

## Аналіз конформаційних можливостей молекули 2-дезоксид-рибофуранози квантово-механічним методом функціоналу густини

Т. Ю. Ніколаєнко, Л. А. Булавін, Д. М. Говорун<sup>1,2</sup>

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

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

<sup>2</sup>Інститут високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка  
Просп. Академіка Глушкова, 2, корп. 5, Київ, Україна, 03022

tim\_mail@ukr.net

**Мета.** Виявити повне сімейство конформерів  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерних форм молекули 2-дезоксид-рибофуранози і встановити, чи може ця молекула слугувати моделлю цукрового залишку ДНК. **Методи.** Конформації молекули описано за допомогою чотирьох торсійних кутів ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ , і  $\chi'$ ) та кута псевдообертання фуранозного кільця  $\rho$ . У 810 стартових геометріях для всіх аномерів кожен з кутів  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ , і  $\chi'$  набував кожного із значень  $+60^\circ$ ,  $-60^\circ$  і  $180^\circ$ , а кут псевдообертання фуранозного кільця при цьому – кожного з 10 різних значень. Оптимізацію геометрії проведено квантово-механічним методом функціоналу густини (DFT) з використанням обмінно-кореляційного функціоналу V3LYP і стандартного базисного набору 6-31G(d,p). Електронні енергії при оптимізованих геометріях розраховано методом MP2/6-311++G(d,p), а для енергетично найвигідніших конформерів  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерних форм – методом MP2/cc-pVQZ. Анггармонійність власних коливань молекули описано в рамках спектроскопічної теорії збурень другого порядку (PT2). **Результати.** Одержано повні сімейства конформерів для двох аномерних форм молекули 2-дезоксид-рибофуранози. Для  $\alpha$ -аномера воно налічує 94 структури, для  $\beta$ -аномера – 107. Визначено, що в газовій фазі у термодинамічно рівноважній суміші  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерів переважають представники  $\alpha$ -сімейства у пропорції 82:18 %. У кожного з конформерів охарактеризовано анггармонійність його нормальних коливань. **Висновки.** Встановлено присутність В- та АП-ДНК-подібних структур у конформаційних сімействах обох аномерів. Показано, що врахування анггармонійності нормальних коливань може істотно (більш ніж на  $k_B T$  за нормальних умов) змінювати коливальну складову енергії Гіббса молекули.

**Ключові слова:** 2-дезоксид-рибофураноза, конформаційний аналіз, розрахунки *ab initio*.

**Вступ.** Ключову роль для розуміння конформаційної динаміки нуклеїнових кислот (НК) відіграє дослідження конформаційних властивостей їхніх структурних ланок [1]: нуклеотидних основ та їхніх воднево-зв'язаних пар [2], фосфатної групи [3–5] і модельних цукрових залишків – молекул 1-дезоксирибози [6] та 1,2-дидезоксирибози [7]. Молекулу 2-дезоксид-рибофуранози (2'-дезоксирибози, назва за IUPAC:

(4S, 5R)-5-(гідроксиметил)оксолан-2, 4-діол), з огляду на її самостійне біологічне значення [8], також можна розглядати як модель цукрового залишку ДНК. Однак відомі дослідження цієї молекули [9] присвячено вивченню властивостей окремих її конформерів, а вичерпне вивчення її конформаційного різноманіття наразі в літературі відсутнє.

Мета даної роботи – виявити повне сімейство конформерів 2-дезоксид-рибофуранози в  $\alpha$ - (рис. 1, а) і  $\beta$ - (рис. 1, б) аномерних формах та встанови-

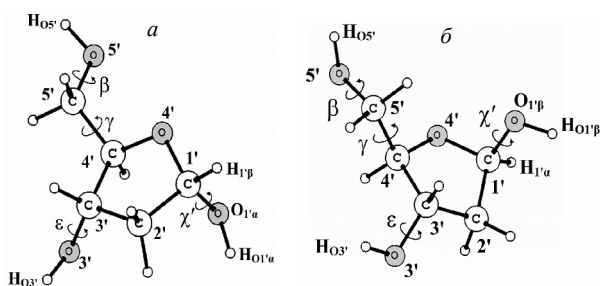


Рис. 1. Структури  $\alpha$ - (а) і  $\beta$ - (б) аномерів молекули 2-дезоксид-Д-рибофуранози та позначення атомів у них

ти, чи може ця молекула слугувати моделлю цукрового залишку ДНК.

**Матеріали і методи.** Поставлену задачу одержання повних сімейств конформерів  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерів молекули 2-дезоксид-Д-рибофуранози вирішували таким чином. Спочатку для всіх аномерів створювали 810 стартових конформацій, у яких кожен з кутів  $\beta = C_4C_5O_5H_{O5}$ ,  $\gamma = C_3C_4C_5O_5$ ,  $\epsilon = C_4C_3O_3H_{O3}$ , і  $\chi' = O_4C_1O_{1\alpha}H_{O1\alpha}$  ( $\chi' = O_4C_1O_{1\beta}H_{O1\beta}$  у  $\beta$ -аномера) набував кожного із значень  $+60^\circ$ ,  $-60^\circ$  і  $180^\circ$ ; конформацію фуранозного кільця при цьому задавали за допомогою кута псевдообертання  $P$  [1], величина якого становила 1, 35, 73, 107, 143, 181, 215, 252, 287 і  $323^\circ$  за всіх можливих комбінацій значень (всього їх 81) торсійних кутів  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ , і  $\chi'$ ; амплітуда псевдообертання дорівнювала  $v_{\max} = 37^\circ$ .

Одержані у такий спосіб геометрії молекули 2-дезоксид-Д-рибофуранози оптимізували в пакеті Gaussian 03 [10] квантово-механічним методом функціоналу густини (DFT) з використанням обмінно-кореляційного функціоналу B3LYP [11] і стандартного базисного набору 6-31G(d, p) з критеріями збіжності та параметрами сітки інтегрування за замовчуванням. Для всіх оптимізованих конформерів розраховували коливальні спектри в гармонійному наближенні і в разі присутності у них уявних частот структури вилучали з подальшого розгляду як нестійкі.

Зважаючи на суто обчислювальні похибки, що невідворотно виникають при квантово-механічних розрахунках, однаковими вважали конформери, у яких торсійні кути  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\chi'$  та кут псевдообертання  $P$  відрізнялися менш ніж на  $5^\circ$ , а амплітуда  $v_{\max}$  псевдообертання – менш ніж на  $2^\circ$ . Таким чином нами одержано 98 унікальних стійких конформерів  $\alpha$ -аномера і 121 унікальний стійкий конформер  $\beta$ -аномера молекули 2-дезоксид-Д-рибофуранози.

Далі їхні геометрії додатково оптимізували методом DFT B3LYP/6-31G(d,p) з використанням жорсткого критерію збіжності ( $opt = tight$ ) і сітки інтегрування підвищеної точності ( $int = ultrafine$ ); це забезпечило вищу надійність у визначенні частот найнижкочастотніших нормальних коливань молекули (див. [www.gaussian.com/g\\_whitepap/vib.htm](http://www.gaussian.com/g_whitepap/vib.htm)) і, як наслідок, більшу точність розрахунку енергії Гіббса конформерів.

У результаті одержано остаточні сімейства з 94 конформерів  $\alpha$ -аномера і 107 конформерів  $\beta$ -аномера (рис. 2). Для усіх них обчислено електронні енергії  $E_{el}$  методом MP2 із застосуванням базисного набору 6-311++G(d, p).

**Результати і обговорення.** Структурні параметри та відносні енергії вибраних (файли структур повних сімейств конформерів можна отримати у авторів за запитом) конформерів  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерів молекули 2-дезоксид-Д-рибофуранози наведено у табл. 1 і 2. Енергетично найвигіднішою структурою  $\alpha$ -аномера є конформація 1 (рис. 3), яка має як найменшу електронну енергію, так і найменшу енергію Гіббса. У  $\beta$ -аномера енергетично найвигіднішими можна назвати конформери 1 і 2 (рис. 3), перший з яких за нормальних умов має найменшу енергію Гіббса, а другий – найменшу електронну енергію; за температури 202 К енергії Гіббса цих конформерів однакові.

Серед усіх конформерів  $\alpha$ -аномера найвищу відносну енергію Гіббса ( $\Delta G^{harm} = 9,8$  ккал/моль) має конформер 94 (табл. 1), а серед конформерів  $\beta$ -аномера – конформер 107 ( $\Delta G^{harm} = 6,9$  ккал/моль, табл. 2).

У межах  $\alpha$ -сімейства конформери 1–7 (табл. 1) забезпечують 91 % заселеності у газовій фазі, а конформери 1–22 (табл. 2) – 86 % заселеності у газовій фазі в межах  $\beta$ -сімейства.

Значимо, що різниця в електронних енергіях енергетично найвигідніших конформацій  $\alpha$ - (1 в табл. 1) та  $\beta$ -аномерів (2 в табл. 2) молекули 2-дезоксид-Д-рибофуранози становить  $E_{\min(\beta)} - E_{\min(\alpha)} = 1,51$  ккал/моль (розрахунок методом MP2/cc-pVQZ за геометріями, одержаними методом DFT B3LYP/6-31G(d, p)), а енергій Гіббса цих же конформерів –  $G_{\min(\beta)}^{harm} - G_{\min(\alpha)}^{harm} = 1,83$  ккал/моль (MP2/cc-pVQZ//B3LYP/6-31G(d, p)).

Це означає, що в газовій фазі можлива таутомеризація молекули 2-дезоксид-Д-рибофуранози і після встановлення у суміші 1:1  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерів термо-

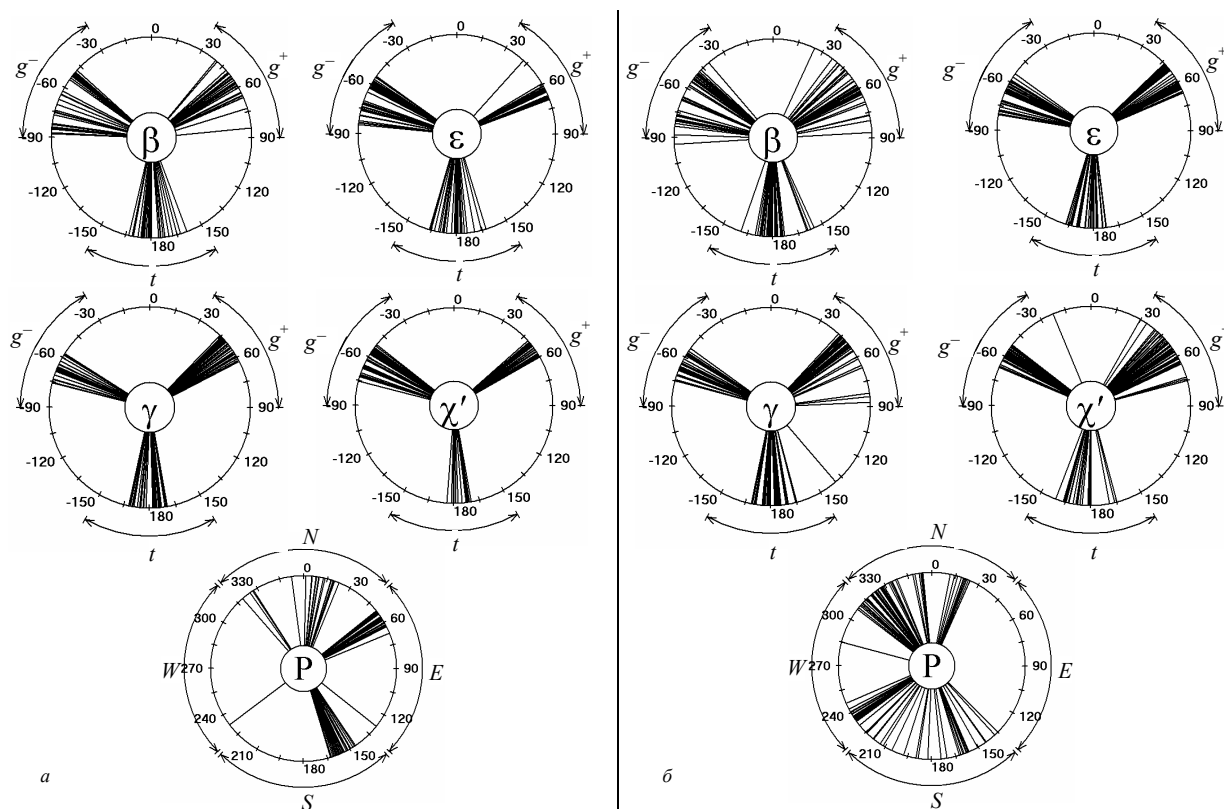


Рис. 2. Розподіл значень конформаційних параметрів молекули 2-дезоксид-рибофуранози за даними квантово-механічних розрахунків: *a* –  $\alpha$ -аномер (94 конформери); *б* –  $\beta$ -аномер (107 конформерів)

динамічної рівноваги в ній переважатимуть представники  $\alpha$ -сімейства, причому, як показали наші розрахунки, відношення кількостей молекул у  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерних формах становитиме 82:18 %.

На рис. 2 наведено «конформаційні кільця», що унаочнюють розподіл значень торсійних кутів  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\chi'$  та кута псевдообертання  $P$  в усіх отриманих конформерах обох аномерів молекули 2-дезоксид-рибофуранози. Усі значення амплітуди псевдообертання  $\nu_{\max}$  лежать у досить вузьких межах  $30,6 \div 41,8^\circ$ .

Розподіл величин торсійного кута  $\chi'$  є якісно однаковим у  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерів і має чітко виражену секторну структуру: усі значення  $\chi'$  зосереджені в областях  $g^+$  ( $60^\circ \pm 30^\circ$ ),  $g^-$  ( $-60^\circ \pm 30^\circ$ ) і  $t$  ( $180^\circ \pm 30^\circ$ ).

Аналогічну структуру мають і розподіли значень торсійних кутів  $\beta$ ,  $\gamma$  і  $\epsilon$ , причому вони подібні до тих, що мають місце в молекулі 1,2-дидезоксирибози [7]. Винятки становлять конформери 30 (у якому  $\beta \approx 85^\circ$ ) і 86 ( $\epsilon \approx 43^\circ$ ) у  $\alpha$ -аномера (табл. 1).

Найвиразніше відмінність конформаційних властивостей  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерів молекули 2-дезоксид-рибофуранози проявляється у розподілі значень кута псев-

дообертання  $P$  їхніх фуранозних кілець (рис. 2). Так, у  $\alpha$ -аномера в розподілі кута псевдообертання  $P$  (рис. 2, *a*) можна виділити три області:  $P \in (7,5^\circ \pm 16^\circ)$  (20 конформерів),  $P \in (59,6^\circ \pm 9^\circ)$  (26 конформерів),  $P \in (154,6^\circ \pm 9^\circ)$  (42 конформери); у чотирьох конформерів (64, 70, 81, 91, табл. 1) кут псевдообертання потрапляє в область  $P \in (323,2^\circ \pm 5^\circ)$ , а у конформерів 23 і 86 він набуває «нетипових» значень –  $128,4^\circ$  і  $232,6^\circ$  відповідно. Амплітуда псевдообертання  $\nu_{\max}$  усіх 94 конформерів лежить у досить вузьких межах  $32,1^\circ \div 41,9^\circ$ .

У  $\beta$ -аномера розподіл значень кута псевдообертання  $P$  (рис. 2, *б*) є менш структурованим: у ньому можна виділити лише дві великі області: S-подібну  $P \in (191^\circ \pm 56^\circ)$  (51 конформер) і N-подібну  $P \in (346^\circ \pm 40^\circ)$  (55 конформерів). Останню можна умовно розділити на три сектори:  $P \in (323^\circ \pm 16^\circ)$  (36 конформерів),  $P \in (351^\circ \pm 4^\circ)$  (шість конформерів) і  $P \in (18^\circ \pm 7^\circ)$  (13 конформерів). У конформера 96 кут псевдообертання має «нетипове» значення  $P = 284,7^\circ$  (табл. 2). Варто зауважити, однак, що така конформація виявляється нестійкою від-

Таблиця 1  
 Конформаційні параметри вибраних конформерів  $\alpha$ -аномера молекули 2-дезоксид-рибофуранози

№ конформера	Конформаційні параметри, град						Енергетичні параметри, ккал/моль*		
	$\beta$	$\gamma$	$\epsilon$	$\chi'$	$P$	$v_{\max}$	$\Delta E$	$\Delta G^{\text{harm}}$	$\Delta G^{\text{anh}}$
1	59,2	59,3	68,2	52,0	150,0	39,3	0,00	0,00	0,00
2	-50,2	170,4	67,9	51,4	157,5	38,9	0,87	0,74	0,78
3	174,5	47,6	69,8	50,3	158,7	38,6	1,55	1,03	1,00
4	57,7	59,9	179,6	-70,5	148,0	41,0	1,74	1,83	1,86
5	-64,4	-64,4	68,8	51,0	159,5	38,7	2,40	1,93	1,87
6	57,1	60,9	-61,3	-75,5	151,8	40,4	2,07	2,02	2,19
7	-179,4	-68,4	68,3	50,0	159,8	38,7	2,79	2,11	1,87
16	167,4	46,1	177,2	-67,2	156,2	39,6	3,68	3,04	2,62
17	165,2	46,4	-61,2	-72,8	160,3	39,0	3,98	3,18	2,53
20	-49,6	171,4	169,6	52,0	149,4	33,5	5,00	3,30	2,70
23	-51,1	174,0	-65,0	56,3	128,4	34,2	5,57	3,38	4,53
30	84,5	-71,2	-56,6	-72,3	160,7	39,4	5,25	4,40	4,33
39	-178,6	-67,4	165,5	48,7	157,7	33,4	6,99	4,71	3,44
41	65,1	-73,5	162,8	51,1	146,7	34,2	7,51	5,04	4,69
58	50,1	173,3	-60,4	-72,3	160,3	39,3	6,97	5,87	5,27
63	159,2	48,0	-83,7	-57,4	1,5	35,7	8,76	6,03	4,73
64	167,7	53,2	-169,4	-54,0	326,9	35,5	8,26	6,05	5,90
66	-169,0	-174,7	177,0	-65,9	154,5	39,8	7,23	6,16	4,99
70	172,4	53,9	64,7	-53,5	327,4	36,3	8,92	6,84	7,83
79	-175,7	-169,0	-173,8	-53,6	17,3	36,4	10,34	7,98	8,03
80	163,2	44,3	-83,3	178,9	52,4	40,3	10,90	7,99	7,04
81	-177,0	-60,3	-163,7	-54,5	324,7	33,2	10,76	8,13	7,58
83	-87,8	49,0	-176,7	-55,0	9,7	36,6	10,30	8,16	8,81
85	-168,9	-168,2	-73,7	-56,6	18,8	36,3	10,67	8,27	7,47
86	-84,3	50,9	42,5	-58,5	232,6	38,2	10,06	8,38	8,22
89	-85,1	55,0	-72,6	-55,4	352,5	34,4	11,52	8,72	7,00
91	-87,3	56,4	-71,3	-54,6	319,0	35,2	11,37	8,97	9,61
92	50,4	-178,0	-76,4	-178,4	67,7	40,4	12,26	9,36	8,21
94	-176,9	-169,9	-171,7	175,1	60,5	39,8	12,79	9,83	7,94

\*Енергії  $\Delta E$ ,  $\Delta G^{\text{harm}}$  і  $\Delta G^{\text{anh}}$  відраховано від відповідних енергій конформера **1**. Електронні енергії розраховано методом MP2/6-311++G(d, p) при геометріях, оптимізованих на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d, p); термодинамічні внески до енергій Гіббса  $\Delta G$  обчислено на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d, p), причому  $\Delta G^{\text{harm}}$  – при описі коливальних ступенів вільності у гармонійному, а  $\Delta G^{\text{anh}}$  – в ангармонійному [13, 14] наближеннях.

Таблиця 2

Конформаційні параметри вибраних конформерів  $\beta$ -аномера молекули 2-дезоксид-рибофуранози

№ конформера	Конформаційні параметри, град						Енергетичні параметри, ккал/моль*		
	$\beta$	$\gamma$	$\epsilon$	$\chi'$	$P$	$v_{\max}$	$\Delta E$	$\Delta G^{\text{harm}}$	$\Delta G^{\text{anh}}$
1	174,7	-58,9	-59,8	-55,4	348,1	37,3	1,13	0,00	0,00
2	59,8	44,3	51,5	-59,4	235,6	37,5	0,00	0,34	0,17
3	57,5	45,7	-67,2	-60,1	237,3	32,9	0,56	0,58	0,58
4	57,9	45,3	-179,2	-59,4	239,3	32,2	0,69	0,63	0,35
5	-50,5	177,1	-169,9	-57,8	328,5	36,7	1,82	0,64	0,54
6	-49,5	176,5	-75,8	-59,2	324,4	36,3	2,14	0,90	0,97
7	-51,8	177,8	60,5	-58,0	329,3	37,0	2,17	1,06	1,10
8	-76,3	-58,9	-64,6	-54,7	352,4	37,8	2,04	1,16	0,95
9	-50,2	170,4	48,2	-66,5	230,4	38,5	1,99	1,22	1,38
10	42,2	46,1	-165,6	-67,3	310,1	31,9	1,66	1,22	0,99
11	42,5	44,9	-80,6	-67,2	308,5	32,0	1,79	1,33	1,24
12	-48,9	170,4	-61,4	-66,7	224,1	33,5	2,54	1,37	1,30
13	157,5	52,2	-174,4	42,0	316,4	35,9	2,14	1,37	1,24
14	175,5	50,6	54,3	63,7	237,1	37,1	1,73	1,65	1,66
15	-47,9	170,0	178,2	-65,4	224,7	32,6	3,07	1,76	1,21
16	-50,2	-54,1	-164,5	-56,4	323,4	36,0	3,54	1,81	1,92
17	160,1	51,9	66,5	42,9	315,6	36,0	2,62	1,94	1,98
18	65,3	67,0	-171,4	60,1	328,0	36,6	2,04	1,95	1,92
19	177,1	-68,7	48,9	-58,3	233,8	39,2	3,23	2,03	2,35
20	155,5	50,8	-80,2	44,5	315,3	35,4	2,99	2,08	1,56
21	57,4	60,0	-177,7	61,0	137,7	38,4	3,23	2,09	1,51
22	-65,9	-64,8	51,0	-58,2	235,1	39,0	3,24	2,26	2,26
25	159,2	45,4	174,7	-63,0	174,4	32,5	4,88	2,48	1,27
35	-177,8	-171,4	-171,0	-53,5	333,6	36,8	4,52	2,73	3,11
53	-40,7	164,7	47,7	73,2	224,1	37,3	4,76	3,60	3,69
84	-178,5	-170,4	-176,4	40,6	21,9	36,4	8,30	5,73	5,44
94	-174,8	-176,0	178,1	48,0	144,2	37,2	8,30	6,06	6,08
96	24,9	139,4	-179,9	-22,3	284,7	40,8	7,19	6,15	6,04
107	63,9	-175,0	62,6	-164,9	334,5	37,6	9,21	6,85	6,22

\*Електронні енергії ( $\Delta E$ ) відраховано від енергії конформера 2, а енергії Гіббса ( $\Delta G^{\text{harm}}$  і  $\Delta G^{\text{anh}}$ ) – від енергій конформера 1.

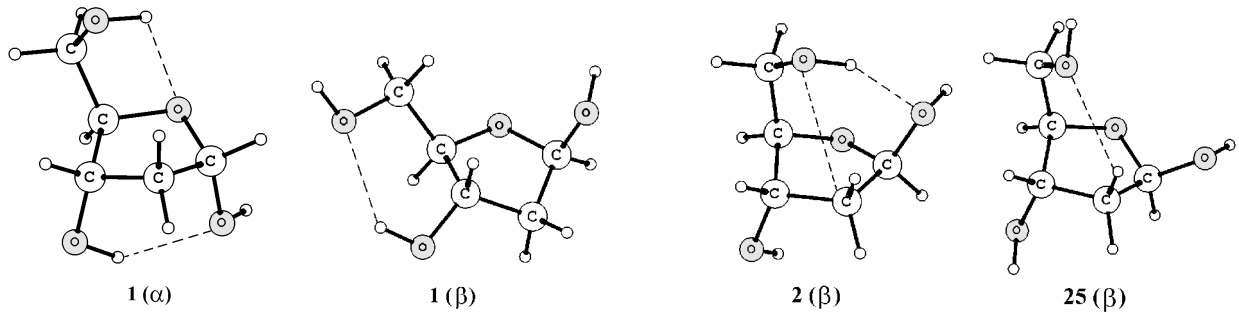


Рис. 3. Структури деяких конформерів молекули 2-дезоксид-рибофуранози. Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки і контакти Ван-дер-Ваальса позначено пунктиром

носно коливальних збурень. Це засвідчує виникнення уявних частот у її коливальному спектрі при врахуванні ангармонізму (див. нижче). Більш того, саме цьому конформерові належать і «нетипові» значення кутів  $\gamma = 139,4^\circ$   $\chi' = -22,3^\circ$  (рис. 2, б).

Підсумовуючи, зазначимо, що розподіл значень кута псевдообертання у  $\alpha$ -аномера якісно відрізняється від такого у молекулі 1,2-дидезоксирибози [7], засвідчуючи тим самим істотний вплив гідроксильної групи  $O_{1\alpha}H_{O1\alpha}$  на конформацію фуранозного кільця. У  $\beta$ -аномера відмінності в розподілі менш виражені і полягають, головним чином, у зникненні чіткої межі між секторами [7]  $P \in (225^\circ \pm 10^\circ)$  і  $P \in (145^\circ \pm 35^\circ)$ .

*ДНК-подібні конформації.* Наступне завдання полягало в пошуку серед виявлених конформерів  $\beta$ -аномера молекули 2-дезоксид-рибофуранози таких, у яких значення торсійних кутів  $\beta$ ,  $\gamma$  і  $\epsilon$  та кута псевдообертання  $P$  були б близькими до аналогічних значень кутів у тій чи іншій формі ДНК [12].

Так, структура конформера 25 (табл. 2) є В-ДНК-подібною (рис. 3), структура конформера 84 подібна до АП-ДНК, а конформера 94 – до ЗП-ДНК з пуриноювою нуклеотидною основою. Проте у коливальному спектрі конформера 25 з'являється уявна частота при врахуванні ангармонізму, що може свідчити про його нестійкість (див. нижче). Структура конформерів 16 і 79 (табл. 1)  $\alpha$ -аномера 2-дезоксид-рибофуранози є подібною до структури цукрового залишку ДНК у її формах В та АП відповідно.

*Ангармонійність нормальних коливань.* Для всіх знайдених конформерів обох аномерів молекули 2-дезоксид-рибофуранози за методикою [13] розраховано поправки до частот власних коливань, обумовлені їхньою негармонійністю. Внаслідок цього у ко-

ливальних спектрах деяких конформерів з'явилися наднизькі частоти (менші за  $10 \text{ cm}^{-1}$ ), а в спектрах деяких конформерів – уявні частоти, що вказує на істотну роль ангармонійності власних коливань цих конформерів. Прикладами таких структур  $\alpha$ -аномера є конформери 89 і 94 (табл. 1) з низькочастотними модами та конформери 20, 39, 41, 63, 80 і 81, у спектрах яких присутні уявні ангармонійні частоти. Серед перерахованих у табл. 2 конформерів  $\beta$ -аномера уявні ангармонійні частоти виявлено в спектрах конформерів 16, 25 (єдиний В-ДНК-подібний), 96 (структура якого характеризується «нетиповими» значеннями кутів  $P$ ,  $\gamma$  і  $\chi'$ ) і 107. Виникнення у коливальних спектрах уявних і низьких ( $\sim 1 \text{ cm}^{-1}$ ) частот при врахуванні ангармонійності коливань може свідчити про незастосовність теорії збурень [13] до опису відповідних конформерів, проте більш вірогідною причиною є, на нашу думку, нестійкість самих цих конформерів. Втім, це питання потребує детальнішого дослідження, яке виходить за рамки даної роботи.

Загалом з подальшого розгляду вилучено вісім нестійких конформерів  $\alpha$ -аномера і 20 нестійких конформерів  $\beta$ -аномера. Після цього аналізували внесок ангармонійності коливань у величини відносних енергій Гіббса  $\Delta G^{\text{anh}}$  (розрахованих згідно з [14]) конформерів молекули 2-дезоксид-рибофуранози. В результаті встановлено, що у конформерів 17, 23, 58, 66, 70, 83, 85, 91 і 92  $\alpha$ -аномера відмінність  $|G^{\text{harm}} - \Delta G^{\text{anh}}|$  більша за величину  $k_B T \approx 0,59$  ккал/моль (за температури 298,15 К). У повному сімействі конформерів  $\beta$ -аномера величина  $|\Delta G^{\text{harm}} - \Delta G^{\text{anh}}|$  перевищує  $k_B T \approx 0,59$  ккал/моль у восьми конформерів, її максимальне значення рівне 1,3 ккал/моль.

Виконані розрахунки дозволили нам також без залучення експериментальних даних визначити оп-

тимальні емпіричні масштабні співвідношення, що пов'язують гармонійні  $\nu^{harm}$  та ангармонійні фундаментальні частоти  $\nu^{anh}$  (які відповідають переходам з нульового на перший коливальний рівень) власних коливань.

В області частот  $0 \div 3680 \text{ cm}^{-1}$  співвідношення, одержане методом найменших квадратів, для вибірки із 4386 частот для  $\alpha$ -аномера має вигляд  $\nu^{anh} = A \cdot \nu^{harm} + B$ , де  $A = 0,954$  і  $B = 14,5 \text{ cm}^{-1}$  (середньоквадратична похибка  $\delta_\nu \approx 22,2 \text{ cm}^{-1}$ ), або  $\nu^{anh} = k \cdot \nu^{harm}$ , де  $k = 0,961$  ( $\delta_\nu \approx 23,8 \text{ cm}^{-1}$ ); для  $\beta$ -аномера за вибіркою із 4437 частот, відповідно,  $A = 0,954$ ,  $B = 13,9 \text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_\nu \approx 22,9 \text{ cm}^{-1}$ ) і  $k = 0,961$  ( $\delta_\nu \approx 24,3 \text{ cm}^{-1}$ ); для сумарної вибірки із 8823 частот:  $A = 0,954$  і  $B = 14,2 \text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_\nu \approx 22,5 \text{ cm}^{-1}$ ) або  $k = 0,961$  ( $\delta_\nu \approx 24,1 \text{ cm}^{-1}$ ).

Відзначимо, що на підставі порівняння розрахункових (DFT B3LYP/6-31G(d, p)) і експериментальних даних в роботі [15] для масштабного множника  $k$  одержано значення  $0,9611 \pm 0,0201$  (за вибіркою із 3468 частот), а в роботі [16] –  $k = 0,9627$  ( $\delta_\nu \approx 33 \text{ cm}^{-1}$ ). Таке узгодження масштабних множників з отриманими в даній роботі суто розрахунковим шляхом є свідченням високої точності методу [13].

У вужчій області частот  $3450 \div 3680 \text{ cm}^{-1}$  (коливання розтягу ОН-зв'язків) за вибіркою із 258 частот для  $\alpha$ -аномера маємо  $A = 1,02$  і  $B = -240 \text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_\nu \approx 6,1 \text{ cm}^{-1}$ ) або  $k = 0,953$  ( $\delta_\nu \approx 6,5 \text{ cm}^{-1}$ ); для  $\beta$ -аномера за вибіркою із 261 частот, відповідно,  $A = 0,989$  і  $B = -140 \text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_\nu \approx 6,0 \text{ cm}^{-1}$ ) або  $k = 0,952$  ( $\delta_\nu \approx 6,2 \text{ cm}^{-1}$ ); для сумарної вибірки з 546 частот:  $A = 1,00$  і  $B = -182 \text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_\nu \approx 6,1 \text{ cm}^{-1}$ ) або  $k = 0,953$  ( $\delta_\nu \approx 6,3 \text{ cm}^{-1}$ ).

Враховуючи мале зниження  $\delta_\nu$  при переході від  $\nu^{anh} = k \cdot \nu^{harm}$  до  $\nu^{anh} = A \cdot \nu^{harm} + B$  у практиці для масштабування частот, одержаних у гармонійному наближенні методом DFT B3LYP/6-31G(d, p), доцільніше застосовувати перше співвідношення із значенням  $k = 0,961$  в усьому ІЧ-діапазоні або з  $k = 0,953$  в області частот коливань розтягу ОН-зв'язків.

**Висновки.** Вперше одержано й охарактеризовано повне сімейство з 94 ( $\alpha$ -аномер) і 107 ( $\beta$ -аномер) конформерів молекули 2-дезоксид-рибофурозу. У конформаційних сімействах обох аномерів присутні по одному В-ДНК-подібному та АП-ДНК-подібному конформеру. Показано, що в газовій фазі у термодинамічно рівноважній суміші  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерів переважатимуть представники  $\alpha$ -сі-

мейства (82:18 %). Виявлено, що врахування ангармонійності нормальних коливань може істотно (більш ніж на  $k_B T$  за нормальних умов) змінити коливальну складову енергії Гіббса молекули. Для області частот коливань розтягу ОН-зв'язків ( $3450 \div 3680 \text{ cm}^{-1}$ ) для методу DFT B3LYP/6-31G(d, p) одержано значення масштабного множника для гармонійних частот, рівне  $k = 0,953$ .

Автори щиро вдячні співробітникам Інституту теоретичної фізики ім. М. М. Боголюбова НАН України за люб'язно надані обчислювальні ресурси та програмне забезпечення для проведення розрахунків.

*T. Yu. Nikolaienko, L. A. Bulavin, D. M. Hovorun<sup>1, 2</sup>*

Analysis of 2-deoxy-D-ribofuranose molecule conformational capacity with the quantum-mechanical density functional method

Taras Shevchenko National University of Kyiv  
64, Volodymyrska Str., Kyiv, Ukraine, 01033

<sup>1</sup>Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine  
150, Akademika Zabolotnoho Str., Kyiv, Ukraine, 03680

<sup>2</sup>Institute of High Technologies, Taras Shevchenko  
National University of Kyiv  
2, korp.5, Pr. Akademika Hlushkova, Kyiv, Ukraine, 03022

Summary

**Aim.** To reveal the exhaustive conformational family for  $\alpha$ - and  $\beta$ -anomeric forms of the 2-deoxy-D-ribofuranose molecule and to elucidate whether this molecule can be considered as the representative DNA sugar model. **Methods.** The molecule conformations were described with four torsion angles ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$  and  $\chi$ ) and the sugar pseudorotation angle  $P$ . In 810 initial geometries for each of the anomeric forms all torsion angles ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$  and  $\chi$ ) were set to each of three values: +60, -60 and 180, while the furanose ring pseudorotation angle was set to each of 10 different values. The geometry optimization had been carried out with the quantum-mechanical density functional theory (DFT) method with the B3LYP exchange-correlation functional and standard 6-31G(d, p) basis set. Single point electron energies in the optimized geometries were calculated at the MP2/6-311++G(d, p) theory level while the MP2/cc-pVQZ theory level was used to calculate the electron energies of energetically most favorable conformations for  $\alpha$ - and  $\beta$ -anomeric forms. Normal vibrations anharmonicity was described by the spectroscopic second-order perturbation theory (PT2). **Results.** The exhaustive conformational families for both anomeric forms of the 2-deoxy-D-ribofuranose molecule were obtained. For  $\alpha$ -anomer it consists of 89 structures and contains 107 structures for  $\beta$ -anomer. It is shown, that in gas-phase mixture of  $\alpha$ - and  $\beta$ -anomers in thermodynamic equilibrium the former would dominate with the 82:18 % ratio. In each conformation the normal vibrations anharmonicity has been characterized. **Conclusions.** The presence of B- and AII-DNA-like conformations in conformational families of both anomeric forms is established. It is shown, that the anharmonic correction can lead to significant (more than  $k_B T$  under standard conditions) changes in the vibrational part of the molecule's Gibbs energy.

**Keywords:** 2-deoxy-D-ribofuranose, conformational analysis, *ab initio* calculations.

Т. Ю. Николаенко, Л. А. Булавин, Д. Н. Говорун

Анализ конформационных возможностей молекулы 2-дезоксид-рибофуранозы квантово-механическим методом функционала плотности

Резюме

**Цель.** Выявить полное семейство конформеров  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномерных форм молекулы 2-дезоксид-рибофуранозы и установить возможность использования этой молекулы для моделирования сахарного остатка ДНК. **Методы.** Конформации молекулы описаны при помощи четырех торсионных углов ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$  и  $\chi'$ ) и угла псевдотворения фуранозного кольца Р. В 810 стартовых геометриях для всех аномеров каждый из углов  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$  и  $\chi'$  принимал каждое из значений  $+60^\circ$ ,  $-60^\circ$  и  $180^\circ$ , а угол псевдотворения фуранозного кольца при этом – каждое из 10 различных значений. Оптимизацию геометрии выполняли квантово-механическим методом функционала плотности (DFT) с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP и стандартного базисного набора 6-31G(d,p). Электронные энергии при оптимизированных геометриях вычислены методом MP2/6-311++G(d,p), а для наиболее энергетически выгодных конформеров  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномерных форм – методом MP2/сс-pVQZ. Анггармоничность собственных колебаний молекулы описана в рамках спектроскопической теории возмущений второго порядка (PT2). **Результаты.** Получены полные семейства конформеров для двух аномерных форм молекулы 2-дезоксид-рибофуранозы. Для  $\alpha$ -аномера оно состоит из 94 структур, а для  $\beta$ -аномера – из 107. Определено, что в газовой фазе в термодинамически равновесной смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров будут преобладать представители  $\alpha$ -семейства в пропорции 82:18%. У каждого из конформеров охарактеризована анггармоничность его нормальных колебаний. **Выводы.** Установлено наличие В- и АП-ДНК-подобных структур в конформационных семействах обоих аномеров. Показано, что учет анггармоничности нормальных колебаний может существенно (более чем на  $k_B T$  при нормальных условиях) изменить колебательную составляющую энергии Гиббса молекулы.

**Ключевые слова:** 2-дезоксид-рибофураноза, конформационный анализ, расчеты *ab initio*.

#### ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Saenger W. Principles of nucleic acid structure.–New York: Springer, 1984.–556 p.
2. Kurita N., Danilov V. I., Anisimov V. M. The structure of Watson-Crick DNA base pairs obtained by MP2 optimization // Chem. Phys. Lett.–2005.–404, N 1–3.–P. 164–170.
3. Bulavin L. A., Nikolaienko T. Yu., Hovorun D. M. Phosphoric acid molecule structural softness: *ab initio* quantum-mechanical study // Reports of National Academy of Sciences of Ukraine.–2009.–N 10.–P. 80–87.
4. Perahia D., Pullman B., Saran A. Molecular orbital calculations on the conformation of nucleic acids and their constituents. IX. The geometry of the phosphate group: Key to the conformation of polynucleotides? // Biochim. Biophys. Acta.–1974.–340, N 3.–P. 299–313.

5. Furberg S. The crystal structure of phosphoric acid // Acta Chim. Scand.–1955.–9, N 10.–P. 1557–1566.
6. Zhurakivsky R. O., Hovorun D. M. Conformational properties of the 1'-deoxyribose, the nucleosides model sugar residue: quantum-mechanical investigation with the density functional method // Reports of National Academy of Sciences of Ukraine.–2008.–N 3.–C. 167–176.
7. Zhurakivsky R. O., Yurenko Y. P., Hovorun D. M. Conformational properties of the 1',2'-deoxyribose – the model 2'-deoxyribonucleotide sugar residue: results of the non-empirical quantum-mechanical study // Reports of National Academy of Sciences of Ukraine.–2006.–N 8.–P. 207–213.
8. Brown N. S., Bicknell R. Thymidine phosphorylase, 2-deoxy-D-ribose and angiogenesis // Biochem. J.–1998.–334, pt 1.–P. 1–8.
9. Cloran F., Carmichael I., Serianni A. S. 2-Deoxy- $\beta$ -D-erythro-pentofuranose: hydroxymethyl group conformation and substituent effects on molecular structure, ring geometry, and NMR spin-spin coupling constants from quantum chemical calculations // J. Am. Chem. Soc.–2001.–123, N 20.–P. 4781–4791.
10. 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.
11. Foresman J. B., Frisch A. Exploring chemistry with electronic structure methods.–Pittsburgh: Gaussian Inc., 1996.
12. Boryskina O. P., Tkachenko M. Yu., Shestopalova A. V. Variability of DNA structure and protein-nucleic acid recombination // Biopolym. Cell.–2010.–26, N 5.–P. 360–372.
13. Barone V. Anharmonic vibrational properties by a fully automated second-order perturbative approach // J. Chem. Phys.–2005.–122, N 1.–P. 014108, 1–10.
14. Barone V. Vibrational zero-point energies and thermodynamic functions beyond the harmonic approximation // J. Chem. Phys.–2004.–120, N 7.–P. 3059–3065.
15. Irikura K. K., Johnson R. D., Kacker R. N. Uncertainties in scaling factors for *ab initio* vibrational frequencies // J. Phys. Chem. A.–2005.–109, N 37.–P. 8430–8437.
16. Merrick J. P., Moran D., Radom L. An evaluation of harmonic vibrational frequency scale factors // J. Phys. Chem. A.–2007.–111, N 45.–P. 11683–11700.

UDC 539.1  
Received 28.10.2010