



УДК 577.332

© 2012

Р. О. Жураківський

Система внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, що стабілізують конформери 2'-дезоксиксантозину

(Представлено членом-кореспондентом НАН України Д. М. Говоруном)

У повному сімействі конформерів 2'-дезоксиксантозину (dXao) квантово-хімічним аналізом (рівень теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p)) топології електронної густини (теорія атомів у молекулах Бейдера) вперше зафіксовано 18 типів внутрішньомолекулярних водневих зв'язків загальною кількістю 167. Наведено їхні конформаційні властивості, геометричні та електронно-топологічні характеристики. Нетипові конформаційні властивості dXao пов'язуються з утворенням зв'язків N3H...O4' та N3H...O5' у суп-конформерах нуклеозиду.

У попередній роботі [1] проведено повний теоретичний конформаційний аналіз 2'-дезоксиксантозину (dXao) методом MP2/6-311 + +G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d,p). На поверхні потенціальної енергії нуклеозиду виявлено 103 локальних мінімумів, що відповідають стійким конформерам. Досліджено їхні геометричні, енергетичні та полярні характеристики. Виявлено низку нетипових властивостей dXao, зокрема встановлено, що він має 33 суп-конформери із значеннями кута χ ($-48,0^\circ \leq \chi \leq -10,9^\circ$), відсутніми в конформерах інших пуринових 2'-дезоксирибонуклеозидів.

Мета даної роботи — з'ясування специфічних внутрішньомолекулярних взаємодій, насамперед Н-зв'язків, які стабілізують конформери dXao, та виявлення причин нетипової поведінки останнього.

Для цього використано метод, що ґрунтується на аналізі топології електронної густини (так звана теорія атомів у молекулах Бейдера) [2], у поєднанні з квантово-хімічними методами ab initio. Цей метод пропонує фізично обґрунтований пороговий критерій наявності 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.

Обчислювальні методи. Використано структурні дані щодо 103 конформерів dXao, наведених у роботі [1]. Аналіз топології електронної густини цих конформерів для хвильових функцій, розрахованих на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p)), проводили з ви-

користанням пакета програм AIMAll [3]. Енергію Н-зв'язків обчислювали за формулою Еспінози–Молінса–Леконта (ЕМЛ) [4]

$$E_{\text{НВ}} = 0,5V(r), \quad (1)$$

де $V(r)$ — значення локальної потенціальної енергії в критичній точці $(3, -1)$ зв'язку.

У роботі використано позначення атомів та номенклатурних конформаційних параметрів згідно з [5].

Результати та їх обговорення. Отримані дані об'єднано у табл. 1 та 2, їхній аналіз дозволяє зробити такі висновки.

У 103 конформерах dXao наявні 18 типів внутрішньомолекулярних Н-зв'язків загальною кількістю 167 (це більше, ніж в інших досліджених пуринових дезоксирибонуклеозидних [6–8] як за абсолютною кількістю, так і в розрахунку на один конформер). Крім того, визначено п'ять типів ван-дер-ваальсових контактів між атомами С, О та N, а саме (C2'...N3, O4'...N3, O5'...N3, O5'...C4, O5'...N9), які проявляються наявністю критичної точки $(3, -1)$ та градієнтного шляху. Позитивний знак лапласіана електронної густини свідчить про те, що їх можна віднести до притягувальних взаємодій із закритими електронними оболонками (closed-shell interactions [9]).

Виявлені Н-зв'язки розподіляються на дві групи: ті, що локалізовані в цукровому залишку, та зв'язки між нуклеотидною основою і цукровим залишком. Перші — це зв'язки типів 1, 5, 6 за участю групи O5'Н загальною кількістю 30 (позначення типів Н-зв'язків див. у табл. 2). Других набагато більше — 137. Природно, що Н-зв'язки між основою та цукровим залишком дуже чутливі до їхньої взаємної орієнтації. Так, зв'язки за участю атома N3 (типи 2, 3, 7, 11, 12) реалізуються лише в суп-конформерах, за винятком двох зв'язків C2'Н1...N3, в одному з винятків разом з цим зв'язком співіснує зв'язок C5'Н2...HC8, а в іншому — зв'язок O5'Н...HC8. Зв'язки за участю атома C8 (типи 4, 9, 13–18), навпаки, існують лише в anti-конформерах, винятком тут є зв'язки C2'Н1...HC8, які реалізуються у 10 суп-конформерах, причому для їхнього існування необхідна N-конформація цукрового залишку. Атом O2 основи утворює зв'язки тільки одного типу O5'Н...O2 з групою O5'Н цукрового залишку, яка знаходиться від глікозидного зв'язку (спільної точки кріплення) на найбільшій відстані і здатна дотягнутися до атома O2. Наявність цього зв'язку не залежить від конформації фуранозного кільця і від кута ϵ , проте чітко обмежена кутами β та γ — зв'язок існує тільки при $\beta \in g^+$ та $\gamma \in t$. Виключним випадком є зв'язок за участю атома N9 — він існує в єдиному конформері, коли група O5'Н “нависає” над імідазольним кільцем основи.

У конформерах dXao внутрішньомолекулярні Н-зв'язки в більшості випадків співіснують. У 16 суп-конформерах зафіксовано три Н-зв'язки, в 43 конформерах (28 суп та 15 anti) — два Н-зв'язки, в 33 конформерах (17 суп та 16 anti) — один зв'язок. Є також 11 високоенергетичних anti-конформерів, які не охоплені жодним Н-зв'язком.

Значення електронної густини ρ для внутрішньомолекулярних специфічних взаємодій (див. табл. 1) лежать у межах 0,003–0,036 а.о., а лапласіана електронної густини $\nabla^2\rho$ — у діапазоні 0,018–0,102 а.о., тобто у межах, постульованих раніше Кохом і Попельє [10].

Дані щодо діапазонів енергій Н-зв'язків також наведено в табл. 1. Як можна припустити, найбільш стабілізуючий вплив на структуру конформерів повинні мати Н-зв'язки N3Н...O5', енергія яких лежить у межах 3,47–8,54 ккал/моль. Так, дійсно перші шість низькоенергетичних конформерів dXao (див. [1]), що лежать у діапазоні відносних вільних енергій 0–2,43 ккал/моль за стандартних умов, мають суп-конформацію і стабілізо-

Таблиця 1. Основні геометричні, електронно-топологічні та енергетичні характеристики внутрішньомолекулярних водневих зв'язків АН...В у конформерах 2'-дезоксиксантиозину

Тип	Н-зв'язок АН...В	АВ, Å		НВ, Å		∠АНВ, град		ρ, а. о.		Δ ² ρ, а. о.		E _{НВ} , ккал/моль	
		min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
1	C2'Н1...О5'	2,945	3,231	2,427	2,733	105,3	113,2	0,007	0,012	0,029	0,047	1,48	2,73
2	C2'Н1...N3	3,318	3,446	2,676	2,805	114,5	117,4	0,006	0,008	0,024	0,031	1,12	1,42
3	C3'Н1...N3	3,510	3,521	2,852	2,857	118,4	119,1	0,006	0,006	0,021	0,022	0,96	0,98
4	C5'Н1...C8	3,412	3,412	2,919	2,919	107,3	107,3	0,006	0,006	0,020	0,020	0,88	0,88
5	O3'Н...О5'	2,930	3,035	2,214	2,351	127,0	129,7	0,013	0,016	0,044	0,051	3,18	4,01
6	O5'Н...O3'	2,980	3,065	2,195	2,340	131,0	137,1	0,013	0,016	0,044	0,050	3,15	4,17
7	O5'Н...N3	3,251	3,527	2,343	2,600	155,6	160,7	0,007	0,013	0,023	0,035	1,39	2,67
8	O5'Н...O2	3,056	3,186	2,232	2,469	130,4	141,7	0,009	0,015	0,033	0,043	2,13	3,57
9	O5'Н...C8	3,350	3,350	2,545	2,545	140,7	140,7	0,009	0,009	0,031	0,031	1,56	1,56
10	O5'Н...N9	3,243	3,243	2,582	2,582	125,7	125,7	0,008	0,008	0,030	0,030	1,73	1,73
11	N3Н...O4'	2,733	3,041	2,098	2,497	111,1	118,7	0,010	0,022	0,040	0,076	2,35	5,62
12	N3Н...O5'	2,797	3,108	1,813	2,253	137,1	172,3	0,014	0,036	0,043	0,102	3,47	8,54
13	C8Н...O5'	3,291	3,660	2,279	2,705	137,8	156,4	0,006	0,014	0,025	0,041	1,21	3,36
14	C2'Н1...HC8	2,825	2,881	2,146	2,163	117,4	121,3	0,009	0,010	0,040	0,041	1,57	1,65
15	C3'Н1...HC8	3,072	3,084	2,393	2,417	117,7	118,7	0,005	0,005	0,019	0,020	0,71	0,74
16	C5'Н1...HC8	2,861	2,861	2,395	2,395	103,5	103,5	0,006	0,006	0,023	0,023	0,90	0,90
17	C5'Н2...HC8	3,148	3,148	2,420	2,420	122,6	122,6	0,005	0,005	0,018	0,018	0,64	0,64
18	O5'Н...HC8	3,139	3,442	2,234	2,566	150,8	155,6	0,003	0,006	0,012	0,022	0,39	0,82
19	C2'...N3	—	—	3,231	3,240	—	—	0,007	0,007	0,026	0,027	1,21	1,24
20	O4'...N3	—	—	3,062	3,091	—	—	0,008	0,009	0,035	0,037	1,90	2,05
21	O5'...N3	—	—	3,298	3,298	—	—	0,005	0,005	0,021	0,021	1,14	1,14
22	O5'...C4	—	—	3,284	3,284	—	—	0,005	0,005	0,022	0,022	1,09	1,09
23	O5'...N9	—	—	3,135	3,149	—	—	0,008	0,008	0,026	0,026	1,73	1,77

Примітка. АВ — відстань між донором (А) та акцептором (В) зв'язку; НВ — відстань між атомом водню і акцептором зв'язку; ∠АНВ — кут зв'язування; ρ — електронна густина у критичній точці зв'язку; Δρ — значення лапласіана електронної густини в критичній точці; E_{НВ} — енергія зв'язку за формулою (1); min та max — мінімальні на максимальні значення параметрів у межах типу зв'язків відповідно.

Таблиця 2. Конформаційні характеристики внутрішньомолекулярних водневих зв'язків у конформерах 2'-дезоксиксантизину

Тип	Н-зв'язок АН...В	Загальна кількість	syn	anti	N	S	β			γ			ε		
							g^+	t	g^-	g^+	t	g^-	g^+	t	g^-
1	C2'H1...O5'	18	9	9	0	18	5	9	4	18	0	0	7	4	7
2	C2'H1...N3	5	3	2	2	3	1	3	1	4	0	1	3	1	1
3	C3'H1...N3	2	2	0	2	0	0	0	2	2	0	0	1	1	0
4	C5'H1...C8	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0
5	O3'H...O5'	6	4	2	6	0	0	3	3	0	0	6	0	0	6
6	O5'H...O3'	6	4	2	6	0	6	0	0	0	0	6	3	3	0
7	O5'H...N3	4	4	0	3	1	3	0	1	3	1	0	2	1	1
8	O5'H...O2	6	6	0	3	3	0	6	0	0	6	0	2	2	2
9	O5'H...C8	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0
10	O5'H...N9	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0
11	N3H...O4'	58	58	0	30	28	19	19	20	15	22	21	21	17	20
12	N3H...O5'	20	20	0	11	9	6	12	2	8	12	0	7	7	6
13	C8H...O5'	22	0	22	9	13	6	9	7	15	7	0	8	7	7
14	C2'H1...HC8	10	10	0	10	0	2	2	6	1	3	6	4	2	4
15	C3'H1...HC8	3	0	3	3	0	3	0	0	3	0	0	1	1	1
16	C5'H1...HC8	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0
17	C5'H2...HC8	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
18	O5'H...HC8	2	0	2	1	1	2	0	0	2	0	0	1	0	1
19	C2'...N3	4	0	4	0	4	2	1	1	1	0	3	4	0	0
20	O4'...N3	3	3	0	0	3	0	3	0	3	0	0	1	1	1
21	O5'...N3	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
22	O5'...C4	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
23	O5'...N9	2	1	1	0	2	0	2	0	2	0	0	2	0	0

вані саме зв'язком N3H...O5' з енергією в межах 7,96–8,54 ккал/моль. Відносна вільна енергія першого anti-конформера **7** становить 3,49 ккал/моль. Таким чином, саме стабілізуючим впливом зв'язку N3H...O5' пояснюється аномально високий зсув конформаційної рівноваги syn : anti = 99,98% : 0,02% для dXao. Велика енергія зв'язку N3H...O5' пояснює також розширення діапазону відносних вільних енергій dXao на 1,8–3,4 ккал/моль порівняно з іншими пуриновими дезоксирибонуклеозидами (див. табл. 3 у [1]), мається на увазі, що низькоенергетичні конформери стають ще стабільнішими за рахунок цієї взаємодії.

Іншою нетиповою характеристикою dXao є відсутність конформерів з кутами χ , що належать діапазону high-syn ($60^\circ \leq \chi \leq 120^\circ$) і, навпаки, наявність конформерів із кутом χ у діапазоні $-48^\circ \leq \chi \leq -10,9^\circ$. Таку поведінку можна обґрунтувати наявністю атома водню в третьому положенні основи — це дає змогу утворитися Н-зв'язкам N3H...O5' і особливо N3H...O4', що й зумовлює поворот основи у напрямку до атома O4'. Цю думку підтверджує той факт, що зв'язок N3H...O4' присутній у 58 із 61 syn-конформерів dXao, а в трьох інших присутній контакт N3...O5', який, зважаючи на неістотну різницю в геометричних параметрах між цими конформерами та схожими конформерами із зв'язком N3H...O4', також повинен мати стабілізуючий вплив.

dXao має сім конформерів із незвичними значеннями кута псевдообертання: шість у діапазоні $49,9^\circ \leq P \leq 70,0^\circ$ і один із значенням $P = 126,7^\circ$. У трьох з них є тільки Н-зв'язок N3H...O4', а в інших чотирьох — додатково по одному внутрішньоцукровому Н-зв'язку. Можна припустити, що вплив внутрішньоцукрових взаємодій на конформацію фуранозного кільця неістотний: таким чином, причиною появи незвичних значень кута P також є наявність іміногрупи N3H та утворення нею Н-зв'язку N3H...O4'.

Серед інших відмінностей dXao є розширення діапазонів $\beta \in t$ та $\beta \in g^-$, звуження діапазону $\gamma \in g^+$ та розширення діапазону $\gamma \in t$, звуження діапазону $\varepsilon \in t$, розширення діапазонів кута δ (оскільки цей кут за означенням пов'язаний із кутом P , то причини його такі ж, як і для кута P), розширення діапазонів N, S кута P , звуження діапазону high-anti кута χ . Єдиною об'єктивною причиною таких змін теж є іміногрупа N3H.

Таким чином, методом аналізу топології електронної густини вперше отримано дані щодо внутрішньомолекулярних Н-зв'язків у ізольованих конформерах модифікованого дезоксирибонуклеозиду 2'-дезоксиксантиозину. Вони свідчать про складну систему стабілізації конформерів як класичними, так і нестандартними внутрішньомолекулярними Н-зв'язками, які співіснують з неспецифічними електростатичними взаємодіями між нуклеотидною основою і цукровим залишком. Показано, що модифікація нуклеотидної основи призводить до значної зміни структурних властивостей конформерів dXao.

Автор висловлює вдячність проф. Д. М. Говоруну за увагу до роботи та надання ліцензійного програмного пакета Gaussian.

1. Жураківський Р. О. Конформаційна ємність 2'-дезоксиксантиозину та 2'-дезоксіінозину за даними методу теорії функціонала густини // Доп. НАН України. — 2012. — № 5. — С. 170–179.
2. Бейдер Р. Атоми в молекулах. Квантова теорія. — Москва: Мир, 2001. — 532 с.
3. Keith T. A. AIMAll (Version 10.05.04). — 2010. — Resource access mode: <http://aim.tkgristmill.com>.
4. Espinosa E., Molins E., Lecomte C. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities // Chem. Phys. Lett. — 1998. — **285**. — P. 170–173.
5. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. — Москва: Мир, 1987. — 584 с.
6. Жураківський Р. О. Конформаційні властивості елементарних структурних ланок нуклеїнових кислот: неемпіричне квантово-механічне дослідження: Автореф. дис. ... канд. фіз.-мат. наук: спец. 03.00.02 "біофізика". — Київ, 2010. — 20 с.

7. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Конформаційні можливості 2'-дезоксипурину: квантово-механічне дослідження методом функціонала густини // Доп. НАН України. – 2010. – № 1. – С. 180–187.
8. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Конформаційні властивості модифікованого нуклеозиду 2'-дезоксидезокси-8-аза-пурину: квантово-механічне дослідження методом функціонала густини // Там само. – 2010. – № 8. – С. 191–199.
9. Matta C. F., Castillo N., Boyd R. J. Extended weak bonding interactions in DNA: pi-stacking (base-base), base-backbone, and backbone-backbone interactions // J. Phys. Chem. B. – 2006. – **110**. – P. 563–578.
10. Koch U., Popelier P. L. A. Characterization of C–H–O hydrogen bonds on the basis of the charge density // J. Phys. Chem. – 1995. – **99**. – P. 9747–9754.

Інститут молекулярної біології та генетики
НАН України, Київ
ННЦ “Державна ключова лабораторія
молекулярної та клітинної біології”, Київ

Надійшло до редакції 16.12.2011

Р. А. Жураковский

Система внутримолекулярных водородных связей, стабилизирующих конформеры 2'-дезоксиксантиозина

В полном семействе конформеров 2'-дезоксиксантиозина (dXao) квантово-химическим анализом (уровень теории DFT B3LYP/6-31G(d,p)) топологии электронной плотности (теория атомов в молекулах Бейдера) впервые зафиксировано 18 типов внутримолекулярных водородных связей общим количеством 167. Представлены их конформационные свойства, геометрические и электронно-топологические характеристики. Нетипичные конформационные свойства dXao связываются с образованием связей N3H...O4' и N3H...O5' в syn-конформерах нуклеозидов.

R. O. Zhyrakivsky

System of intramolecular hydrogen bonds stabilizing 2'-deoxyxantosine conformers

By quantum-chemical analysis of electron density topology (Beider's Atoms-in-Molecule theory) with the DFT B3LYP/6-31G(d,p) theory level, the full conformational set of 2'-deoxyxantosine (dXao) is first shown to have 18 types of intramolecular hydrogen bonds of total 167. Their conformational properties and geometric and electron-topology characteristics are presented. Untypical conformational properties of dXao have been connected with the formation of N3H...O4' and N3H...O5' bonds in syn-conformers.