys. Lett.* 1989, 157, 200.
- (124) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648.
- (125) Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* 1986, 33, 8822.
- (126) Backe, A. D. *Phys. Rev. A* 1988, 38, 3098.
- (127) Backe, A. D. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 1372.
- (128) Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* 1986, 34, 7406.
- (129) Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* 1992, 45, 13244.
- (130) Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* 2006, 2, 364.
- (131) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* 2008, 120, 215.
- (132) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Chem. Phys. Lett.* 2011, 502, 1.
- (133) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 157.
- (134) Gu, J.; Wang, J.; Leszczynski, J.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. *Chem. Phys. Lett.* 2008, 459, 164.
- (135) Gu, J.; Wang, J.; Leszczynski, J. *Chem. Phys. Lett.* 2011, 512, 108.
- (136) Siefertmann, K. R.; Abel, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2011, 50, 5264.
- (137) Sanche, L. *Nature* 2009, 461, 358.
- (138) Wang, C.-R.; Nguyen, J.; Lu, Q.-B. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 11320.
- (139) Wang, C.-R.; Lu, Q.-B. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14710.
- (140) Migus, A.; Gauduel, Y.; Martin, J. L.; Antonetti, A. *Phys. Rev. Lett.* 1987, 58, 1559.
- (141) Rossky, P. J.; Schnitker, J. *J. Phys. Chem.* 1988, 92, 4277.
- (142) Long, F. H.; Lu, H.; Eienthal, K. B. *Phys. Rev. Lett.* 1990, 64, 1469.
- (143) Laenen, R.; Roth, T.; Laubereau, A. *Phys. Rev. Lett.* 2000, 85, 50. *Chemical Reviews* 5638 dx.doi.org/10.1021/cr3000219 | *Chem. Rev.* 2012, 112, 5603–5640
- (144) Borgis, D.; Rossky, P. J.; Turi, L. *J. Chem. Phys.* 2007, 127, 174508.
- (145) Wang, C.-R.; Luo, T.; Lu, Q.-B. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2008, 10, 4463.
- (146) Orozco, M.; Luque, F. J. *Chem. Rev.* 2000, 100, 4187.

- (147) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* 1996, 255, 327.
- (148) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* 2005, 105, 2999.
- (149) Gu, J.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. J. *Phys. Chem. B* 2010, 114, 1221.
- (150) Li, X.; Cai, Z.; Sevilla, M. D. J. *Phys. Chem. A* 2002, 106, 1596.
- (151) Wetmore, S. D.; Boyd, R. J.; Eriksson, L. A. J. *Phys. Chem. B* 1998, 102, 9332.
- (152) Haranczyk, M.; Gutowski, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 6585.
- (153) Roehrig, G. J.; Oyler, N. A.; Adamowicz, L. J. *Phys. Chem.* 1995, 99, 14285.
- (154) Smith, D. M. A.; Jalbout, A. F.; Smets, J.; Adamowicz, L. *Chem. Phys.* 2000, 260, 45.
- (155) Mazurkiewicz, K.; Bachorz, R. A.; Gutowski, M.; Rak, J. J. *Phys. Chem. B* 2006, 110, 24696.
- (156) Li, X.; Sanche, L.; Sevilla, M. D. J. *Phys. Chem. A* 2002, 106, 11248.
- (157) Wetmore, S. D.; Boyd, R. J.; Eriksson, L. *Chem. Phys. Lett.* 2001, 343, 151.
- (158) Li, X.; Sevilla, M. D.; Sanche, L. J. *Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 13688.
- (159) Liang, G.; Gu, J.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. Unpublished.
- (160) Kumar, A.; Sevilla, M. D. *Chem. Rev.* 2010, 110, 7002.
- (161) Steenken, S. *Chem. Rev.* 1989, 89, 503.
- (162) Jena, N. R.; Mishra, P. C. J. *Phys. Chem. B* 2007, 111, 5418.
- (163) (a) Luo, Q.; Li, Q.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 2005, 70, 826.
(b) Xie, H.; Cao, Z. *Int. J. Quantum Chem.* 2007, 107, 1261.
- (164) Evangelista, F. A.; Paul, A.; Schaefer, H. F. J. *Phys. Chem. A* 2004, 108, 3565.
- (165) Luo, Q.; Li, Q.; Kim, S.; Wheeler, S. E.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005, 7, 861.
- (166) Profeta, L. T. M.; Larkin, J. D.; Schaefer, H. F. *Mol. Phys.* 2003, 101, 3277.
- (167) Jiao, D.; Wang, H. *Mol. Phys.* 2008, 106, 2653.
- (168) Li, X.; Sanche, L.; Sevilla, M. D. J. *Phys. Chem. B* 2004, 108, 5472.
- (169) Jalbout, A. F.; Adamowicz, L. J. *Phys. Chem. A* 2001, 105, 1033.
- (170) Smets, J.; McCarthy, W. J.; Adamowicz, L. *Chem. Phys. Lett.* 1996, 256, 360.
- (171) Frigato, T.; Svozil, D.; Jungwirth, P. J. *Phys. Chem. A* 2006, 110, 2916.
- (172) Morgado, C. A.; Pichugin, K. Y.; Adamowicz, L. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2004, 6, 2758.
- (173) Smets, J.; McCarthy, W. J.; Adamowicz, L. J. *Phys. Chem.* 1996, 100, 14655.
- (174) Smets, J.; Smith, D. M. A.; Elkadi, Y.; Adamowicz, L. J. *Phys. Chem.* 1997, 101, 9152.
- (175) Dolgounitcheva, O.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V. J. *Phys. Chem. A* 1999, 103, 7912.
- (176) Dedikova, P.; Neogrady, P.; Urban, M. J. *Phys. Chem. A* 2011, 115, 2350.
- (177) Li, D.; Ai, H. J. *Phys. Chem. B* 2009, 113, 11732.
- (178) Jalbout, A. F.; Adamowicz, L. J. *Mol. Struct.* 2002, 605, 93.
- (179) Mazurkiewicz, K.; Haranczyk, M.; Stoniak, R.; Gutowski, M.; Rak, J.; Radisic, D.; Eustis, S. N.; Wang, D.; Bowen, K. H. *Chem. Phys.* 2007, 342, 215.
- (180) Yates, B. F.; Bouma, W. J.; Radom, L. J. *Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 5805.
- (181) Al-Jihad, I.; Smets, J.; Adamowicz, L. J. *Phys. Chem. A* 2000, 104, 2994.
- (182) Stepanian, S. G.; Jalbout, A. F.; Hall, C. S.; Adamowicz, L. J. *Phys. Chem. A* 2003, 107, 7911.
- (183) Li, X.; Sevilla, M. D.; Sanche, L. J. *Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 8916.
- (184) Kobylecka, M.; Leszczynski, J.; Rak, J. J. *Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 15683.
- (185) Szyperska, A.; Gajewicz, A.; Mazurkiewicz, K.; Leszczynski, J.; Rak, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2011, 13, 19499.
- (186) Smets, J.; Jalbout, A. F.; Adamowicz, L. *Chem. Phys. Lett.* 2001, 342, 342.
- (187) Kobylecka, M.; Leszczynski, J.; Rak, J. J. *Chem. Phys.* 2009, 131, 085103.
- (188) Kumar, A.; Sevilla, M. D.; Suhai, S. J. *Phys. Chem. B* 2008, 112, 5189.
- (189) Tian, S. X. J. *Phys. Chem. A* 2005, 109, 5153.
- (190) Zhang, J. D.; Chen, Z.; Schaefer, H. F. J. *Phys. Chem. A* 2008, 112, 6217.
- (191) Zhang, J. D.; Schaefer, H. F. J. *Chem. Theory Comput.* 2007, 3, 115.

- (192) Zhang, J. D.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. J. *Phys. Chem. A* 2006, 110, 12010.
- (193) Kumar, A.; Mishra, P. C.; Suhai, S. J. *Phys. Chem. A* 2006, 110, 7719.
- (194) Lind, M. C.; Richardson, N. A.; Wheeler, S. E.; Schaefer, H. F. J. *Phys. Chem. B* 2007, 111, 5525.
- (195) Kim, S.; Lind, M. C.; Schaefer, H. F. J. *Phys. Chem. B* 2008, 112, 3545.
- (196) Xie, H.; Xia, F.; Cao, Z. J. *Phys. Chem. A* 2007, 111, 4384.
- (197) Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. J. *Comput. Chem.* 2003, 24, 669.
- (198) Barone, V.; Cossi, M. J. *Phys. Chem. A* 1998, 102, 1995.
- (199) Lind, M. C.; Bera, P. P.; Richardson, N. C.; Wheeler, S. E.; Schaefer, H. F. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006, 103, 7554.
- (200) Zheng, Y.; Cloutier, P.; Hunting, D. J.; Wagner, J. R.; Sanche, L. J. *Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1002.
- (201) Gu, J.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. J. *Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1053.
- (202) Li, X.; Sanche, L.; Sevilla, M. D. *Radiat. Res.* 2006, 165, 721.
- (203) Liang, G.; Bao, X.; Gu, J. J. *Comput. Chem.* 2008, 29, 2648.
- (204) Evangelista, F. A.; Schaefer, H. F. J. *Phys. Chem. A* 2004, 108, 10258.
- (205) Barrios, R.; Skurski, P.; Simons, J. J. *Phys. Chem. B* 2002, 106, 7991.
- (206) Barrios, R.; Anusiewicz, I.; Skurski, P.; Simons, J. J. *Phys. Chem. A* 2004, 108, 2999.
- (207) Berdys, J.; Anusiewicz, I.; Skurski, P.; Simons, J. J. *Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 6441.
- (208) Berdys, J.; Skurski, P.; Simons, J. J. *Phys. Chem. B* 2004, 108, 5800.
- (209) Anusiewicz, I.; Berdys, J.; Sobczyk, M.; Skurski, P.; Simons, J. J. *Phys. Chem. A* 2004, 108, 11381.
- (210) Kumar, A.; Sevilla, M. D. J. *Phys. Chem. B* 2007, 111, 5464.
- (211) Rak, J.; Kobylecka, M.; Storoniak, P. J. *Phys. Chem. B* 2011, 115, 1911.
- (212) Schyman, P.; Laaksonen, A. J. *Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 12254.
- (213) Kobylecka, M.; Gu, J.; Rak, J.; Leszczynski, J. J. *Chem. Phys.* 2008, 128, 44315.
- (214) Stokes, S. T.; Grubisic, A.; Li, X.; Ko, Y. J.; Bowen, K. H. *J. Chem. Phys.* 2008, 128, 44314.
- (215) Foresman, J. B.; Keith, T. A.; Wiberg, K. B.; Snoonian, J.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* 1996, 100, 16098.
- (216) Chen, H.-Y.; Kao, C.-L.; Hsu, S. C. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 15930.
- (217) Maseras, F.; Morokuma, K. J. *Comput. Chem.* 1995, 16, 1170.
- (218) Humbel, S.; Sieber, S.; Morokuma, K. J. *Chem. Phys.* 1996, 105, 1959.
- (219) Matsubara, T.; Sieber, S.; Morokuma, K. *Int. J. Quantum Chem.* 1996, 60, 1101.
- (220) Svensson, M.; Humbel, S.; Froese, R. D. J.; Matsubara, T.; Sieber, S.; Morokuma, K. J. *Phys. Chem.* 1996, 100, 19357. *Chemical Review* 5639dx.doi.org/10.1021/cr3000219 *Chem. Rev.* 2012, 112, 5603–5640
- (221) Svensson, M.; Humbel, S.; Morokuma, K. J. *Chem. Phys.* 1996, 105, 3654.
- (222) Dapprich, S.; Komaromi, I.; Byun, K. S.; Morokuma, K.; Frisch, M. J. *J. Mol. Struct.* 1999, 462, 1.
- (223) Vreven, T.; Morokuma, K. J. *Comput. Chem.* 2000, 21, 1419.
- (224) Gu, J.; Wang, J.; Rak, J.; Leszczynski, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 3479.
- (225) Dabkowska, I.; Rak, J.; Gutowski, M. *Eur. Phys. J. D* 2005, 35, 429.
- (226) Lyngdoh, R. H. D.; Schaefer, H. F. *Acc. Chem. Res.* 2009, 42, 563.
- (227) (a) Simons, J. *Acc. Chem. Res.* 2006, 39, 772. (b) Simons, J. J. *Phys. Chem. A* 2008, 112, 6401.
- (228) Kumar, A.; Sevilla, M. D. J. *Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 2130.
- (229) Gu, J.; Wang, J.; Leszczynski, J. *Nucleic Acids Res.* 2010, 38, 5280.
- (230) Gu, J.; Wang, J.; Leszczynski, J. *ChemPhysChem* 2010, 11, 175.
- (231) Gu, J.; Wang, J.; Leszczynski, J. J. *Phys. Chem. B* 2011, 115, 14831.
- (232) Xie, H.; Wu, R.; Xia, F.; Cao, Z. J. *Comput. Chem.* 2008, 29, 2025.

- (233) Kumar, A.; Sevilla, M. D. *ChemPhysChem* 2009, 10, 1426.
- (234) Zhang, R.; Zhang, K.; Eriksson, L. A. *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 2850.
- (235) Caron, L. G.; Sanche, L. Theoretical Studies of Electron Interactions with DNA and its Subunits: from Tetrahydrofuran to Plasmid DNA. In *Low-Energy Electron Scattering from Molecules, Biomolecules and Surfaces*; Carsky, P., Curik, R., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, 2011; pp 171–247.
- (236) Kim, S.; Schaefer, H. F. J. *Chem. Phys.* 2010, 133, 144305.
- (237) Li, X.; Wang, H.; Bowen, K. H. J. *Chem. Phys.* 2010, 133, 144304.
- (238) Gianturco, F. A.; Lucchese, R. R. J. *Chem. Phys.* 2004, 120, 7446.
- (239) Gianturco, F. A.; Sebastianelli, F.; Lucchese, R. R.; Baccarelli, I.; Sanna, N. J. *Chem. Phys.* 2008, 128, 174302.
- (240) Winstead, C.; McKoy, V. J. *Chem. Phys.* 2006, 125, 174304.
- (241) Winstead, C.; McKoy, V. J. *Chem. Phys.* 2006, 125, 244302.
- (242) Winstead, C.; McKoy, V.; Sanchez, S. d'A. J. *Chem. Phys.* 2007, 127, 85105.
- (243) Winstead, C.; McKoy, V. J. *Chem. Phys.* 2006, 125, 74302.
- (244) Winstead, C.; McKoy, V. *Radiat. Phys. Chem.* 2008, 77, 1258.
- (245) Wang, Y.; Tian, S. X. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2011, 13, 6169.
- (246) Interactions of Electrons with Bare and Hydrated Biomolecules: From Nucleic Acid Bases to DNA Segments Jiande Gu,^{*},[†] Jerzy Leszczynski,[‡] and Henry F. Schaefer III^{*,§} *Chemical Reviews* 2012