

Які внутрішньомолекулярні водневі зв'язки стабілізують конформери дезоксиаденозину? Результати квантово-хімічного аналізу топології електронної густини

Р. О. Жураківський, Д. М. Говорун¹

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Вул. Володимирська, 64, Київ, 01033, Україна

¹Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

dhovorun@imbg.org.ua

В усіх 88 можливих конформерах канонічного нуклеозиду 2'-дезоксиаденозину квантово-хімічним аналізом (рівень теорії DFT B3LYP/6-31G(d, p)) топології електронної густини (так звана теорія атомів у молекулах Бейдера) вперше зафіксовано 18 типів внутрішньомолекулярних водневих зв'язків загальною кількістю 129: C2'H2...O5' (11 зв'язків), C2'H2...N3 (32), C2'H1...N3 (1), C3'H...N3 (16), C5'H1...N3 (12), C5'H1...C8 (1), C5'H2...C8 (1), C5'H2...N3 (11), C8H...O5' (19), C3'H...HC8 (3), C8H...HC3' (2), C8H...H1C5' (2), C8H...H2C5' (1), O5'H...HC8 (2), O3'H...O5' (4), O5'H...O3' (4), O5'H...N3 (6) і O5'H...N9 (1). Представлено їхні конформаційні властивості, геометричні та електронно-топологічні характеристики.

Ключові слова: дезоксиаденозин, стійкі конформери, внутрішньомолекулярні водневі зв'язки, аналіз топології електронної густини.

Вступ. Вивчення конформаційних властивостей нуклеозидів і з'ясування природи внутрішньомолекулярних взаємодій, зокрема, Н- зв'язків, які їх стабілізують, є класичною проблемою сучасної молекулярної біофізики, біохімії, молекулярної фармакології і структурної біології [1, 2].

У наших попередніх роботах [3–8] започатковано новий підхід до теоретичного конформаційного аналізу 2'-дезоксирибонуклеозидів. Спочатку із застосуванням сучасних квантово-хімічних методів ми дослідили повну конформаційну родину модельного цукрового залишку цих біологічно важли-

вих сполук, а саме – 1',2'-дидезоксирибози [3]. Далі, використовуючи ці конформери як базові, провели вичерпний конформаційний аналіз одного з найпростіших 2'-дезоксирибонуклеозидів – мінорного нуклеозиду 2'-дезоксигуанидину [4], а також канонічних нуклеозидів – тимідину [5], 2'-дезоксигуанидину [6], 2'-дезоксигуанозину [7] і 2'-дезоксиаденозину [8]. Отримані результати дозволили суттєво розширити і доповнити існуючі літературні дані стосовно конформаційних можливостей зазначених біомолекул [1, 2, 9].

Наступний крок у цьому напрямку – з'ясування природи специфічних внутрішньомолекулярних

взаємодій, тобто Н-зв'язків, які стабілізують конформери нуклеозидів.

Якісно нові можливості у цьому відкриває методологія, що ґрунтується на аналізі топології електронної густини (так звана теорія атомів у молекулах Бейдера) [10], у поєднанні з квантово-хімічними методами *ab initio*. На відміну від традиційних підходів [11], 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 Лапласіану електронної густини ρ^2 у ній. Уже зроблено успішні кроки з її використання для вивчення внутрішньомолекулярних Н-зв'язків у нуклеозидах [12, 13].

У цій роботі методом аналізу топології електронної густини [10] досліджено природу внутрішньомолекулярних Н-зв'язків у канонічному нуклеозиді 2'-дезоксиаденозині (dA) в максимально можливому форматі, тобто для всіх без винятку стійких його конформерів.

Матеріали і методи. У роботі використано структурні дані щодо 88 можливих конформерів dA, представлених у роботі [8]. Топологію електронної густини цих конформерів (хвильові функції розраховано на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d, p)) аналізували з використанням програмного забезпечення AIM2000. ІЧ коливальні спектри конформерів розраховували у гармонійному наближенні. Застосовано загальноприйняті позначення атомів та номенклатурних конформаційних параметрів [1].

Результати і обговорення. Отримані результати представлено в табл. 1–3. Їхній аналіз дозволяє дійти таких висновків. В усіх 88 можливих конформерах dA нами вперше зафіксовано 18 типів внутрішньомолекулярних Н-зв'язків (їхня загальна кількість – 129): C2'Н2...О5' (11 зв'язків), C2'Н2...N3 (32), C2'Н1...N3 (1), C3'Н...N3 (16), C5'Н1...N3 (12), C5'Н1...C8 (1), C5'Н2...C8 (1), C5'Н2...N3 (11), C8Н...О5' (19), C3'Н...HC8 (3), C8Н...HC3' (2), C8Н...Н1С5' (2), C8Н...Н2С5' (1), О5'Н...HC8 (2), О3'Н...О5' (4), О5'Н...О3' (4), О5'Н...N3 (6) і О5'Н...N9 (1) (див. табл. 1–3). Вони розподіляються на дві різновеликі групи – Н-зв'язки, локалізовані в цукровому залишку (типи 1, 15,

16; загальна кількість – 19, вони спостерігаються і в модельних цукрових залишках 2'-дезоксирибонуклеозидів [3]) та зв'язки між нуклеотидною основою і цукровим залишком (їх всього 110; це типи 2–14, 17 і 18) (позначення типів Н-зв'язків див. у табл. 2, 3). Природно, що Н-зв'язки між основою та цукровим залишком дуже чутливі до їхньої взаємної орієнтації. Так, зв'язки типу 3, 6, 7, 9–14 і 18 реалізуються лише в *анти*-конформерах, а зв'язки типу 4 (за одним винятком), 5, 8 і 17 – у *син*-конформерах dA. Внутрішньоцукрові Н-зв'язки менш чутливі до взаємної орієнтації залишку і основи: з-поміж них зв'язки типу 15 і 16 індіферентні до *син/анти*-конформації, Н-зв'язки типу 1 є *анти*-любними; у той же час вони дуже чутливі до конформації цукрового залишку: Н-зв'язки типу 1 реалізуються в *S*-конформаціях, а типи 15 і 16, навпаки, – лише в *N*-конформаціях цукрового залишку. Серед Н-зв'язків між цукровим залишком та основою найчутливішими до конформації цукрового залишку є типи 3, 6, 13, 14 і 18, які реалізуються лише в *S*-конформаціях, та типи 4, 7, 10 і 11, характерні тільки для *N*-конформацій цукрового залишку. Решта їх – або *S*-любні (типи 2, 8, 9), або індіферентні до конформації цукру (типи 5, 12 і 17).

Для деяких типів Н-зв'язків спостерігається також суттєва залежність і від інших конформаційних параметрів (табл. 1, 3). Так, Н-зв'язки типу 1, 10, 14 і 17 реалізуються лише при g^+ , зв'язки типу 5 і 12 – лише при t , а Н-зв'язки типу 8, 11, 15 та 16 – лише при g^- .

При цьому конформаційно найвибагливішими є внутрішньоцукрові Н-зв'язки типу 11 (g^-, t, g^-, g^-), 15 (t, g^-, g^-, g^-) і 16 (g^+, g^-, g^+, t) (у дужках вказано конформаційні умови їхнього існування). У конформерах dA внутрішньомолекулярні Н-зв'язки у більшості випадків співіснують. У чотирьох *син*-конформерах нами зафіксовано три Н-зв'язки, у 45 конформерах (26 *син* і 19 *анти*) – два зв'язки, у 27 конформерах (6 *син* та 21 *анти*) спостерігається один зв'язок. Є також 12 високоенергетичних конформерів, які не охоплені жодним Н-зв'язком.

З-поміж зафіксованих нами типів внутрішньомолекулярних Н-зв'язків, які стабілізують усі можливі конформери dA – ОН...О, ОН...N, СН...О,

Таблиця 1

Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки у конформерах 2'-дезоксиаденозину (нумерацію конформерів див. у нашій роботі [8], нумерацію типів Н-зв'язків – у табл. 2, 3)

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

Таблиця 2

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

Тип	Н-зв'язок АН...В	АВ, Å		НВ, Å		АНВ, °		ρ, а. о.		Δ ² ρ, а. о.	
		min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
1	C2'H2...O5'	3,052	3,268	2,507	2,755	108,4	111,9	0,007	0,010	0,028	0,039
2	C2'H2...N3	3,020	3,462	2,332	2,785	116,2	130,9	0,007	0,015	0,023	0,050
3	C2'H1...N3	3,263	3,263	2,833	2,833	103,4	103,4	0,007	0,007	0,024	0,024
4	C3'H...N3	3,230	3,540	2,469	2,885	116,0	127,5	0,006	0,013	0,020	0,038
5	C5'H1...N3	3,477	3,903	2,462	3,125	128,3	153,8	0,003	0,012	0,011	0,033
6	C5'H1...C8	3,449	3,449	2,965	2,965	106,8	106,8	0,005	0,005	0,019	0,019
7	C5'H2...C8	3,715	3,715	3,012	3,012	121,9	121,9	0,004	0,004	0,015	0,015
8	C5'H2...N3	3,511	3,853	2,544	3,036	131,6	147,6	0,004	0,010	0,013	0,029
9	C8'H...O5'	3,306	3,530	2,292	2,615	136,4	156,8	0,008	0,014	0,027	0,040
10	C3'H...HC8	3,120	3,130	2,433	2,453	118,6	119,2	0,005	0,005	0,017	0,018
11	C8'H...HC3'	3,263	3,275	2,548	2,565	122,5	122,9	0,004	0,004	0,013	0,014
12	C8'H...H1C5'	3,078	3,398	2,521	2,633	104,0	137,5	0,004	0,004	0,014	0,015
13	C8'H...H2C5'	3,538	3,538	2,670	2,670	137,0	137,0	0,003	0,003	0,009	0,009
14	O5'H...HC8	2,925	3,374	2,334	2,610	118,8	136,1	0,002	0,005	0,010	0,021
15	O3'H...O5'	2,918	3,039	2,183	2,357	126,9	131,5	0,013	0,016	0,043	0,053
16	O5'H...O3'	2,981	3,020	2,169	2,257	134,9	140,4	0,015	0,017	0,048	0,051
17	O5'H...N3	2,842	2,902	1,863	1,951	162,8	173,1	0,030	0,036	0,073	0,088
18	O5'H...N9	3,413	3,413	2,746	2,746	126,7	126,7	0,007	0,007	0,024	0,024

СН...N, СН...С, ОН...НС і СН...НС, – найбільшу увагу привертають до себе два останніх. Характерною їхньою ознакою є те, що в них донором і акцептором Н-зв'язування слугують атоми водню груп СН чи СН і ОН. У пуринових нуклеозидах їх вияв-

лено нами вперше. Раніше методом аналізу топології електронної густини вони були зафіксовані у деяких амінокислотах [14], а вперше представлені в літературі (на прикладі Н-зв'язку НОН...Н^О) у монографії [15]. Описано також приклади експери-

Таблиця 3

Кількісні характеристики внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, які охоплюють конформери 2'-дезоксиденозину залежно від його конформації

Тип	Н-зв'язок АН...В	Загальна кількість	Суп	Анти	N	S	β			γ			ε		
							g ⁺	t	g ⁻	g ⁺	t	g ⁻	g ⁺	t	g ⁻
1	C2H2...O5'	11	3	8	0	11	5	3	3	11	0	0	4	3	4
2	C2H2...N3	32	19	13	13	19	14	9	9	5	14	13	11	13	8
3	C2H1...N3	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0
4	C3H...N3	16	15	1	16	0	6	6	4	2	9	5	5	5	6
5	C5H1...N3	12	12	0	6	6	5	2	5	0	12	0	5	2	5
6	C5H1...C8	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0
7	C5H2...C8	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
8	C5H2...N3	11	11	0	2	9	3	5	3	0	0	11	4	3	4
9	C8H...O5'	19	0	19	9	10	5	8	6	15	4	0	7	7	5
10	C3H...HC8	3	0	3	3	0	3	0	0	3	0	0	1	1	1
11	C8H...HC3'	2	0	2	2	0	0	1	1	0	0	2	0	0	2
12	C8H...H1C5'	2	0	2	1	1	1	0	1	0	2	0	1	0	1
13	C88...H2C5'	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0
14	O5H...HC8	2	0	2	0	2	2	0	0	2	0	0	0	1	1
15	O3'H...O5'	4	2	2	4	0	0	2	2	0	0	4	0	0	4
16	O5'H...O3'	4	2	2	4	0	4	0	0	0	0	4	2	2	0
17	O5'H...N3	6	6	0	3	3	6	0	0	6	0	0	2	2	2
18	O5'H...N9	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0

ментального спостереження подібних Н-зв'язків ([14, 15] і наведена там бібліографія). Нині їх продовжують інтенсивно вивчати квантово-хімічними методами [16].

Наголосимо, що майже всі внутрішньомолекулярні Н-зв'язки (винятки стосуються дев'яти зв'язків за участі групи С8Н, 17 зв'язків типу СН...N за участі атома N3, одного зв'язку С2'Н2...O5' та двох зв'язків СН...С за участі атома С8, тобто 29 Н-зв'язків із 129) задовольняють класичним геометричним вимогам (табл. 2) – для зв'язків АН...В сума Ван-дер-Ваальсових радіусів атомів Н і В [17] повинна перевищувати відстань НВ. При цьому найменшу величину кута Н-зв'язування АНВ зафіксовано для зв'язку С2'Н1...N3 – 103,4.

Стосовно електронно-топологічних характеристик внутрішньомолекулярних Н-зв'язків (параметри i^2), то вони теж, за поодинокими винятками, потрапляють у наведені в літературі межі [16].

Досить велика кількість зафіксованих Н-зв'язків дозволила нам використати 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 i^2 (0,97), а також між i^2 і НВ (-0,85) та між i^2 і НВ (-0,87). Зазначені кореляції вказують на те, що параметри i^2 описують міцність Н-зв'язків – більшим їхнім значенням відповідають сильніші зв'язки. Цей висновок узгоджується з існуючими літературними даними (див., наприклад, [16] і наведену там бібліографію).

Зафіксовано прояви внутрішньомолекулярних Н-зв'язків С8Н...O5' в ІЧ коливальних спектрах. При їхньому утворенні інтегральна інтенсивність валентного коливання (С8Н) (інтенсивність, як відомо [11], є одним із найчутливіших індикаторів Н-зв'язування) зростає в середньому у 26 разів порівняно із середньою інтенсивністю цього ж коливання, не втягнутого у Н-зв'язок (при цьому брали до уваги лише анти-конформації).

Таким чином, отримані нами результати значно розширюють і доповнюють літературні дані щодо внутрішньомолекулярних Н-зв'язків в ізольованих пуринових нуклеозидах, одержані методом аналізу топології електронної густини [12, 13]. Вони свідчать про складну систему стабілізації їхніх конформерів як класичними, так і нестандартними внутрішньомолекулярними Н-зв'язками, що

співіснують з неспецифічними електростатичними взаємодіями між нуклеотидною основою і цукровим залишком.

Насамкінець автори висловлюють щиру вдячність Є. П. Юренку за увагу до роботи.

R. O. Zhurakivsky, D. M. Hovorun

Which intramolecular hydrogen bonds stabilize conformers of deoxyadenosine? The results of quantum-chemical analysis of electron density topology

Summary

As many as 18 types of intramolecular hydrogen bonds are determined over 88 conformers of 2'-deoxyadenosine nucleoside by means of quantum-chemical analysis (at DFT B3LYP/6-31G(d, p) theory level) of electron density topology with Bader's Atoms-in-Molecules theory. The total number of H-bonds is 129 and their types are C2'H2...O5' (11 H-bonds), C2'H2...N3 (32), C2'H1...N3 (1), C3'H...N3 (16), C5'H1...N3 (12), C5'H1...C8 (1), C5'H2...C8 (1), C5'H2...N3 (11), C8H...O5' (19), C3'H...HC8 (3), C8H...HC3' (2), C8H...H1C5' (2), C8H...H2C5' (1), O5'H...HC8 (2), O3'H...O5' (4), O5'H...O3' (4), O5'H...N3 (6), and O5'H...N9 (1). Conformational, geometric, and electron-topological properties of H-bonds are presented.

Keywords: deoxyadenosine, stable conformers, intramolecular hydrogen bonds, electron density topology analysis.

R. O. Zhurakovskiy, D. N. Hovorun

Какие внутримолекулярные водородные связи стабилизируют конформеры дезоксиаденозина? Результаты квантово-химического анализа топологии электронной плотности

Резюме

Во всех 88 возможных конформерах канонического нуклеотида 2'-дезоксиаденозина квантово-химическим анализом (уровень теории DFT B3LYP/6-31G(d, p)) топологии электронной плотности (так называемая теория атомов в молекулах Бейдера) впервые зафиксированы 18 типов внутримолекулярных водородных связей в общем количестве 129: C2'H2...O5' (11 связей), C2'H2...N3 (32), C2'H1...N3 (1), C3'H...N3 (16), C5'H1...N3 (12), C5'H1...C8 (1), C5'H2...C8 (1), C5'H2...N3 (11), C8H...O5' (19), C3'H...HC8 (3), C8H...HC3' (2), C8H...H1C5' (2), C8H...H2C5' (1), O5'H...HC8 (2), O3'H...O5' (4), O5'H...O3' (4), O5'H...N3 (6) и O5'H...N9 (1). Представлены их конформационные свойства, геометрические и электронно-топологические характеристики.

Ключевые слова: дезоксиаденозин, устойчивые конформеры, внутримолекулярные водородные связи, анализ топологии электронной плотности.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот.–М.: Мир, 1987.–584 с.
2. Микельсон А. Химия нуклеотидов и нуклеотидов.–М.: 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 // Доповіді НАН України.–2006.–№ 8.–С. 207–213.
4. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Вичерпний конформаційний аналіз 2'-дезоксирибонуклеозидів квантово-хімічним методом функціоналу густини // Біополімери і клітина.–2006.–22, № 5.–С. 384–396.
5. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Вичерпний конформаційний аналіз 2'-дезокситимідину квантово-хімічним методом функціоналу густини // Ukr. Bioorg. Acta.–2006.–4, № 2.–С. 30–38.
6. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Вичерпний конформаційний аналіз канонічного нуклеозиду 2'-дезоксидитидину 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 // Доповіді НАН України.–2007.– № 4.–С. 202–210.
8. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Повний конформаційний аналіз дезоксиаденозину квантово-хімічним методом функціоналу густини // Біополімери і клітина.–2007.–23, № 1.–С. 45–53.
9. 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.
10. Бейдер Р. Атомы в молекулах. Квантовая теория.–М.: Мир, 2001.–532 с.
11. Билобров В. М. Водородная связь. Внутримолекулярные взаимодействия.–Киев: Наук. думка, 1991.–320 с.
12. Hocquet A. Intramolecular hydrogen bonding in 2'-deoxyribonucleosides: an AIM topological study of the electronic density // Phys. Chem. Chem. Phys.–2001.–3.–Р. 3192–3199.
13. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки у всіх можливих конформерах 2'-дезоксирибонуклеозиду: неемпіричний квантово-хімічний аналіз топології електронної густини // Ukr. Bioorg. Acta.–2006.–4, № 1.–С. 34–41.
14. Matta C., 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.–Р. 310–329.
15. 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.
16. Grabowski S. J. Ab initio calculations on conventional and unconventional hydrogen bonds – study of the hydrogen bond strength // J. Phys. Chem. A.–2001.–105.–Р. 10739–10746.
17. Зефирова Ю. В., Зоркий П. М. Ван-дер-Ваальсовы радиусы и их применение в химии // Успехи химии.–1989.–58.–С. 713–746.

УДК 577.3

Надійшла до редакції 28.09.06