



УДК 539.194

© 2010

Академік НАН України Л. А. Булавін,
член-кореспондент НАН України Д. М. Говорун, Т. Ю. Ніколаєнко

Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки та специфічні контакти Ван дер Ваальса у молекулі 2'-дезоксцитидилової кислоти: аналіз топології електронної густини

У 613 конформерах молекули 2'-дезоксцитидилової кислоти, оптимізованих на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p), методом QTAİM виявлено 1830 внутрішньомолекулярних специфічних взаємодій — 16 типів ван-дер-ваальсових контактів та 40 типів водневих зв'язків. Зафіксовано лінійний зв'язок між їхньою енергією та густиною електронного заряду в критичній точці на лінії зв'язку. Встановлено, що в усіх ДНК-подібних конформерах присутній хоча б один Н-зв'язок з енергією не менше 4,5 ккал/моль.

Специфічні нековалентні взаємодії (зокрема, водневі (Н-) зв'язки) відіграють вирішальну роль у формуванні просторової структури біологічних макромолекул, таких, зокрема, як білки та нуклеїнові кислоти [1]. Ці ж взаємодії відповідають за біологічну та фармакологічну активність модифікованих нуклеозидів і нуклеотидів. Направленість Н-зв'язків зумовлює їх важливість у процесах молекулярного впізнання.

Експериментально виявляти і кількісно охарактеризувати Н-зв'язки дають змогу так звані геометричні критерії, зсуви ЯМР [2] та частот нормальних коливань [3]. Однак в експериментах можна спостерігати лише енергетично найвигідніші конформери (які забезпечують мінімум вільної енергії зразка у конденсованій або газовій фазі), якими далеко не вичерпується конформаційна різноманітність молекули 2'-дезоксцитидилової кислоти [4] — нуклеотидної структурної ланки ДНК. Окрім того, формування Н-зв'язку може не лише зменшувати (так званий червоний зсув), але й збільшувати (“синій зсув”) частоту відповідного валентного коливання [5], що ускладнює застосування спектроскопічних методів до їх дослідження.

Якісно нові можливості щодо виявлення і кількісного опису як між-, так і внутрішньомолекулярних взаємодій дає запропонований Р. Бейдером метод аналізу топології просторового розподілу густини електронного заряду [6, 7] (так званий метод QTAİM): існування критичної точки типу (3, -1) та лінії зв'язку [6] атомів, що проходить через неї, є необхідною

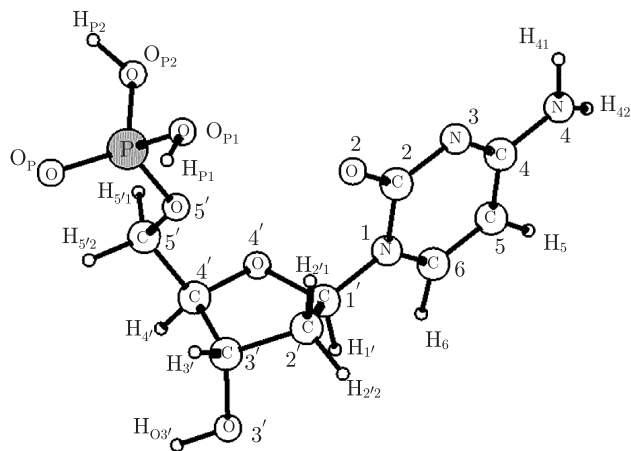


Рис. 1. Структура молекули 2'-дезокситидилової кислоти та позначення її атомів

умовою існування специфічного зв'язку між атомами. Ми приймаємо цю умову одночасно і як достатню (деякі з альтернативних точок зору описано в [8]).

Раніше метод QТАІМ застосовували до аналізу внутрішньомолекулярних Н-зв'язків у ДНК-подібних конформерах нуклеозидів [9] та нуклеотидів [8], а також у найрізноманітніших конформерах молекули 2'-дезокситидину [10].

У даній роботі методом QТАІМ вперше досліджено внутрішньомолекулярні специфічні нековалентні взаємодії у кожному із 613 конформерів молекули 2'-дезокситидилової кислоти (рис. 1), отриманих нами раніше [4] шляхом квантово-механічних розрахунків на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p).

Об'єкт і методи дослідження. Специфічні нековалентні взаємодії у молекулі 2'-дезокситидилової кислоти (див. рис. 1) фіксували таким чином. У просторових розподілах електронної густини усіх її 613 конформерів [4] за допомогою програмного пакету АІМАІІ [11] знаходили усі критичні точки типу $(3, -1)$ та лінії зв'язку [6], що проходять через них. При цьому було використано розподіли електронної густини, одержані на тому ж рівні теорії, на якому проводили оптимізацію геометрії молекули, — DFT B3LYP/6-31G(d,p).

Два атоми А і В, які сполучні лінією зв'язку, вважали зв'язаними; із отриманого сімейства внутрішньомолекулярних зв'язків ковалентні вилучали. Зв'язки, що залишилися, — специфічні нековалентні — відносили до одного з трьох класів: а) ван-дер-ваальсові контакти (у випадку, коли ні атом А, ані атом В не є атомом водню), б) водневі (Н-) зв'язки (якщо лише один із атомів А і В є атомом водню), в) диводневі зв'язки (якщо і А, і В є атомами водню).

Специфічні нековалентні зв'язки характеризували такими фізичними параметрами: об'ємною густиною ρ^{cp} електронного заряду в критичній точці $(3, -1)$, що лежить на лінії зв'язку атомів; значенням $\nabla^2 \rho^{cp}$ лапласіану густини електронного заряду в цій же точці; еліптичністю $\varepsilon = (\lambda_1/\lambda_2) - 1$ (λ_1, λ_2 — від'ємні власні значення матриці Гессе $H_{ij} = \partial^2 \rho / \partial x_i \partial x_j$, $i, j = \bar{x}, \bar{y}, \bar{z}$, $|\lambda_1| > |\lambda_2|$) та енергією $E_{НВ}$, яку, згідно із методикою [12], визначали за формулою¹

$$E_{НВ} = -0,5V_{el}^{cp}, \quad (1)$$

¹У формулах (1) і (2) використовується атомна система одиниць ($\hbar = 1, e = 1, m_e = 1$)

де V_{el}^{cp} — значення об'ємної густини віріалу в критичній точці $(3, -1)$ ($V_{el}(\vec{r}) < 0$). Останнє пов'язане [6] з об'ємною густиною кінетичної енергії $G(\vec{r})$ ($G(\vec{r}) > 0$) виразом

$$2G(\vec{r}) + V_{el}(\vec{r}) = \frac{1}{4}\nabla^2\rho(\vec{r}). \quad (2)$$

Результати та їх аналіз. Усього в 613 конформерах молекули 2'-дезокситидилової кислоти було виявлено 1830 специфічних нековалентних міжатомних зв'язків: 114 ван-дер-ваальсових контактів ($A \cdots B$), 1712 водневих ($AH \cdots B$) та 4 диводневі ($A-H \cdots H-B$) зв'язки. Їхні геометричні та основні фізичні параметри зведено у табл. 1–4. Значення $\nabla^2\rho^{cp}$ лапласіану електронної густини в критичних точках $(3, -1)$ усіх виявлених специфічних нековалентних зв'язків додатне ($\nabla^2\rho^{cp} > 0$), як і має бути у випадку взаємодій закритими оболонками [6].

На рис. 2, а наведено залежність енергії E_{HB} усіх виявлених нековалентних зв'язків від значення ρ^{cp} густини електронного заряду в їхніх критичних точках. Ця залежність описується із коефіцієнтом лінійної кореляції $R = 0,996$ співвідношенням

$$E_{HB}[\text{ккал/моль}] = 249\rho^{cp}[\text{ат. од.}] - 0,257 \quad (3)$$

з середньоквадратичною похибкою апроксимації 0,22 ккал/моль. Апроксимація цієї ж залежності функцією $E_{HB} = K\rho^{cp}$ дає $K = 237$ ккал/(моль · ат. од.) і середньоквадратичне відхилення 0,26 ккал/моль.

Одержана сильна кореляція між ρ^{cp} і E_{HB} , а отже, і між ρ^{cp} та V_{el}^{cp} , є, ймовірно, проявом гомеоморфізму (існування взаємнооднозначного неперервного відображення) [13] між полями $\rho(\vec{r})$ і $V_{el}(\vec{r})$.

Значення енергії E_{HB} усіх виявлених специфічних нековалентних взаємодій ($A \cdots B$, $AH \cdots B$, $A-H \cdots H-B$) корелюють також із їх геометричними параметрами. Так, залежність енергії E_{HB} від відстані L_{AB} (рис. 2, б) можна апроксимувати співвідношенням

$$E_{HB}[\text{ккал/моль}] = 2000 \exp(-2,12L_{AB}[\text{Å}]) \quad (4)$$

із середньоквадратичною похибкою апроксимації 1,4 ккал/моль.

Значно точніше (середньоквадратична похибка 0,43 ккал/моль) вдалося апроксимувати енергію E_{HB} як функцію відстані $L_{CP \cdots B}$ (рис. 2, в) від критичної точки $(3, -1)$ до акцептора B протона (у випадку Н-з'язку) виразом

$$E_{HB}[\text{ккал/моль}] = 1560 \exp(-4,44L_{CP \cdots B}[\text{Å}]). \quad (5)$$

При цьому характерно, що для специфічних ван-дер-ваальсових зв'язків ($A \cdots B$) критична точка $(3, -1)$ лежить майже посередині відрізка AB (відносна різниця відстаней $L_{CP \cdots B}$ та $L_{AB}/2$ не перевищує 2,5%) і тому, зважаючи на неможливість виділити серед атомів A і B донор та акцептор, на рис. 2, в для ван-дер-ваальсових контактів замість $L_{CP \cdots B}$ було взято $L_{AB}/2$. Така ж властивість характерна для диводневих зв'язків $AH \cdots H-B$ (відмінність $L_{CP \cdots B}$ та $L_{AB}/2$ не перевищує 1,8%), але цілком відсутня для Н-зв'язків $A-H \cdots B$ ($\pm 35\%$). В останньому випадку, однак, приблизно сталим ($\pm 10\%$) для заданих типів донора і акцептора протона є відношення $L_{CP \cdots B}/L_{HB}$.

Це означає, що положення критичної точки на лінії зв'язку визначається властивостями атомів, що взаємодіють: якщо властивості атомів подібні (як це має місце для специфічних

Таблиця 1. Специфічні ван-дер-ваальсові контакти (A...B), виявлені методом QTAİM в усіх конформерах молекули 2'-дезокситидилової кислоти

Контакт	Кількість конформерів	$L_{AB}, \text{Å}$		$\rho^{cp}, 10^{-2}$ ат. од.		$\nabla^2 \rho^{cp}, 10^{-2}$ ат. д.		Еліптичність ε		$E_{НВ}$, ккал/моль	
		min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
C _{2'} ...O ₂	40	2,771	2,919	1,21	1,59	4,89	6,38	0,46	11,01	2,9	3,8
O _{5'} ...O ₂	26	2,919	3,385	0,32	1,05	1,63	3,54	0,23	4,05	0,8	2,7
O _{4'} ...O _{P1}	9	3,188	3,348	0,40	0,60	1,87	2,53	0,48	1,14	0,9	1,5
O _{4'} ...O _{P2}	8	3,250	3,308	0,40	0,48	1,88	2,29	0,74	2,52	1,0	1,2
C ₂ ...O _P	6	3,414	3,649	0,20	0,34	0,91	1,46	0,30	6,22	0,3	0,6
O _{4'} ...O _P	4	3,145	3,186	0,63	0,69	2,45	2,63	0,80	1,00	1,5	1,6
C ₄ ...O _P	3	3,290	3,321	0,51	0,54	1,87	1,98	0,87	2,10	0,9	0,9
C ₆ ...O _{P2}	3	3,218	3,232	0,55	0,57	2,22	2,31	0,07	0,34	1,0	1,0
O _{5'} ...C ₆	3	3,269	3,401	0,43	0,56	1,75	2,13	0,25	0,94	0,8	1,1
O _{5'} ...N ₁	3	3,058	3,113	0,81	0,91	2,67	2,90	0,07	0,11	1,9	2,1
O ₂ ...O _{P2}	3	3,197	3,437	0,35	0,65	1,63	2,57	0,78	4,16	0,7	1,5
O _{5'} ...C ₂	2	3,063	3,105	0,69	0,74	2,77	2,97	1,20	1,42	1,4	1,5
C _{3'} ...O ₂	1	2,977	2,977	1,04	1,04	4,42	4,42	4,74	4,74	2,4	2,4
N ₁ ...O _P	1	3,570	3,570	0,33	0,33	1,38	1,38	14,91	14,91	0,6	0,6
O _{3'} ...O _P	1	3,042	3,042	1,10	1,10	4,48	4,48	7,61	7,61	2,6	2,6
O _{4'} ...O ₂	1	2,810	2,810	1,42	1,42	5,54	5,54	3,31	3,31	3,9	3,9
∑:											
C...O	58	2,771	3,649	0,20	1,59	0,91	6,38	0,07	11,01	0,3	3,8
O...O	52	2,810	3,437	0,32	1,42	1,63	5,54	0,23	7,61	0,7	3,9
N...O	4	3,058	3,570	0,33	0,91	1,38	2,90	0,07	14,91	0,6	2,1

* L_{AB} — відстань між атомами, що беруть участь у контакті (Å), ρ^{cp} — значення густини електронного заряду в критичній точці типу (3, -1) (1 ат.од. = e/a_B^3), $\nabla^2 \rho^{cp}$ — значення лапласіана густини електронного заряду в критичній точці типу (3, -1) (1 ат.од. = e/a_B^5), $\varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1$ (λ_1, λ_2 — від'ємні власні значення матриці Гессе електронної густини, $|\lambda_1| > |\lambda_2|$) — еліптичність зв'язку, $E_{НВ}[\text{ккал/моль}] = -627,51 \cdot 0,5V^{el}[\text{Hartree}/a_B^3]$.

Таблиця 2. Внутрішньомолекулярні Н-зв'язки (АН...В), виявлені методом QTAİM в усіх конформерах молекули 2'-дезокситидилової кислоти**

Н-зв'язок	Кількість конформерів	L_{AB} , Å		$\angle ANB$, град		L_{NB} , Å		ρ^{CP} , 10^{-2} ат. од.		$\nabla^2 \rho^{CP}$, 10^{-2} ат. од.		Еліптичність ε		E_{NB} , ккал/моль	
		min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
$C_6H \cdots O_{4'}$	278	2,647	2,737	99,0	103,2	2,198	2,339	1,65	2,06	7,24	8,59	0,61	3,89	4,2	5,2
$C_{2'}H_{2'1} \cdots O_2$	172	2,756	3,097	99,1	130,3	2,052	2,500	1,16	2,42	4,24	7,90	0,08	7,45	2,5	6,0
$C_{3'}H \cdots O_2$	140	2,826	3,129	101,8	123,0	2,179	2,675	0,82	1,98	3,39	7,23	0,15	1,61	1,7	4,9
$C_{5'}H_{5'2} \cdots O_2$	122	3,045	3,358	119,2	147,9	2,164	2,609	0,74	1,77	2,75	5,67	0,02	0,26	1,5	4,2
$C_6H \cdots O_{5'}$	98	3,037	3,926	102,9	165,0	2,283	3,022	0,32	1,48	1,36	4,95	0,01	9,85	0,5	3,5
$C_{5'}H_{5'1} \cdots O_2$	95	3,009	3,532	106,0	148,3	2,142	2,842	0,45	1,96	1,89	5,85	0,03	0,82	0,9	4,7
$C_{3'}H \cdots O_P$	66	3,019	3,762	106,0	162,5	2,316	2,932	0,46	1,41	1,72	4,94	0,01	8,33	0,7	3,2
$C_{4'}H \cdots O_P$	57	3,042	3,490	106,3	128,9	2,457	2,801	0,59	1,20	2,28	4,26	0,18	4,35	1,1	2,6
$O_{P1}H \cdots O_2$	56	2,604	2,777	154,4	174,6	1,615	1,845	3,16	4,89	9,02	15,65	0,02	0,05	7,3	12,2
$C_6H \cdots O_P$	50	3,192	3,465	124,9	165,2	2,135	2,716	0,68	1,89	2,50	5,23	0,01	0,60	1,2	4,5
$O_{P2}H \cdots O_{4'}$	50	2,716	2,834	148,6	165,7	1,768	1,935	2,63	3,80	7,36	11,09	0,04	0,10	6,3	8,9
$O_{P1}H \cdots O_{4'}$	47	2,723	2,803	142,2	166,6	1,773	1,925	2,72	3,73	7,87	11,69	0,02	0,10	6,7	9,4
$O_{P2}H \cdots O_2$	44	2,598	2,797	154,7	169,0	1,623	1,847	3,05	4,96	8,71	15,79	0,02	0,06	7,0	12,2
$C_{2'}H_{2'1} \cdots O_{5'}$	42	2,962	3,282	102,1	108,6	2,529	2,792	0,65	1,08	2,67	4,32	0,43	25,51	1,3	2,4
$C_{4'}H \cdots O_{P2}$	37	3,083	3,488	106,0	125,1	2,511	2,855	0,53	1,08	2,09	4,05	0,10	2,81	1,0	2,3
$C_{4'}H \cdots O_{P1}$	36	3,198	3,471	107,8	126,4	2,544	2,861	0,52	0,99	2,09	3,40	0,14	5,09	1,0	2,1
$C_{1'}H \cdots O_2$	32	2,665	2,728	100,2	111,5	2,110	2,257	2,00	2,46	7,95	8,73	0,33	1,49	4,9	6,1
$O_{3'}H \cdots O_P$	31	2,759	2,969	135,1	162,5	1,858	2,137	1,74	3,10	5,19	9,13	0,00	0,13	4,3	7,6
$O_{P1}H \cdots O_{3'}$	31	2,694	2,784	143,6	173,5	1,752	1,927	2,83	4,10	7,77	11,74	0,03	0,10	6,9	9,8
$C_6H \cdots O_{P2}$	24	3,254	4,161	113,3	165,3	2,539	3,108	0,22	0,81	0,94	3,16	0,03	3,68	0,3	1,7
$O_{P2}H \cdots O_{3'}$	23	2,690	2,785	144,9	166,9	1,745	1,922	2,90	4,23	7,76	11,67	0,02	0,07	7,0	10,1
$O_{P1}H \cdots C_5$	22	3,277	3,547	134,2	179,0	2,337	2,665	0,75	1,49	2,19	3,44	0,25	1,67	1,2	2,4
$O_{P2}H \cdots C_5$	19	3,270	3,701	150,3	165,8	2,351	2,809	0,60	1,45	1,64	3,54	0,23	0,97	0,8	2,4
$C_{3'}H \cdots O_{P1}$	18	3,141	3,825	114,0	156,8	2,404	2,916	0,42	1,17	1,60	4,14	0,01	0,81	0,7	2,7
$C_{2'}H_{2'1} \cdots O_P$	17	3,252	3,621	123,7	138,3	2,427	2,734	0,63	1,13	2,23	3,74	0,09	0,34	1,2	2,5
$C_6H \cdots O_{P1}$	16	3,401	4,238	122,6	165,0	2,382	3,183	0,19	1,12	0,80	3,48	0,03	1,73	0,3	2,5
$O_{3'}H \cdots O_{P1}$	16	2,854	3,350	119,6	160,6	2,014	2,530	0,73	2,22	2,83	6,21	0,02	0,25	1,7	5,5
$C_{3'}H \cdots O_{P2}$	15	3,238	3,803	107,3	156,5	2,562	2,936	0,37	0,87	1,54	2,86	0,06	4,71	0,7	1,8

Таблиця 2. Продовження

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
$O_{P_2}H \cdots N_3$	9	2,705	3,051	157,9	162,5	1,730	2,121	1,96	4,84	5,04	10,40	0,05	0,07	4,1	10,8
$C_{3'}H \cdots O_{5'}$	8	2,804	2,876	104,6	108,1	2,285	2,400	1,35	1,59	5,78	6,45	0,73	15,65	3,2	3,9
$O_{3'}H \cdots O_{5'}$	8	3,007	3,241	122,3	127,3	2,321	2,619	0,70	1,22	3,20	4,39	0,13	4,26	1,7	3,1
$O_{P_2}H \cdots C_6$	8	3,125	3,350	132,1	135,5	2,355	2,620	0,74	1,33	2,44	3,80	0,82	1,37	1,1	2,3
$O_{3'}H \cdots O_{P_2}$	7	2,940	3,344	138,3	162,6	2,001	2,558	0,71	2,23	2,82	6,40	0,05	0,20	1,6	5,5
$C_{2'}H_{2'1} \cdots O_{P_1}$	6	3,505	3,707	125,9	135,3	2,648	2,950	0,36	0,67	1,53	2,70	0,16	0,87	0,7	1,4
$C_{2'}H_{2'1} \cdots O_{P_2}$	3	3,667	3,750	145,2	145,6	2,713	2,800	0,52	0,62	1,90	2,20	0,05	0,10	0,9	1,2
$C_{5'}H_{5'2} \cdots O_{P_2}$	3	2,913	2,926	109,1	109,6	2,366	2,373	1,47	1,49	5,83	5,84	1,27	1,46	3,6	3,6
$O_{P_1}H \cdots N_3$	3	3,109	3,151	122,0	125,0	2,449	2,526	0,88	1,02	3,27	3,61	0,26	0,39	1,8	2,2
$C_{5'}H_{5'1} \cdots O_{P_2}$	2	2,932	2,936	107,7	110,2	2,377	2,409	1,35	1,43	5,92	6,17	4,02	12,81	3,4	3,5
$C_{5'}H_{5'2} \cdots O_{P_1}$	1	2,946	2,946	108,0	108,0	2,418	2,418	1,31	1,31	5,56	5,56	5,14	5,14	3,2	3,2
Σ :															
$CH \cdots O$	1338	2,647	4,238	99,0	165,3	2,052	3,183	0,19	2,46	0,80	8,73	0,01	25,51	0,3	6,1
$OH \cdots O$	313	2,598	3,350	119,6	174,6	1,615	2,619	0,70	4,96	2,82	15,79	0,00	4,26	1,6	12,2
$OH \cdots C$	49	3,125	3,701	132,1	179,0	2,337	2,809	0,60	1,49	1,64	3,80	0,23	1,67	0,8	2,4
$OH \cdots N$	12	2,705	3,151	122,0	162,5	1,730	2,526	1,8	10,8	3,27	10,40	0,05	0,39	1,8	10,8

**В усіх Н-зв'язках відстань L_{AH} лежить в межах (0,967–1,005) Å.

Таблиця 3. Внутрішньомолекулярні Н-зв'язки (АН...В), виявлені методом QТАІМ у ДНК-подібних*** конформерах молекули 2'-дезокситидинової кислоти

Форма ДНК	Н-зв'язок	$L_{AB}, \text{Å}$	$L_{AH}, \text{Å}$	$\angle ANB,$ град	$L_{NB}, \text{Å}$	$\rho^{cp},$ 10^{-2} ат. од.	$\nabla^2 \rho^{cp},$ 10^{-2} ат. од.	Еліптичність ε	$E_{NB},$ ккал/моль
ВІ	$C_{2'}H_{2'1} \cdots O_{5'}$	3,09	1,09	106,2	2,60	0,90	3,48	0,50	1,9
	$C_6H \cdots O_{5'}$	3,17	1,08	104,0	2,73	0,76	2,98	0,65	1,5
	$C_6H \cdots O_{4'}$	2,70	1,08	102,3	2,25	1,89	7,70	0,78	4,7
	$O_{P1}H \cdots C_5$	3,40	0,98	167,8	2,44	1,25	2,94	0,43	1,9
	$C_6H \cdots O_{P2}$	3,53	1,08	124,0	2,81	0,46	1,91	0,15	0,9
АІ	$C_6H \cdots O_{4'}$	2,71	1,08	101,0	2,29	1,79	7,58	1,29	4,5
	$C_6H \cdots O_{5'}$	3,38	1,08	147,6	2,41	1,06	3,45	0,03	2,4
АІІ	$C_{2'}-H_{2'1} \cdots O_2$	2,96	1,09	105,7	2,47	1,26	4,93	2,82	2,8
	$C_6H \cdots O_{4'}$	2,69	1,08	102,4	2,24	1,94	7,84	0,74	4,8
	$C_6H \cdots O_{P1}$	4,18	1,08	163,0	3,13	0,21	0,89	0,51	0,3
ZІ	$C_{3'}H \cdots O_{P1}$	3,54	1,10	126,4	2,78	0,57	2,10	0,02	1,1
	$C_{1'}H \cdots O_2$	2,73	1,09	105,7	2,22	2,05	7,96	0,71	5,0
	$C_6H \cdots O_{5'}$	3,60	1,08	156,7	2,58	0,73	2,52	0,06	1,5
ZІІ	$C_{2'}H_{2'1} \cdots O_{P1}$	3,64	1,09	129,4	2,85	0,44	1,79	0,16	0,8
	$C_{2'}H_{2'1} \cdots O_{5'}$	3,09	1,09	105,8	2,61	0,88	3,42	0,52	1,9
	$C_6H \cdots O_{5'}$	3,14	1,08	103,2	2,72	0,79	3,06	0,71	1,5
	$C_6H \cdots O_{4'}$	2,70	1,08	102,3	2,25	1,88	7,66	0,80	4,6
	$O_{P1}H \cdots C_5$	3,38	0,98	167,2	2,42	1,30	3,02	0,39	2,0
	$C_6H \cdots O_{P2}$	3,50	1,08	123,0	2,79	0,48	1,98	0,15	0,9

***Геометричні параметри конформерів ВІ, АІ, АІІ, ZІ і ZІІ наведено в табл. 1 роботи [4] під номерами №№16, 20, 35, 34 і 25, відповідно.

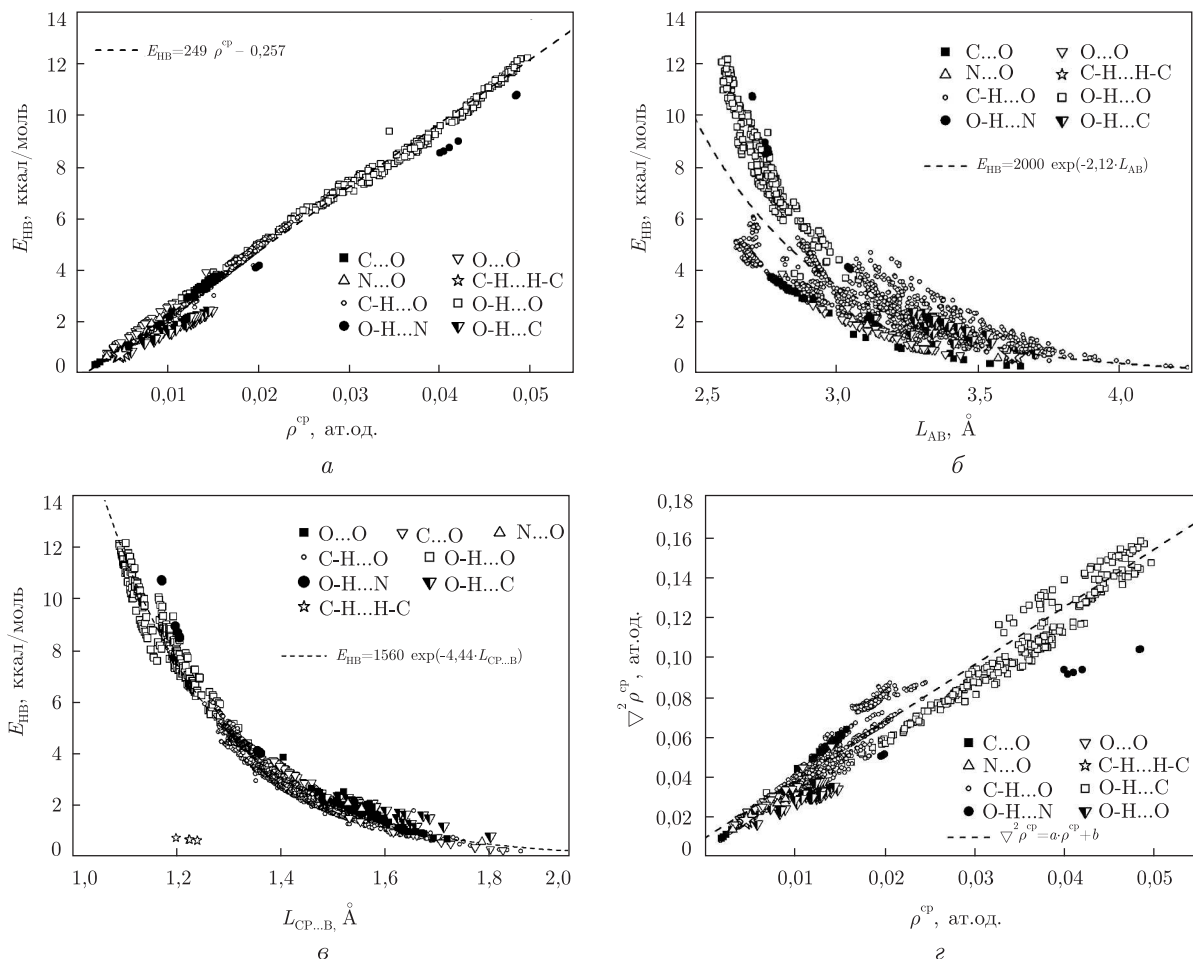


Рис. 2. Кореляції між фізичними параметрами специфічних нековалентних зв'язків в усіх конформерах молекули 2'-дезокситидилової кислоти: а — ρ^{CP} та E_{NB} ; б — L_{AB} та E_{NB} ; в — $L_{CP...B}$ та E_{NB} ; з — ρ^{CP} та $\nabla^2 \rho^{CP}$

ван-дер-ваальсових контактів та диводневих зв'язків), то критична точка лежить приблизно посередині лінії зв'язку; якщо ж властивості атомів, що взаємодіють, суттєво різні (випадок Н-зв'язків: $\text{HN} \cdots \text{O}$, $\text{HN} \cdots \text{N}$, $\text{HN} \cdots \text{C}$), то критична точка зміщується до атома водню.

Аналіз E_{NB} як функції відстані $L_{CP...B}$ від критичної точки до акцептора протона дозволяє зробити таке цікаве спостереження. Із загальної тенденції “випадають” зв'язки $\text{C}-\text{H} \cdots \text{H}-\text{C}$ (рис. 2, в). Проте, якщо замість $L_{HH}/2$ в даному випадку взяти $L_{CC}/2$, то відхилення їх енергії від апроксимаційної кривої становитиме лише 0,5 ккал/моль (а не 5,7 ккал/моль). Це дозволяє припустити, що диводневі $\text{C}-\text{H} \cdots \text{H}-\text{C}$ зв'язки можна розглядати як “розмиті” ван-дер-ваальсові $\text{C} \cdots \text{C}$ контакти.

Одержані співвідношення (3) та (4) можна застосовувати для визначення енергій E_{NB} специфічних внутрішньомолекулярних взаємодій на основі їх геометричних властивостей як альтернативу методу градієнтного розкладу кінетичної енергії [14].

Окрім енергії E_{NB} , з ρ^{CP} корелює і величина $\nabla^2 \rho^{CP}$: $R = 0,961$ (рис. 2, з).

Властивості ван-дер-ваальсових контактів. 114 виявлених специфічних внутрішньомолекулярних ван-дер-ваальсових контактів ($\text{A} \cdots \text{B}$) можна поділити на 3 типи: $\text{C} \cdots \text{O}$,

О...О та N...О (див. табл. 1). Однією з їх найважливіших характеристик є міжкатомна відстань L_{AB} . Її середні значення такі: $\bar{L}_{CO} = 2,98 \text{ \AA} (\pm 0,26 \text{ \AA})$, $\bar{L}_{OO} = 3,16 \text{ \AA} (\pm 0,13 \text{ \AA})$, $\bar{L}_{NO} = 3,21 \text{ \AA} (\pm 0,24 \text{ \AA})$ (у дужках наведено стандартні відхилення). Ці значення доцільно порівняти з відповідними рівноважними відстанями $\bar{r}_{AB} = 2\sqrt{R_A R_B}$ між атомами (R_A і R_B — ван-дер-ваальсові радіуси атомів А і В) [15]: $\bar{r}_{CO} = 2,97 \text{ \AA}$, $\bar{r}_{OO} = 2,58 \text{ \AA}$, $\bar{r}_{NO} = 2,78 \text{ \AA}$.

Таким чином, рівноважні відстані \bar{r}_{AB} між атомами, що беруть участь у ван-дер-ваальсових контактах, є систематично меншими, аніж фактичні середні відстані \bar{L}_{AB} . Особливо це виражено для контактів О...О та N...О і свідчить про те, що ці контакти є напруженими — “розтягнутими”, порівняно з рівноважними.

Те, що $\bar{L}_{AB} > \bar{r}_{AB}$, означає також, що геометричний метод ван-дер-ваальсових радіусів [15] не є надійним інструментом для виявлення *внутрішньомолекулярних* ван-дер-ваальсових контактів — принаймні, у випадку 2'-дезокситидилової кислоти.

Властивості Н-зв'язків. Усього нами виявлено 1712 внутрішньомолекулярних Н-зв'язків, які можна розбити (за донорами і акцепторами) на 39 типів (див. табл. 2). Серед них 9 типів, а саме $C_6H \cdots O_{4'}$ (виявлений у 278 конформерах), $C_2H_{2'1} \cdots O_2$ (172), $C_{3'} \cdots O_2$ (140), $C_{5'}H_{5'2} \cdots O_2$ (122), $C_6H \cdots O_{5'}$ (98), $C_{5'}H_{5'1} \cdots O_2$ (95), $C_2H_{2'1} \cdots O_{5'}$ (42), $C_1'H \cdots O_2$ (32), $O_{3'}H \cdots O_{5'}$ (8), існують і у молекулі 2'-дезокситидину [10].

Усі 39 типів виявлених Н-зв'язків можна поділити на 3 групи: 1) зв'язки, у яких не беруть участі атоми фосфатної групи і які можуть мати місце в молекулі 2'-дезокситидину [10] — перелічені вище 9 типів (у табл. 2 виділені курсивом); 2) зв'язки за участю атомів фосфатної групи (29 типів), 3) зв'язок $C_{3'}H \cdots O_{5'}$ (у табл. 2 виділено напівжирним), який реалізується без участі атомів фосфатної групи, але відсутній у 2'-дезокситидині [10]. Існування останнього вказує на істотний вплив фосфатної групи на фізичні властивості молекули в цілому і на властивості атома $O_{5'}$ зокрема.

Таблиця 4. Властивості диводневого зв'язку $C_{3'}-H_{3'} \cdots H_6-C_6$, виявленого методом QTAİM в 4 конформерах молекули 2'-дезокситидилової кислоти

$L_{C_{3'}C_6}$, Å	min	3,610
	max	3,637
$L_{C_{3'}H_{3'}}$, Å	min	1,094
	max	1,098
$\angle C_{3'}H_{3'}H_6$, град	min	109,7
	max	111,3
$L_{H_6C_6}$, Å	min	1,083
	max	1,084
$L_{H_{3'}H_6}$, Å	min	2,399
	max	2,481
$\angle H_{3'}H_6C_6$, град	min	130,3
	max	135,1
ρ^{cp} , 10^{-2} ат. од.	min	0,45
	max	0,52
$\nabla^2 \rho^{cp}$, 10^{-2} ат. од.	min	1,76
	max	1,99
Еліптичність ε	min	0,91
	max	1,72
E_{H_6} , ккал/моль	min	0,67
	max	0,77

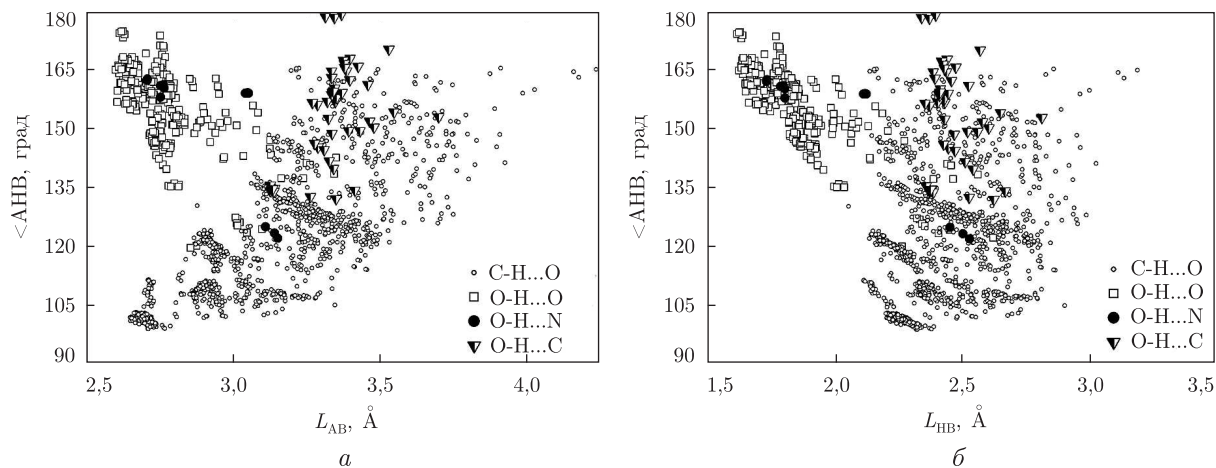


Рис. 3. Розподіл внутрішньомолекулярних Н-зв'язків за геометричними параметрами: а — $(L_{AB}, \angle AHB)$; б — $(L_{HB}, \angle AHB)$

Серед зв'язків групи 1 ні геометричні, ані фізичні властивості зв'язків $C_6H \cdots O_{4'}$, $C_2'H_{2'1} \cdots O_2$, $C_3'H \cdots O_2$, $C_5'H_{5'2} \cdots O_2$, $C_5'H_{5'1} \cdots O_2$, $C_2'H_{2'1} \cdots O_{5'}$, $C_1'H \cdots O_2$, $O_3'H \cdots O_5$ не зазнали значних змін порівняно з [10] ($\Delta L_{AB} < 0,3 \text{ \AA}$, $\Delta L_{HB} < 0,3 \text{ \AA}$, $\Delta(\angle AHB) < 8^\circ$, $\Delta\rho^{cp} < 0,4 \cdot 10^{-2}$ ат. од., $\Delta(\nabla^2\rho^{cp}) < 1 \cdot 10^{-2}$ ат. од.). Зв'язок $C_6H \cdots O_{5'}$ характеризується зменшенням нижньої границі кута $\angle AHB$ з 147° [10] до 103° та зниженням мінімального із виявлених значень ρ^{cp} (з $0,8 \cdot 10^{-2}$ до $0,3 \cdot 10^{-2}$ ат. од.), що також є проявом впливу фосфатної групи на властивості атома $O_{5'}$.

Атоми кисню фосфатної групи можуть виступати як акцептрами, так і донорами протона, утворюючи Н-зв'язки групи 2. Якщо при цьому донорами протона є групи $C_2'H_{2'1}$, $C_3'H_{3'}$, $C_4'H_{4'}$, $C_5'H_{5'2}$ і $O_3'H_{O3'}$, тоді реалізуються Н-зв'язки, у яких акцептором може бути *будь-який* із атомів кисню (O_{P1} , O_{P2} чи O_P) фосфатної групи. Якщо ж донором протона є група C_6-H_6 або $C_5'-H_{5'1}$, то акцептором можуть бути лише атоми фосфатної групи O_{P1} чи O_{P2} . Коли фосфатна група є *донором* протона, то акцептором Н-зв'язку можуть бути атоми $O_{3'}$, $O_{4'}$, O_2 , C_5 і C_6 .

До групи 2 належать обидва типи зв'язків за участю атома N_3 : $O_{P1}H \cdots N_3$ та $O_{P2}H \cdots N_3$ — саме вони призводять до “нетипових” ($\sim 140^\circ$) значень кута χ [4].

Зв'язки $O_{P1}H \cdots O_2$ ($E_{HB} = 10,4$ ккал/моль), $O_3'H \cdots O_P$ ($E_{HB} = 4,4$ ккал/моль), $C_3'H \cdots O_P$ ($E_{HB} = 2,8$ ккал/моль) групи 2 та зв'язок $C_3'H \cdots O_2$ ($E_{HB} = 4,7$ ккал/моль) наявні у двох енергетично найвигодніших конформерах молекули 2'-дезокситидилової кислоти [4], а зв'язки $O_3'H \cdots O_P$ ($E_{HB} = 6,5$ ккал/моль) і $C_5'H_{5'1} \cdots O_2$ ($E_{HB} = 3,4$ ккал/моль) є ймовірними факторами стабілізації її конформерів із нетиповими “планарними” (амплітуда псевдообертання $\nu_{max} < 30^\circ$) щурками [4].

Відзначимо, що всі зв'язки, які реалізуються за участю атома O_{P1} , можуть реалізуватися і за участю замість нього атома O_{P2} і навпаки (за винятком зв'язків типу $C_5'H_{5'1} \cdots O_{P2}$ і $O_{P2}H \cdots C_6$). Цікаво також, що група $C_2'H_{2'2}$, на відміну від $C_2'H_{2'1}$, не бере участі у жодному Н-зв'язку.

Геометричні властивості Н-зв'язків. На рис. 3 наведено розподіл усіх Н-зв'язків (A—H \cdots B) у координатах $(L_{AB}, \angle AHB)$ та $(L_{HB}, \angle AHB)$. Видно, що Н-зв'язки реалізуються лише за умови тупих кутів $\angle AHB$ (найменше його значення становить 99° і до-

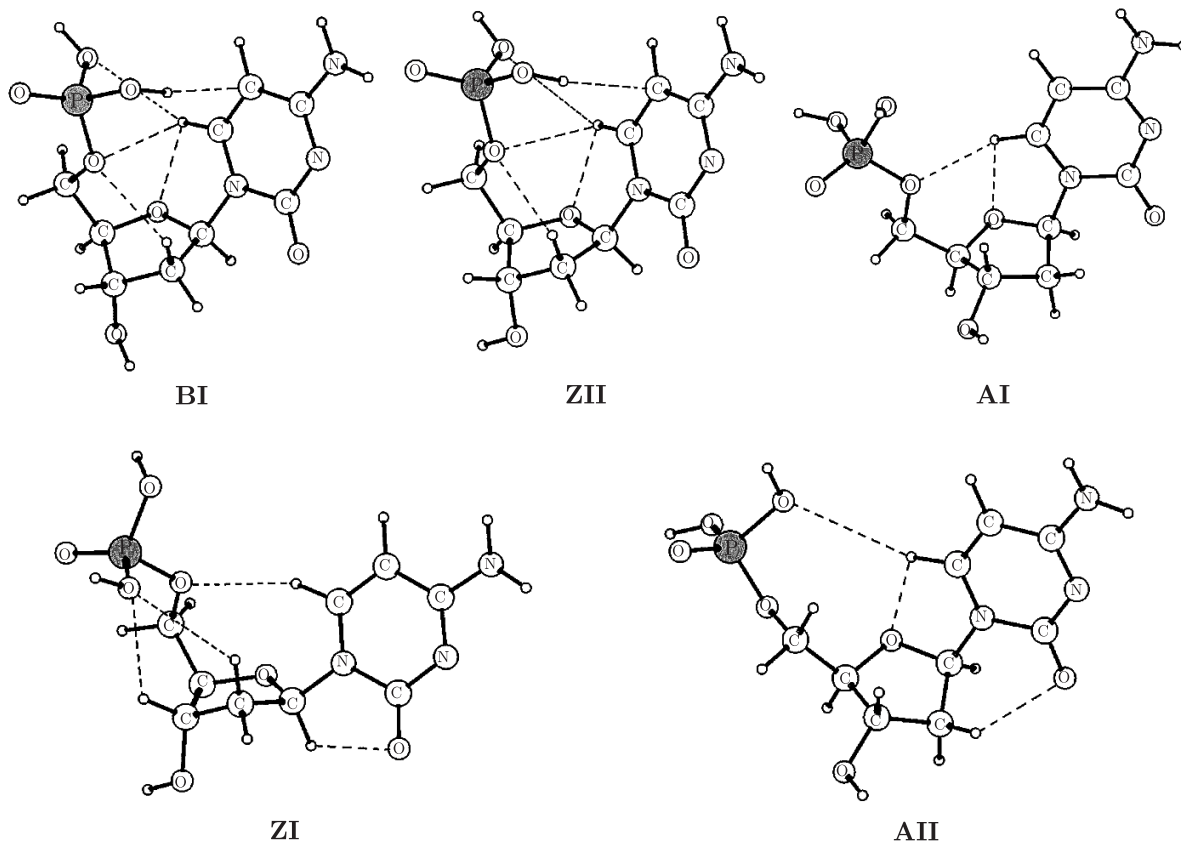


Рис. 4. Внутрішньомолекулярні Н-зв'язки (позначені штриховою лінією) у ДНК-подібних конформерах молекули 2'-дезоксцитидилової кислоти

сягається у зв'язках $C_6H \cdots O_{4'}$ та $C_2'H_{2'1} \cdots O_2$). Відстань між донором і акцептором протона при цьому лежить в межах від 2,60 Å (зв'язки $O_{P1}H \cdots O_2$ та $O_{P2}H \cdots O_2$) до 4,16 Å ($C_6H \cdots O_{P2}$) і навіть 4,24 Å ($C_6H \cdots O_{P1}$). Слід зауважити, що “короткі” зв'язки при цьому є одночасно найсильнішими (енергія $E_{НВ}$ досягає 12,2 ккал/моль), а “довгі” — найслабшими (нижня межа енергії $E_{НВ}$ рівна 0,3 ккал/моль, що удвічі менше, ніж $k_B T$ за нормальних умов).

Така кореляція енергії із геометричними параметрами добре відома для класичних міжмолекулярних Н-зв'язків типу $X-H \cdots O$ ($X = C, N, O$) [12], але, як впливає із наших даних (рис. 2, б), має місце для усіх (зокрема, $O-H \cdots C$) внутрішньомолекулярних Н-зв'язків і специфічних ван-дер-ваальсових контактів.

Відзначимо, що довжина валентного зв'язку АН для усіх виявлених Н-зв'язків лежить у досить вузьких межах: $L_{АН} = (0,97 \div 1,01)$ Å.

Внутрішньомолекулярні Н-зв'язки у ДНК-подібних конформерах. Основні геометричні та фізичні параметри Н-зв'язків, виявлених у ДНК-подібних конформерах молекули 2'-дезоксцитидилової кислоти (рис. 4), наведено в табл. 3. В усіх цих конформерах, окрім ZI, присутній зв'язок $C_6H \cdots O_{4'}$ (його енергія $E_{НВ} = (4,5 \div 4,8)$ ккал/моль). Конфігурація Н-зв'язків ідентична в конформерах VI і ZII, оскільки їх геометрії відрізняються лише значенням кута ε (який задає орієнтацією групи $O_3'H$).

Найслабшим є зв'язок $C_6H \cdots O_{P1}$ (АП; $E_{НВ} = 0,3$ ккал/моль), а найсильнішим — $C_1H \cdots O_2$ (ЗІ; $E_{НВ} = 5,0$ ккал/моль). Н-зв'язок за участю акцептора O_2 реалізується також в конформері АП ($C_2H_{2'1} \cdots O_2$), проте має меншу енергію ($E_{НВ} = 2,8$ ккал/моль).

Важливо зазначити, що в усіх ДНК-подібних конформерах є хоча б один досить сильний ($E_{НВ} \geq 4,5$ ккал/моль) Н-зв'язок.

Диводневі зв'язки. Нами виявлено 4 конформери з внутрішньомолекулярним диводневим зв'язком $C_{3'}-H_{3'} \cdots H_6-C_6$. Його геометричні і фізичні властивості наведено в табл. 4. Аналогічний диводневий зв'язок може реалізуватися [10] і в молекулі 2'-дезокситидину, причому як геометричні, так і фізичні його параметри є дуже близькими до наведених в табл. 4.

Таким чином, аналіз за методом QТАІМ топології розподілу електронної густини у 613 різних конформерах молекули 2'-дезокситидилової кислоти дозволив виявити три типи специфічних внутрішньомолекулярних нековалентних взаємодій в цій молекулі: ван-дер-ваальсові контакти (19 типів), водневі (Н-) (39) і диводневий ($C_{3'}-H_{3'} \cdots H_6-C_6$) зв'язки. Показано, що між їхніми енергіями та значенням електронної густини у відповідних критичних точках існує лінійна, а між енергією та відстанню від одного з атомів до критичної точки — експоненційна залежність. Сама величина енергії лежить у межах від 0,3 до 12,2 ккал/моль. Встановлено, що геометричний критерій виявлення внутрішньомолекулярних ван-дер-ваальсових взаємодій [15] є незастосовним до досліджуваної молекули. Усі виявлені Н-зв'язки характеризуються тупими ($> 99^\circ$) кутами $\angle АНВ$, а відстані $L_{АВ}$ лежать в межах (2,60–4,24) Å. В усіх ДНК-подібних конформерах присутній хоча б один досить сильний Н-зв'язок з енергією $E_{НВ} \geq 4,5$ ккал/моль.

1. Jeffrey G. A., Saenger W. Hydrogen Bonding in Biological Structures. – Berlin: Springer, 1991. – 569 p.
2. *Supramolecular Assembly via Hydrogen Bonds I* / Ed. D.M.P. Mingos. – Berlin: Springer, 2004. – 175 p.
3. Iogansen A. V. Direct proportionality of the hydrogen bonding energy and the intensification of the stretching $\nu(XH)$ vibration in infrared spectra // Spectrochimica Acta Part A. – 1999. – **55**. – P. 1585–1612.
4. Ніколаєнко Т. Ю., Булавін Л. А., Говорун Д. М. Квантово-механічний конформаційний аналіз молекули 2'-дезокситидилової кислоти – структурної ланки ДНК // Доп. НАН України. – 2010. – № 9. – С. 173–184.
5. Hobza P., Havlas Z. Blue-Shifting Hydrogen Bonds // Chem. Rev. – 2000. – **100**. – P. 4253–4264.
6. Бэйдер Р. Атомы в молекулах. Квантовая теория. – Москва: Мир, 2001. – 532 с.
7. Bader R. F. W. A Bond Path: A Universal Indicator of Bonded Interactions // J. Phys. Chem. A. – 1998. – **102**. – P. 7314–7323.
8. 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**. – P. 4413–4422.
9. 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.
10. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки в конформерах 2'-дезокситидину: результати квантово-хімічного аналізу топології електронної густини // Укр. біохім. журн. – 2006. – **78**, № 6. – С. 70–77.
11. AIMAll (Version 08.11.29), Todd A. Keith, 2008. – (aim.tkgristmill.com).
12. 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.
13. Keith T. A., Bader R. F. W., Aray Y. Structural Homeomorphism Between the Electron Density and the Virial Field // Internat. J. of Quantum Chemistry. – 1996. – **57**. – P. 183–198.

14. Zhurova E. A., Tsirelson V. G., Stash A. I., Pinkerton A. A. Characterizing the Oxygen-Oxygen Interaction in the Dinitramide Anion // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – **124**. – P. 4574–4575.
15. Зефирюв Ю. В., Зоркий П. М. Ван-дер-ваальсовы радиусы и их применение в химии // Усп. химии. – 1989. – вып. **5**. – С. 713–746.

Київський національний університет

ім. Тараса Шевченка

Інститут молекулярної біології і генетики

НАН України, Київ

Інститут високих технологій Київського національного
університету ім. Тараса Шевченка

Надійшло до редакції 31.12.2009

Academician of the NAS of Ukraine **L. A. Bulavin**,
Corresponding Member of the NAS of Ukraine **D. M. Hovorun, T. Yu. Nikolaenko**

Intramolecular hydrogen bonds and specific van-der-Waals contacts in 2'-deoxycytidilic acid molecule: an electron density topology analysis

1830 specific intramolecular interactions are revealed by means of the QTAIM method in 613 2'-deoxycytidilic acid molecule conformers optimized at the DFT B3LYP/6-31G(d,p) theory level. There are 16 types of van-der-Waals contacts and 40 types of hydrogen bonds. A linear relationship between their energy and electron charge density at the critical point is noted. It is shown that at least one H-bond not weaker than 4.5 kcal/mole is present in each DNA-like conformer.