



УДК 577.332

© 2012

Р. О. Жураківський

Конформаційна ємність 2'-дезоксиксантозину та 2'-дезоксіінозину за даними методу теорії функціонала густини

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

Наведено результати повного квантово-хімічного конформаційного аналізу 2'-дезоксиксантозину (dXao) та 2'-дезоксіінозину (dIno) методом $MP2/6-311++G(d,p)//DFT\ B3LYP/6-31G(d,p)$. На поверхні потенціальної енергії нуклеозидів виявлено 103 та 100 локальних мінімумів відповідно, які притаманні стійким конформерам. Досліджено їхні геометричні, енергетичні та полярні характеристики. Визначено низку нетипових властивостей dXao. Зокрема, встановлено, що він має 33 sup-конформери із значеннями кута χ , відсутніми в інших пуринових 2'-дезоксирибонуклеозидів, — діапазон кутів $-48,0^\circ \leq \chi \leq -10,9^\circ$. Структурні особливості dXao можна пов'язати з його здатністю утворювати неправильні пари у складі дволанцюгової ДНК.

Нуклеозиди 2'-дезоксиксантозин (dXao) та 2'-дезоксіінозин (dIno) мають своїми основами ксантин (Xan) та гіпоксантин (Hyp) відповідно. Ксантин, як і похідні від нього нуклеозиди (зокрема dXao) та нуклеотиди, бере участь у багатьох внутрішньоклітинних метаболічних процесах [1]. Основною його комплексотвірною особливістю є здатність утворювати пари з усіма чотирма канонічними основами ДНК [2]. Внаслідок цього включення dXao в ланцюг ДНК може спричиняти точкові мутації. Гіпоксантин також бере участь у реалізації генетичної інформації, утворюючи вотсон-криківську пару з цитозином та воблівські пари з аденіном, гуаніном та тиміном [3]. Огляд літератури показує, що нині інформація про повний набір конформерів dXao та dIno, отримана сучасними методами неемпіричної квантової хімії, відсутня. Мета даної роботи — провести вичерпний конформаційний аналіз dXao і dIno, а також порівняти їхні конформаційні властивості з властивостями канонічних пуринових нуклеозидів — 2'-дезоксигуанозину (dGuo) та 2'-дезоксиаденозину (dAdo) і неканонічних — 2'-дезоксипурину (dPur) та 2'-дезокси-8-азапурину (d8azaPur).

Обчислювальні методи. Просторову будову dXao та dIno, нумерацію їхніх атомів та позначення торсійних кутів зображено на рис. 1. У роботі використано позначення конформаційних змінних із [4]. Конформацію цукрового кільця та його вигин описано кутом P та амплітудою ν_{\max} псевдообертання [5].

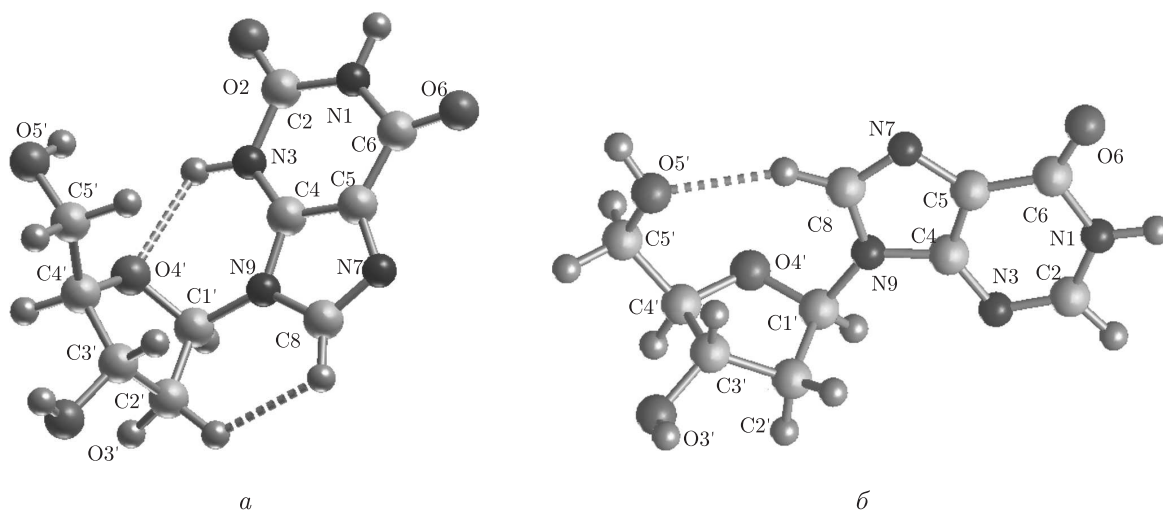


Рис. 1. Структура 2'-дезоксиксантозину (а) та 2'-деоксиінозину (б) і позначення атомів та основних конформаційних змінних. Атоми, між якими на розподілі електронної густини існує критична точка типу (3, -1), з'єднані пунктиром

Конформаційні властивості нуклеозидів вивчали, використовуючи теорію функціонала густини (DFT) із застосуванням гібридного обмінно-кореляційного функціонала електронної густини в узагальненому градієнтному наближенні B3LYP [6, 7]. Оптимізацію геометрії здійснювали із використанням набору базисних функцій 6-31G(d,p). Усі зоптимізовані конформери перевірено на стійкість за додатністю всіх діагональних значень гессіана, про що свідчить відсутність уявних частот в їхніх коливальних спектрах, отриманих на рівноважній геометрії тим же методом у гармонічному наближенні. Розрахунок електронних енергій в одній точці проводили методом теорії збурень Меллера-Плессета другого порядку MP2, яка краще, ніж DFT, враховує ефекти електронної кореляції, з базисом 6-311++G(d,p). Значення відносної енергії Гіббса ΔG конформерів визначали як суму електронної енергії на рівні MP2 та поправки на рівні B3LYP, що включає енергію нульових коливань, а також термічний та ентропійний внески.

Конформаційні сімейства досліджуваних сполук будували використовуючи результати конформаційного аналізу dGuo [8]. Для цього у кожному конформері dGuo було змінено аміногрупу в положенні C2 на атом кисню та додано атом водню у положенні N3 на відстані 0,9 Å для визначення відповідного конформера dXao. При побудові конформерів dIno аміногрупу в положенні C2 замінювали на атом водню на відстані 1,084 Å від атома C2. Після цього для утворених структур проводили оптимізацію геометрії, а далі виконували процедуру розмноження конформерів і побудови повного сімейства аналогічно попереднім роботам (див., наприклад, [9]).

Усі квантово-хімічні розрахунки проводили з використанням пакета Gaussian 03 для платформи Win32 [10].

Результати та їхнє обговорення. За даними квантово-хімічного конформаційного аналізу встановлено, що ізольований dXao має 103, а dIno — 100 стійких конформерів відповідно (табл. 1, рис. 2). Відносна енергія Гіббса конформерів лежить у межах 0–11,78 та 0–9,27 ккал/моль для dXao та dIno відповідно за стандартних умов (CY) ($p = 10^5$ Па, $T = 298,15$ K).

Для dXao суп-орієнтація нуклеотидної основи відносно цукру зафіксована у 61 конформері, при цьому відмічено поділ їх на два піддіапазони: $-48,0^\circ \leq \chi_{\text{syn}} \leq -10,9^\circ$ (33 конформери) та $31,3^\circ \leq \chi_{\text{syn}} \leq 52,8^\circ$ (28 конформерів). Ще 22 конформери dXao мають anti-орі-

Таблиця 1. Енергетичні, структурні та полярні характеристики конформерів dXao та dIno (розрахунок методом MP2/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-31G(d,p)). Наведено дані для перших 20 конформерів

№	ΔG	D	P	ν_{max}	χ	β	γ	δ	ε
dXao									
1	0,00	9,74	156,0	35,2	52,0	167,3	51,2	139,7	-178,8
2	0,59	10,57	158,9	35,5	52,4	166,6	50,3	145,0	-68,8
3	1,85	9,42	35,0	34,2	49,1	-114,1	61,3	83,6	-169,6
4	2,12	9,22	38,8	31,9	37,8	160,1	50,6	86,6	-161,2
5	2,23	8,58	158,1	32,8	52,8	168,6	49,9	134,3	57,7
6	2,43	9,48	35,4	33,6	36,5	156,9	47,8	87,9	-93,9
7	3,49	7,26	354,7	36,7	-37,0	177,1	-57,9	90,3	-60,3
8	3,49	10,11	197,4	33,2	-33,2	164,5	49,1	155,0	-68,6
9	3,49	7,74	354,3	34,7	-28,5	76,7	52,4	90,4	-155,5
10	3,56	9,44	163,9	36,7	-46,5	67,9	56,5	150,3	-68,5
11	3,56	8,94	152,8	37,9	-47,1	66,9	55,8	141,7	-175,5
12	3,65	7,52	356,3	35,5	-27,3	76,0	50,3	92,2	-91,5
13	3,67	10,34	34,4	34,3	48,5	-107,4	60,4	79,0	65,1
14	3,82	10,14	38,0	31,8	37,0	161,9	51,3	82,2	64,8
15	3,93	8,81	146,0	39,6	43,1	180,0	-67,8	140,8	-68,3
16	4,12	8,35	61,8	39,6	44,9	176,3	-57,6	84,8	-57,7
17	4,13	7,52	217,6	35,8	-33,4	166,6	47,0	150,4	51,8
18	4,72	6,91	211,7	35,9	-42,4	78,8	49,6	151,4	49,6
19	4,87	7,99	126,7	41,3	48,7	-55,8	-179,5	123,1	-171,5
20	4,89	9,07	181,7	35,8	32,7	-155,7	168,5	155,3	-63,4
dIno									
1	0,00	4,62	162,1	36,2	56,2	64,4	47,2	144,8	-178,0
2	0,11	5,24	165,0	36,4	56,5	64,9	46,5	149,7	-64,7
3	1,93	3,02	167,7	34,6	57,3	66,5	45,0	141,2	48,4
4	2,74	4,34	33,3	32,2	48,1	43,5	44,6	90,2	-84,1
5	2,81	4,23	39,5	29,6	50,0	43,0	47,3	90,0	-154,8
6	2,88	6,08	173,0	36,1	65,3	-54,8	171,3	154,2	-60,6
7	2,95	5,85	144,4	38,4	-108,9	64,8	60,1	136,5	-177,8
8	3,15	5,88	35,3	32,8	66,9	175,2	-58,6	87,9	-59,0
9	3,15	4,37	10,6	36,1	-174,4	175,8	-59,0	85,9	-57,2
10	3,31	6,34	168,8	36,0	65,0	-54,0	170,8	148,6	-179,8
11	3,46	6,18	172,9	33,3	-124,8	173,5	50,2	145,2	175,6
12	3,52	5,38	29,6	30,5	68,0	-56,8	178,9	89,6	-163,8
13	3,54	5,63	10,3	33,4	-150,1	169,1	50,3	85,7	-164,2
14	3,60	5,74	16,1	32,9	-127,8	65,6	63,1	87,8	-163,9
15	3,64	4,62	29,0	35,5	-140,1	-55,2	178,0	88,1	-79,0
16	3,66	5,10	28,5	29,9	66,5	-55,8	178,3	94,0	-82,4
17	3,70	6,70	171,0	35,0	67,5	178,9	-68,1	151,9	-64,7
18	3,74	6,43	151,3	37,6	-178,5	65,1	54,6	140,2	178,8
19	3,74	5,48	18,0	33,6	-126,8	65,1	61,0	90,4	-86,3
20	3,75	5,58	178,8	37,4	44,1	-67,8	160,7	156,9	-58,9

Примітка. Позначення кутів P , ν_{max} , χ , β , γ , δ , ε згідно з [5], величину кутів наведено у градусах; ΔG — відносна енергія Гіббса при $T = 298,15$ К, ккал/моль; D — дипольний момент, дебай. Структурні характеристики отримано методом DFT B3LYP/6-31G(d,p), енергетичні — методом MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d,p). Конформери пронумеровано в порядку зростання відносної енергії Гіббса (ΔG) за СУ.

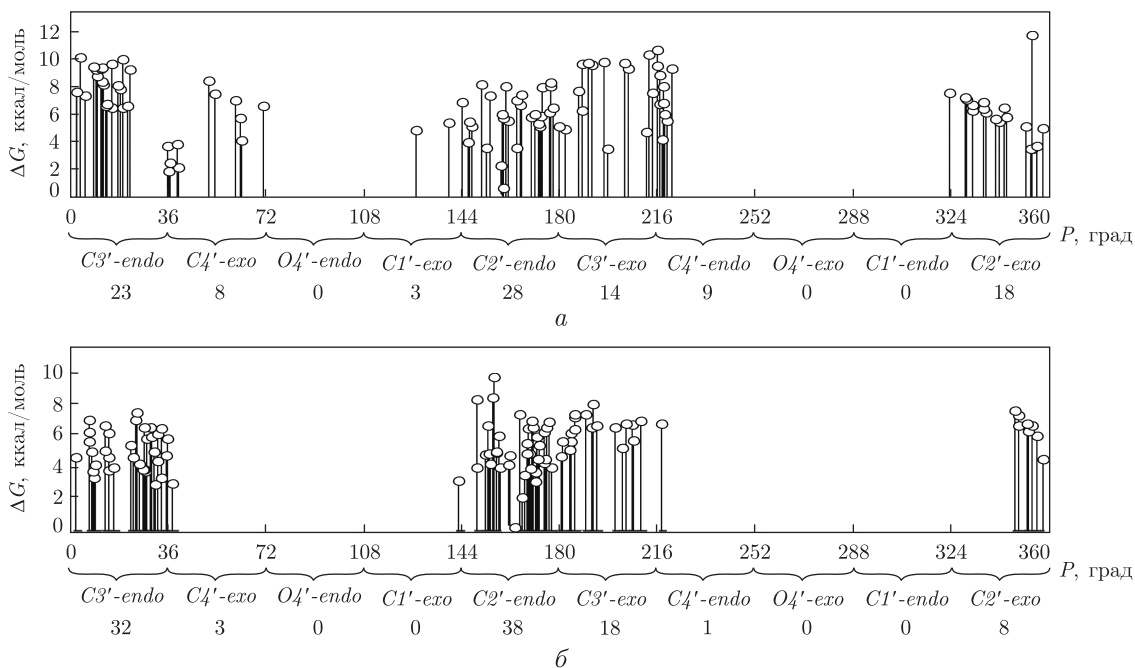


Рис. 2. Залежність відносної енергії Гіббса ΔG від фазового кута псевдообертання фуранозного кільця цукрового залишку Р конформерів 2'-дезоксисантозину (а) та 2'-дезоксінозину (б)

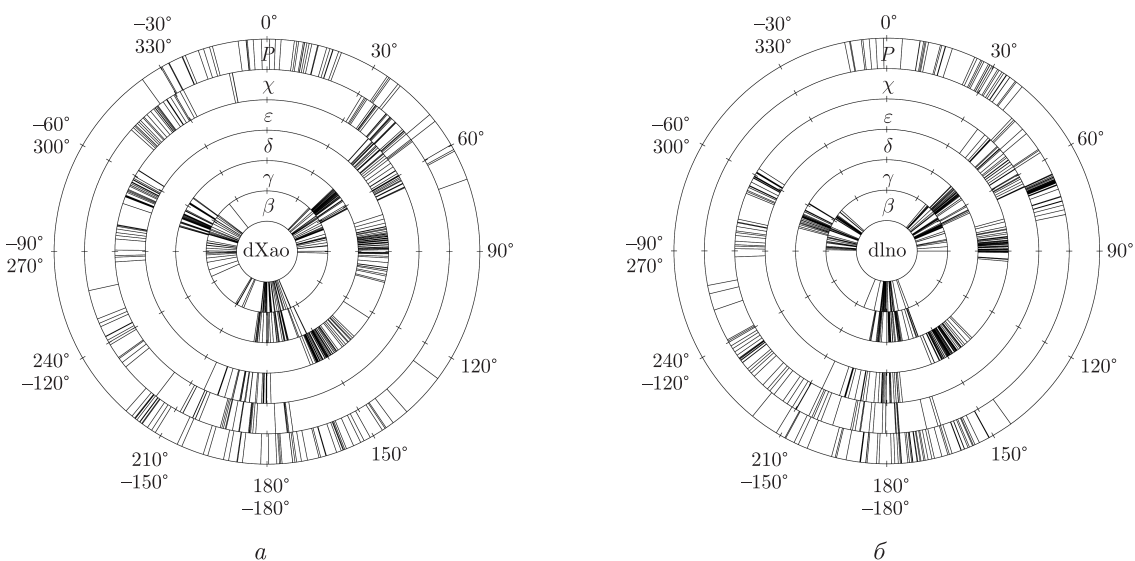


Рис. 3. Конформаційні кільця для основних структурних параметрів конформерів 2'-дезоксисантозину (а) та 2'-дезоксінозину (б)

єнтацію ($-176,5^\circ \leq \chi_{\text{anti}} \leq -151,6^\circ$), а 14 конформерів — high-anti-орієнтацію ($-142,6^\circ \leq \chi_{\text{anti}} \leq -102,4^\circ$) (рис. 2, 3). Значення кута χ з першого піддіапазону суп-конформерів є винятковою особливістю dXao, яка до цього часу не спостерігалася в жодному з канонічних дезоксирибонуклеозидів [9]. Також треба відзначити незвичне співвідношення між кількістю суп- та анти-конформерів — dXao єдиний нуклеозид із досліджених нами, у якого кількість суп-конформерів істотно вища за кількість таких з анти-орієнтацією основи

(табл. 2). Крім того, це нуклеозид з найширшим діапазоном вільних енергій з досліджених нами пуринових 2'-дезоксирибонуклеозидів.

У dIno syn-конформерів значно менше — 43, вони розміщуються в одному діапазоні кутів $43,3^\circ \leq \chi_{\text{syn}} \leq 78,5^\circ$. Кількість anti-конформерів dIno 29, їх значення χ знаходяться в діапазоні $162,8^\circ \leq \chi_{\text{anti}} \leq 177,2^\circ$; $-179,7^\circ \leq \chi_{\text{anti}} \leq -150,1^\circ$. Ще 28 конформерів мають high-anti-орієнтацію ($-148,8^\circ \leq \chi_{\text{anti}} \leq -100,9^\circ$).

Розподіл значень торсійних кутів γ (див. рис. 3) для конформерів dXao та dIno — три-модальний, сектори вузькі. Для dXao діапазони секторів такі: g^+ ($46,4^\circ \leq \gamma_{g^+} \leq 62,0^\circ$) — 37 конформерів; t ($154,1^\circ \leq \gamma_t \leq 179,7^\circ$; $-179,5^\circ \leq \gamma_t \leq -171,8^\circ$) — 34 конформери; g^- ($-74,1^\circ \leq \gamma_{g^-} \leq -53,6^\circ$) — 32 конформери. Для dIno визначено такі діапазони секторів: g^+ ($44,6^\circ \leq \gamma_{g^+} \leq 65,4^\circ$) — 34 конформери; t ($159,7^\circ \leq \gamma_t \leq 180,0^\circ$; $-176,7^\circ \leq \gamma_t \leq -169,0^\circ$) — 37 конформерів; g^- ($-75,3^\circ \leq \gamma_{g^-} \leq -58,5^\circ$) — 29 конформерів.

Тримодальний розподіл також має місце і для кута β (див. рис. 3), який займає ті ж самі сектори g^+ , t і g^- . Для dXao g^+ ($43,6^\circ \leq \beta_{g^+} \leq 91,5^\circ$) — 33 конформери; t ($156,9^\circ \leq \beta_t \leq 180,0^\circ$; $-179,5^\circ \leq \beta_t \leq -148,9^\circ$) — 38 конформерів; g^- ($-114,1^\circ \leq \beta_{g^-} \leq -38,3^\circ$) — 32 конформери. Для dIno g^+ ($39,8^\circ \leq \beta_{g^+} \leq 90,1^\circ$) — 40 конформерів; t ($159,0^\circ \leq \beta_t \leq 178,9^\circ$; $-179,5^\circ \leq \beta_t \leq -157,8^\circ$) — 27 конформерів; g^- ($-88,8^\circ \leq \beta_{g^-} \leq -48,1^\circ$) — 33 конформери.

Для кута ε теж маємо тримодальний розподіл: для dXao g^+ ($41,8^\circ \leq \varepsilon_{g^+} \leq 65,1^\circ$) — 40 конформерів; t ($\varepsilon_t = 178,5^\circ$; $-155,5^\circ \leq \varepsilon_t \leq -179,9^\circ$) — 27 конформерів; g^- ($-93,9^\circ \leq \varepsilon_{g^-} \leq -57,6^\circ$) — 36 конформерів; для dIno g^+ ($36,7^\circ \leq \varepsilon_{g^+} \leq 65,1^\circ$) — 35 конформерів; t ($174,0^\circ \leq \varepsilon_t \leq 178,8^\circ$; $-154,8^\circ \leq \varepsilon_t \leq -179,8^\circ$) — 31 конформер; g^- ($-92,2^\circ \leq \varepsilon_{g^-} \leq -57,2^\circ$) — 34 конформери.

Торсійні кути δ для всіх знайдених конформерів мають два сектори розподілу. Межі кутів для dXao: перший сектор $72,2^\circ \leq \delta \leq 104,8^\circ$ (49 конформерів), другий — $123,1^\circ \leq \delta \leq 159,1^\circ$ (54 конформери). Межі кутів для dIno: перший сектор $74,7^\circ \leq \delta \leq 94,9^\circ$ (43 конформери), другий — $135,5^\circ \leq \delta \leq 158,4^\circ$ (57 конформерів).

Таким чином, спостерігається приблизно рівномірний кількісний розподіл конформерів як для dXao, так і для dIno за торсійними кутами γ , β , ε у секторах g^+ , t і g^- . Такий результат не відрізняється від аналогічного результату, отриманого для канонічних та деяких модифікованих дезоксирибонуклеозидів [9, 11–14]. Проте для dXao встановлено істотні відмінності від інших пуринових нуклеозидів (табл. 3; також див. рис. 3). Так, для більшості конформаційних змінних екстремальні значення по секторах та стандартне відхилення для значень виходять за типові межі. Зокрема, для сектора t кута β як мінімальне, так і максимальне значення не є типовими. Зазначене мінімальне значення належить конформеру **6** із типовим значенням кута χ , натомість три максимальні значення із сектора $\beta \in t$ мають

Таблиця 2. Конформаційні властивості деяких пуринових нуклеозидів

Нуклеозид	Посилання на результати	Кількість конформерів			ΔG , ккал/моль	Конформаційна рівновага, %	
		загальна	syn	anti		syn : anti	S : E : N
dAdo	[15]	88	36	52	0–8,39	99,4 : 0,6	98,5 : 0,0 : 1,5
dGuo	[8]	97	44	53	0–10,02	99,7 : 0,3	95,6 : 0,0 : 4,4
dPur	[14]	103	44	59	0–8,89	98,2 : 1,8	96,8 : 0,0 : 3,2
d8azaPur	[13]	91	46	45	0–8,40	84,3 : 15,7	88,1 : 0,0 : 11,9
dXao	Поточна робота	103	61	42	0–11,78	99,98 : 0,02	93,2 : 0,1 : 6,7
dIno	Поточна робота	100	43	57	0–9,27	98,0 : 2,0	97,4 : 0,0 : 2,6

Таблиця 3. Структурні параметри повних конформаційних сімейств пуринових нуклеозидів

Нуклеозид	Кут	β			γ			ε			δ		P			χ			
		g^+	t	g^-	g^+	t	g^-	g^+	t	g^-	g^+	t	N	E	S	syn	high-syn	anti	high-anti
dAdo	min	40,3	162,9	-86,3	41,4	159,2	-75,2	34,5	172,4	-93,0	75,0	126,3	-26,6	—	136,5	43,7	63,6	121,6	-148,7
	max	98,2	193,7	-44,6	65,4	190,5	-57,6	66,7	210,6	-55,3	103,2	157,4	35,6	—	219,9	57,8	82,8	209,2	-104,8
	mean	62,6	178,2	-67,4	52,6	176,8	-66,9	53,8	184,6	-70,5	87,7	148,0	10,9	—	176,1	49,8	70,7	181,6	-126,6
	std	12,9	6,4	12,3	6,4	8,2	4,6	8,1	9,4	11,5	5,7	5,7	16,7	—	18,8	5,7	4,3	17,9	9,9
dGuo	min	33,6	158,8	-87,1	5,8	158,9	-75,0	39,6	173,9	-89,5	74,4	132,0	-9,3	114,7	147,4	41,4	62,0	177,1	-149,9
	max	85,1	199,6	-35,5	64,8	191,5	-17,2	64,9	200,6	-56,1	107,2	158,5	38,4	114,7	220,5	59,8	76,9	205,1	-99,9
	mean	58,8	180,2	-66,3	50,5	178,3	-63,2	53,7	184,8	-69,1	86,0	147,4	20,5	114,7	174,1	51,9	69,1	189,4	-125,5
	std	12,4	9,4	14,5	10,7	8,6	13,2	7,5	8,1	10,0	5,4	5,1	15,6	0	16,3	5,9	3,4	10,3	11,5
dPur	min	40,8	164,2	-88,8	42,1	159,9	-75,3	34,6	173,8	-104,0	75,2	135,0	-24,8	—	141,9	41,6	65,1	156,7	-149,9
	max	98,1	202,2	-32,1	74,1	190,6	-57,6	66,0	210,1	-55,6	102,5	158,5	35,5	—	219,7	56,8	95,9	208,2	-102,9
	mean	62,9	179,1	-67,5	53,5	176,2	-66,5	52,8	185,9	-70,7	87,0	148,6	13,5	—	177,6	48,3	71,8	183,3	-127,0
	std	12,6	7,3	14,1	7,2	8,4	5,0	8,3	9,2	12,3	5,2	4,9	15,7	—	17,8	6,1	6,4	14,4	10,4
d8azaPur	min	40,7	163,7	-89,5	42,6	164,3	-72,8	41,1	176,2	-95,8	77,0	139,7	-28,7	—	153,6	31,1	60,7	—	-137,9
	max	95,8	201,7	-40,8	72,0	190,9	-52,8	62,7	208,8	-59,1	100,9	157,4	30,0	—	217,5	60,0	93,4	—	-79,8
	mean	63,9	181,2	-65,9	49,9	179,7	-65,8	51,6	188,1	-70,6	89,9	150,9	5,3	—	186,6	47,7	69,6	—	-102,3
	std	14,0	10,2	12,3	7,3	7,1	5,1	7,1	10,5	12,1	5,6	4,0	15,9	—	15,3	11,8	8,3	—	11,8
dXao	min	43,6	<i>156,9</i>	<i>-114,1</i>	46,4	<i>154,1</i>	-74,1	41,8	<i>178,5</i>	-93,9	<i>72,2</i>	<i>123,1</i>	<i>-35,8</i>	49,9	138,9	-48,0	—	171,8	-142,6
	max	91,5	<i>211,1</i>	-38,3	<i>62,0</i>	<i>188,2</i>	-53,6	65,1	204,5	-57,6	104,8	<i>159,1</i>	38,8	126,7	<i>221,5</i>	52,8	—	208,4	-102,4
	mean	66,1	179,6	-75,8	52,3	173,0	-65,5	53,9	188,2	-71,1	87,6	148,5	2,3	68,8	181,4	0,0	—	190,4	-120,6
	std	13,2	<i>14,4</i>	<i>17,2</i>	<i>4,5</i>	<i>9,8</i>	5,9	7,7	<i>7,1</i>	10,5	<i>7,8</i>	<i>7,2</i>	<i>20,2</i>	26,4	<i>25,2</i>	40,1	—	11,6	<i>9,5</i>
dIno	min	39,8	159,0	-88,8	44,6	159,7	-75,3	36,7	174,0	-92,2	74,7	135,5	-11,4	—	144,4	43,3	65,0	162,8	-148,8
	max	90,1	202,2	-48,1	65,4	191,0	-58,5	65,1	205,2	-57,2	94,9	158,4	39,5	—	219,1	57,3	78,5	209,9	-100,9
	mean	62,1	179,5	-68,7	52,3	176,4	-67,0	52,8	185,1	-70,2	86,1	148,1	18,0	—	175,7	50,0	69,3	186,7	-127,8
	std	12,3	8,6	12,6	5,7	8,6	4,6	7,8	8,3	11,1	4,6	4,9	15,2	—	17,1	5,6	3,8	13,3	11,7

Примітка. Позначення кутів див. у табл. 1. Курсивним шрифтом виділені нетипові значення для dXao, у рамці — його істотні відмінності від інших наведених нуклеозидів.

конформери з $-11,9^\circ \leq \chi_{\text{syn}} \leq -10,9^\circ$. Поверхневий аналіз структури цих конформерів наводить на думку, що такі значення кута β можуть бути пов'язані з утворенням Н-зв'язку O5'Н...O2. Для сектора $\beta \in g^-$ нетиповим є мінімальне значення для dXao — $-114,1^\circ$.

Ширина сектора $\gamma \in g^+$ для dXao є нетипово малою порівняно з іншими пуринами, відповідно максимальне значення сектора і стандартне відхилення є аномально низькими. І навпаки, для сектора $\gamma \in t$ розкид значень перевищує типовий.

Сектор $\varepsilon \in t$ для dXao є звужений знизу і стандартне відхилення є меншим, ніж у інших нуклеозидів.

Щодо секторів кута δ , то вони розлогіші, ніж типові. Відмінності невеликі — кілька градусів.

Найкардинальніше поведінка dXao відрізняється для кутів псевдообертання та χ . Для кута χ , як вже згадувалося, існує нетиповий піддіапазон суп-конформерів, натомість повністю відсутні конформери в секторі $60^\circ < \chi \leq 120^\circ$ (формально це сектор high-syn), які існують для всіх інших досліджених пуринових нуклеозидів. Також треба зауважити, що стандартне відхилення для сектора high-anti є меншим за типові значення.

І нарешті, наявні сім конформерів з нетиповими значеннями кута псевдообертання P ($49,9^\circ < P \leq 126,7^\circ$), які знаходяться в секторі східних конформацій (E) фуранозного кільця цукрового залишку. Для всіх цих конформерів типовою є відсутність взаємодій між гетероциклічною основою і гідроксилами O5'Н та O3'Н. Можна припустити, що за таких умов стає вигідним посилення взаємодій між групою N3Н та атомом O4', відповідний вигин фуранозного кільця і утворення Н-зв'язку N3Н...O4'. Ці та інші припущення буде перевірено у наступному дослідженні взаємодій, що стабілізують конформери dXao та dIno. Щодо секторів N та S dXao, то вони розширені з боку мінімальних та максимальних значень відповідно. За таких умов стандартні відхилення для них перевищують норму. N-конформер з мінімальним значенням кута $P = 324,2^\circ$ ($-35,8^\circ$), імовірно, має Н-зв'язок N3Н...O4', а S-конформер з максимальним значенням $P = 221,5^\circ$, імовірно, має зв'язок C8Н...O5', які і можуть бути причиною таких аномальних значень цього кута.

Крім розподілу конформаційних змінних, досліджено також “тонкі” структурні закономірності в конформерах dXao та dIno — мінливість довжин хімічних зв'язків, величин валентних та торсійних кутів, що описують площинність гетероциклу основи та вихід глікозидного зв'язку із середньої площини гетероциклу основи.

Гетероцикли у складі dXao та dIno є, строго кажучи, непласкими: максимальні значення внутрішньоциклічних торсійних кутів лежать у межах $0,5-14,4^\circ$ та $0,3-1,7^\circ$ відповідно залежно від конформера. Велика непланарність ксантину, імовірно, пов'язана з впливом атома O2 — саме торсійні ендоциклічні кути, до яких входить зв'язаний із ним атом C2 (C4N1C2N3 та N1C2N3C6), мають значення, що перевищують кілька градусів.

Встановлено, що глікозидний зв'язок C1'N1 не лежить у середній площині кільця основи (середньою площиною кільця вважалась площина, проведена через атоми піримідинового кільця за методом найменших квадратів). Так, кут виходу зв'язку C1'N1 із площини кільця основи змінюється від $0,03^\circ$ до $7,5^\circ$ для конформерів dXao та від $0,01^\circ$ до $4,7^\circ$ для конформерів dIno (знак “+” відповідає векторам N1C2, N1C6 та N1C1', що утворюють праву трійку). Більші значення відхилень від площинності для dXao також можна пов'язати з присутністю атома O2, здатного утворювати сильні внутрішньомолекулярні зв'язки з атомами цукрового залишку, збурюючи тим самим пласку геометрію основи.

Пошук можливих взаємозалежностей між конформаційними змінними не виявив попарних кореляцій торсійних кутів β , γ , ε та χ як між собою, так і з кутами $\nu_0 - \nu_4$: значен-

ня відповідних коефіцієнтів лінійної кореляції не перевищують за модулем 0,32 для dXao та 0,26 для dIno). Це свідчить про те, що вони є незалежними конформаційними змінними.

Спираючись на енергетичні характеристики конформерів, чисельно визначено конформаційні рівноваги. Виявилось, що рівновага syn:anti за СУ в обох випадках практично повністю зсунута в бік syn-конформерів: syn : anti = 99,98% : 0,02% (dXao) та syn : anti = 98,0% : 2,0% (dIno). Порівняння цих значень з аналогічними даними для інших пуринових дезоксирибонуклеозидів наведено в табл. 2. Практично повне домінування syn-конформерів для dXao вочевидь пояснюється значно більшою кількістю syn-конформерів цієї молекули.

Для підсімейств цукрового залишку рівноваги майже такі ж, як і для канонічних пуринових нуклеозидів (див. табл. 2) — спостерігається майже повне домінування S-конформерів. Проте заселеність S-конформерів dXao істотно вища, ніж у інших нуклеозидів, що є ще однією його особливістю, також є відмінною від нуля заселеність конформерів з E-конформацією цукру.

Розглянемо конформаційні рівноваги за іншими змінними. Так, для dXao конформери з $\gamma \in g^+$ (99,5%) домінують над конформерами з $\gamma \in t$ (0,1%) та конформерами з $\gamma \in g^-$ (0,4%); структури з $\beta \in t$ (96,2%) домінують у порівнянні з $\beta \in g^+$ (0,7%) та $\beta \in g^-$ (3,2%); структури з $\varepsilon \in t$ (71,6%) сильно переважають інші — $\varepsilon \in g^+$ (1,9%) та $\varepsilon \in g^-$ (26,5%). Для dIno ситуація практично така ж, за винятком кута β : конформери з $\gamma \in g^+$ (97,8%) домінують над конформерами з $\gamma \in t$ (1,3%) та з $\gamma \in g^-$ (0,4%); структури з $\beta \in g^+$ (97,3%) домінують над такими з $\beta \in t$ (1,2%) та $\beta \in g^-$ (1,5%); структури з $\varepsilon \in t$ (53,0%) переважають інші — $\varepsilon \in g^+$ (2,2%) та $\varepsilon \in g^-$ (44,8%).

Конформаційні сімейства dXao та dIno містять по два ДНК-подібні конформери (значення конформаційних параметрів яких посекторно збігаються зі значеннями, характерними для дволанцюгової спіралі ДНК). Для dXao це конформер **50** ($\Delta G = 6,62$ ккал/моль), подібний до А-форми ДНК, та конформер **37** ($\Delta G = 5,83$ ккал/моль), подібний до В-форми ДНК. Для dIno конформер **13** ($\Delta G = 3,54$ ккал/моль) подібний до А-форми ДНК, а конформер **11** ($\Delta G = 3,46$ ккал/моль) — до нуклеозидів В-форми ДНК.

Таким чином, повноформатний квантово-хімічний аналіз конформаційного простору молекул 2'-дезоксиксантозину та 2'-дезоксінозину показав наявність 103 та 100 конформерів, що лежать у діапазоні вільних енергій 0–11,78 та 0–9,27 ккал/моль відповідно. Конформаційні сімейства молекул містять по два конформери, що є ДНК-подібними ($\chi \in anti$, $\gamma \in g^+$, $\beta \in t$, $\varepsilon \in t$) — по одному для А- та В-форми ДНК.

Основним результатом даної роботи є висвітлення нетипових властивостей 2'-дезоксиксантозину, які вирізняють його з ряду інших пуринових 2'-дезоксирибонуклеозидів. Головним чином привертає до себе увагу наявність у 2'-дезоксиксантозині конформерів із нетиповими значеннями кута χ . Такі, знайдені вперше відмінності у властивостях логічно було б пов'язати із здатністю цього нуклеозиду утворювати неправильні пари у складі ДНК (спробу зробити це буде розглянуто в наступних роботах).

Автор висловлює вдячність проф. Д. М. Говоруну за увагу до роботи та надання ліцензійного програмного пакета Gaussian 03.

1. Kulikowska E., Kierdaszuk B., Shugar D. Xanthine, xanthosine and its nucleotides: solution structures of neutral and ionic forms, and relevance to substrate properties in various enzyme systems and metabolic pathways // Acta Biochim. Pol. – 2004. – **51**. – P. 493–533.
2. Eritja R., Horowitz D. M., Walker P. A. et al. Synthesis and properties of oligonucleotides containing 2-deoxynebularine and 2-deoxyxanthosine // Nucl. Acids res. – 1986. – **14**. – P. 8135–8153.

3. Martin F. H., Castro M. M., Aboul-Ela F., Tinoco I. Base pairing involving deoxyinosine: implications for probe design // *Ibid.* – 1985. – **13**. – P. 8927–8938.
4. Seeman N. C., Rosenberg J. M., Suddath F. L. et al. A simplified alphabetical nomenclature for dihedral angles in the polynucleotide backbone // *J. Mol. Biol.* – 1976. – **104**. – P. 142–143.
5. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. – Москва: Мир, 1987. – 584 с.
6. 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.
7. Becke A. D. Density-functional thermochemistry. 4. A new dynamical correlation functional and implications for exact-exchange mixing // *J. Chem. Phys.* – 1996. – **104**. – P. 1040–1046.
8. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Повний конформаційний аналіз молекули 2'-дезоксигуанозину квантово-механічним методом функціонала густини // *Доп. НАН України.* – 2007. – № 4. – С. 187–195.
9. Жураківський Р. О. Конформаційні властивості елементарних структурних ланок нуклеїнових кислот: неемпіричне квантово-механічне дослідження: Автореф. дис. ... канд. фіз.-мат. наук: Спец. 03.00.02 “біофізика”. – Київ, 2010. – 20 с.
10. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B. et al. Gaussian 03. – Gaussian, Inc., 2003.
11. Ісакова А. А., Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Повний конформаційний аналіз 2'-дезоксидеокси-5-бромуридину, біологічно важливого мутагену, неемпіричним квантово-механічним методом функціонала густини // *Phys. Alive.* – 2008. – **16**. – С. 23–33.
12. Yurenko Y. P., Zhurakivsky R. O., Ghomi M. et al. Comprehensive conformational analysis of the nucleoside analogue 2'-beta-deoxy-6-azacytidine by DFT and MP2 calculations // *J. Phys. Chem. B.* – 2007. – **111**. – P. 6263–6271.
13. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Конформаційні властивості модифікованого нуклеозиду 2'-дезоксидеокси-8-аза-пурину: квантово-механічне дослідження методом функціонала густини // *Доп. НАН України.* – 2010. – № 8. – С. 191–199.
14. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Конформаційні можливості 2'-дезоксипурину: квантово-механічне дослідження методом функціонала густини // *Там само.* – 2010. – № 1. – С. 180–187.
15. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Повний конформаційний аналіз дезоксиаденозину квантово-хімічним методом функціонала густини // *Biopolym. Cell.* – 2007. – **23**. – С. 45–53.

*Інститут молекулярної біології
та генетики НАН України, Київ*

Надійшло до редакції 26.10.2011

Р. А. Жураковский

Конформационная емкость 2'-дезоксиксантозина и 2'-дезоксиинозина по данным метода теории функционала плотности

Приведены результаты полного квантово-химического конформационного анализа 2'-дезоксиксантозина (dXao) и 2'-дезоксиинозина (dIno) методом MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d,p). На поверхности потенциальной энергии нуклеозидов обнаружено 103 и 100 локальных минимумов соответственно, отвечающих стойким конформерам. Исследованы их геометрические, энергетические и полярные характеристики. Определен ряд нетипичных характеристик dXao. В частности, установлено, что он имеет 33 суп-конформера со значениями угла χ , которые отсутствуют в других пуриновых 2'-дезоксирибонуклеозидах, — диапазон углов $-48,0^\circ \leq \chi \leq -10,9^\circ$. Структурные особенности dXao можно связать с его способностью образовывать неправильные пары в составе двуцепочечной ДНК.

R. O. Zhurakivsky

Conformational capacity of 2'-deoxyxantosine and 2'-deoxyinosine by the density functional theory method

Comprehensive conformational analysis of 2'-deoxyxantosine (dXao) and 2'-deoxyinosine (dIno) has been performed at the MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d,p) level of theory. It is established that the dXao energy landscape contains 103 local minima, which correspond to stable conformers, while dIno has 100 mentioned minima. Geometric, energetic, and polar properties of all conformers are investigated. Some untypical dXao properties are determined. In particular, dXao is found to contain 33 syn-conformers with unusual χ torsion values ($-48.0^\circ \leq \chi \leq -10.9^\circ$). Presented discrepancies of dXao are possibly connected with its ability to form irregular pairs in double-stranded DNA.