



УДК 577.3

© 2007

Р. О. Жураківський, член-кореспондент НАН України Д. М. Говорун

**Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки,  
що стабілізують конформери дезоксигуанозину:  
результати квантово-механічного аналізу топології  
електронної густини**

*As many as 15 types of intramolecular hydrogen bonds are determined over 96 conformers of 2'-deoxyguanosine nucleoside by means of the quantum-mechanical analysis (at the DFT B3LYP/6-31G(d, p) theory level) of the electron density topology with Bader's Atoms-in-Molecules theory. The total number of H-bonds is 143, and their types are C2'H2...O5' (11 H-bonds), C2'H2...N3 (27), C3'H...N3 (20), C5'H1...N3 (4), C5'H1...C8 (1), C5'H2...N3 (13), C8H...O5' (20), C3'H...HC8 (10), C5'H1...HC8 (3), C5'H2...HC8 (2), O5'H...HC8 (3), O3'H...O5' (4), O5'H...O3' (7), O5'H...N3 (9), and N2H...O5' (9). The conformational, geometric, and electron-topological properties of H-bonds are presented.*

Дослідження конформаційних властивостей нуклеозидів та з'ясування природи внутрішньомолекулярних взаємодій, зокрема водневих (Н) зв'язків, які їх стабілізують, є класичною проблемою сучасної молекулярної біофізики, біохімії, молекулярної фармакології та структурної біології [1, 2]. У наших попередніх роботах [3–7] започатковано новий підхід до теоретичного конформаційного аналізу 2'-дезоксирибонуклеозидів. Спочатку ми дослідили, застосовуючи сучасні квантово-механічні методи, повне конформаційне сімейство модельного цукрового залишку цих біологічно важливих сполук, а саме 1',2'-дезоксирибози [3]. Потім, використовуючи ці конформери як базові, провели вичерпний конформаційний аналіз одного з найпростіших 2'-дезоксирибонуклеозидів — мінорного нуклеозиду 2'-дезоксиридину [4], а також канонічних нуклеозидів — 2'-дезокситимідину [5], 2'-дезоксцитидину [6] і 2'-дезоксигуанозину [7]. Отримані результати дозволили істотно розширити і доповнити існуючі літературні дані стосовно конформаційних можливостей цих біомолекул [1, 2, 8].

Наступний крок у даному напрямку — з'ясування природи специфічних внутрішньомолекулярних взаємодій, тобто Н-зв'язків, які стабілізують конформери нуклеозидів. Якісно нові можливості відкриває методологія, що ґрунтується на аналізі топології електронної

густини (так звана теорія атомів у молекулах Бейдера) [9], у поєднанні з квантово-механічними методами *ab initio*. На відміну від традиційних підходів [10], вона пропонує фізично обґрунтований пороговий критерій Н-зв'язку АН...В, зокрема внутрішньомолекулярного: наявність критичної точки (3, -1) між атомами Н і В та додатне значення лапласіана електронної густини  $\nabla^2\rho$  в ній. Уже зроблено успішні кроки з її використанням для вивчення внутрішньомолекулярних Н-зв'язків у нуклеозидах [11].

Нами методом аналізу топології електронної густини [9] досліджено природу внутрішньомолекулярних Н-зв'язків у канонічному нуклеозиді 2'-дезоксигуанозині (dGuo) у максимально можливому форматі, тобто для всіх без винятку стійких його конформерів.

**Матеріали і методи.** У роботі використано структурні дані щодо 96 усіх можливих конформерів dGuo, що наведені в роботі [7]. Аналіз топології електронної густини цих конформерів (хвильові функції розраховано на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d, p)) проводили з використанням програмного забезпечення AIM2000. ІЧ коливальні спектри конформерів розраховували в гармонічному наближенні. Позначення атомів та номенклатурних конформаційних параметрів загальноприйняті [1].

**Результати дослідження та їхнє обговорення.** У всіх 96 можливих конформерах dGuo нами вперше зафіксовано 15 типів внутрішньомолекулярних Н-зв'язків (їхня загальна кількість — 143): C2'Н2...О5' (11 зв'язків), C2'Н2...N3 (27), C3'Н...N3 (20), C5'Н1...N3 (4), C5'Н1...C8 (1), C5'Н2...N3 (13), C8Н...О5' (20), C3'Н...НС8 (10), C5'Н1...НС8 (3), C5'Н2...НС8 (2), О5'Н...НС8 (3), О3'Н...О5' (4), О5'Н...О3' (7), О5'Н...N3 (9) і N2Н...О5' (9) (табл. 1–3). Вони розподіляються на дві різновеликі гру-

Таблиця 1. Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки в конформерах 2'-дезоксигуанозину (нумерацію конформерів див. у роботі [7], а нумерацію типів Н-зв'язків — у табл. 2 і 3)

Кон-формер	Тип Н-зв'язку	Кон-формер	Тип Н-зв'язку	Кон-формер	Тип Н-зв'язку	Кон-формер	Тип Н-зв'язку
1	1, 2, 14	25	—	49	3	73	2
2	1, 2, 14	26	8	50	2, 6	74	7
3	1, 2, 14	27	2, 6	51	3, 13	75	—
4	3, 14, 15	28	—	52	2, 6	76	3
5	3, 14, 15	29	14, 15	53	13	77	7
6	3, 14, 15	30	2, 6	54	2, 6	78	7
7	3, 12	31	8	55	5, 7	79	—
8	11	32	7, 8	56	3, 6, 13, 15	80	2
9	14, 15	33	2, 6	57	2	81	3
10	14, 15	34	1, 7	58	—	82	1, 7
11	7, 8	35	1, 11	59	3	83	7
12	1, 11	36	8, 12	60	3	84	8
13	7, 8	37	—	61	7	85	2
14	1, 7	38	—	62	10	86	3
15	8, 12	39	9	63	10	87	2, 6
16	3	40	7	64	2, 4	88	—
17	7	41	8	65	2, 4	89	2, 9
18	2, 6	42	—	66	3	90	8
19	3	43	3, 6, 13	67	1, 7	91	3, 6, 13, 15
20	7	44	7	68	2	92	2, 4
21	3	45	2, 6	69	2	93	2
22	—	46	13	70	2, 4	94	2
23	3, 12	47	3, 13	71	7	95	—
24	1, 7	48	1, 7	72	2, 9	96	2, 6, 15

пи — Н-зв'язки, що локалізовані в цукровому залишку (типи 1, 12, 13; загальна кількість — 22, вони спостерігаються і в модельних цукрових залишках 2'-дезоксирибонуклеозидів [3]), та зв'язки між нуклеотидною основою і цукровим залишком (типи 2–11 і 15; їх усього 121) (числові позначення типів Н-зв'язків див. у табл. 2, 3). Природно, що Н-зв'язки між основою та цукровим залишком дуже чутливі до їх взаємної орієнтації. Так, зв'язки типів 5, 7–11 реалізуються лише в anti-конформерах, а зв'язки типів 3, 4, 6, 14 і 15 — в syn-конформерах dGuo. Внутрішньоцукрові Н-зв'язки менш чутливі до взаємної орієнтації залишку і основи: з-поміж них зв'язки типу 12 індіферентні до syn/anti конформації, зв'язки типу 1 є anti-любними, зв'язки типу 13 є syn-любними. У той же час вони дуже чутливі до конформації цукрового залишку: Н-зв'язки типу 1 реалізуються в S-конформаціях, а типів 12

Таблиця 2. Основні геометричні та електронно-топологічні характеристики внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, які стабілізують конформери 2'-дезоксигуанозину

Тип	Н-зв'язок АН...В	АВ, Å		НВ, Å		АНВ, град		$\rho$ , а. о.		$\nabla^2\rho$ , а. о.	
		min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
1	C2'H2...O5'	3,048	3,251	2,505	2,732	108,5	110,5	0,007	0,010	0,029	0,040
2	C2'H2...N3	3,165	3,352	2,378	2,722	113,4	128,8	0,008	0,014	0,027	0,043
3	C3'H...N3	3,044	3,421	2,312	2,770	117,9	124,6	0,007	0,017	0,024	0,053
4	C5'H1...N3	3,478	3,845	2,500	2,905	138,6	148,3	0,005	0,011	0,016	0,032
5	C5'H1...C8	3,421	3,421	2,914	2,914	108,2	108,2	0,005	0,005	0,020	0,020
6	C5'H2...N3	3,161	3,757	2,574	2,864	109,4	145,9	0,006	0,010	0,017	0,035
7	C8H...O5'	3,318	3,553	2,302	2,656	133,1	157,2	0,007	0,014	0,027	0,039
8	C3'H...HC8	3,089	3,279	2,397	2,651	115,4	119,7	0,003	0,005	0,012	0,019
9	C5'H1...HC8	3,197	3,281	2,530	2,557	116,3	124,3	0,004	0,004	0,013	0,015
10	C5'H2...HC8	3,374	3,457	2,517	2,706	125,3	133,7	0,003	0,004	0,009	0,013
11	O5'H...HC8	2,738	3,216	2,248	2,513	110,3	129,4	0,003	0,007	0,013	0,029
12	O3'H...O5'	2,928	3,018	2,199	2,311	129,1	130,9	0,014	0,016	0,045	0,052
13	O5'H'...O3'	2,985	3,142	2,164	2,497	118,9	141,5	0,009	0,018	0,040	0,052
14	O5'H'...N3	2,761	2,827	1,783	1,968	145,2	171,0	0,029	0,043	0,077	0,105
15	N2H...O5'	3,251	3,469	2,329	2,559	137,5	158,7	0,007	0,012	0,025	0,036

Таблиця 3. Кількісні характеристики внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, які охоплюють конформери 2'-дезоксигуанозину, залежно від його конформації

Тип	Н-зв'язок АН...В	Загальна кількість	syn	anti	N	S	$\beta$			$\gamma$			$\epsilon$		
							$g^+$	$t$	$g^-$	$g^+$	$t$	$g^-$	$g^+$	$t$	$g^-$
1	C2'H2...O5'	11	3	8	0	11	5	3	3	11	0	0	4	3	4
2	C2'H2...N3	27	20	7	7	20	12	9	6	7	10	10	10	9	8
3	C3'H...N3	20	20	0	20	0	8	5	7	3	9	8	7	7	6
4	C5'H1...N3	4	4	0	0	4	3	1	0	0	4	0	1	2	1
5	C5'H1...C8	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0
6	C5'H2...N3	13	13	0	3	10	3	3	7	1	0	12	5	5	3
7	C8H...O5'	20	0	20	9	11	5	9	6	15	5	0	7	7	6
8	C3'H...HC8	10	0	10	10	0	4	2	4	3	5	2	2	2	6
9	C5'H1...HC8	3	0	3	2	1	1	1	1	0	3	0	2	0	1
10	C5'H2...HC8	2	0	2	0	2	0	1	1	0	0	2	2	0	0
11	O5'H...HC8	3	0	3	0	3	3	0	0	3	0	0	1	1	1
12	O3'H...O5'	4	2	2	4	0	0	2	2	0	0	4	0	0	4
13	O5'H'...O3'	7	5	2	7	0	4	0	3	0	0	7	3	4	0
14	O5'H'...N3	9	9	0	3	6	6	0	3	6	3	0	3	3	3
15	N2H...O5'	9	9	0	5	4	3	0	6	4	3	2	4	3	2

і 13 — навпаки, лише в N-конформаціях цукрового залишку. З-поміж Н-зв'язків між цукровим залишком та основою найчутливішими до конформації цукрового залишку є типи 4, 5, 10, 11, які реалізуються лише в S-конформаціях, і типи 3 і 8, які характерні лише для N-конформацій цукрового залишку. Решта їх — або S-любні (типи 2, 6, 7 і 14), або N-любні (типи 9 і 15).

Для деяких типів Н-зв'язків спостерігається також істотна залежність й від інших конформаційних параметрів (див. табл. 1, 3). Так, Н-зв'язки типів 1 і 11 реалізуються лише при  $\gamma \in g^+$ , типів 4, 5 і 9 — лише при  $\gamma \in t$ , а типів 10, 12 та 13 — лише при  $\gamma \in g^-$ . При цьому конформаційно найвибагливішими до конформації нуклеозиду є внутрішньоцукрові Н-зв'язки типів 12 ( $\beta \in g^-, t, \gamma \in g^-, \varepsilon \in g^-$ ) і 13 ( $\beta \in g^+, g^-, \gamma \in g^-, \varepsilon \in g^+, t$ ) (у дужках вказано конформаційні обмеження їхнього існування).

У конформерах dGuo внутрішньомолекулярні Н-зв'язки у більшості випадків співіснують. У двох суп-конформерах нами зафіксовано чотири Н-зв'язки, у восьми суп-конформерах — три зв'язки, у 36 конформерах (20 суп та 16 anti) — два зв'язки, у 39 конформерах (13 суп та 26 anti) — один зв'язок. 11 високоенергетичних конформерів не охоплені жодним Н-зв'язком.

З-поміж зафіксованих нами типів внутрішньомолекулярних Н-зв'язків, які стабілізують усі можливі конформери dGuo, — ОН...О, СН...О, СН...N, СН...С, СН...НО і СН...НС — найбільшу увагу привертають до себе два останні. Характерною їхньою ознакою є те, що в них донором і акцептором Н-зв'язування є атоми водню груп СН і ОН. У пуринових нуклеозидах вони виявлені нами вперше. Раніше методом аналізу топології електронної густини вони були зафіксовані в деяких амінокислотах [12], а вперше описані (на прикладі Н-зв'язку НОН...НО) у роботі [13]. Описані також приклади експериментального спостереження подібних Н-зв'язків (див. [12, 13] і наведену там бібліографію). Нині їх продовжують інтенсивно вивчати квантово-механічними методами [14].

Наголосимо, що майже всі внутрішньомолекулярні Н-зв'язки (винятки стосуються 14 зв'язків за участі групи НС8, дев'яти зв'язків типу СН...N за участі атома N3, одного зв'язку С2'Н2...О5' та одного зв'язку С5'Н1...С8, тобто 25 Н-зв'язків із 143) задовольняють класичні геометричні вимоги (див. табл. 2) — для зв'язків АН...В сума ван-дер-ваальсових радіусів атомів Н і В [15] повинна перевищувати відстань НВ. При цьому найменша величина кута Н-зв'язування АНВ спостерігається для зв'язку С5'Н1...С8 —  $108,2^\circ$ ; очевидно, вона є граничною в пуринових нуклеозидах.

Електронно-топологічні характеристики внутрішньомолекулярних Н-зв'язків (параметри  $\rho$  і  $\nabla^2\rho$ ) також потрапляють у наведені в літературі межі [14].

Достатньо велика кількість зафіксованих Н-зв'язків дозволила нам застосувати статистичні методи, а саме лінійно-кореляційний аналіз, щоб встановити деякі закономірності, які стосуються їхньої природи. Так, зокрема, нам вдалося виявити доволі сильну парну кореляцію між параметрами  $\rho$  і  $\nabla^2\rho$  (0,98), а також між  $\rho$  і НВ (-0,85) та між  $\nabla^2\rho$  і НВ (-0,86). Ці кореляції вказують на те, що параметри  $\rho$  і  $\nabla^2\rho$  описують міцність Н-зв'язків — більшим їхнім значенням відповідають сильніші зв'язки. Цей висновок узгоджується з існуючими даними (див. [14] і наведену там бібліографію).

Зафіксовано прояви внутрішньомолекулярних Н-зв'язків С8Н...О5' в ІЧ коливальних спектрах. При їх утворенні інтегральна інтенсивність валентного коливання  $\nu(\text{С8Н})$  (інтенсивність, як відомо [10], є одним з найчутливіших індикаторів Н-зв'язування) зростає в середньому в 31,5 разів порівняно з середньою інтенсивністю цього ж коливання, не втягнутого в Н-зв'язок (при цьому бралися до уваги лише anti-конформації).

Таким чином, отримані нами результати значно розширюють і доповнюють дані літератури щодо внутрішньомолекулярних Н-зв'язків у ізольованих пуринових нуклеозидах, визначені методом аналізу топології електронної густини [11]. Вони свідчать про складну систему стабілізації їх конформерів як класичними, так і нестандартними внутрішньомолекулярними Н-зв'язками, які співіснують з неспецифічними електростатичними взаємодіями між нуклеотидною основою і цукровим залишком.

*Автори висловлюють щире вдячність Є. П. Юренку за технічну допомогу і увагу до роботи.*

1. *Зенгер В.* Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. – Москва: Мир, 1987. – 584 с.
2. *Микельсон А.* Химия нуклеозидов и нуклеотидов. – Москва: Мир, 1966. – 668 с.
3. *Жураківський Р. О., Юренко Є. П., Говорун Д. М.* Конформаційні властивості 1', 2'-дезоксирибози – модельного цукрового залишку 2'-дезоксирибонуклеозидів: результати неемпіричного квантово-механічного дослідження // Доп. НАН України. – 2006. – № 8. – С. 207–213.
4. *Жураківський Р. О., Говорун Д. М.* Вичерпний конформаційний аналіз 2'-дезоксиридину квантово-хімічним методом функціоналу густини // Біополімери і клітина. – 2006. – **22**, № 5. – С. 384–395.
5. *Жураківський Р. О., Говорун Д. М.* Вичерпний конформаційний аналіз 2'-дезокситимідину квантово-хімічним методом функціоналу густини // Укр. Bioorgan. Acta. – 2006. – **4**, № 2. – С. 56–63.
6. *Жураківський Р. О., Говорун Д. М.* Вичерпний конформаційний аналіз канонічного нуклеозиду 2'-дезокситимідину квантово-механічним методом функціоналу густини // Фізика живого. – 2006. – **14**, № 3. – С. 35–48.
7. *Жураківський Р. О., Говорун Д. М.* Повний конформаційний аналіз молекули 2'-дезоксигуанозину квантово-механічним методом функціоналу густини // Доп. НАН України. – 2007. – № 4. – С. 187–196.
8. *Краснокутський С. А.* Молекулярна структура мономерних фрагментів нуклеїнових кислот, ізольованих у низькотемпературних інертних матрицях: Автореф. дис. ... канд. фіз.-мат. наук. – Харків: Харків. ун-т ім. В. Н. Каразіна, 2004. – 19 с.
9. *Бейдер Р.* Атомы в молекулах. Квантовая теория. – Москва: Мир, 2001. – 532 с.
10. *Билобров В. М.* Водородная связь. Внутримолекулярные взаимодействия. – Киев: Наук. думка, 1991. – 320 с.
11. *Hocquet A.* Intramolecular hydrogen bonding in 2'-deoxyribonucleosides: an AIM topological study of the electronic density // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2001. – **3**. – P. 3192–3199.
12. *Matta C. F., Bader R. F. W.* An Atoms-in-Molecules Study of the Genetically-Encoded Amino Acids. I. The Effect of Conformation and Tautomerization on Geometries, Atomic and Bond Properties // Proteins: Structure, Function and Genetics. – 2000. – **40**. – P. 310–329.
13. *Пинчук В. М., Цыбулев П. Н., Пархоменко В. Д.* Квантовая химия межмолекулярных и ион-молекулярных взаимодействий при сольватации и адсорбции. – Киев: Наук. думка, 1994. – 392 с.
14. *Grabowski S. J.* Ab initio calculations on conventional and unconventional hydrogen bonds – study of the hydrogen bond strength // J. Phys. Chem. A. – 2001. – **105**. – P. 10739–10746.
15. *Зефирова Ю. В., Зоркий П. М.* Ван-дер-ваальсовы радиусы и их применение в химии // Успехи химии. – 1989. – **58**, вып. 5. – С. 713–746.

*Інститут молекулярної біології  
і генетики НАН України, Київ  
Київський національний університет  
ім. Тараса Шевченка*

*Надійшло до редакції 22.09.2006*