

**ЕНЕРГЕТИЧНІ, КОНФОРМАЦІЙНІ  
ТА ЕЛЕКТРОННО-ТОПОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ  
2',3'-ДИДЕГІДРО-2',3'-ДИДЕЗОКСИТИМІДИНУ:  
КВАНТОВО-ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**

А. Г. ПОНОМАРЬОВА, Є. П. ЮРЕНКО, Р. О. ЖУРАКІВСЬКИЙ

*Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, Київ;  
e-mail: a.g.ponomareva@gmail.com; yevgen.yurenko@gmail.com; roman@zhr.org.ua*

*Вперше представлено результати повного квантово-хімічного конформаційного аналізу методом MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31++G(d,p) 2',3'-дидегідро-2',3'-дидезокситимідину (d4T), відомого у фармакології як ставудин. На поверхні потенційної енергії молекули виявлено 19 мінімумів, які відповідають стійким конформерам. Ідентифіковано вісім типів специфічних внутрішньомолекулярних взаємодій, що визначають конформаційну поведінку d4T: O5'H...O2, C1'H...O2, C6H...O5', C6H...O4', C5'H1...O2, C5'H2...O2, C6H...H1'C5' і C2'...O2. Одержані результати підтверджують існуючі уявлення про те, що біологічна активність d4T, передусім, полягає у тому, що він є термінатором синтезу полінуклеотидного ланцюга в напрямку 5'-3', конкуруючи з канонічним dT за зв'язування з активним центром ВІЛ-1 зворотної транскриптази.*

*Ключові слова: 2',3'-дидегідро-2',3'-дидезокситимідин, конформаційний аналіз, водневі зв'язки, біологічна активність, топологічний аналіз електронної густини, NBO-аналіз.*

Однією з найактуальніших проблем сучасної молекулярної фармакології є дизайн, синтез та клінічне випробування нових, ефективних препаратів проти вірусу імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1), який є причиною важкого захворювання – синдрому набутого імунодефіциту (СНІД). Наразі широко застосованою стратегією боротьби з ним є розробка інгібіторів ВІЛ-1 зворотної транскриптази (ЗТ-1) – ензиму, що відіграє ключову роль у життєвому циклі ВІЛ-1 [1]. ЗТ-1 транскрибує одноланцюгову вірусну РНК у двоспіральну ДНК, яка в подальшому вбудовується в геном клітини-господаря. Серед інгібіторів ЗТ-1 виділяють два класи: нуклеозидні інгібітори [2–4] та молекули ненуклеозидного походження [5]. Механізм цих двох типів сполук суттєво відрізняється: тоді, як нуклеозиди зв'язуються безпосередньо з активним центром ЗТ-1, мішенню ненуклеозидних інгібіторів є субдомен р66, взаємодія з яким істотно змінює конформаційні властивості ЗТ-1, унеможливаючи, таким чином, процес полімеризації ДНК [5]. Нині в клінічних дослідженнях використовують декілька десятків модифікованих нуклеозидів (див., наприклад, [1]). Крім того, проводиться активний пошук нових нуклеозидних агентів, що відрізняються від існуючих метаболізмом, а також показниками токсичності та резистентності [2].

Важливу роль у терапії СНІДу відіграє 2',3'-дидегідро-2',3'-дидезокситимідин (ставудин, d4T, рис. 1) [6]. Структурною особливістю d4T, яка відрізняє його від канонічного нуклеозиду тимідину (dT), є наявність подвійного зв'язку в цукровому залишку, що робить залишок майже пласким, та відсутність гідроксильної групи у положенні 3'. Дослідження показали [7], що нуклеозид d4T є менш токсичним, ніж зидовудин (AZT), добре абсорбується і виводиться з організму в немодифікованому вигляді. Крім того, резистентність ВІЛ-1 до d4T є досить низькою, оскільки ЗТ-1 не здатна розрізнити трифосфати тимідину (dTTP) та d4T (d4TTP), що зумовлює високу ефективність інкорпорації останнього [8]. Також встановлено [9], що ефективність інкорпорації d4T полімеразами людини  $\rho\text{I} \alpha$  та  $\rho\text{I} \epsilon$  на 4 порядки (10 000–20 000 разів) менша за аналогічний показник для ЗТ-1, проте, вбудувавшись у ланцюг ДНК, 2',3'-дидегідро-2',3'-дидезокситимідинмонофосфат (d4TMP) не піддається дії 3'-5'-екзонуклеаз. Це є основним джерелом цитотоксичності препарату [9]. Іншою проблемою у разі застосування d4T у медичній практиці є, зокрема, виникнення поширеної нуклеотидної мутації V75T у кодоні [10], яка спричиняє заміну амінокислоти валіну на треонін у ЗТ-1, що збільшує резистентність вірусу не лише до d4T, а й дидезоксіінозину

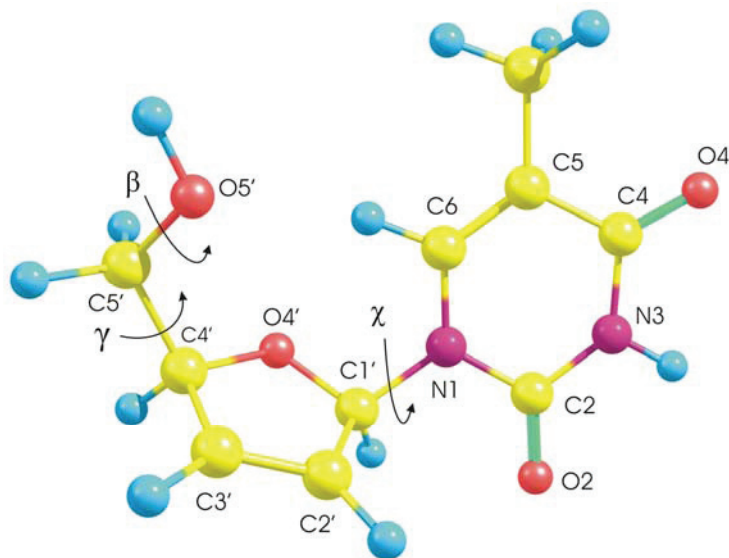


Рис. 1. Просторова будова, нумерація атомів та номенклатура торсійних кутів d4T

(ddI) та 2',3'-дидегідро-2',3'-дидезоксицитидину (d4C). Відомі й інші види мутацій ВІЛ-1 (див., наприклад, [11]).

Останнім часом у літературі описані хімічно модифіковані аналоги ставудину, які *in vitro* (тестування проводилося на клітинних культурах СЕМ, МТ-2 та МТ-4) виявились дещо ефективнішими та менш токсичними інгібіторами ЗТ-1 [12, 13]. Проте молекулярні механізми їхньої активності до цього часу достеменно не з'ясовано.

Відомо, що для активації нуклеозидний препарат має пройти декілька стадій біомолекулярного впізнавання, взаємодіючи з протеїнами-рецепторами, транспортерами, фосфорилуючись кіназами та/або 5'-нуклеотидазами і у формі трифосфату розпізнатися активним центром ензиму-мішені [14, 15]. Загалом, нуклеозидні аналоги конкурують із канонічними нуклеозидами за зв'язувальні сайти ензимів [16]. На кожній з вищезгаданих стадій вони набувають унікальної конформації, яка а ргіогі не відома [17,18]. Крім того, моделювання методами молекулярної динаміки засвідчило [19], що здатність нуклеозидтрифосфату змінювати конформацію за умов взаємодії із ЗТ-1 може бути причиною резистентності ВІЛ-1 до нуклеозидних інгібіторів ЗТ-1. Знання «конформаційної ємності» (повного набору конформерів) є запорукою успішного дизайну біологічно активних препаратів. Рентгеноструктурні дослідження [20] дозволили встановити, що в асиметричній кристалічній комірці d4T набуває двох конформацій: А і В. Конфор-

мер А має відчутний вигин цукрового кільця та кут  $\chi = -118^\circ$ , тоді як цукровий залишок конформеру В є практично пласким, а кут  $\chi = -174^\circ$ . Подібні результати отримані також ван Ройем та ін. [21]. Рентгеноструктурні дані високої роздільної здатності [22] дозволили ідентифікувати два доволі подібних конформери, які відрізняються лише орієнтацією гідроксильної групи у положенні 5' (кут  $\beta$ ). Така розбіжність рентгеноструктурних даних, ймовірно, пояснюється різними умовами кристалізації зразків, використаних в експериментах. Теоретичні дослідження конформаційного простору d4T методами молекулярної механіки [23] дають відмінні результати для різних силових полів, але загалом погано узгоджуються з експериментальними даними [20, 21]. Неемпіричні квантово-хімічні розрахунки дозволили встановити характер гідратації d4T [24], а також показали [25], що взаємодія з молекулами води сприяє утворенню енольної форми d4T.

У наших попередніх роботах вперше проведено повний конформаційний аналіз двох 2',3'-дидегідро-2',3'-дидезоксирибонуклеозидів – d4A [26] та d4G. Огляд літератури засвідчує, що повний конформаційний аналіз d4T методами неемпіричної квантової хімії не проводився, тому саме цій темі присвячена наша робота.

#### Обчислювальні методи

Просторова будова молекули d4T, нумерація її атомів та позначення торсійних кутів [27] зображені на рис. 1. Процедура

квантово-хімічного обчислювального експерименту детально описана в наших попередніх роботах [26, 28–31].

Для отримання повного конформаційного сімейства d4T ми оптимізували 36 стартових структур, які згенерували шляхом перебору трьох діапазонів значень для конформаційних змінних  $\gamma$  та  $\beta$ , що дозволяють побудову незатінених структур, а також чотирьох діапазонів (syn, anti, high-syn, high-anti) для змінної  $\chi$ .

Природу внутрішньомолекулярних специфічних взаємодій додатково досліджували методом натуральних зв'язуючих орбіталей (natural bond orbitals – NBO [32]). Взаємодії між донором (i) та акцептором (j), вивчали, аналізуючи матрицю Фока другого порядку. Енергія стабілізації, яка вивільняється внаслідок міграції електронної густини з ідеальної льюїсівської структури на розпушуючу орбіталь  $\sigma^*$ , оцінювали за формулою:

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i, j)^2}{\varepsilon_j - \varepsilon_i}, \quad (1)$$

де  $q_i$  – заселеність орбіталі-донора,  $\varepsilon_j$  та  $\varepsilon_i$  – діагональні елементи NBO-матриці Фока,  $F(i, j)$  – недиагональний елемент.

Усі квантово-хімічні розрахунки проводилися з використанням ліцензійного пакету Gaussian 03 (revision C.02) для платформи Win32.

### Результати та їх обговорення

**Конформаційні характеристики d4T.** Встановлено, що на енергетичному ландшафті d4T є 19 мінімумів (табл. 1), кожен з яких відповідає стійкому конформеру. Загалом усі конформери d4T лежать у доволі вузькому діапазоні енергій Гіббса ( $\Delta G = 0 \div 5,51$  ккал/моль за температури  $T = 298,15$  К). Це досить невелике сімейство порівняно з канонічними 2'-дезоксид- [30] і рибонуклеозидами [33] та їхніми аналогами, модифікованими за нуклеотидною основою [28]. Зокрема зазначимо, що канонічний тимідин (dT) має 92 стійких конформери [30]. Істотно менша структурна лабільність d4T порівняно з dT пояснюється наявністю досить жорсткого залишку 2,5-дигідрофурану, який завдяки подвійному зв'язку  $C2' = C3'$  набуває практично пласкої конфігурації. Значення максимальної амплітуди вигину цукрового кільця  $\nu_{\max}$  для конформерів d4T лежать у інтервалі  $0,8^\circ \div 10,2^\circ$ , тобто є суттєво меншим у порівнянні з dT:  $16,7^\circ \div 40,1^\circ$  (на рівні теорії B3LYP/6-31G(d,p) [29]).

Суп-орієнтація нуклеотидної основи відносно цукру зафіксована у 7 конформерах ( $65,7^\circ \leq \chi_{\text{syn}} \leq 72,1^\circ$ ), 3 конформери мають anti-орієнтацію ( $174,9^\circ \leq \chi_{\text{anti}} \leq 170,5^\circ$ ), а 9 конформерів – high-anti-орієнтацію ( $-135,9^\circ \leq \chi_{\text{anti}} \leq -103,4^\circ$ ) (рис. 2). У d4T, на відміну від канонічного dT [30], виявляється чітка тенденція до high-anti – орієнтації основи відносно цукру.

Розподіл значень торсійних кутів  $\gamma$  (рис. 2) для всіх можливих конформерів d4T – тримодальний. При цьому вони займають три досить вузькі сектори:  $g^+$  ( $36,9^\circ \leq \gamma_{g^+} \leq 60,2^\circ$ ) (5 конформерів),  $t$  ( $173,2^\circ \leq \gamma_t \leq 178,8^\circ$ ;  $-179,3^\circ \leq \gamma_t \leq -169,3^\circ$ ) (8 конформерів) і  $g^-$  ( $-71,6^\circ \leq \gamma_{g^-} \leq 67,1^\circ$ ) (6 конформерів).

Тримодальний розподіл також має місце і для кута  $\beta$  (рис. 2), який займає ті самі сектори  $g^+$ ,  $t$  і  $g^-$ :  $g^+$  ( $46,7^\circ \leq \beta_{g^+} \leq 96,4^\circ$ ) (8 конформерів),  $t$  ( $168,4^\circ \leq \beta_t \leq 178,7^\circ$ ;  $173,3^\circ \leq \beta_t \leq -155,8^\circ$ ) (6 конформерів) і  $g^-$  ( $-80,0^\circ \leq \beta_{g^-} \leq -56,2^\circ$ ) (5 конформерів).

Окрім розподілу конформаційних змінних, ми дослідили тонкі структурні закономірності у конформерах d4T, такі як мінливість довжин хімічних зв'язків, величин валентних кутів, торсійних кутів, що описують неплосинність гетероциклу основи та вихід глікозидного зв'язку із середньої площини гетероциклу основи.

Гетероцикл тиміну у складі d4T є, строго кажучи, непласким: внутрішньоциклової торсійні кути лежать у межах  $0,8^\circ \div 4,3^\circ$ . Раніше методом неемпіричної молекулярної динаміки було показано [34], що ізольований тимін, попри малі значення торсійних кутів у гетероциклі, що не перевищують  $1^\circ$ , характеризується ефективно непланарною конформацією.

Іншою структурною особливістю конформерів d4T є відносно невеликий вихід глікозидного зв'язку  $C1'N1$  із середньої площини кільця основи. Середньою площиною кільця вважалась площина, проведена через його атоми за методом найменших квадратів. Згідно з одержаними результатами кут виходу зв'язку  $C1'N1$  із площини кільця основи змінюється від  $0,8^\circ$  до  $4,5^\circ$  (аналогічний діапазон для dT [33] складає  $-3,3^\circ \div +7,1^\circ$ , де знак «+» відповідає векторам  $N1C2$ ,  $N1C6$  та  $N1C1'$ , що утворюють праву трійку).

Пошук кореляцій між конформаційними змінними засвідчив, що торсійні кути  $\gamma$ ,  $\beta$  та  $\chi$  практично не корелюють між собою (значення відповідних коефіцієнтів лінійної кореляції не перевищує по модулю 0,18). Це цілком логічно, оскільки вони є незалежними конформаційними змінними.

Таблиця 1. Енергетичні, структурні та полярні характеристики конформерів d4T, одержані методом MP2/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-31++G(d,p)

Конформер	$\Delta G$	D	P	$v_{\max}$	$\chi$	$\beta$	$\gamma$	$\tau_{\max}$	l (C1'-N1)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0,00	5,44	84,8	8,6	-103,4	68,8	60,2	1,6	1,467
2	0,89	7,35	87,4	6,6	-120,8	168,4	46,8	1,2	1,471
3	0,94	5,30	93,4	8,6	-110,8	-56,2	177,5	1,6	1,468
4	1,60	5,60	91,2	9,4	-108,9	-173,3	-67,1	1,7	1,470
5	1,75	5,74	108,5	9,8	65,7	46,7	36,9	3,5	1,481
6	1,85	7,35	100,8	6,3	-135,9	-71,9	50,8	0,8	1,476
7	2,04	5,22	92,9	9,9	-109,4	-80,0	-67,3	1,8	1,468
8	2,34	4,98	91,5	9,7	-174,9	60,1	46,6	4,1	1,497
9	2,77	4,85	147,9	3,9	71,5	-62,4	178,8	3,8	1,477
10	3,14	5,56	93,8	9,8	-111,6	82,4	-70,7	1,7	1,468
11	3,44	6,78	90,7	10,2	-113,7	-169,3	-169,3	1,4	1,471
12	3,50	6,57	243,7	2,6	-170,5	61,9	173,2	2,0	1,500
13	3,60	6,04	207,8	0,8	-171,7	178,7	-177,2	2,4	1,502
14	3,69	3,11	139,5	3,7	69,1	170,1	-71,6	3,4	1,480
15	3,75	6,93	93,7	10,0	-115,0	60,1	-179,3	1,6	1,469
16	4,12	4,04	161,0	3,1	70,8	96,4	-68,4	3,6	1,480
17	4,28	3,59	166,7	3,1	69,8	-155,8	-169,7	4,1	1,482
18	4,52	5,27	138,6	3,9	68,2	-77,8	-70,0	3,6	1,478
19	5,51	6,09	179,7	3,4	72,1	65,5	-177,2	4,3	1,479

Тут і в табл. 2, 3, на рис. 1 позначення кутів ті самі: P,  $v_{\max}$ ,  $\chi$ ,  $\gamma$  і  $\beta$  – стандартні [27], величини наведено у градусах;  $\Delta G$  – відносна вільна енергія Гіббса при  $T = 298,15$  К, ккал/моль; D – дипольний момент, дебаї;  $\tau_{\max}$  – максимальне абсолютне значення серед усіх торсійних кутів всередині піримідинового кільця, градуси, l(C1'-N1) – довжина глікозидного зв'язку, ангстрем. Структурні характеристики одержано методом DFT B3LYP/6-31++G(d,p), енергетичні – методом MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31++G(d,p). Конформації пронумеровано у порядку зростання відносної енергії Гіббса  $\Delta G$ .

Кількість конформерів у повному семействі d4T (19) виявилась помітно меншою, ніж теоретично очікуване число, отримане перебором усіх можливих комбінацій торсійних кутів (36). Цей факт, на нашу думку, можна пояснити існуванням доволі сильних Н-зв'язків типу C6H...O5', які мають стабілізуючий вплив, та інших видів взаємодій (вандерваальсових сил, аномерних ефектів [35] тощо). Сукупність цих взаємодій, а також стеричні перешкоди можуть унеможливати утворення деяких конформерів.

Спираючись на енергетичні характеристики конформерів d4T, ми чисельно охарактеризували конформаційні рівноваги. Виявилось, що рівновага syn:anti сильно зсунута при кімнатній температурі ( $T = 298,15$  К) у бік anti конформерів (syn : anti = 3,9% : 96,1%).

Цим d4T сильно відрізняється від d4A [26] та d4G, для яких спостерігається суттєве домінування syn-конформерів, що можна пояснити наявністю міцного Н-зв'язку O5'H...N3. Що ж стосується підсмейств цукрового залишку d4T, то розподіл має інший характер, ніж для канонічного dT [29]: O4'-endo (95,8%), C1'-exo (3,3%), C2'-endo (0,7%), C3'-exo (0,2%). Загалом же співвідношення E:S:W є таким – 98,9% : 0,9% : 0,2%. Це можна пояснити відсутністю енергетичних бар'єрів у разі зміни конформації цукрового кільця молекули d4T, внаслідок чого кут псевдообертання може набувати практично довільних значень.

Конформери з  $\gamma \in g^+$  (80,1%) домінують над конформерами з  $\gamma \in t$  (13,4%) та конформерами з  $\gamma \in g^-$  (6,4%). Ситуація з кутом  $\beta$  аналогічна:

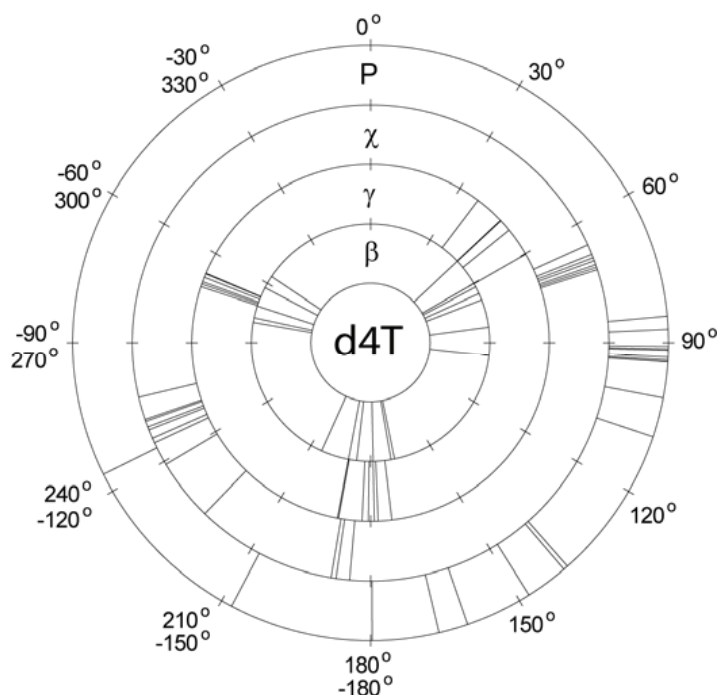


Рис. 2. Конформаційні кільця для чотирьох структурних параметрів d4T: торсійних кутів  $\chi$ ,  $\gamma$  та  $\beta$  та кута псевдообертання  $P$  [27]

Таблиця 2. Порівняння даних рентгеноструктурного аналізу d4T з результатами квантово-хімічних розрахунків

Конформер	$P$	$\nu_{\max}$	$\chi$	$\gamma$	$\beta$	$\tau_{\max}$	$I(C1'-N)$	Н-зв'язки
<b>1<sup>a</sup></b>	84,8	8,6	-103,4	60,2	68,8	1,6	1,467	C6H...O5'
Stav, B <sup>b</sup>	97,3	5,6	-117,2	62,0	106,8	3,92	1,456	C6H...O5'
<b>2<sup>a</sup></b>	87,4	6,6	-120,8	46,8	168,4	1,2	1,471	C6H...O5' C1'H'...O2
Stav, A <sup>b</sup>	99,8	6,7	-102,1	50,4	142,1	7,79	1,469	C6H...O5'

<sup>a</sup> Розраховані конформери **1** та **2**. <sup>b</sup> Конформери А та В, які спостерігаються в асиметричній кристалічній комірці [22]. Розрахунок на рівні теорії B3LYP/6-31++G(d,p).

структури з  $\beta \in g^+$  (64,8%) вносять істотніший внесок у заселеність порівняно з  $\beta \in t$  (17,8%) та  $\beta \in g^-$  (17,4%).

Чотири енергетично найвигідніші конформери d4T зображено на рис. 3. Глобальному мінімуму на енергетичному ландшафті d4T відповідає конформер 1 anti/O4'-endo (табл. 1, рис. 3), який стабілізується двома доволі міцними водневими зв'язками: C6H...O5' та C1'H'...O2. Цікаво, що всі 4 низькоенергетичні структури охоплені зв'язком C1'H'...O2.

Рентгеноструктурний аналіз d4T високої роздільної здатності [22] засвідчує вельми цікавий факт: на відміну від dT [29], а також d4A [26] та d4G, вищезгаданим кристалічним

структурам А і В відповідають два енергетично найвигідніші конформери **1** і **2**. Цей факт можна пояснити присутністю Н-зв'язків C6H...O5', які, швидше за все, мінімізують вільну енергію в обох випадках.

Важливо відзначити, що повне конформаційне сімейство d4T містить лише один конформер **2** ( $\Delta G = 0,89$  ккал/моль), який можна умовно вважати ДНК-подібним —  $\chi \in anti$ ,  $\gamma \in g^+$ ,  $\beta \in t$  (при цьому, на відміну від канонічного dT, у ньому відсутні номенклатурні кути  $\delta$  та  $\epsilon$ ). Він стабілізується Н-зв'язками C6H...O5' та C1'H'...O2, енергія яких складає 3,04 і 4,68 ккал/моль відповідно.

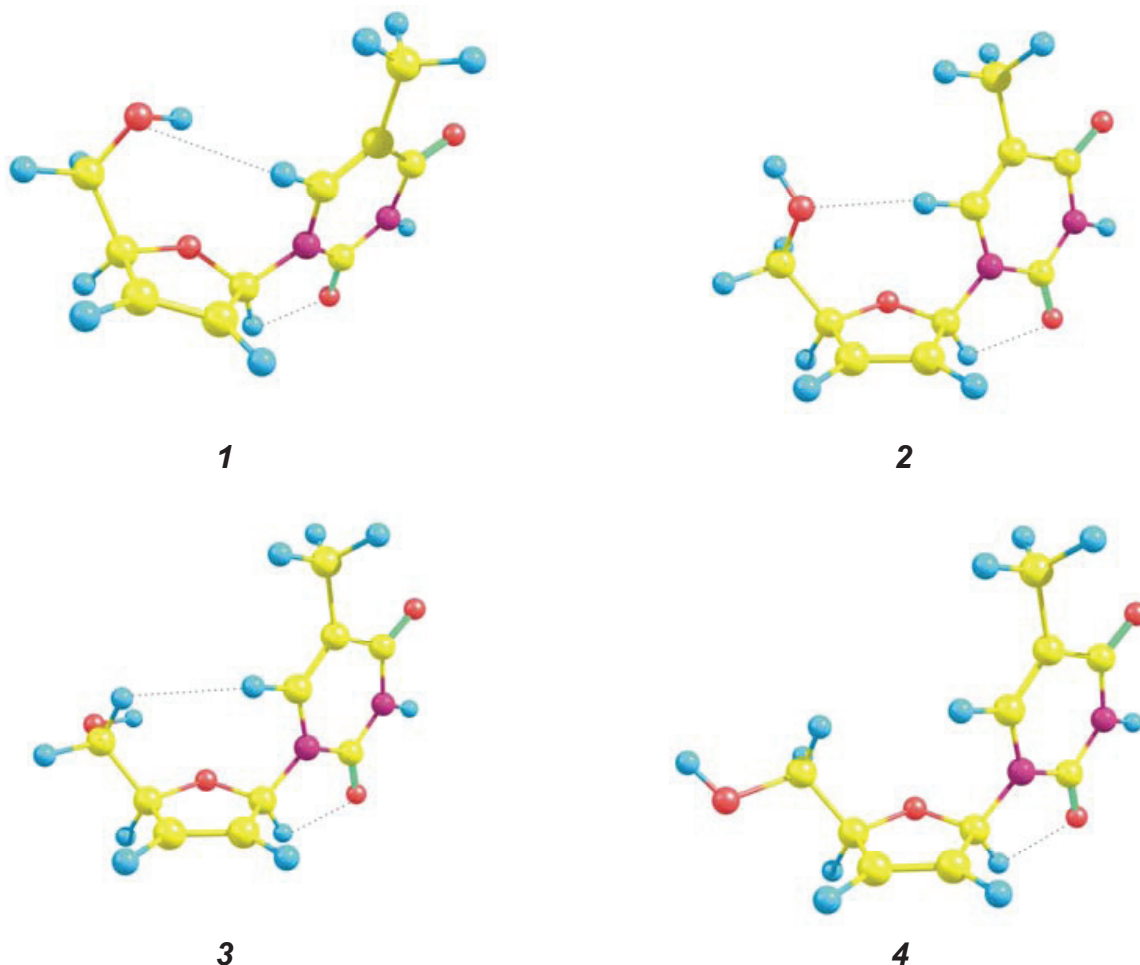


Рис. 3. Просторова структура чотирьох енергетично найвигідніших конформерів d4T (1, 2, 3 та 4). Пунктиром позначено внутрішньомолекулярні Н-зв'язки

Таблиця 3. Енергетичні та конформаційні характеристики ДНК-подібного конформера dT 4 та зоптимізованих структур з фіксованим кутом  $\chi$ , що відповідають VI (-158,5°) та AI (-102,4°) формам ДНК

Структура	D	P	$v_{max}$	$\chi$	$\gamma$	$\beta$	$\tau_{max}$	$l(C1'-N1)$ , Å	$\Delta G$	H-bond
Конформер 2	7,35	87,4	6,6	-120,8	46,8	168,4	1,2	1,471	0,89	C6H...O5', C1'H'...O2
A-DNA	7,67	78,6	7,6	-158,9	51,8	179,0	6,9	1,488	1,83	C6H...O5'
B-DNA	7,03	95,5	4,1	-101,9	46,4	163,0	4,9	1,469	0,90	C6H...O5', C1'H'...O2

Щоб краще зрозуміти конформаційний вплив на можливі механізми біологічної активності d4T, ми розрахували (табл. 3) дві структури з фіксованим кутом  $\chi$  для  $\chi = -158,5^\circ$  та  $\chi = -102,4^\circ$ , що відповідають так званим «ідеальним» (усередненим на основі даних ЯМР та рентгеноструктурних досліджень)

значенням цього кута в А- та В-формах ДНК [36]. Виявилось (табл. 3), що В-ДНК-подібна структура є квазіенергетичною з конформером 2 (0,90 ккал/моль у порівнянні з 0,89 ккал/моль для конформера 2). Що ж стосується А- ДНК-подібної структури, то її енергія складає 1,83 ккал/моль (тобто на

0,94 ккал/моль більша, ніж у конформера 2). В- ДНК-подібна структура стабілізується тими самими Н-зв'язками, що і конформер 2 (С6Н...О5' та С1'Н...О2), тоді як А- ДНК-подібна конформація містить лише Н-зв'язок С6Н...О5', який, очевидно, є відповідальним за збереження взаємної орієнтації основи і цукру. Відзначимо, що А- та В-ДНК-подібні мають незвичну для канонічних нуклеозидів конформацію цукру О4'-endo.

Загалом з конформаційної та енергетичної точок зору немає перешкод для інкорпорації фосфорильованого d4Т у структуру подвійної спіралі ДНК. Це не суперечить існуючим уявленням [6] про те, що біологічна активність d4Т зумовлена, в першу чергу, відсутністю гідроксильної групи в С3'-положенні, внаслідок чого d4Т є конкурентним інгібітором ЗТ-1, принцип дії якого полягає у термінації процесу біосинтезу дочірнього полінуклеотидного ланцюга в напрямку 5'-3'. Більша антиретровірусна активність d4Т порівняно з d4А та d4G [6], ймовірно, пов'язана з істотно нижчою відносною енергією ДНК-подібної конформації та наявністю в ній міцних Н-зв'язків, які підтримують взаємну орієнтацію основи й цукру, що є важливим для розпізнавання нуклеотиду активними центрами ензимів [37]. Проте для глибшого з'ясування механізмів біологічної активності необхідно дослідити взаємодію трифосфатів d4Т та канонічного dТ зі ЗТ-1 методом молекулярної динаміки. Цьому буде присвячена наша наступна робота.

*Специфічні внутрішньомолекулярні взаємодії.* У 19 конформерах d4Т методом квантово-механічного аналізу топології електронної густини за Бейдером нами зафіксовано 7 типів (табл. 4) специфічних внутрішньомолекулярних взаємодій за участю атома водню (їхня загальна кількість – 23): О5'Н...О2 (1 конформер), С1'Н...О2 (9), С6Н...О5' (3), С6Н...О4' (3), С5'Н1'...О2 (3), С5'Н2'...О2 (3), С6Н...Н1'С5' (1). Усі вони, окрім контакту С6Н...Н1'С5' у конформері 3, задовольняють геометричним та електронно-топологічним критеріям [38] Н-зв'язування.

Окремо стоять три контакти С2'...О2 (у конформерах 9, 16 та 19), які проявляються наявністю критичної точки (3,-1) та градієнтного шляху між атомами вуглецю і кисню. Позитивний знак лапласіана електронної густини свідчить про те, що їх можна віднести до взаємодій із закритими електронними оболонками (closed-shell interactions [39]). Раніше подібні типи контактів було виявлено у фрагментах ДНК [39].

Слід зазначити, що специфічні взаємодії в d4Т є конформаційно чутливими. Так, контакти С1'Н'...О2, С6Н...О5', С6Н...О4', С6Н...Н1'С5' знайдено лише в анти-конформерах, тоді як О5'Н...О2, С5'Н1'...О2, С5'Н2'...О2, С2'...О2 характерні лише для syn-конформерів. Крім того, орієнтація кута  $\gamma$  визначає, який із двох атомів водню метиленової групи С5'Н2 – Н1' чи Н2' бере участь у Н-зв'язуванні: в першому разі  $\gamma \in t$ , у другому –  $\gamma \in g^-$ .

Більшість конформерів (12 із 19) містять один специфічний контакт, у решти конформерів спостерігається по дві взаємодії. Відзначимо, що у конформаційно лабільнішому канонічному нуклеозиді dТ [29] зафіксовано 13 типів взаємодій за участю водня, які задовольняють усім геометричним та електронно-топологічним критеріям Н-зв'язування. Загалом взаємодії у d4Т можна віднести до чотирьох категорій: один класичний (ОН...О) та декілька типів слабких (СН...О) водневих зв'язків, один двоводневий контакт СН...НС і три вандерваальсові взаємодії С...О. Зазначимо, що всі без винятку Н-зв'язки утворюються між основою та цукровим залишком, тобто, на відміну від канонічного dТ [29], у d4Т немає жодного внутрішньоцукрового Н-зв'язку.

Дослідження геометричних та енергетичних характеристик усіх типів Н-зв'язків (табл. 4) дозволяє класифікувати зв'язок О5'Н...О2 у конформері 5 ( $E = 6,14$  ккал/моль за методом ЕМЛ [40] та  $3,47$  за формулою Йогансена [41], при цьому інтенсивність характеристичного валентного коливання збільшується у 12,3 раза), а також усі зв'язки С1'Н'...О2 та С6Н...О4' ( $4,60 \leq -E \leq 4,71$  ккал/моль і  $4,51 \leq -E \leq 4,64$  ккал/моль відповідно за методом ЕМЛ) як середні за міцністю згідно з критеріями Джеффри [42], інші ж типи Н-зв'язків ( $0,45 \leq -E \leq 3,38$  ккал/моль) можна віднести до слабких. Проте відзначимо, що Дезіражу і Штайнер [43] запропонували усі Н-зв'язки в діапазоні енергій 4÷15 ккал/моль, які за критеріями Джеффри належать до середніх (moderate), вважати міцними (strong), оскільки саме вони відповідають за формування більшості кристалічних та супрамолекулярних структур.

Значення електронної густини  $\rho$  для внутрішньомолекулярних специфічних взаємодій (табл. 4) лежать у межах  $0,003 \div 0,026$  а.о., а лапласіану електронної густини  $\nabla^2\rho$  в діапазоні  $0,012 \div 0,084$  а.о., тобто в межах, постульованих раніше Кохом і Попельє [38]. Слід відзначити, що більшим значенням  $\rho$  і  $\nabla^2\rho$  відповідають сильніші зв'язки. Цей висновок узгоджується

Таблиця 4. Геометричні, енергетичні та електронно-топологічні характеристики специфічних внутрішньомолекулярних контактів у конформерах d4T

Конформер / $\chi$ / $\gamma$ / $\beta$	Контакт	d(A...B) <sup>a</sup>	d(H...B) <sup>b</sup>	$\angle$ АНВ <sup>c</sup>	$\rho^d$	$\nabla^2 \rho^e$	100· $\epsilon^f$	E <sup>g</sup>	d(BCP- RCP) <sup>h</sup>	
1	anti/g <sup>+</sup> /g <sup>+</sup>	C6H...O5'	3,458	2,702	126,5	0,007	0,02	42	1,21	0,698
		C1'H'...O2	2,783	2,241	108,1	0,019	0,08	149	4,60	0,176
2	anti/g <sup>+</sup> /t	C6H...O5'	3,345	2,302	160,7	0,013	0,04	8	3,04	0,851
		C1'H'...O2	2,790	2,227	109,5	0,019	0,08	107	4,68	0,217
3	anti/t/g <sup>-</sup>	C1'H'...O2	2,787	2,224	109,5	0,019	0,08	109	4,70	0,216
		C5'H1'...HC6	3,358	2,579	127,0	0,003	0,01	86	0,45	0,212
4	anti/g <sup>-</sup> /t	C1'H'...O2	2,791	2,233	109,2	0,019	0,08	121	4,62	0,201
5	syn/g <sup>+</sup> /g <sup>+</sup>	O5'H'...O2	2,849	1,886	169,3	0,026	0,08	4	6,14	1,056
6	anti/g <sup>+</sup> /g <sup>-</sup>	C6H...O5'	3,345	2,268	171,6	0,015	0,04	6	3,38	0,816
		C1'H'...O2	2,769	2,249	106,7	0,019	0,08	168	4,62	0,160
7	anti/g <sup>-</sup> /g <sup>-</sup>	C1'H'...O2	2,789	2,230	109,2	0,019	0,08	117	4,65	0,207
8	anti/g <sup>+</sup> /g <sup>+</sup>	C6H...O4'	2,710	2,232	104,2	0,019	0,08	52	4,64	
		C5'H1'...O2	3,425	2,537	137,3	0,008	0,03	10	1,72	0,797
9	syn/t/g <sup>-</sup>	C2'...O2	-	2,903	-	0,012	0,04	346	2,68	0,111
		C1'H'...O2	2,789	2,227	109,5	0,019	0,08	111	4,67	0,214
10	anti/g <sup>-</sup> /g <sup>+</sup>	C1'H'...O2	2,793	2,228	109,6	0,019	0,08	109	4,66	0,215
11	anti/t/t	C1'H'...O2	2,793	2,228	109,6	0,019	0,08	109	4,66	0,215
12	anti/g <sup>+</sup> /t	C6H...O4'	2,724	2,254	103,8	0,019	0,07	68	4,51	
13	anti/t/t	C6H...O4'	2,720	2,243	104,3	0,019	0,08	61	4,59	
14	syn/g <sup>-</sup> /t	C5'H2'...O2	3,369	2,504	135,1	0,009	0,03	9	1,86	0,813
15	anti/t/g <sup>+</sup>	C1'H'...O2	2,789	2,222	109,8	0,019	0,08	103	4,71	0,224
16	syn/g <sup>-</sup> /g <sup>-</sup>	C5'H2'...O2	3,375	2,484	137,8	0,009	0,03	10	1,96	0,829
		C2'...O2	-	2,912	-	0,012	0,04	305	2,65	0,123
17	syn/t/t	C5'H1'...O2	3,357	2,464	137,9	0,010	0,03	10	2,05	0,812
18	syn/g <sup>-</sup> /g <sup>-</sup>	C5'H2'...O2	3,360	2,515	133,5	0,008	0,03	9	1,78	0,798
19	syn/t/g <sup>+</sup>	C5'H1'...O2	3,394	2,505	137,8	0,009	0,03	11	1,83	0,818
		C2'...O2	-	2,888	-	0,013	0,04	167	2,72	0,194
<b>Мінімальне значення:</b>			2,710	1,886	103,8	0,003	0,012	4	0,45	0,111
<b>Максимальне значення:</b>			3,458	2,912	171,6	0,026	0,084	346	6,14	1,056

<sup>a</sup> Відстань між двома атомами: донором (А) та акцептором (В), ангстрем; <sup>b</sup> Відстань між воднем (Н) та атомом В, ангстрем. <sup>c</sup> Кут Н-зв'язування (для водневих зв'язків), град. <sup>d</sup> Значення електронної густини в критичній точці (3,-1), а.о.; <sup>e</sup> Значення лапласіана електронної густини в критичній точці (3,-1), а.о.; <sup>f</sup> Еліптичність критичної точки (3,-1); <sup>g</sup> Енергія взаємодії, розрахована за формулою ЕМЛ [40], ккал/моль; <sup>h</sup> Відстань від точки (3,-1) до найближчої кільцевої критичної точки (3,-1), а.о.

з існуючими літературними даними (див., наприклад, [44] і наведену там бібліографію).

Диводневий контакт С6Н...Н1'С5' у антиконформері 3 не відповідає в повній мірі геометричним критеріям Н-зв'язування (зокрема, відстань між воднями  $d_{H...H} = 2,579$  Å перевищує суму вандерваальсових радіусів Бонді [45]

$\Sigma r^{vdw} = 2,4$  Å), тому його природа потребує подальшого дослідження. Раніше було показано [30], що СН...НС контакти в dT задовольняють квантово-механічному критерію взаємної проникності, який є аналогом вищезгаданої класичної вимоги  $\Sigma r^{vdw} > d_{H...B}$ . Відзначимо, що для зв'язку С6Н...Н1'С5' відстань між кри-



Таблиця 5. NBO-аналіз донорно-акцепторних взаємодій через специфічні контакти в d4T

Конформер / $\chi$ / $\gamma$ / $\beta$		Специфічний контакт	Донорно-акцепторні натуральні орбіталі	$E^{(2)}$	Заселеність LP	Енергія LP	Заселеність BD*	Енергія BD*
1	anti/g <sup>+</sup> /g <sup>+</sup>	C6H...O5'	LP(2) <sub>O5'</sub> – BD*(1) <sub>C6H</sub>	0,52	1,953	-0,320	0,019	0,450
		C1'H...O2	LP(2) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>C1'H</sub>	1,61	1,840	-0,269	0,034	0,436
2	anti/g <sup>+</sup> /t	C6H...O5'	LP(2) <sub>O5'</sub> – BD*(1) <sub>C6H</sub> LP(1) <sub>O5'</sub> – BD*(1) <sub>C6H</sub>	2,44 1,87	1,959 1,978	-0,350 -0,614	0,023	0,477
		C1'H...O2	LP(2) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>C1'H</sub>	1,79	1,843	-0,262	0,034	0,443
3	anti/t/g <sup>-</sup>	C1'H...O2	LP(2) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>C1'H</sub>	1,81	1,840	-0,271	0,035	0,433
		C5'H1'...HC6	–	–	–	–	–	–
4	anti/g <sup>-</sup> /t	C1'H...O2	LP(2) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>C1'H</sub>	1,73	1,840	-0,267	0,035	0,439
5	syn/g <sup>+</sup> /g <sup>+</sup>	O5'H...O2	LP(1) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>O5'H</sub> LP(2) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>O5'H</sub>	7,42 2,95	1,964 1,851	-0,718 -0,283	0,029	0,503
		C6H...O5'	LP(2) <sub>O5'</sub> – BD*(1) <sub>C6H</sub> LP(1) <sub>O5'</sub> – BD*(1) <sub>C6H</sub>	3,56 1,50	1,950 1,979	-0,332 -0,625	0,027	0,478
6	anti/g <sup>+</sup> /g <sup>-</sup>	C1'H...O2	LP(2) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>C1'H</sub>	1,41	1,845	-0,264	0,034	0,436
7	anti/g <sup>-</sup> /g <sup>-</sup>	C1'H...O2	LP(2) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>C1'H</sub>	1,75	1,840	-0,268	0,035	0,437
8	anti/g <sup>+</sup> /g <sup>+</sup>	C6H...O4'	LP(2) <sub>O4'</sub> – BD*(1) <sub>C6H</sub>	0,84	1,976	-0,234	0,024	0,436
9	syn/t/g <sup>-</sup>	C5'H1'...O2	LP(1) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>C5'H1'</sub>	0,61	1,976	-0,714	0,025	0,447
		C2'...O2	–	–	–	–	–	–
10	anti/g <sup>-</sup> /g <sup>+</sup>	C1'H...O2	LP(2) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>C1'H</sub>	1,79	1,840	-0,270	0,035	0,434
11	anti/t/t	C1'H...O2	LP(2) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>C1'H</sub>	1,79	1,840	-0,267	0,035	0,438
12	anti/g <sup>+</sup> /t	C6H...O4'	LP(2) <sub>O4'</sub> – BD*(1) <sub>C6H</sub>	0,73	1,968	-0,237	0,023	0,438
13	anti/t/t	C6H...O4'	LP(2) <sub>O4'</sub> – BD*(1) <sub>C6H</sub>	0,78	1,979	-0,234	0,028	0,432
14	syn/g <sup>-</sup> /t	C5'H2'...O2	LP(1) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>C5'H2'</sub>	0,73	1,976	-0,710	0,022	0,449
15	anti/t/g <sup>+</sup>	C1'H...O2	LP(2) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>C1'H</sub>	1,84	1,840	-0,268	0,035	0,436
16	syn/g <sup>-</sup> /g <sup>+</sup>	C5'H2'...O2	LP(1) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>C5'H2'</sub>	0,76	1,976	-0,714	0,019	0,447
		C2'...O2	–	–	–	–	–	–
17	syn/t/t	C5'H1'...O2	LP(1) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>C5'H1'</sub>	0,74	1,976	-0,712	0,022	0,448
18	syn/g <sup>-</sup> /g <sup>-</sup>	C5'H2'...O2	LP(1) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>C5'H2'</sub>	0,70	1,976	-0,710	0,018	0,460
19	syn/t/g <sup>+</sup>	C5'H1'...O2	LP(1) <sub>O2</sub> – BD*(1) <sub>C5'H1'</sub>	0,60	1,976	-0,710	0,019	0,460
		C2'...O2	–	–	–	–	–	–

LP – орбіталь, що відповідає неподіленій електронній парі; BD\* – розпушуюча (antibonding) орбіталь;  $E^{(2)}$  – енергія, розрахована за формулою (1), ккал/моль

тичними точками BCP (3,-1) та RCP дорівнює 0,212 Å, що цілком вписується в сучасні уявлення [39] про слабкі Н-зв'язки. Інтегрування воднів навколо атомних басейнів дозволило встановити, що заряд першого з них (у положенні б основи) рівний 0,059 а.о., тоді як  $q(C5'H1) = -0,010$  а.о. Це свідчить про те, що

група-донор знаходиться в основі, а група-акцептор – у цукровому залишку.

NBO-аналіз усіх специфічних внутрішньомолекулярних взаємодій у d4T (табл. 5) показав, що у випадку Н-зв'язків OH...O та CH...O відбувається перенесення електронної густини з локалізованої

натуральної орбіталі, яка відповідає одній чи двом неподілимим електронним парам кисню на розпушуючу (antibonding) орбіталь групи-акцептора водневого зв'язку. При цьому енергії гіперспряження  $E^{(2)}$ , знайдені за формулою (1), лежать у межах 0,52÷7,42 ккал/моль. Що ж стосується двоводневого контакту C6H...N1'C5' у конформері 3 та трьох ван-дер-ваальсових взаємодій, то для них NBO-аналіз не ідентифікував жодної донорно-акцепторної взаємодії між орбіталями (табл. 5). Тому питання про природу специфічного зв'язку C6H...N1'C5' залишається відкритим, попри те, що його енергія (0,45 ккал/моль за методом ЕМЛ) перевищує мінімально допустиме значення для Н-зв'язку ( $E_{\text{НВ}} \geq \approx 0,25$  ккал/моль згідно з [46]).

Насамкінець зазначимо, що вперше питання про ідентифікацію внутрішньомолекулярних Н-зв'язків у нуклеозидах методами квантової хімії було порушено у роботі [47].

Таким чином, вичерпне квантово-хімічне дослідження конформаційного простору 2',3'-дидегідро-2',3'-дидезокситимідину, який використовується як лікарський препарат в антиретровірусній терапії, дозволило ідентифікувати 19 конформерів, які лежать у діапазоні вільних енергій 0÷5,51 ккал/моль і стабілізуються вісьмома типами специфічних внутрішньомолекулярних взаємодій.

Повне конформаційне сімейство d4T містить один ДНК-подібний конформер ( $\chi \in \text{anti}$ ,  $\gamma \in g^+$ ,  $\beta \in t$ ).

Одержані нами результати підтверджують існуючу точку зору про те, що біологічна активність d4T, швидше за все, полягає у термінації синтезу полінуклеотидного ланцюга у напрямку 5'-3', за конкуренції з канонічним dT за зв'язування із активним центром відповідних ензимів. Більша антиретровірусна активність d4T порівняно з d4A та d4G, ймовірно, пояснюється істотно нижчою відносною енергією ДНК-подібної конформації та наявністю в ній міцних Н-зв'язків, які підтримують взаємну орієнтацію основи й цукру, що є важливим для розпізнавання активними центрами ензимів.

Для достеменного з'ясування молекулярних механізмів біологічної активності d4T необхідно дослідити взаємодію трифосфатів d4T і канонічного dT із ЗТ-1. Це дозволить встановити механізми та ефективність

інкорпорації в ДНК d4T і його канонічного аналога, а також зрозуміти фізико-хімічні механізми інгібування синтезу ДНК та резистентності ЗТ-1.

*Автори висловлюють щире вдячність проф. Говоруну Д. М. за постановку задачі і плідну дискусію та к.ф.-м.н. Броварець О. О. за увагу до роботи.*

### **ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ, КОНФОРМАЦИОННЫЕ И ЭЛЕКТРОННО-ТОПОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2',3'-ДИДЕГИДРО- 2',3'-ДИДЕЗОКСИТИМИДИНА: КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

*А. Г. Пономарева, Е. П. Юренко,  
Р. А. Жураковский*

Институт молекулярной биологии  
и генетики НАН Украины, Киев;  
e-mail: a.g.ponomareva@gmail.com; yevgen.  
yurenko@gmail.com; roman@zhr.org.ua

Впервые представлены результаты полного квантово-химического конформационного анализа методом MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31++G(d,p) 2',3'-дидегідро-2',3'-дидезокситимідину (d4T), известного в фармакологии как ставудин. На поверхности потенциальной энергии молекулы обнаружено 19 минимумов, соответствующих устойчивым конформерам. Обнаружено восемь типов специфических внутримолекулярных взаимодействий, которые определяют конформационное поведение d4T: O5'H...O2, C1'H...O2, C6H...O5', C6H...O4', C5'H1...O2, C5'H2...O2, C6H...N1'C5' и C2'...O2. Полученные результаты подтверждают существующие представления о том, что биологическая активность d4T, скорее всего, состоит в том, что он является терминатором синтеза полинуклеотидной цепи в направлении 5'-3', конкурируя с каноническим dT за связывание с активным центром ВИЧ-1 обратной транскриптазы.

**Ключевые слова:** 2',3'-дидегідро-2',3'-дидезокситимідин, конформаційний аналіз, водородні зв'язки, біологічна активність, топологічний аналіз електронної щільності, NBO аналіз.

**ENERGETIC, CONFORMATIONAL AND ELECTRON DENSITY TOPOLOGICAL PROPERTIES OF 2',3'-DIDEHYDRO-2',3'-DIDEOXYTHYMIDINE: A QUANTUM CHEMICAL STUDY**

A. G. Ponomareva, Ye. P. Yurenko,  
R. O. Zhurakivsky

Institute of Molecular Biology and Genetics,  
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;  
e-mail: a.g.ponomareva@gmail.com; yevgen.  
yurenko@gmail.com; roman@zhr.org.ua

**S u m m a r y**

Comprehensive conformational analysis of 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxythymidine (d4T), also known as anti-AIDS drug stavudine, has been performed for the first time at the MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31++G(d,p) level of the theory. It was established that d4T energy landscape contained 19 local minima, which corresponded to stable conformers. Eight types of specific intramolecular interactions, which govern the d4T conformational properties, were identified, namely: O5'H...O2, C1'H...O2, C6H...O5', C6H...O4', C5'H1...O2, C5'H2...O2, C6H...H1'C5', C2'...O2. The obtained results confirm the actual point of view that d4T biological activity is, most likely, connected with termination of the DNA chain synthesis in the 5'-3' direction. Thus, d4T competes with canonical thymidine in binding an active site of HIV-1 reverse transcriptase.

**Key words:** 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxythymidine, conformational analysis, hydrogen bonds, biological activity, electron density topological analysis, NBO analysis.

1. *Herdewijn P.* Modified nucleosides in biochemistry, biotechnology and medicine. — Wiley. — 2008. — 622 p.
2. *Chu C. K.* Recent advances in nucleosides: chemistry and chemotherapy. — Elsevier. — 2002. — 533 p.
3. *Sarmah P., Deka R. C.* // *J. Mol. Mod.* — 2009. — **16**, N 3. — P. 411–418.
4. *Macchi B., Mastino A.* // *Pharmacol. Res.* — 2002. — **46**, N 6. — P. 473–482.
5. *De Clercq E.* // *Antivir. Res.* — 1998. — **38**, N 3. — P. 105–111.
6. *Hitchcock M. J. M.* // *Antiviral Chem.* — 1991. — **2**, N 1. — P. 125–132.
7. *Russell, J. W., Whiterock V. J., Marrero D., Klunk L. J.* // *Nucleosides Nucleotides.* — 1989. — **8**, N 5 & 6. — P. 845–848.
8. *Vaccaro J. A., Parnell K. M., Terezakis S. A., Anderson K. S.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1999. — **44**, N 1. — P. 217–221.
9. *Huang P., Farquhar D., Plunkett W.* // *J. Biol. Chem.* — 1992. — **267**, N 4. — P. 2817–2822.
10. *Lacey S. F., Larder B. A.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1994. — **38**, N 6. — P. 1428–1432.
11. *Garcia-Lerma J. G., MacInnes H., Bennett D. et al.* // *J. Virol.* — 2003. — **77**, N 10. — P. 5685–5693.
12. *Yang G., Wang J., Cheng Y. et al.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2008. — **52**, N. 6. — P. 2035–2042.
13. *Choi Y., George C., Comin M. J. et al.* // *J. Med. Chem.* — 2003. — **46**, N. 15. — P. 3292–3299.
14. *King A. E., Ackley M. A., Cass C. E. et al.* // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2006. — **27**, N 8. — P. 416–425.
15. *Van Rompay A., Johansson M., Karlsson A.* // *Pharmacol. Therap.* — 2003. — **100**, N 2. — P. 119–139.
16. *Kukhanova M., Krayevsky A., Prusoff W., Cheng Y.-C.* // *Curr. Pharmac. Des.* — 2000. — **6**, N 5. — P. 585–598.
17. *Saran A.* // *Int. J. Quant. Chem.* — 1981. — **20**, N 2. — P. 439–447.
18. *Van Roey P., Taylor E. W., Chu C. K., Schinazi R. F.* / *Annals of New York Academy of Sciences.* — 1990. — P. 29–40.
19. *Carvalho A., Fernandes P. A., Ramos M. J.* // *J. Med. Chem.* — 2006. — **49**, N 26. — P. 7675–7682.
20. *Harte W. E., Starrett J. E., Martin J. C., Mansuri M. M.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1991. — **175**, N 1. — P. 298–304.
21. *Van Roey P., Taylor E. W., Chu C. K., Schinazi R. F.* // *J. Am. Chem. Soc.* — 1993. — **115**, N 13. — P. 5365–5371.
22. *Mirmehrabi M., Rohani S., Jennings M. C.* // *Acta. Cryst. C: Cryst. Struct. Commun.* — 2005. — **C61**, N 12. — P. O695–O698.
23. *Rao S. N.* // *Nucleosides Nucleotides.* — 1998. — **17**, N 4. — P. 791–814.
24. *Alcolea Palafox M., Iza N., de la Fuente M., Navarro R.* // *J. Phys. Chem. B.* — 2009. — **113**, N 8. — P. 2458–2476.
25. *Alcolea Palafox M., Iza N.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2010. — **12**, N 4. — P. 881–893.
26. *Пономарьова А. Г., Юренко Є. П., Жураківський Р. О., Говорун Д. М.* // *Укр. біохім. журн.* — 2011. — **83**, N 2. — P. 74–84.
27. *Зенгер В.* Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. — Москва: Мир, 1987. — 584 с.

28. Yurenko Y. P., Zhurakivsky R. O., Ghomi M. et al. // J. Phys. Chem. B. – 2007. – **111**, N 22. – P. 6263–6271.
29. Yurenko Ye. P., Zhurakivsky R. O., Ghomi M. et al. // Ibid. – N 32. – P. 9655–9663.
30. Yurenko Ye. P., Zhurakivsky R. O., Samijlenko S. P. et al. // Chem. Phys. Lett. – 2007. – **447**, N 1–3. – P. 140–146.
31. Yurenko Ye. P., Zhurakivsky R.O., Ghomi M. et al. // J. Phys. Chem. B. – 2008. – **112**, N 4. – P. 1240–1250.
32. Reed A. E., Curtiss L. A., Weinhold F. // Chem. Rev. – 1988. – **88**, N 6. – P. 899–926.
33. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. // Ukr. Bioorg. Acta – 2007. – N 2. – С. 44–51.
34. Isayev O., Furmanchuk A., Shishkin O. V., Gorb L., Leszczynski J. // J. Phys. Chem. B. – 2007. – **111**, N 13. – P. 3476–3480.
35. Thibaudeau C., Acharya P., Chattopadhyaya J. Stereoelectronic effects in nucleosides and nucleotides and their structural implications. – Uppsala University Press, 2005. – 166 p.
36. Foloppe N., MacKerell Jr. A. D. // Biophys. J. – 1999. – **76**. – P. 3206–3218.
37. Summerer D., Marx A. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2001. – **40**. – P. 3693–3695.
38. Koch U., Popelier P. L. A. // J. Phys. Chem. – 1995. – **99**, N 24. – P. 9747–9754.
39. Matta C.F., Castillo N., Boyd R. J. // J. Phys. Chem. B – 2006. – **110**, N 1. – P. 563–578.
40. Espinosa E., Molins E., Lecomte C. // Chem. Phys. Lett. – 1998. – **285**. – P. 170–173.
41. Йогансен А. В. Водородная связь / Ред. Н. Д. Соколова. – М.: Наука, 1981. – С. 112–155.
42. Jeffrey G., Saenger W. Hydrogen bonding in biological structures / Springer-Verlag. – 1991. – 569 p.
43. Desiraju G. R., Steiner T. The weak hydrogen bonds in structural chemistry and biology. – 2001. – Oxford University Press. – 526 p.
44. Grabowski S. J. // J. Phys. Chem. A. – 2001. – **105**, N 47. – P. 10739–10746.
45. Bondi A. // J. Phys. Chem. – 1964. – **68**, N 3. – P. 441–451.
46. Kaplan I. Intermolecular interactions: physical picture, computational methods and model potentials. – Wiley. – 2006. – 380 p.
47. Mishchuk Ya. R., Potyagaylo A. L., Hovorun D. M. // J. Mol. Struct. – 2000. – **552**, N 1–3. – P. 283–289.

Отримано 16.06.2011