

# Конформаційні можливості уридину: квантово-механічне дослідження методом функціоналу густини

Р. О. Жураківський, Д. М. Говорун<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup>Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
Вул. Академіка Заболотного, 150, 03680, Київ, Україна

zhr@univ.kiev.ua

*Квантово-механічним методом функціоналу густини на рівні теорії MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d,p) проведено вичерпний конформаційний аналіз уридину. Представлено основні геометричні, енергетичні та полярні характеристики усіх його 111 стійких конформерів. Отримано конформаційні рівноваги у діапазоні температур 298,15–420 K: при 298,15 K  $\text{syn:anti} = 10,6:89,4\%$ ,  $S:N = 85,5:14,5\%$ ; при  $T = 420$  K  $\text{syn:anti} = 16,6:83,4\%$ ,  $S:N = 68,6:31,4\%$ . Методом квантово-механічного аналізу топології електронної густини (теорія атомів у молекулах Бейдера) в усіх можливих конформерах зафіксовано 17 типів внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, від одного до п'яти на конформер (їхня загальна кількість – 313): C1'H...O2, C2'H2...O5', C2'H2...O2, C3'H...O2, C5'H1...O2, C5'H2...O2, C6H...O4', C6H...O5', C3'H...HC6, C5'H1...HC6, C5'H2...HC6, O2'H...O2, O2'H...O3', O3'H...O2', O3'H...O5', O5'H...O2 та O5'H...O3'. Представлено їхні конформаційні властивості, геометричні та електронно-топологічні характеристики.*

*Ключові слова: уридин, конформаційний аналіз, квантово-механічний метод функціоналу густини, внутрішньомолекулярні водневі зв'язки, аналіз топології електронної густини.*

**Вступ.** Вивчення конформаційних властивостей ізолюваних нуклеозидів та з'ясування природи внутрішньомолекулярних взаємодій, зокрема, водневих зв'язків, які їх стабілізують, є класичною проблемою сучасної біохімії, молекулярної фармакології та структурної біології [1, 2]. Саме у цій площині треба проводити дослідження, які дозволять зрозуміти біологічну активність модифікованих нуклеозидів та «молекулярну логіку» просторової будови та функціонування нуклеїнових кислот.

У попередніх наших роботах реалізовано новий підхід до теоретичного конформаційного аналізу 2'-дезоксирибонуклеозидів: квантово-механічним

методом функціоналу густини вперше отримано повну конформаційну родину 1',2'-дидезоксирибози – модельного цукрового залишку вищезгаданих нуклеозидів [3] – і на його основі здійснено повний конформаційний аналіз усіх канонічних нуклеозидів – тимідину [4], 2'-дезоксидитидину [5], 2'-дезоксиаденозину [6], 2'-дезоксигуанозину [7] та мінорного нуклеозиду 2'-дезоксирідину [8].

Ця праця продовжує серію аналогічних досліджень канонічних рибонуклеозидів – вона присвячена повноформатному квантово-механічному конформаційному аналізу уридину (Urd). Ми також робимо спробу дослідити методом аналізу топології електронної густини [9] природу

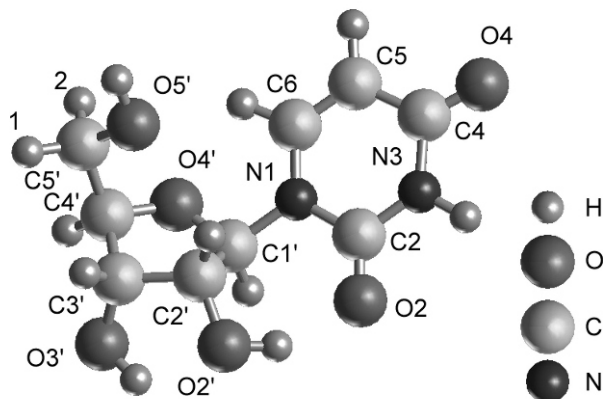


Рис. 1. Структура та позначення атомів молекули уридину

внутрішньомолекулярних Н-зв'язків у всіх без винятку його стійких конформерах.

**Матеріали і методи.** Для вивчення конформаційних властивостей Urd використано теорію функціоналу густини (DFT) із застосуванням гібридного обмінно-кореляційного функціоналу електронної густини в узагальненому градієнтному наближенні B3LYP [10–12]. Для оптимізації геометрії ми скористалися стандартним набором базисних функцій 6-31G(d, p), які задовільно зарекомендували себе для подібних задач [3–8]. Усі оптимізовані конформери перевірено на стійкість за відсутністю уявних частот у їхніх коливальних спектрах. Останні отримано на згаданому рівні теорії у гармонійному наближенні. Щоб коректніше врахувати електронно-кореляційні ефекти, для всіх конформерів зроблено розрахунки електронної енергії за методом теорії збурень другого порядку (MP2) з більшим набором базисних функцій 6-311++G(d, p). Значення енергії Гіббса ( $G$ ) визначено як суму електронної енергії, розрахованої на рівні теорії MP2/6-311++G(d, p), енергії нульових коливань молекули, термічних поправок до ентальпії та ентропійного фактора, обчислених на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d, p).

Наявність внутрішньомолекулярних Н-зв'язків встановлювали методом квантово-механічного аналізу топології електронної густини за Бейдером [9], використовуючи програмний пакет AIM2000. Хвильові функції для аналізу розподілу електрон-

ної густини розраховано на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d, p).

Усі квантово-механічні обчислення проведено з використанням програмного пакету «GAUSSIAN03» для платформи Win32 [13].

Використані в роботі позначення семи класичних конформаційних змінних є стандартними [14]. Для характеристики просторової орієнтації гідроксильної групи O2'H додатково введено торсійний кут  $\tau = \text{C3'C2'O2'H}$ , а для опису взаємної орієнтації зв'язків O3'C3' та C2'O2' – торсійний кут  $\tau' = \text{O3'C3'C2'O2'}$ . За міру конформаційної мінливості того чи іншого структурного параметра – довжини зв'язку, величини валентного кута – використано безрозмірну величину  $\sigma$ , яка є відношенням стандартного відхилення величини структурного параметра до його середнього значення.

Коефіцієнти лінійної кореляції між торсійними кутами, які змінюються циклічно від 0 до 360°, обчислювали за методикою, запропонованою і реалізованою у роботі [15].

**Результати і обговорення.** Отримані результати представлено в табл. 1–3 та на рис. 1–6.

**Конформаційні властивості.** Вперше встановлено, що ізольований Urd має 111 стійких конформерів, які лежать у діапазоні відносних енергій Гіббса 0–11,64 ккал/моль за нормальних умов. За своїми конформаційними ознаками та кількістю вони розподілені таким чином.

Суп-орієнтацію цукрового залишку відносно нуклеотидної основи зафіксовано у 35 конформерах (55,9%  $\tau_{\text{syn}} = 81,4^\circ$ ), а 76 конформерів мають anti-орієнтацію (178,2%  $\tau_{\text{anti}} = -115,3^\circ$ ).

3-поміж anti-конформерів вирізняється окрема група з 50 конформерів ( $\tau_{\text{anti}} = 178,2^\circ$ ;  $\tau_{\text{anti}} = -157,8^\circ$ ), 48 з них мають внутрішньомолекулярний Н-зв'язок C6H...O4' (див. нижче). Переважаюча кількість anti-конформерів та значно більший діапазон їхніх торсійних кутів свідчать про те, що для них мають місце менші стеричні обмеження, зумовлені невалентною взаємодією між цукровим залишком та основою, ніж для суп-конформерів.

Кількість конформерів з північною ( $N$ ) конформацією фуранозного кільця цукрового залишку ( $P_N = 329,4$ ,  $P_N = 339,8$ ; 0,4%  $P_N = 43,31$ ) (їх 37) помітно менша, ніж така з південною ( $S$ ) конфор-

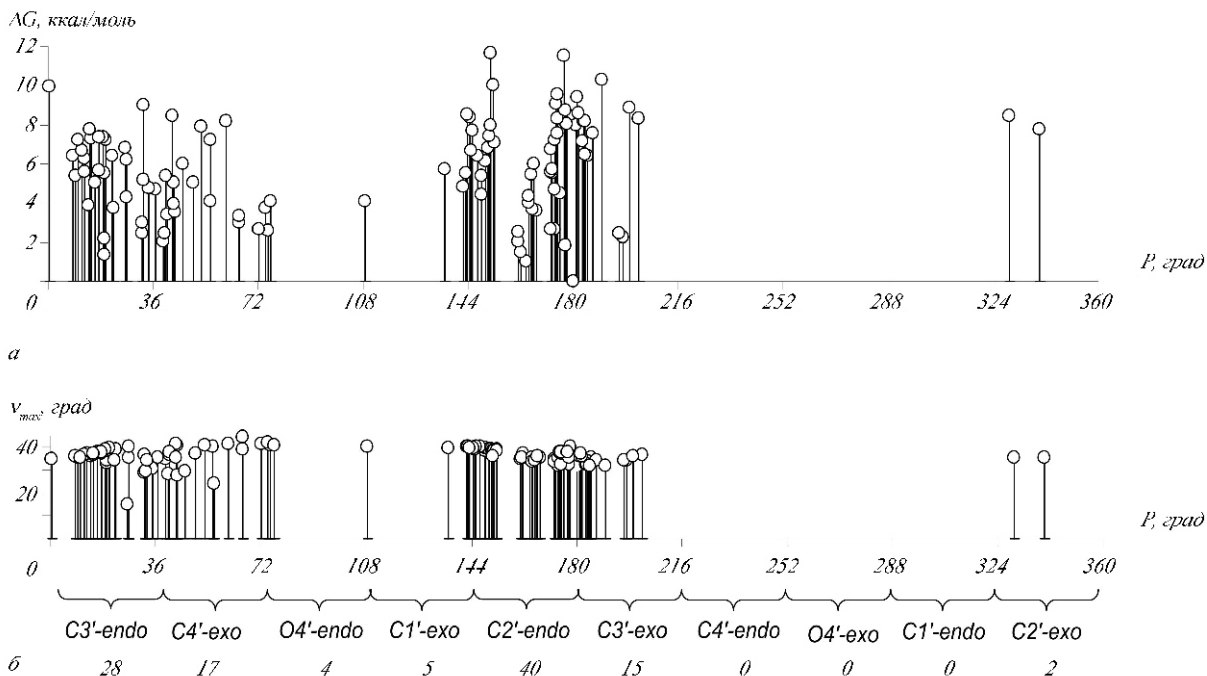


Рис. 2. Залежність відносної вільної енергії Гіббса  $G$  (а) та максимального вигину кільця цукрового залишку  $v_{\max}$  (б) від фазового кута псевдообертання фуранозного кільця цукрового залишку  $P$  усіх можливих конформерів уридину

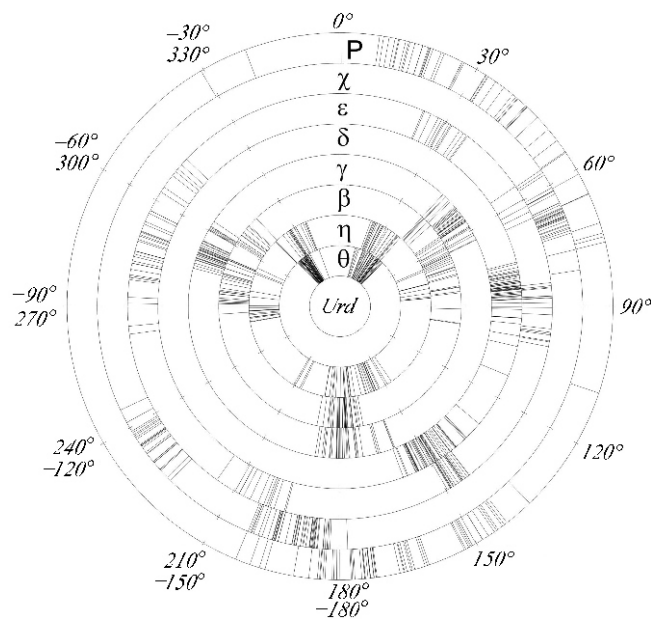


Рис. 3. Конформаційні кільця для основних структурних параметрів уридину

мацією фуранозного кільця (136,0  $P_S$  202,4 ) (ix 59); окрім того, 13 конформерів мають значення кута псевдообертання 46,3  $P_E$  108,5 , що лежать у східному (E) квадранті. Ширший діапазон кутів псевдообертання  $P$  та вузький діапазон змін максимального вигину фуранозного кільця  $v_{\max}$  (амплітуди псевдообертання) свідчать про те, що  $S$ -конформери стерично менше обмежені, ніж  $N$ -конформери. При цьому  $S$ - та  $N$ -конформери не зводяться лише до «класичних»  $C2'endo$  та  $C3'endo$  відповідно. Хоча кількість останніх у загальній чисельності своєї підродини є максимальною (40 та 28 відповідно), проте поряд з ними спостерігаються й інші – 15 конформерів  $C3'exo$  і п'ять конформерів  $C1'exo$  в  $S$ -підродині та 17 конформерів  $C4'exo$  і два  $C2'exo$  серед  $N$ -підродини, а також чотири  $E$ -конформери  $O4'endo$ .

Розподіл значень торсійних кутів для всіх можливих конформерів  $Urd$  – тримодальний. При цьому вони займають три доволі вузьких сектори:  $g^+$  (42,7  $g^+$  64,0 ) (39 конформерів),  $t$  (158,8  $t$  180,0 ; -180,0  $t$  -170,5 ) (35 конформерів) і  $g^-$  (-75,4  $g^-$  -56,1 ) (37 конформерів).

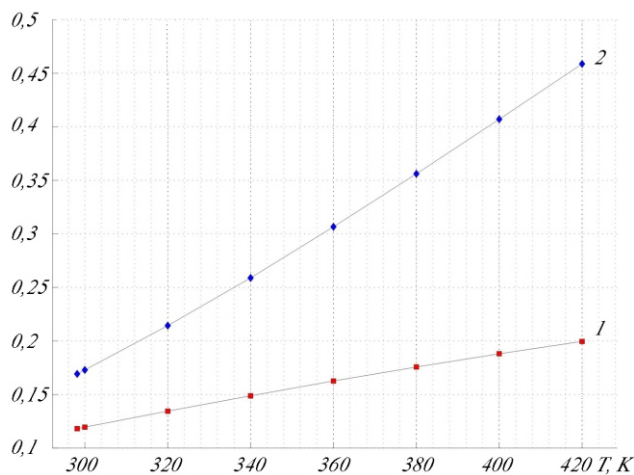


Рис. 4. Температурна залежність відношення сумарних заселеностей підроддини конформерів уридину syn:anti (1) та North:South (2)

Тримодальний розподіл має місце і для кутів  $\tau$ , які займають ті ж самі сектори  $g^+$ ,  $t$  і  $g^-$ :  $g^+$  ( $42,7^\circ$ – $83,6^\circ$ ) (34 конформери),  $t$  ( $169,0^\circ$ – $180,0^\circ$ ;  $-180,0^\circ$ – $-169,1^\circ$ ) (34 конформери) і  $g^-$  ( $-88,8^\circ$ – $-43,6^\circ$ ) (38 конформерів). П'ять конформерів мають значення кута  $\tau = -93,7^\circ$ ;  $-90,0^\circ$ ;  $91,2^\circ$ ;  $98,0^\circ$  і  $98,3^\circ$ , що прилягають до секторів  $g^-$  і  $g^+$ .

Для кута  $\tau$  маємо сектори, що тільки частково збігаються зі стандартними:  $g^+$  ( $23,1^\circ$ – $100,9^\circ$ ) (38 конформерів),  $t$  ( $142,5^\circ$ – $149,6^\circ$ ;  $-165,2^\circ$ – $-144,6^\circ$ ) (36 конформерів) і  $g^-$  ( $-97,5^\circ$ – $-46,21^\circ$ ) (37 конформерів). Це пов'язано із специфічною взаємодією гідроксильних груп при атомах C2' та C3'. Конформери із  $t$  розподіляються за кутом  $\tau$  на дві підгрупи – вузьку і ширшу: до першої входять 22 конформери з Н-зв'язком O3'Н...O2'. Окрім того, всі конформери цієї групи мають S-конформацію цукру. До другої підгрупи належать 14 конформерів, стабілізованих Н-зв'язком O2'Н...O3' і мають N-конформацію цукру (окрім одного конформера C1'exo).

Розподіл торсійних кутів  $\tau$  для всіх можливих конформерів Urd є бімодальним. Вони займають два сектори – один (вузький) ( $75,9^\circ$ – $112,4^\circ$ ) поблизу верхньої межі сектора  $g^+$  (52 конформери), інший (ширший) ( $130,2^\circ$ – $159,6^\circ$ ) – поблизу нижньої межі сектора  $t$  (59 конформерів). При цьому вузький сектор представлений лише N-конформерами, а ширший – S-конформерами фуранозного

кільця цукрового залишку. Всі E-конформери належать до вузького сектора  $g^+$  кутів  $\tau$ .

Таким чином, спостерігається приблизно рівномірний кількісний розподіл усіх можливих конформерів Urd за класичними торсійними кутами  $\tau$ , і в секторах  $g^+$ ,  $t$  і  $g^-$  та кутом поблизу секторів  $g^+$  і  $t$ .

Гідроксил у положенні 2' набуває трьох орієнтацій (торсійний кут  $\tau$ ) – до основи (сектор кутів  $t$ :  $145,6^\circ$ – $180,0^\circ$ ;  $-177,2^\circ$ – $149,3^\circ$ , 37 конформерів), під цукровий залишок (сектор кутів  $g^+$ :  $19,9^\circ$ – $84,9^\circ$ , 35 конформерів) і до гідроксилу O3'Н (сектор кутів  $g^-$ :  $-99,9^\circ$ – $-21,7^\circ$ , 39 конформерів). Взаємна орієнтація зв'язків O3'C3' і C2'O2' така, що торсійний кут  $\tau$  лежить у двох секторах:  $-44,0^\circ$ – $-20,2^\circ$  та  $14,6^\circ$ – $44,2^\circ$ .

Вивчаючи структурні особливості всіх можливих конформерів Urd, ми не обмежилися аналізом їхніх основних (номенклатурних) характеристик, а дослідили конформаційну мінливість усіх без винятку структурних параметрів, а саме – довжин хімічних зв'язків, величин валентних кутів та торсійних кутів, що описують неплосцинність гетероциклу основи та вихід глікозидного зв'язку із середньої площини гетероциклу основи. При цьому зафіксовано такі закономірності.

Гетероцикл нуклеотидної основи у складі нуклеозиду є непласким – не зафіксовано жодного конформера із 111, у якому б основа мала плаский гетероцикл (у конформації з найпласкішим гетероциклом внутрішньоциклової торсійні кути не перевищують  $0,44^\circ$ ). (Нагадаємо для порівняння, що ізольований Ura є пласкою молекулою.) Аналіз числових значень шести торсійних кутів, які описують вихід атомів гетероциклу із площини основи: C6N1C2N3, C5C6N1C2, N1C2N3C4, N3C4C5C6, C4C5C6N1 та C2N3C4C5, вказує на те, що конформаційно найчутливішими з-поміж них є три перших. Вони змінюються в найширших межах:  $-5,3^\circ$ – $+8,8^\circ$ ;  $-7,6^\circ$ – $+3,8^\circ$  і  $-5,6^\circ$ – $+3,9^\circ$  відповідно. Для трьох наступних торсійних кутів ці межі менші:  $-3,0^\circ$ – $+3,2^\circ$ ;  $-1,5^\circ$ – $+2,0^\circ$  і  $-1,2^\circ$ – $+0,8^\circ$  відповідно. Зазначені торсійні кути зкорельовані таким чином, що їхня алгебраїчна сума для кожного конформера близька до нуля і не перевищує за модулем  $0,34^\circ$ .

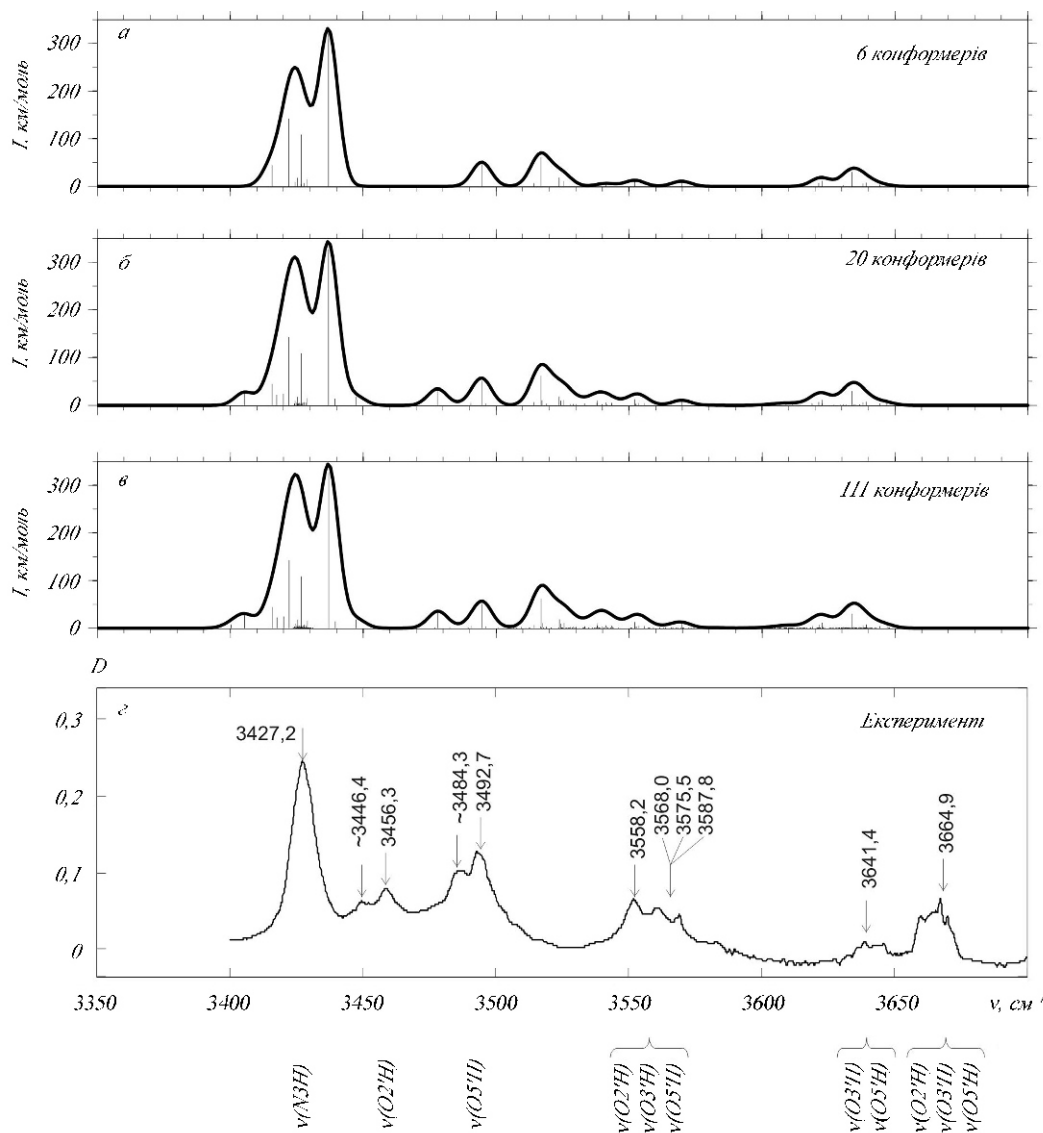


Рис. 5. Порівняння розрахованого коливально-го ІЧ спектра уридину (а-в) при  $T = 420\text{ K}$  з експериментальним [17] (г). Індивідуальні смуги коливань апроксимовано функцією Гауса з напівшириною  $\Gamma_{1/2} = 8,5\text{ cm}^{-1}$ , яка забезпечує гладенький результуючий спектр

Іншою структурною особливістю конформерів Urd є вихід глікозидного зв'язку C1'N1 із середньої площини гетероциклу нуклеотидної основи. Середньою площиною гетероциклу вважають площину, проведену таким чином, щоб забезпечити мінімальне значення суми квадратів відстаней від неї до атомів гетероциклу. Згідно з отриманими результатами, кут виходу зв'язку C1'N1 з площини гетероциклу основи змінюється від  $-5,3^\circ$  до  $+7,4^\circ$  (знак «+» відповідає положенню, коли вектори N1C2, N1C6 та N1C1' утворюють праву трійку), а торсійні кути C1'N1C2N3 і C1'N1C6C5 лежать у межах  $(174,9^\circ, 180^\circ)$  і  $(-180^\circ, -172,0^\circ)$  та  $(172,1^\circ, 180^\circ)$  і  $(-180^\circ, -174,1^\circ)$  відповідно.

Раніше неплосинність гетероциклу основ у піримідинових рибонуклеозидах та вихід глікозидного зв'язку з площини гетероциклу основи в них фіксували в кристалічному стані рентгеноструктурним аналізом [16]. Однак було не зрозуміло, чи цей ефект зобов'язаний силам кристалічного пакування, чи він має і внутрішньомолекулярну складову. Проведений нами конформаційний аналіз вільного нуклеозиду демонструє, що такі ефекти мають внутрішньомолекулярне походження і при переході в кристал, очевидно, додатково збурюються силами кристалічного пакування.

З-поміж усіх хімічних зв'язків нуклеозиду конформаційно найчутливішим є глікозидний зв'я-

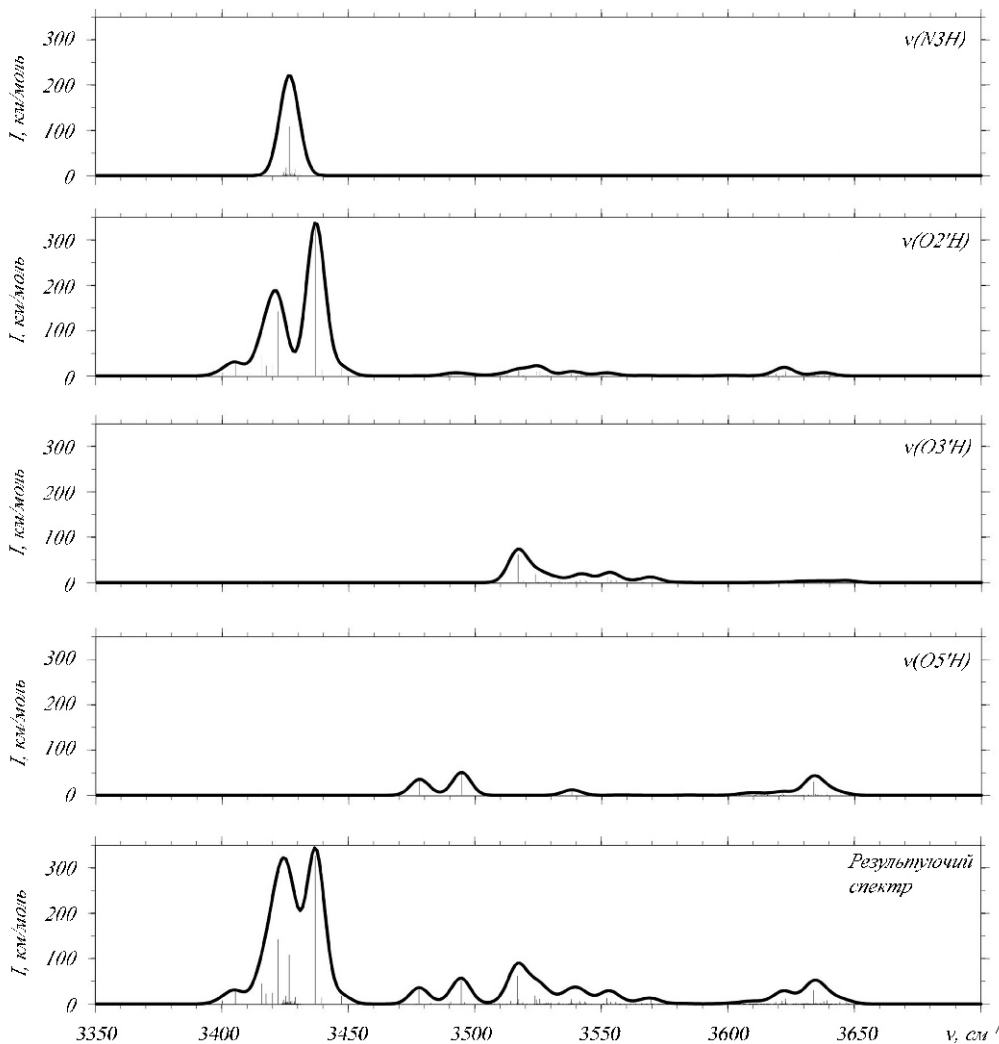


Рис. 6. Деконволюція розрахованого коливального ІЧ спектра уридину в області валентних NH- і OH-коливань на складові

зок – для нього параметр становить 0,0095, довжина зв'язку змінюється в межах 1,448–1,502 Å, а середнє значення складає 1,473 Å. Для порівняння зазначимо, що для зв'язків N1C2, C2O2 та C2N3 основи 0,0025–0,0046, для зв'язків N3C4, N1C6, C6H, C5C6 – 0,001–0,002, а зв'язки C4C5, C4O4, N3H і C5H є конформаційно нечутливими ( $< 0,001$ ). У цукровому залишку найбільші значення, окрім C1'N1, мають зв'язки C2'O2', C3'O3' і C1'O4' ( $0,0057 < < 0,0078$ ), а мінімальне значення відмічено для зв'язків O5'H ( $= 0,0021$ ). Отже, хімічні зв'язки цукрового залишку загалом конформаційно лабільніші, ніж хімічні зв'язки основи.

Таку ж закономірність відмічено і для валентних кутів: валентні кути цукрового залишку конформаційно лабільніші, ніж валентні кути основи.

В основі параметр для них змінюються від 0,0007 (C4N3H) до 0,0051 (N1C2O2). У цукровому залишку ці зміни значно більші і сягають 0,0267 (C1'C2'O2'); при цьому ще чотири валентних кути мають велике значення: C2'C3'O3 (0,0238), O5'C5'H2 (0,0228), C4'C5'O5' (0,0219) і O5'C5'H1 (0,0221).

Таким чином, за всіма структурними ознаками азотиста основа Urd є конформаційно консервативнішою, ніж цукровий залишок.

*Кореляційні закономірності.* Маючи у своєму розпорядженні дані для повної родини конформерів Urd, ми застосували статистичні підходи, щоб виявити взаємозв'язок між номенклатурними конформаційними параметрами, а саме – торсійними кутами.

Таблиця 1

Деякі структурні, енергетичні та полярні характеристики повної родини конформерів уридину

Кон- формер	G	D	P	$\mu_{\max}$								Внутрішньомолекулярні H-зв'язки
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	0,00	4,66	180,1	32,0	-169,2	-178,4	55,9	-89,2	144,4	156,7	-37,2	2, 7, 8, 13, 14
2	1,05	2,50	164,1	34,6	-177,2	71,2	53,6	-93,6	148,3	158,0	-39,1	2, 7, 13, 14
3	1,40	4,64	19,4	32,7	-163,8	-176,5	55,4	83,9	85,0	-170,5	37,8	7, 8, 14
4	1,50	3,36	161,8	37,4	61,6	65,1	45,8	-92,3	149,6	-97,1	-36,0	2, 3, 14, 17
5	1,86	3,91	177,1	32,6	-169,1	-87,5	55,6	-89,8	145,2	154,9	-37,8	2, 7, 13, 14
6	2,05	5,79	160,9	34,6	60,8	64,6	43,8	-91,5	-87,5	27,7	-36,5	2, 3, 12, 17
7	2,07	4,02	39,3	35,0	68,3	169,0	-60,0	-153,4	-50,7	-29,2	33,6	4, 12, 15
8	2,21	4,41	19,1	33,9	-163,8	-88,2	54,7	82,6	84,8	-170,6	39,5	7, 8, 14
9	2,28	3,78	197,1	34,0	-172,9	176,9	171,3	-83,4	144,8	163,1	-37,9	7, 8, 13, 14
10	2,42	3,31	32,4	36,6	-159,1	80,2	63,8	-160,5	84,4	-173,3	37,6	7, 8, 14
11	2,42	3,56	195,9	33,9	-171,1	56,0	164,7	-83,6	144,7	161,7	-37,9	7, 8, 13, 14
12	2,44	3,40	40,1	28,3	61,7	43,9	44,1	-147,4	-144,6	-21,7	24,2	4, 12, 17
13	2,54	1,13	161,4	35,3	-169,6	-48,4	177,0	-94,4	148,6	149,9	-39,2	7, 13, 14
14	2,62	2,06	75,3	40,7	-176,5	58,8	56,0	86,9	99,4	174,5	15,3	7, 13, 14
15	2,65	0,49	72,2	41,7	-174,5	-56,5	-178,8	84,6	97,0	174,2	18,3	7, 13, 14
16	2,66	3,30	173,7	34,7	-173,9	-179,8	-69,2	-88,6	148,5	156,8	-40,6	7, 13, 14
17	2,69	2,85	172,4	34,5	-173,5	-67,0	-65,5	-89,5	148,4	156,6	-40,1	7, 13, 14
18	2,98	3,04	65,6	39,0	-172,8	88,8	52,4	82,2	96,1	177,1	22,5	7, 13, 14
19	3,00	3,03	32,3	28,9	68,2	-57,4	179,1	-147,9	-151,7	-22,3	26,8	4, 12
20	3,37	0,39	65,7	44,2	-174,7	44,2	-69,6	75,9	90,3	176,5	25,3	7, 13, 14, 16
21	3,43	4,70	40,7	36,5	69,4	-82,3	-59,8	-155,1	-55,9	-32,2	34,6	4, 12, 15
22	3,52	3,82	43,3	27,6	68,0	-58,8	-179,8	-150,2	55,7	-69,0	29,4	4
23	3,64	1,72	167,3	35,2	-173,1	71,2	-75,4	-91,8	147,9	154,1	-39,6	7, 13, 14
24	3,70	7,22	166,3	34,7	-124,8	176,3	50,9	-92,5	142,5	-93,1	-35,2	1, 2, 8, 14
25	3,74	3,05	74,4	42,1	-176,1	177,1	-173,8	-156,3	97,8	173,4	16,8	7, 13, 14
26	3,77	7,34	22,5	39,2	-163,9	177,4	-59,6	82,3	-48,3	-38,7	43,4	7, 12, 15
27	3,88	7,45	14,0	36,1	-158,3	172,1	51,0	85,3	-157,4	-33,6	37,7	7, 8, 12
28	3,96	7,36	43,3	41,0	-121,8	177,4	-58,4	80,5	-46,2	-33,8	37,0	1, 9, 12, 15
29	4,03	9,20	164,9	35,1	-124,9	174,7	50,5	-89,0	-82,8	38,5	-40,5	1, 2, 8, 12
30	4,07	2,28	76,4	40,8	-176,0	67,7	-178,6	85,6	100,9	173,1	14,6	7, 13, 14
31	4,08	4,77	55,8	24,2	62,4	43,2	46,6	-145,6	59,8	-65,1	23,0	17
32	4,10	5,09	108,5	40,2	-122,1	63,2	58,2	-128,8	-158,9	39,2	-20,2	1, 12
33	4,32	5,61	27,1	35,5	-132,1	70,9	62,1	-154,7	-155,0	-30,3	34,0	1, 8, 9, 12
34	4,35	5,04	164,6	33,3	61,6	66,0	42,7	-96,2	28,6	21,3	-31,6	3, 2, 12, 17
35	4,42	4,78	148,5	38,3	-118,6	81,0	61,2	-100,2	143,9	-92,9	-34,2	1, 8, 14
36	4,49	5,20	175,4	37,0	57,3	-67,5	159,1	-86,4	148,8	-95,4	-36,8	3, 5, 14, 17
37	4,73	4,84	173,6	31,7	64,8	173,8	-68,1	-88,0	-81,5	27,8	-35,6	3, 6, 12
38	4,74	4,34	36,9	35,5	76,5	173,8	49,5	-154,5	-150,4	-29,0	31,8	3, 4, 12
39	4,81	3,52	34,8	30,4	68,2	-171,9	-170,5	-149,7	-153,0	-22,5	27,5	4, 12
40	4,81	7,61	142,3	39,9	-130,0	-178,8	-67,1	-99,9	-80,0	34,6	-38,0	1, 12

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
41	5,02	4,28	49,7	37,2	70,2	48,2	-68,3	-160,1	61,8	-83,9	33,8	3, 4, 16
42	5,04	5,57	15,9	38,0	-162,7	170,5	50,0	81,1	-97,5	-175,5	42,7	7, 8
43	5,06	6,42	43,1	41,4	-122,7	-84,2	-59,1	78,9	-49,7	-36,1	37,7	1, 9, 12, 15
44	5,20	4,73	32,8	29,5	68,5	64,0	-176,2	-148,9	-151,7	-23,8	27,5	4, 12
45	5,38	6,25	9,2	35,2	-157,8	-179,3	53,5	83,4	87,2	84,7	37,5	8, 14
46	5,41	3,26	40,5	37,7	71,0	42,7	-71,3	-158,0	-159,8	-25,8	32,3	4, 12, 16
47	5,41	6,09	148,5	39,5	-126,9	-50,4	173,3	-95,8	-77,7	37,0	-39,8	1, 12
48	5,44	7,42	165,8	34,4	-124,9	-93,7	51,9	146,4	142,6	-94,7	-34,5	1, 2, 8, 14
49	5,52	5,01	19,3	38,3	-164,4	-52,9	178,3	87,7	-70,7	-44,7	43,9	7, 12
50	5,54	7,13	143,0	39,9	-129,7	-76,8	-66,3	-99,7	-90,3	34,4	-38,2	1, 12
51	5,55	2,88	172,8	34,7	66,2	177,6	-67,9	-88,8	147,8	-96,9	-35,1	3, 6, 14
52	5,56	7,39	172,2	34,6	-120,9	177,4	49,9	-92,1	36,9	28,5	-36,7	1, 2, 8, 12
53	5,62	7,26	12,6	37,0	-160,4	-90,0	53,4	84,3	-164,8	-33,1	39,3	7, 8, 12
54	5,68	4,40	17,6	37,1	-165,2	-54,1	179,2	85,6	-160,7	-33,0	38,5	7, 12
55	5,70	3,39	172,9	34,3	66,0	-67,7	-64,5	-89,3	147,6	-97,7	-34,6	3, 6, 14
56	5,72	4,65	136,0	39,8	-115,3	69,0	58,6	-111,0	36,6	19,9	-29,9	1, 12
57	5,98	9,03	166,5	36,0	-125,6	-86,9	53,5	-87,5	-72,1	41,3	-41,5	1, 2, 8, 12
58	6,03	5,24	46,3	29,4	68,7	66,8	-176,0	-151,9	65,4	-80,3	29,5	4
59	6,16	5,31	150,1	38,9	-127,3	-48,9	173,0	-98,9	145,2	-92,9	-35,3	1, 14
60	6,23	3,66	26,8	40,1	-158,7	82,9	59,1	78,5	-95,4	-177,2	41,8	7, 8
61	6,26	7,81	12,4	37,0	-161,3	-81,2	55,4	87,8	-63,2	-45,0	44,2	7, 8, 12
62	6,40	5,49	8,4	36,0	-158,6	-86,0	53,1	82,6	87,2	84,0	38,9	8, 14
63	6,41	4,36	184,7	35,6	56,7	-74,1	159,3	-85,8	23,5	26,2	-35,5	3, 5, 12, 17
64	6,41	4,13	21,8	34,5	-132,4	72,4	64,0	84,1	90,0	81,8	34,8	1, 8, 9, 14
65	6,43	6,59	147,0	40,0	-132,2	91,2	-70,6	-96,5	-69,2	38,8	-39,8	1, 12
66	6,47	7,25	184,1	33,7	-168,5	178,8	55,9	-85,4	-76,4	158,3	-39,7	2, 7, 8, 13
67	6,69	2,83	11,6	36,5	-164,2	-56,5	179,6	83,6	87,6	78,7	38,9	7, 14
68	6,70	4,04	145,0	38,9	-123,1	-52,5	173,8	-104,6	31,8	26,0	-33,5	1, 12
69	6,75	4,53	172,4	33,8	66,4	80,7	-73,4	-90,5	147,1	-99,6	-33,5	3, 6, 14
70	6,84	4,77	151,0	39,2	-129,6	-66,9	-64,5	142,8	144,9	-91,0	-36,3	1, 14
71	6,85	4,67	26,6	14,9	68,7	-58,1	-56,1	-137,0	63,5	-68,0	22,2	4, 6
72	7,07	6,17	152,9	39,2	-130,0	-174,6	-67,6	-96,3	144,9	-89,8	-37,0	1, 14
73	7,15	3,31	183,1	32,1	66,9	171,6	-69,9	-89,3	25,3	23,3	-32,4	3, 6, 12
74	7,20	6,11	10,4	35,5	-170,6	61,8	177,5	86,0	-160,3	-34,2	38,7	7, 12
75	7,24	7,19	173,6	35,3	-121,3	-88,1	52,2	-90,9	34,3	30,7	-37,7	1, 2, 8, 12
76	7,25	4,39	19,9	39,3	-167,0	43,7	-71,6	79,7	-165,2	-34,5	40,9	7, 12, 16
77	7,26	5,72	55,6	40,5	-171,9	176,6	-58,7	80,1	-52,0	179,4	29,3	7, 13, 15
78	7,28	6,51	14,9	36,5	-169,7	177,9	-174,3	84,2	-161,9	-32,8	38,8	7, 12
79	7,37	2,86	18,9	38,8	-164,5	46,1	-70,1	76,5	83,6	84,9	40,1	7, 14, 16
80	7,39	7,26	17,6	37,7	-168,6	-175,6	-173,1	86,1	-67,3	-44,5	44,2	7, 12
81	7,41	5,78	151,3	38,6	-125,2	-178,8	-68,3	-99,8	29,8	27,8	-35,7	1, 12



Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
82	7,55	5,00	174,8	32,6	67,2	60,7	-179,5	-90,3	146,2	-99,9	-33,0	3, 5, 14
83	7,59	5,07	186,5	34,2	178,2	75,2	53,7	-84,5	-78,3	170,6	-40,0	2, 7, 13
84	7,73	8,25	145,6	40,4	-135,7	-174,1	-176,7	-97,1	-74,9	39,7	-40,2	1, 12
85	7,79	5,17	14,6	36,9	-164,2	-84,1	56,2	83,6	-81,8	-174,8	42,7	7, 8
86	7,80	4,27	339,8	35,4	-177,0	174,1	176,3	93,7	89,0	75,8	39,1	3, 7, 10, 14
87	7,92	4,55	52,7	41,0	-171,3	-75,7	-58,2	77,7	-57,5	180,0	31,7	7, 13, 15
88	7,99	5,40	151,8	38,6	-124,6	-71,7	-64,3	140,6	35,5	26,3	-35,8	1, 12
89	8,01	5,45	180,7	35,8	-173,7	178,8	-69,2	-84,3	-74,9	159,5	-42,7	7, 13
90	8,02	3,76	177,7	40,1	55,9	-69,1	158,8	-80,8	-63,2	-149,3	-42,7	3, 5, 17
91	8,15	5,29	183,6	32,1	67,0	-71,7	-65,3	-89,6	30,8	21,7	-32,3	3, 6, 12
92	8,16	3,13	61,0	41,2	-172,7	-54,3	179,9	83,2	-89,2	177,4	24,8	7, 13
93	8,18	3,58	184,3	31,7	67,5	98,0	-71,4	-89,6	23,1	24,2	-31,9	3, 6, 12
94	8,31	5,95	202,4	36,9	-173,3	-180,0	174,0	-78,0	-69,6	166,5	-40,3	7, 8, 13
95	8,35	3,80	174,6	37,3	-165,2	-43,6	176,5	-85,2	-71,7	145,6	-44,0	7, 13
96	8,36	4,72	144,6	39,7	-127,4	74,5	-74,4	-104,3	27,6	28,5	-34,2	1, 12
97	8,44	3,23	42,8	35,5	71,8	-176,5	-171,6	-158,1	99,7	67,4	29,7	4, 14
98	8,48	5,12	329,4	35,2	-177,6	57,0	165,4	99,4	92,3	75,8	36,6	3, 7, 8, 10, 14
99	8,50	7,17	143,4	39,9	-134,7	-179,9	-178,5	-102,8	143,2	-92,7	-34,0	1, 14
100	8,62	5,58	181,7	35,9	-174,0	-74,4	-67,3	-84,1	-82,2	160,3	-42,6	7, 13
101	8,74	6,49	177,5	35,5	-164,6	-82,9	58,6	-85,6	-70,3	148,7	-42,1	2, 7, 8, 13
102	8,89	6,32	199,2	36,3	-170,6	55,2	166,0	-79,2	-75,8	163,6	-40,5	7, 8, 13
103	8,99	4,96	32,9	34,0	81,4	-169,1	54,8	-156,7	97,4	66,3	32,4	3, 4, 14
104	9,04	3,58	174,1	37,8	64,8	-75,0	-67,1	-84,5	-74,9	-150,5	-40,7	3, 6
105	9,40	4,05	181,3	36,9	-173,3	83,6	-72,1	-83,2	-66,5	157,8	-43,4	7, 13
106	9,56	2,90	174,7	37,8	65,3	98,3	-69,3	-84,4	-64,0	-154,9	-40,7	3, 6
107	9,98	4,52	0,4	34,8	-169,0	177,0	-72,3	88,9	87,8	75,6	39,6	7, 11, 14
108	10,01	7,95	152,6	38,1	72,4	-78,7	50,9	-94,1	-78,3	31,9	-38,3	3, 12
109	10,31	5,70	189,8	31,7	70,4	65,1	179,9	-88,6	31,4	22,3	-32,0	3, 5, 12
110	11,53	4,88	176,9	37,9	66,8	61,0	-178,6	-83,1	-69,4	-153,8	-41,3	3, 5
111	11,64	6,52	151,5	36,0	71,3	-83,1	49,1	-102,0	29,4	23,1	-31,5	3, 12

Примітка. Позначення кутів  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$ ,  $\theta$ ,  $\rho$ ,  $\sigma$ ,  $\tau$ ,  $\nu$ ,  $\xi$ ,  $\omega$ ,  $\mu$ ,  $\lambda$ ,  $\kappa$ ,  $\iota$ ,  $\jmath$ ,  $\i$ ,  $h$ ,  $g$ ,  $f$ ,  $e$ ,  $d$ ,  $c$ ,  $b$ ,  $a$ ,  $P$ ,  $P_{\max}$  є стандартними [1]. Торсійний кут  $\tau = \text{C3}'\text{C2}'\text{O2}'\text{H}$  описує орієнтацію гідроксилу в положенні 2', а кут  $\alpha = \text{O3}'\text{C3}'\text{C2}'\text{O2}'$  – взаємну орієнтацію зв'язків  $\text{C3}'\text{O3}'$  та  $\text{C2}'\text{O2}'$ . Величини кутів наведено в градусах;  $G$  – відносна вільна енергія Гіббса за нормальних умов, ккал/моль;  $D$  – дипольний момент, дебаї. Структурні характеристики отримано на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d, p), енергетичні – MP2/6-311++G(d, p)//DFT B3LYP/6-31G(d, p). Конформації пронумеровано у порядку зростання їхньої вільної енергії  $G$ . Нумерацію та параметри внутрішньомолекулярних H-зв'язків наведено у табл. 2, 3.

По-перше, має місце доволі сильна кореляція (за одним винятком, див. нижче) між торсійним кутом  $\tau_1$  і торсійними кутами  $\tau_2$  ( $-1,00$ ),  $\tau_3$  ( $0,98$ ),  $\tau_4$  ( $-0,90$ ),  $\tau_5$  ( $0,88$ ) і  $\tau_6$  ( $-0,28$ ) (тут і далі у дужках наведено коефіцієнти лінійної кореляції, обчислені із урахуванням кругової корекції [15]). Окрім того, спостерігається доволі сильна кореляція між торсійними кутами  $\tau_1$  та  $\tau_2$  ( $0,96$ ),  $\tau_3$  ( $-0,88$ ),  $\tau_4$  ( $-0,70$ ),  $\tau_5$  ( $-0,59$ ), між  $\tau_2$  та  $\tau_3$  ( $-0,98$ ),  $\tau_4$  ( $-0,79$ ),  $\tau_5$  ( $-0,48$ ) і між  $\tau_3$  та  $\tau_4$  ( $0,90$ ). Найслабше співвідносяться між собою кути  $\tau_6$  та  $\tau_3$  ( $0,28$ ),  $\tau_4$  ( $-0,17$ ).

По-друге, встановлено, що торсійні кути  $\tau_1$ ,  $\tau_2$  і  $\tau_3$  порівняно слабо корелюють як між собою, так і з торсійними кутами  $\tau_4$  (значення відповідних коефіцієнтів лінійної кореляції не перевищує за модулем  $0,28$ ).

Це доволі важливий висновок з точки зору природи конформерів Urd, тим більше, що такі ж закономірності спостерігаються і для 2'-дезоксирибонуклеозидів [4–8]. Він істотно відрізняється від результатів, отриманих тим самим методом для нуклеозидів у кристалічному стані [1, 16], які свідчать про сильну кореляцію (коефіцієнти лінійної кореляції лежать у межах  $0,77$ – $0,89$ ) між торсійними кутами  $\tau_1$  та  $\tau_2$ ,  $\tau_3$  і між кутами  $\tau_1$  та  $\tau_3$ . Вочевидь, цей ефект зумовлений дією сил кристалічного пакування.

Конформаційний аналіз свідчить про те, що довжина глікозидного зв'язку Urd як конформаційний параметр тісніше корелює з довжинами хімічних зв'язків основи, а саме – C4C5 ( $-0,83$ ), C5C6 ( $0,81$ ), N1C2 ( $-0,78$ ), C2O2 ( $0,69$ ), N3C4 ( $0,68$ ), C6H ( $-0,58$ ), C5H ( $0,50$ ), а не цукрового залишку, де найпомітніша кореляція сягає максимального значення з довжиною зв'язку C1'O4' і становить  $-0,70$  (з іншими зв'язками коефіцієнт кореляції за модулем менший  $0,50$ ).

Для кореляційного зв'язку між довжиною глікозидного зв'язку C1'N1 та величинами валентних кутів основи і цукрового залишку ситуація така ж: максимальні рівні лінійної кореляції з валентними кутами основи складають з кутами C4N3H ( $0,92$ ), C6C5H ( $-0,88$ ), C5C4O4 ( $0,80$ ), N1C2N3 ( $0,80$ ), C4C5C6 ( $0,77$ ), C2N3C4 ( $-0,72$ ) (наведено коефіцієнти кореляції, які перевищують  $0,70$ ), у той час як максимальна кореляція з кутами

цукрового залишку становить C3'C2'O2' ( $-0,60$ ). Найсильніше довжина глікозидного зв'язку корелює з торсійними кутами цукрового залишку – C4'O4'C1'H ( $0,70$ ), номенклатурним  $\tau_6$  ( $-0,68$ ) та HC2'O2'H ( $-0,62$ ). Проте найвищий рівень кореляції має місце з торсійним кутом C4'O4'C1'N1 ( $0,73$ ), інші коефіцієнти кореляції, більші за  $0,60$ , це – C1'N1C6H та C1'N1C2N3 ( $0,65$ ). На противагу поширеній точці зору про наявність структурної кореляції між довжиною глікозидного зв'язку та торсійним кутом у піримідинових нуклеозидах [1] (зафіксовану, до речі, в кристалічному стані) ми такої кореляції в конформерах ізольованого Urd не зафіксували – принаймні її величина не перевищує  $-0,35$ .

Цікаві кореляційні закономірності визначено для торсійного кута  $\tau_1$ : виявилось, що він доволі сильно корелює не з одним–двома, як це вважалося раніше [1], а з цілою низкою структурних параметрів – довжин зв'язків, величин валентних та торсійних кутів. Так, кут  $\tau_1$  корелює з довжинами таких валентних зв'язків, як N1C6 ( $0,78$ ), C5H ( $-0,71$ ), C5C6 ( $-0,70$ ), валентних кутів C4C5H ( $0,87$ ), C1'N1C2 ( $0,86$ ), N1C6C5 ( $0,84$ ), C2N1C6 ( $-0,83$ ), C1'N1C6 ( $-0,83$ ), C5C6H ( $-0,82$ ), C2'C1'N1 ( $0,79$ ), C2'C1'H ( $-0,76$ ), N1C1'H ( $-0,72$ ) та C4C5C6 ( $-0,70$ ) і 11 торсійних кутів, значення коефіцієнтів лінійної кореляції для яких із врахуванням кругової корекції перевищують за модулем значення  $0,70$ .

Привертає до себе увагу той факт, що взаємна орієнтація гідроксилів у положеннях 2' та 3' практично незалежна – коефіцієнт кореляції рівний  $0,10$ .

Щодо полярних властивостей Urd, то дипольний момент цього нуклеозиду сильно змінюється від конформера до конформера і лежить у межах  $0,39$ – $9,20$  D.

*Конформаційні рівноваги.* Спираючись на енергетичні характеристики усіх без винятку конформерів Urd, ми чисельно охарактеризували його конформаційні рівноваги.

Виявилось, що рівновага syn:anti за температури  $T = 298,15$  K сильно зсунута праворуч (syn:anti =  $10,6:89,4$  %), а рівновага S:N – у бік S-конформерів (S:N =  $85,5:14,5$  %). При цьому співвідношення між «класичними» та «некласич-

Таблиця 2

Основні геометричні та електронно-топологічні характеристики внутрішньомолекулярних водневих зв'язків АН...В, які стабілізують конформери уридину

Тип	Н-зв'язок АН...В	АВ, А		НВ, А		АНВ, град		, а. о.		<sup>2</sup> , а. о.	
		min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
1	C1'Н...О2	2,754	2,786	2,203	2,260	106,6	109,7	0,019	0,020	0,076	0,080
2	C2'Н2...О5'	3,062	3,210	2,442	2,687	108,2	116,9	0,008	0,012	0,030	0,041
3	C2'Н2...О2	2,813	3,153	2,183	2,555	99,0	124,0	0,010	0,019	0,037	0,064
4	C3'Н...О2	2,964	3,094	2,344	2,574	104,1	117,3	0,010	0,014	0,039	0,051
5	C5'Н1...О2	3,018	3,399	2,292	2,692	103,4	143,2	0,008	0,014	0,030	0,044
6	C5'Н2...О2	3,211	3,452	2,359	2,649	128,0	134,0	0,007	0,012	0,025	0,040
7	C6Н...О4'	2,650	2,760	2,159	2,348	100,4	104,8	0,016	0,022	0,071	0,086
8	C6Н...О5'	3,245	3,777	2,214	2,844	113,9	165,9	0,005	0,016	0,022	0,046
9	C3'Н...НС6	2,903	2,959	2,293	2,332	111,1	114,2	0,006	0,007	0,022	0,025
10	C5'Н1...НС6	2,712	2,833	2,351	2,375	95,7	104,4	0,007	0,007	0,026	0,030
11	C5'Н2...НС6	2,942	2,942	2,378	2,378	109,9	109,9	0,005	0,005	0,021	0,021
12	О2'Н...О3	2,620	2,751	1,953	2,169	111,9	123,6	0,019	0,030	0,074	0,095
13	О2'Н...О2	2,706	3,097	1,808	2,374	130,8	154,6	0,011	0,035	0,041	0,107
14	О3'Н...О2'	2,593	2,742	1,957	2,172	116,0	120,8	0,020	0,026	0,072	0,097
15	О3'Н...О5'	2,883	2,992	2,120	2,255	132,0	135,2	0,016	0,019	0,047	0,057
16	О5'Н...О3'	3,044	3,067	2,240	2,286	135,8	139,5	0,014	0,015	0,044	0,047
17	О5'Н...О2	2,803	3,118	1,846	2,331	137,8	166,7	0,011	0,029	0,039	0,095

ними» конформерами фуранозного кільця цукрового залишку таке: для *S*-підродина – C3'exo (63,0 %), C2'endo (22,4 %) і C1'exo (0,1 %); для *N*-підродина – C3'endo (8,9 %), C4'exo (4,0 %), O4'endo (1,6 %) і C2'exo (210<sup>-6</sup> %). Конформації C2'endo є anti-любними (15,5 проти 6,9 %), конформація C1'exo має anti-орієнтацію, а C3'exo майже винятково anti-орієнтацію – заселеність суп-конформерів порядку 210<sup>-3</sup> %; конформації C3'endo майже винятково anti- – заселеність суп-конформерів 0,4 %, для конформації C4'exo суп:anti = 3,3:0,7 %. Конформери O4'endo – винятково anti-конформери.

Що ж стосується інших номенклатурних конформаційних характеристик, то нам вдалося

зафіксувати такі закономірності (у дужках наведено заселеності).

Конформери з  $g^+$  (91,4 %) домінують над конформерами з  $t$  (4,6 %) та конформерами з  $g^-$  (4,0 %); при цьому параметр  $\epsilon$  anti-любним для  $g^+$  (83,5 проти 7,9 %) і для  $t$  (4,0 проти 0,6 %), у разі  $g^-$  розподіл за цим параметром майже однаковий – 1,9 проти 2,1 %. Конформери з  $g^+$  асоціюються переважно (60,7 %) з конформацією фуранозного кільця цукрового залишку C3'exo. Конформери з  $t$  (70,9 %) домінують над конформерами з  $g^+$  (21,6 %) і конформерами з  $g^-$  (7,5 %); при цьому всі конформери є anti-любними:  $g^+$  (13,7 проти 7,9 %),  $t$  (69,1 проти 1,9 %),  $g^-$  (6,7 проти 0,8 %). Конформери з  $t$  у переважній своїй

Таблиця 3

Конформаційні характеристики внутрішньомолекулярних водневих зв'язків АН...В, які охоплюють усі можливі конформери уридину

Тип	Н-зв'язок АН...В	Загальна кількість	syn	anti	N	S									
							$g^+$	$t$	$g^-$	$g^+$	$t$	$g^-$	$g^+$	$t$	$g^-$
1	C1'Н...О2	26	0	26	4	22	7	9	10	11	5	10	8	9	9
2	C2'Н2...О5'	15	3	12	0	15	5	5	5	15	0	0	3	6	6
3	C2'Н2...О2	25	23	2	5	20	11	6	8	7	8	10	11	7	7
4	C3'Н...О2	14	14	0	14	0	5	5	4	3	6	5	6	6	2
5	C5'Н1...О2	6	6	0	0	6	3	0	3	0	6	0	2	2	2
6	C5'Н2...О2	10	10	0	1	9	3	3	4	0	0	10	4	3	3
7	C6Н...О4'	48	0	48	30	18	15	16	17	17	18	13	14	15	19
8	C6Н...О5'	28	0	28	14	14	8	11	9	23	5	0	9	9	10
9	C3'Н...НС6	4	0	4	4	0	2	1	1	2	0	2	1	1	2
10	C5'Н1...НС6	2	0	2	2	0	1	1	0	0	2	0	2	0	0
11	C5'Н2...НС6	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
12	О2'Н...О3'	46	18	28	21	25	14	15	17	16	13	17	14	14	18
13	О2'Н...О2	27	0	27	9	18	9	8	10	8	10	9	6	9	12
14	О3'Н...О2'	41	8	33	19	22	14	14	13	16	14	11	19	22	0
15	О3'Н...О5'	7	2	5	7	0	0	4	3	0	0	7	0	0	7
16	О5'Н...О3'	5	2	3	5	0	5	0	0	0	0	5	3	2	0
17	О5'Н...О2	8	8	0	2	6	5	0	3	5	3	0	3	3	2

більшості (62,0 %) асоціюються з конформацією фуранозного кільця цукрового залишку С3'ехо, натомість конформери з  $g^+$  та  $g^-$  переважають у С2'ендо конформації цукру – 17,3 та 4,2 % відповідно. Конформери з  $t$  (85,0 %) домінують над конформерами з  $g^+$  (10,7 %) та з  $g^-$  (4,3 %); при цьому конформери  $t$  та з  $g^+$  є анти-любними: 78,7 проти 6,3 % та 10,4 проти 0,3 % відповідно, конформери з  $g^-$  є syn-любними – 3,9 проти 0,3 %. Конформери з  $t$  представлені в основному конформаціями цукру С3'ехо та С2'ендо – 63,0 та 20,4 % відповідно, конформери з  $g^+$  переважно асоціюються з конформацією фуранозного кільця цукрового залишку С3'ендо (8,2 %), а конформери з

$g^-$  – це переважно конформери С4'ехо (2,1 %) та С2'ендо (2,0 %).

Окрім того, зафіксовано суттєву залежність конформаційних рівноваг від температури (рис. 4): за температури 420 К (її використовують в експериментах з матричної ізоляції [17]) syn:anti = = 16,6:83,4 %, а S:N = 68,6:31,4 %.

Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки. Отримані результати щодо внутрішньомолекулярних водневих зв'язків у конформерах Urd представлено у табл. 1–3. В 111 конформерах Urd нами зафіксовано 17 типів внутрішньомолекулярних Н-зв'язків (їхня загальна кількість – 313), а саме – С1'Н...О2 (26 зв'язків), С2'Н2...О5' (15), С2'Н2...О2 (25),

C3'H...O2 (14), C5'H1...O2 (6), C5'H2...O2 (10), C6H...O4' (48), C6H...O5' (28), C3'H2...HC6 (4), C5'H1...HC6 (2), C5'H2...HC6 (1), O2'H...O3' (46), O2'H...O2 (27), O3'H...O2' (41), O3'H...O5' (7), O5'H...O3' (5) та O5'H...O2 (8) (табл. 1–3). Вони розподіляються на дві різновеликі групи – Н-зв'язки, локалізовані у цукровому залишку (типи 2, 12, 14–16; їхня загальна кількість – 114), та зв'язки між нуклеотидною основою і цукровим залишком (їх всього 199; це типи 1, 3–11, 13, 17) (числові позначення типів Н-зв'язків див. у табл. 2). Природно, що Н-зв'язки між основою та цукровим залишком дуже «чутливі» до їхньої взаємної орієнтації. Так, зв'язки типу 1, 7–11, 13 реалізуються лише в анти-конформерах, а зв'язки типу 4–6 і 17 – в syn-конформерах Urd. Внутрішньоцукрові Н-зв'язки менш «чутливі» до взаємної орієнтації залишку і основи, проте всі внутрішньоцукрові зв'язки є анти-любними. В той же час вони дуже «чутливі» до конформації цукрового залишку: 2-й тип Н-зв'язків реалізується лише в S-конформаціях, а типи 15 і 16 – лише в N-конформаціях цукрового залишку. З-поміж Н-зв'язків між цукровим залишком та основою «найчутливішими» до конформації залишку є тип 6, що реалізується лише в S-конформаціях, та типи 4, 9–11, які реалізуються лише в N-конформаціях цукрового залишку. Решта їх – або S-любні (типи 1, 3, 6, 13 і 17), або N-любні (тип 7), зв'язки типу 8 розподілені порівну.

Для деяких типів Н-зв'язків існує також суттєва залежність і від інших конформаційних параметрів (табл. 1, 3). Так, Н-зв'язки типу 2 реалізуються лише при  $g^+$ , зв'язки типів 6, 11, 15 та 16 – лише при  $g^-$ , а Н-зв'язки типів 5 і 10 – лише при  $t$ .

При цьому конформаційно «найвибагливішими» є внутрішньоцукрові Н-зв'язки типу 15 ( $t, g^-$ ;  $g^-$ ;  $g^-$ ) і 16 ( $g^+$ ;  $g^-$ ;  $g^+, t$ ) (у дужках вказано конформаційні обмеження їхнього існування).

У конформерах Urd внутрішньомолекулярні Н-зв'язки у більшості випадків співіснують. У двох анти-конформерах нами зафіксовано п'ять Н-зв'язків, 23 конформери (18 анти та 5 syn) мають чотири зв'язки, в 42 конформерах (25 анти та 17 syn) зафіксовано три зв'язки, в 41 конформері (31 анти та 10 syn) – два зв'язки і в трьох syn-конформерах зафіксовано лише один зв'язок. При цьому ми не

виявили жодного конформера, який би не був охоплений хоча б одним Н-зв'язком. Серед Н-зв'язків, відповідальних за підтримання анти-конформацій Urd, найпоширенішими є C6H...O4', C6H...O5', C1'H...O2 і O2'H...O2 (табл. 1–3).

З-поміж зафіксованих нами внутрішньомолекулярних Н-зв'язків, які стабілізують усі можливі конформери Urd, – OH...O, CH...O і CH...HC – найбільшу увагу привертає до себе останній. Характерною його ознакою є те, що донором і акцептором Н-зв'язування виступають атоми водню двох різних груп СН. У рибонуклеозидів їх виявлено нами вперше. Раніше методом аналізу топології електронної густини вони зафіксовані у деяких амінокислотах [17], а в літературі згадуються вперше у монографії [19]. Описано також приклади експериментального спостереження подібних Н-зв'язків (див. [17, 19] і наведену там бібліографію). Нині їх продовжують інтенсивно вивчати, здебільшого теоретичними (квантово-механічними) методами [20].

Наголосимо, що майже всі внутрішньомолекулярні Н-зв'язки (винятки стосуються лише чотирьох зв'язків C6H...O5') задовольняють класичним геометричним вимогам (табл. 2) – для зв'язків АН...В сума ван-дер-ваальсових радіусів атомів Н і В повинна перевищувати відстань НВ (для системи радіусів [21] вищезгадані величини складають 2,72 і 2,40 Å для атомів Н і О та Н і Н відповідно). При цьому найменша величина кутів Н-зв'язування АНВ спостерігається для зв'язків C5'H1...HC6 – мінімальне зафіксоване значення складає 95,7°.

Стосовно електронно-топологічних характеристик внутрішньомолекулярних Н-зв'язків, зокрема, параметрів  $i^2$ , то вони теж вкладаються у наведені в літературі межі [22–27]. Цікаво, що переважна більшість внутрішньомолекулярних Н-зв'язків, зафіксованих нами в Urd, реалізується і в його 2'-дезоксисаналогі [22], а саме: C1'H...O2, C2'H...O5', C2'H...O2, C3'H...O2, C5'H1...O2, C5'H2...O2, C6H...O4, C6H...O5', C3'H...HC6, O3'H...O5' та O5'H...O3' з близькими значеннями електронно-топологічних характеристик. Привертає до себе увагу той факт, що Н-зв'язки за участі доволі кислої групи C6H [28] характеризуються величинами  $i^2$  такого ж порядку, як і класичні

Н-зв'язки ОН...О (табл. 2), що вказує на їхню відносно велику міцність. Отже, є всі підстави класифікувати усі виявлені та охарактеризовані нами внутрішньомолекулярні зв'язки у конформерах Urd як водневі.

Достатньо велика кількість зафіксованих Н-зв'язків дозволила нам застосувати статистичні методи, а саме – лінійно-кореляційний аналіз, аби встановити деякі закономірності, що стосуються їхньої природи. Так, зокрема, виявлено доволі сильну кореляцію між параметрами  $i^2$  (0,94), а також між  $i_{\text{НВ}}$  (–0,95) та між  $i^2$  і  $i_{\text{НВ}}$  (–0,87). Наведемо також значення для коефіцієнтів лінійної кореляції, які становлять між  $i$  і  $A_{\text{В}}$  –0,77 та між  $i^2$  і  $A_{\text{В}}$  –0,89.

*Коливальний ІЧ спектр Urd в області валентних NH і OH-коливань.* У роботі [17] отримано унікальний експериментальний результат – коливальний ІЧ спектр Urd у низькотемпературній матриці інертного газу за температури випаровування полікристалічного зразка 420 К. При цьому у високочастотній області, де лежать частоти валентних NH- і OH-коливань і яка є найчутливішою до конформаційних змін, зафіксовано шість смуг. Закономірно постає питання: скільки конформерів Urd формують ці смуги? Маючи у своєму розпорядженні коливальні спектри для всіх знайдених 111 конформерів, а також заселеності останніх за температури 420 К, ми підрахували, що якщо взяти за «внутрішній стандарт» інтенсивність смуги (N3H) (в експерименті вона спостерігається на частоті 3427,2  $\text{cm}^{-1}$ ), то 10 % точності визначення інтенсивності забезпечать 18 конформерів, а 5 % – 27 конформерів. Таким чином, при  $T = 420 \text{ K}$  в ІЧ спектрі Urd, ізольованого у низькотемпературній інертній матриці, проявляється щонайменше кільканадцять енергетично найвигідніших конформерів. Цей висновок проілюстровано на рис. 5.

На рис. 6 подано деконволюцію розрахованого коливального ІЧ спектра Urd на складові смуги валентних коливань (N3H), (O2'H), (O3'H) і (O5'H), яка дозволяє однозначно витлумачити експериментальний спектр. Таким чином, експериментальний дублет смуг 3446,4 3456,3  $\text{cm}^{-1}$  віднесено до коливань (O2'H) anti-конформерів з внутрішньомолекулярним Н-зв'язком O2'H...O2, а

дублет смуг 3484,3 3491,7  $\text{cm}^{-1}$  – до коливань (O5'H) syn-конформерів із Н-зв'язком O5'H...O2. Квартетна смуга 3558,2 3568,0 3575,5 3587,8  $\text{cm}^{-1}$  формується, в основному, конформерами з внутрішньомолекулярними Н-зв'язками O3'H...O2' і O3'H...O5'. Дублетна смуга 3641,4 3664,9  $\text{cm}^{-1}$  відповідає вільним від Н-зв'язування валентним коливанням (O2'H) і (O5'H) відповідно, внесок коливань (O3'H) в останню смугу є незначним.

**Висновки.** Вперше проведено вичерпний конформаційний аналіз канонічного рибонуклеозиду уридину квантово-механічним методом функціоналу густини на рівні теорії MP2/6-311++G(d, p)//DFT B3LYP/6-31G(d, p). Представлено основні геометричні, енергетичні та полярні характеристики усіх його 111 стійких конформерів, а також конформаційні рівноваги за нормальних умов. Окрім того, отримано дані щодо внутрішньомолекулярних Н-зв'язків в ізольованому Urd за результатами аналізу топології електронної густини. Вони свідчать про складну систему стабілізації його конформерів як класичними ОН...О, так і нестандартними СН...О та СН...НС внутрішньомолекулярними Н-зв'язками, які співіснують з неспецифічними електростатичними взаємодіями нуклеотидної основи і цукрового залишку.

Насамкінець автори висловлюють щирю вдячність корпорації «GAUSSIAN» (США) за люб'язно наданий грант – програмний пакет «GAUSSIAN03» для платформи Win32.

R. O. Zhurakivsky, D. M. Hovorun

Conformational possibilities of uridine: DFT quantum mechanical investigation

Summary

*Complete conformational analysis of uridine is performed by density functional theory at MP2/6-311++G(d, p)//DFT B3LYP/6-31G(d, p) level. Main geometric, energetic, and polar characteristics of all 111 conformers were presented, along with conformational equilibria in temperature range of 298.15–420 K. At  $T = 298.15 \text{ K}$  these are syn:anti = 10.6:89.4 %; S:N = 85.5:14.5 %, and at  $T = 420 \text{ K}$  syn:anti = 16.6:83.4 %; S:N = 68.6:31.4 %. By quantum mechanical method (Bader's atoms in molecules theory) as many as 17 types of intramolecular hydrogen bonds were established (total number is 313) in all possible conformers of uridine, namely, C1'H...O2, C2'H2...O5', C2'H2...O2, C3'H...O2, C5'H1...O2, C5'H2...O2, C6H...O4', C6H...O5', C3'H...HC6, C5'H1...HC6, C5'H2...HC6, O2'H...O2, O2'H...O3', O3'H...O2', O3'H...O5', O5'H...O2, and O5'H...O3'. Their conformational*

*properties, geometric and electron topology characteristics were described.*

*Keywords: uridine, conformational analysis, quantum mechanical density functional theory method, intramolecular hydrogen bonds, electron density topology analysis.*

*Р. А. Жураковский, Д. Н. Говорун*

Конформационные возможности уридина: квантово-механическое исследование методом функционала плотности

#### Резюме

Квантово-механическим методом функционала плотности на уровне теории  $MP2/6-311++G(d, p)//DFT\ B3LYP/6-31G(d, p)$  проведен полный конформационный анализ уридина. Представлены основные геометрические, энергетические и полярные характеристики всех его 111 устойчивых конформеров. Получены конформационные равновесия в диапазоне температур 298,15–420 К: при 298,15 К  $\text{syn:anti} = 10,6:89,4\%$ ,  $S:N=85,5:14,5\%$ ; при  $T = 420\text{ К}$   $\text{syn:anti} = 16,6:83,4\%$ ,  $S:N = 68,6:31,4\%$ . Методом квантово-механического анализа топологии электронной плотности (теория атомов в молекулах Бейдера) во всех возможных конформерах зафиксированы 17 типов внутримолекулярных водородных связей, от одного до пяти на конформер (их общее число – 313):  $C1'H...O2$ ,  $C2'H2...O5'$ ,  $C2'H2...O2$ ,  $C3'H...O2$ ,  $C5'H1...O2$ ,  $C5'H2...O2$ ,  $C6'H...O4'$ ,  $C6'H...O5'$ ,  $C3'H...HC6$ ,  $C5'H1...HC6$ ,  $C5'H2...HC6$ ,  $O2'H...O2$ ,  $O2'H...O3'$ ,  $O3'H...O2'$ ,  $O3'H...O5'$ ,  $O5'H...O2$  и  $O5'H...O3'$ . Представлены их конформационные свойства, геометрические и электронно-топологические характеристики.

Ключевые слова: уридин, конформационный анализ, квантово-механический метод функционала плотности, 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 нуклеозидов и нуклеотидов.–М.: Мир, 1966.–668 с.
3. Жураківський Р. О., Юренко С. 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'-дезокситимідину квантово-хімічним методом функціоналу густини // Укр. Біоорг. Аста.–2006.–4, № 2.–С. 56–63.
5. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Вичерпний конформаційний аналіз канонічного нуклеозиду 2'-дезоксцитидину квантово-механічним методом функціоналу густини // Фізика живого.–2006.–14, № 3.–С. 35–48.
6. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Повний конформаційний аналіз дезоксиаденозину квантово-хімічним методом функціоналу густини // Біополімери і клітина.–2007.–23, № 1.–С. 45–53.
7. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Повний конформаційний аналіз молекули 2'-дезоксигуанозину кванто-

- во-механічним методом функціоналу густини // Доп. НАН України.–2007.–№ 4.–С. 187–196.
8. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Вичерпний конформаційний аналіз 2'-дезоксирибозину квантово-хімічним методом функціоналу густини // Біополімери і клітина.–2006.–22, № 5.–С. 384–395.
  9. Бейдер Р. Атомы в молекулах. Квантовая теория.–М.: Мир, 2001.–532 с.
  10. Parr R. G., Yang W. Density functional theory of atoms and molecules.–New York: Oxford Univ. press, 1989.
  11. Lee C., Yang W., Parr R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density // Phys. Rev. B.–1988.–37.–P. 785–789.
  12. Becke A. D. Density-functional thermochemistry. IV. A new dynamical correlation functional and implications for exact-exchange mixing // J. Chem. Phys.–1996.–104.–P. 1040.
  13. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery Jr., J. A., Vreven T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J. E., Hratchian, H. P., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Ayala P. Y., Morokuma K., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D., Strain M. C., Farkas O., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong M. W., Gonzalez C., Pople J. A. Gaussian 03, Revision C.02.–Wallingford CT: Gaussian Inc., 2004.
  14. Seeman N. C., Rosenberg J. M., Suddath F. L., Parc Kim J. J., Rich A. A simplified alphabetical nomenclature for dihedral angles in the polynucleotide backbone // J. Mol. Biol.–1976.–104.–P. 142–143.
  15. Kitamura K., Wakahara A., Mizuno H., Baba Y., Tomita K. Conformationally «concerted» changes in nucleotide structures. A new description using circular correlation and regression analyses // J. Amer. Chem. Soc.–1981.–103.–P. 3899–3904.
  16. Преображенская Н. Н., Шабарова З. А. Пространственное строение нуклеозидов, нуклеотидов и их производных // Успехи химии.–1969.–38, № 2.–С. 222–247.
  17. Краснокутський С. А. Молекулярна структура мономерних фрагментів нуклеїнових кислот, ізольованих у низькотемпературних інертних матрицях: Автореф. дис. ... канд. фіз.-мат. наук / Харків. ун-т ім. В. Н. Каразіна.–Харків, 2004.–19 с.
  18. Matta C. F., Bader R. F. W. An Atoms-In-Molecules study of the genetically-encoded amino acids: I. Effects of conformation and of tautomerization on geometric, atomic, and bond properties // Proteins: Struct., Funct. and Genet.–2000.–40.–P. 310–329.
  19. 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.

20. *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.
21. *Зефиров Ю. В., Зоркий П. М.* Ван-дер-ваальсовы радиусы и их применение в химии // *Успехи химии.*–1989.–**58**, № 5.–С. 713–746.
22. *Жураківський Р. О., Говорун Д. М.* Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки у всіх можливих конформерах 2'-дезоксиринуклеозиду: неемпіричний квантово-хімічний аналіз топології електронної густини // *Ukr. Bioorg. Acta.*–2006.–**4**, № 1.–С. 34–41.
23. *Жураківський Р. О., Говорун Д. М.* Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки у всіх можливих конформерах 2'-дезокситимідину: неемпіричний квантово-хімічний аналіз топології електронної густини // *Доп. НАН України.*–2007.–№ 3.–С. 196–203.
24. *Жураківський Р. О., Говорун Д. М.* Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки у конформерах 2'-дезокситимідину: результати квантово-хімічного аналізу топології електронної густини // *Укр. біохім. журн.*–2006.–**78**, № 6.–С. 44–51.
25. *Жураківський Р. О., Говорун Д. М.* Які внутрішньомолекулярні водневі зв'язки стабілізують конформери дезоксиаденозину? Результати квантово-хімічного аналізу топології електронної густини // *Біополімери і клітина.*–2007.–**23**, № 4.–С. 363–368.
26. *Жураківський Р. О., Говорун Д. М.* Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки, що стабілізують конформери дезоксигуанозину: результати квантово-механічного аналізу топології електронної густини // *Доп. НАН України.*–2007.–№ 5.–С. 180–184.
27. *Shishkin O. V., Palamarchuk G. V., Gorb L., Leszczynski J.* Intramolecular hydrogen bonds in canonical 2'-deoxyribonucleotides: an atoms in molecules study // *J. Phys. Chem. B.*–2006.–**110**.–Р. 4413–4422.
28. *Говорун Д. М., Кондратюк І. В.* Газофазні кислотнo-лужні властивості канонічних нуклеотидних основ // *Доп. НАН України.*–1998.–№ 1.–С. 207–212.

УДК 577.3

Надійшла до редакції 24.05.07