

# Квантово-механічне дослідження конформаційних можливостей молекули 5'-дезоксигуанілової кислоти

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

<sup>1</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
Вул. Володимирська, 64, Київ, Україна, 01601

<sup>2</sup>Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, Україна, 03680

tim\_mail@ukr.net

**Мета.** Повний конформаційний аналіз ізольованої молекули 5'-дезоксигуанілової кислоти (дГК). **Методи.** Конформацію молекули описували за допомогою торсійних кутів  $\beta = PO_5C_5C_4$ ,  $\gamma = O_5C_5C_4C_3$ ,  $\varepsilon = C_4C_3O_3H_{O3}$ ,  $\chi = O_4C_1N_9C_4$ ,  $\alpha' = C_5O_5PO_P$ ,  $\zeta_1 = O_5PO_{P1}H_{P1}$ ,  $\zeta_2 = O_5PO_{P2}H_{P2}$ , кута  $P$  та амплітуди  $v_{max}$  псевдообертання фуранозного кільця. Стартові геометрії будували, виходячи з отриманих раніше повних конформаційних сімейств молекул 2'-дезоксигуанозину, метилдигідрофосфату та 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату. Оптимізацію геометрії виконували на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p), а розрахунок електронних енергій – MP2/6-311++G(d,p). **Результати.** Виявлено 745 конформерів ізольованої молекули дГК з відносними енергіями Гіббса за нормальних умов в межах 0÷16,4 ккал/моль. Охарактеризовано конформаційну мінливість довжин хімічних зв'язків, валентних кутів та ендо- і екзоциклічних торсійних кутів нуклеотидної основи. **Висновки.** Встановлено, що енергетично найвигідніший конформер має суп-орієнтацію основи та  $C_1$ -exo-конформацію фуранозного кільця. Серед знайдених конформерів структура 13 подібна до нуклеотидів ДНК у її AI-, AP-, BI-, ZI- чи ZII-формах, причому найменшу енергію Гіббса ( $\Delta G = 9,1$  ккал/моль) серед цих конформерів має BI-ДНК-подібний. Продемонстровано роль внутрішньомолекулярних H-зв'язків у підтриманні просторової структури конформерів.

**Ключові слова:** 5'-дезоксигуанілова кислота, конформаційний аналіз, ДНК, розрахунки ab initio.

**Вступ.** Молекула 5'-дезоксигуанілової кислоти (дГК, рис. 1) є елементарною структурною ланкою ДНК, зокрема квадруплексних [1], та дезоксигуанозинтрифосфату (dGTP), який використовується ДНК-полімеразою (ЕС 2.7.7.7) при біосинтезі ДНК у процесі реплікації. Біологічна активність дГК проявляється в інгібуванні росту *Lactobacillus bulgaricus* [2] та зв'язуванні дГК з багатофункціональним ферментом нуклеозиддифосфат кіназою (ЕС 2.7.4.6) [3].

У попередніх експериментальних [4–6] і теоретичних [7, 8] роботах досліджено лише поодинокі конформери молекули дГК. Однак відомо [9, 10], що 2'-дезоксирибонуклеотиди характеризуються значною конформаційною ємністю і можуть набувати сотні різних конформацій.

Метою цієї роботи є повний конформаційний аналіз ізольованої молекули дГК. Вирішення такої задачі дозволить визначити енергетично найвигіднішу конформацію дГК, надійні дані про структуру якої в літературі відсутні. Дослідження ізольованої молекули дГК необхідне також для вивчення впливу оточення на її структуру (вирішення задач гідратації [11], взаємодії ДНК з білками [12] тощо).

**Матеріали і методи.** Конформацію молекули дГК описували за допомогою торсійних кутів  $\beta = PO_5C_5C_4$ ,  $\gamma = O_5C_5C_4C_3$ ,  $\varepsilon = C_4C_3O_3H_{O3}$ ,  $\chi = O_4C_1N_9C_4$ ,  $\alpha' = C_5O_5PO_P$ ,  $\zeta_1 = O_5PO_{P1}H_{P1}$ ,  $\zeta_2 = O_5PO_{P2}H_{P2}$ , кута  $P$  і амплітуди  $v_{max}$  псевдообертання фуранозного кільця [13]. Для атомів кисню фосфатної групи використано такі позначення [14]: не з'єднаний з атомом водню –  $O_P$ , а два інших –  $O_{P1}$  і

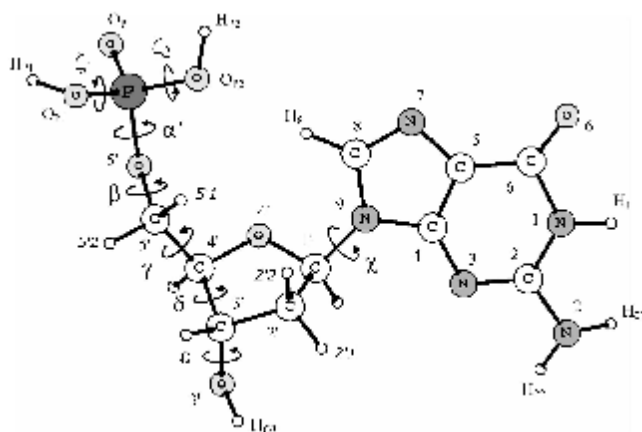


Рис. 1. Структура молекули 5'-дезоксигуанілової кислоти, позначення її атомів і конформаційних параметрів

$O_{P2}$ , якщо дивитися уздовж зв'язку  $O_5P$  і рухатися від  $O_P$  за годинниковою стрілкою.

Пошук повного сімейства конформерів молекули дГК проводили аналогічно до [14]: 970 стартових структур створили, поєднавши усі можливі конформації молекул 2'-дезоксигуанозину [15] (97 конформерів) та метилдигідрофосфату [16] (10 конформерів), та ще 944, приєднавши до кожного з 472 конформерів молекули 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату [17] нуклеотидну основу (гуанін) у *syn*- ( $\chi = 65^\circ$ ) та *anti*- ( $\chi = -144^\circ$ ) положеннях. Геометрії цих структур оптимізували на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p) із сіткою інтегрування підвищеної точності (опція *int = ultrafine*) у пакеті Gaussian 03 [18].

На цьому ж рівні теорії у гармонійному наближенні розраховали коливальні спектри оптимізованих структур і вилучили з подальшого розгляду нестійкі конформери (коливальні спектри яких містять уявні частоти). З тих пар конформерів, у яких кути  $\alpha'$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\chi$ ,  $\zeta_1$ ,  $\zeta_2$  і P відрізняються не більше, ніж на  $5^\circ$ , а  $v_{\max}$  – не більше, ніж на  $2^\circ$ , залишили по одному унікальному [14]. У результаті кількість стійких унікальних конформерів молекули дГК складала 772.

Для підвищення точності розрахунку коливальних внесків (див. [http://gaussian.com/g\\_whitepap/vib.htm](http://gaussian.com/g_whitepap/vib.htm)) до енергії Гіббса конформерів їхні геометрії додатково оптимізували на рівні теорії DFT B3LYP/6-31 G(d,p) з використанням жорстких умов збіжності (опції *int = ultrafine* та *opt = tight*) [16] і обчислювали коливальні спектри на цьому ж рівні теорії.

Таким чином отримано сімейство з 745 унікальних стійких конформерів молекули дГК, яке в рамках даної роботи можна вважати повним. Електронні енергії оптимізованих структур розраховано на рівні теорії MP2/6-311++G(d,p).

Для виявлення в отриманих конформерах внутрішньомолекулярних водневих (Н-) зв'язків та інших нековалентних взаємодій застосовано QTAIM-аналіз топології просторового розподілу густини електронного заряду [19], імплементований у програмному пакеті AimAll (Version 08.11.29, 2008, [aim.tkgristmill.com](http://aim.tkgristmill.com)). При цьому використано розподіл густини електронного заряду, отриманий на тому ж рівні теорії, на якому оптимізовано геометрію, а наявність лінії зв'язку, що містить критичну точку типу (3,-1) і з'єднує два атоми [19], прийнято як необхідну і достатню умову існування зв'язку між цією парою атомів.

Енергію  $E^{HB}$  класичних Н-зв'язків  $XH \cdots Y$  ( $X = O, N$ ) оцінювали, виходячи із зсуву  $\Delta\nu = \nu_{free} - \nu_{bond}$  частоти  $\nu$  валентного коливання групи ХН за формулою Йогансена [20]:

$$E^{HB} [\text{ккал / моль}] = 0,33 \cdot (\Delta\nu [\text{см}^{-1}] - 40)^{1/2}, \quad (1)$$

використовуючи для частот масштабний множник 0,961.

Для інших нековалентних зв'язків (зокрема, ван-дер-ваальсових контактів та неklasичних Н-зв'язків)  $E^{HB}$  визначали за кореляційною залежністю Еспінози-Молінса-Лекомте (ЕМЛ) [21]:

$$E^{HB} = -\frac{1}{2} \cdot V^{cp}, \quad (2)$$

де  $V^{cp}$  ( $V^{cp} < 0$ ) – об'ємна густина віріалу у критичній точці типу (3,-1) [19] на відповідній лінії зв'язку.

**Результати і обговорення.** У табл. 1 наведено значення конформаційних параметрів, відносні електронні енергії ( $\Delta E$ ) та енергії Гіббса ( $\Delta G$ ) вибраних конформерів (структурні та енергетичні параметри усіх 745 отриманих конформерів представлено у таблиці S1 додаткового матеріалу до статті, який доступний в електронному вигляді на сайті журналу) молекули дГК, зокрема, з мінімальною (1) і максимальною (745,  $\Delta G = 16,4$  ккал/моль)  $\Delta G$  за нормальних умов ( $T = 298,15$  К,  $p = 1$  атм). Близькою до мінімальної є енергія Гіббса конфор-

мера **2** ( $G_2 - G_1 \sim k_B T$ , де  $k_B$  – стала Больцмана), причому геометрії конформерів **1** і **2** відрізняються лише значеннями кута  $\epsilon$ , у чому властивості дГК подібні до 2'-дезоксигуанозину [15] і відмінні від інших 2'-дезоксирибонуклеотидів [9, 10, 14]. Структури конформерів **1** і **2** (рис. 2) стабілізовані Н-зв'язками  $O_{p1}H \cdots N_3$ ,  $N_2H_{22} \cdots O_p$ ,  $C_2H_{22} \cdots N_3$  та містять вандер-ваальсовий контакт  $O_{p1} \cdots O_4$ . Перші два з цих Н-зв'язків є особливо сильними: їхні енергії, визначені за (1), дорівнюють 8,6÷8,8 і 6,4 ккал/моль відповідно. Зв'язки  $C_2H_{22} \cdots H_3$  та  $O_{p1} \cdots O_4$  помітно слабші: їхні енергії, за (2), становлять у конформерів **1** і **2** 1,6÷1,7 ккал/моль.

Наступний конформер **3** відокремлений від конформерів **1** і **2** енергетичною «щільною» у 1,7 ккал/моль. Завдяки цьому сумарна ймовірність виявлення у газовій фазі (так звана заселеність) конформерів **1** і **2** за нормальних умов дорівнює 93 %, а конформерів **1–20** – понад 99 %.

Розподіл значень конформаційних параметрів усіх 745 отриманих конформерів молекули дГК представлено на рис. 3, а, за допомогою так званих конформаційних кілець, кожна радіальна лінія на яких відповідає значенню того чи іншого конформаційного параметра в одному конформері.

У розподілі значень кута  $\chi$  можна виділити три області:  $65^\circ \pm 20^\circ$  (*syn*),  $-120^\circ \pm 30^\circ$  (*anti*) та  $180^\circ \pm 10^\circ$  (*trans*), до яких потрапляють 331, 255 і 65 конформерів відповідно (загалом 87 % від чисельності сімейства); 5 конформерів мають «нетипові» значення  $\chi$ : **43** ( $-2,7^\circ$ ), **62** ( $116,5^\circ$ ), **98** ( $136,7^\circ$ ), **181** ( $1,7^\circ$ ) і **351** ( $90,1^\circ$ ).

S-конформацію фуранозного кільця ( $P \in \{180^\circ \pm 45^\circ\}$ ) мають 319 конформерів, з яких класичну  $C_2$  endo ( $P \in \{162^\circ \pm 18^\circ\}$ ) – 184, а N-конформацію – ( $P \in \{0^\circ \pm 45^\circ\}$ ) – 337, з яких класичну  $C_3$  endo ( $P \in \{18^\circ \pm 18^\circ\}$ ) – 188. У 11 конформерів кут псевдообертання P лежить у W-області ( $P \in \{270^\circ \pm 45^\circ\}$ ), причому у її піддіапазон  $270^\circ \pm 35^\circ$  він не потрапляє у жодного конформера. На відміну від молекули 2'-дезоксигуанозину, у якій кут P знаходиться в E-області ( $P \in \{90^\circ \pm 45^\circ\}$ ) у єдиного конформера (**95** [15]), у молекулі дГК до цієї області належать 78 конформерів.

Амплітуда  $v_{\max}$  псевдообертання фуранозного кільця молекули дГК у 730 конформерів лежить у досить вузьких межах  $36^\circ \pm 10^\circ$ , тоді як у трьох конфор-

мерів (**192** – див. рис. 2, **214** та **311**) вона не перевищує  $17^\circ$  і супроводжується *syn*-орієнтацією нуклеотидної основи ( $\chi \approx 70^\circ$ ). Геометрії цих трьох конформерів відрізняються лише кутами  $\zeta_1$  і  $\zeta_2$ , а їхні структури стабілізовані Н-зв'язками  $O_3H \cdots O_p$ ,  $C_5H \cdots N_3$  і  $C_3H \cdots N_3$  з енергіями відповідно 6,6; 1,8÷2,0 і 1,3÷1,4 ккал/моль, визначеними за (2).

Відзначимо, що пласкі конформації фуранозного кільця відсутні як у 2'-дезоксигуанозині [15], так і в модельному цукрово-фосфатному залишку – 1, 2-дидезоксирибофуранози-5-фосфаті [17].

Свого найбільшого значення ( $45,5^\circ$ )  $v_{\max}$  досягає у конформері **356** (табл. 1).

Значення кутів  $\gamma$  та  $\epsilon$  у понад 96 % конформерів лежать у класичних секторах  $g^+ = \{+60^\circ \pm 30^\circ\}$  ( $\gamma$ : у 211 конформерів,  $\epsilon$ : у 256),  $g^- = \{-60^\circ \pm 30^\circ\}$  ( $\gamma$ : у 234,  $\epsilon$ : у 235) і  $t = \{180^\circ \pm 30^\circ\}$  ( $\gamma$ : у 286,  $\epsilon$ : у 225).

У розподілах кутів  $\zeta_1$  та  $\zeta_2$  можна виділити по одному сектору ( $60^\circ \pm 30^\circ$  і  $-60^\circ \pm 30^\circ$  відповідно) та одній майже неперервній області ( $-90^\circ \pm 90^\circ$  і  $90^\circ \pm 90^\circ$  відповідно), в межах яких значення цих кутів лежать у 94 % конформерів. Відзначимо конформер **614**, у якому кут  $\zeta_2$  набуває «нетипового» значення ( $-131^\circ$ ) внаслідок того, що група  $O_{p2}H_{p2}$  виступає акцептором протона у Н-зв'язку  $N_2H_{22} \cdots O_{p2}$ .

На відміну від решти кутів, у розподілах кутів  $\alpha'$  та  $\beta$  чітка секторна структура відсутня, за винятком «згущення» поблизу  $180^\circ$  у розподілі кута  $\alpha'$  та «прогаліни» [ $-35^\circ \dots 39^\circ$ ] у розподілі кута  $\beta$ .

Доповнити уявлення про розподіл значень конформаційних параметрів в усіх отриманих конформерах молекули дГК дозволяють діаграми, наведені на рис. 3, б. Кожна така діаграма – це зображений у полярних координатах графік функції  $r = n_x(\varphi)$ , значення якої дорівнює кількості конформерів  $n_x$ , у яких величина конформаційної змінної  $x$  ( $x = \alpha', \beta, \gamma, \epsilon, \chi, \zeta_1, \zeta_2$  чи P) лежить у межах  $|x - \varphi| \leq 2^\circ$ .

Так, незважаючи на відсутність вираженої секторної структури у розподілі кута  $\alpha'$  (рис. 3, а), густина  $n_{\alpha'}(\varphi)$  (див. рис. 3, б) має три максимуми, які відповідають серединам класичних секторів  $g^+$ ,  $g^-$  та  $t$ . Такі ж три максимуми характерні і для густин розподілів кутів  $\gamma$  та  $\epsilon$ . На діаграмі густини розподілу значень кута  $\chi$  (рис. 3, б) можна виділити два максимуми ( $68^\circ$  і  $-125^\circ$ ), які відповідають серединам *syn*- і *anti*-областей.

Таблиця 1

Структурні та енергетичні параметри вибраних конформерів молекули 5'-дезоксигуанілової кислоти (розрахунок на рівні теорії MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d,p))

№ конформера	Конформаційні параметри, град									Енергія, ккал/моль	
	$\alpha'$	$\beta$	$\gamma$	$\epsilon$	$\zeta_1$	$\zeta_2$	$\chi$	P	$v_{\max}$	$\Delta E$	$\Delta G$
1	-174,9	116,5	46,6	-176,2	-67,1	108,6	64,0	136,5	40,8	0,00	0,00
2	-175,4	117,7	45,7	-70,7	-67,2	110,1	65,2	139,1	40,6	0,82	0,65
3	-174,5	115,6	46,5	61,2	-67,3	107,4	63,2	131,1	38,6	2,63	2,31
14	62,2	127,8	46,5	-69,4	-103,2	-45,8	66,1	140,0	41,1	3,59	3,37
62	76,7	-115,6	66,0	62,4	-102,3	153,8	<b>116,5</b>	332,1	36,6	5,88	6,47
185	43,4	158,3	45,8	176,8	-105,1	166,0	-132,9	157,8	36,1	12,83	9,14
189	62,8	-166,6	53,8	177,4	-117,7	158,2	-121,2	162,7	34,4	13,41	9,22
192	73,9	-60,2	-52,3	-56,1	-123,2	152,2	71,1	343,1	<b>15,2</b>	11,55	9,27
214	70,6	-57,2	-53,5	-58,0	43,8	150,0	74,4	334,1	<b>15,4</b>	11,45	9,57
279	-179,7	162,0	51,6	-162,8	-96,9	171,5	-135,2	20,1	32,9	14,67	10,45
284	166,8	157,9	44,5	176,3	-164,7	108,5	-134,5	160,8	35,4	13,96	10,50
311	70,4	-60,1	-52,2	-54,5	-138,7	-61,1	71,7	340,8	<b>15,2</b>	12,92	10,79
327	15,4	-153,4	154,6	43,4	-86,6	-179,2	-83,0	211,0	38,7	11,49	10,96
356	-139,3	-78,2	-174,9	-165,0	63,7	-86,0	-50,2	99,7	<b>45,5</b>	11,19	11,27
363	176,6	-179,9	52,1	-167,4	-160,7	105,2	-144,8	18,9	34,4	15,66	11,32
413	-56,4	-179,5	-171,4	-166,5	-152,7	-41,4	65,0	26,5	29,7	16,32	11,74
432	-45,5	177,9	-169,4	-166,4	-160,9	96,3	64,0	26,3	29,9	16,58	11,94
444	-53,8	173,8	-171,2	-79,5	-153,6	-42,7	66,6	28,1	29,5	16,76	12,05
453	-58,1	-150,4	-176,2	-169,5	-153,6	108,5	174,7	347,4	34,2	15,32	12,11
456	-62,1	-149,5	-176,8	-169,1	-149,0	-42,3	176,5	349,8	34,3	15,11	12,14
462	-45,4	168,3	-169,9	-80,0	-162,3	95,9	66,9	30,7	30,6	17,18	12,22
523	-178,2	177,9	-169,7	-168,3	-102,1	158,3	65,9	31,5	31,6	17,60	12,67
597	-179,1	178,2	-170,4	-83,1	-105,0	156,2	68,6	34,4	32,3	18,36	13,25
614	-40,3	168,6	40,7	61,0	-125,5	<b>-131,2</b>	66,7	150,0	37,3	16,37	13,35
745	71,2	-54,0	-156,6	61,5	-131,3	-66,8	-121,6	45,9	39,3	21,22	16,42

Примітка.  $\Delta E$  (електронні енергії) та  $\Delta G$  (енергії Гіббса) відраховано від відповідних енергій конформера 1:  $\Delta E_i = E_i^{MP2} - E_1^{MP2}$ ,  $\Delta G_i = G_i - G_1$  ( $i$  – номер конформера).  $E_i^{MP2}$  обчислено методом MP2/6-311++G(d,p) за геометріями, зоптимізованими на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p), а  $G_i$  – як  $G_i = G_i^{DFT} - E_i^{DFT} + E_i^{MP2}$ , де внесок  $G_i^{DFT} - E_i^{DFT}$  трансляційних, обертальних і коливальних ступенів вільності молекули розраховано на тому ж рівні теорії, що й оптимізували геометрію; підкреслено «нетипові» та/або екстремальні значення кутів.

Статистичні властивості і конформаційна мінливість. Проведений за методикою [22] аналіз виявив незначні кореляції між значеннями торсійних кутів у множині одержаних конформерів дГК. А саме – коефіцієнти лінійної кореляції  $r$  виявилися

більшими за 0,2 лише для пар кутів  $r(\zeta_1, \zeta_2) = 0,36$ ,  $r(P, v_{\max}) = 0,33$ ,  $r(\alpha', \zeta_2) = 0,26$  та  $r(\chi, v_{\max}) = 0,21$ .

Характеристикою структурної мінливості молекули дГК є відхилення від середніх значень її «тонких» структурних параметрів у різних конфор-

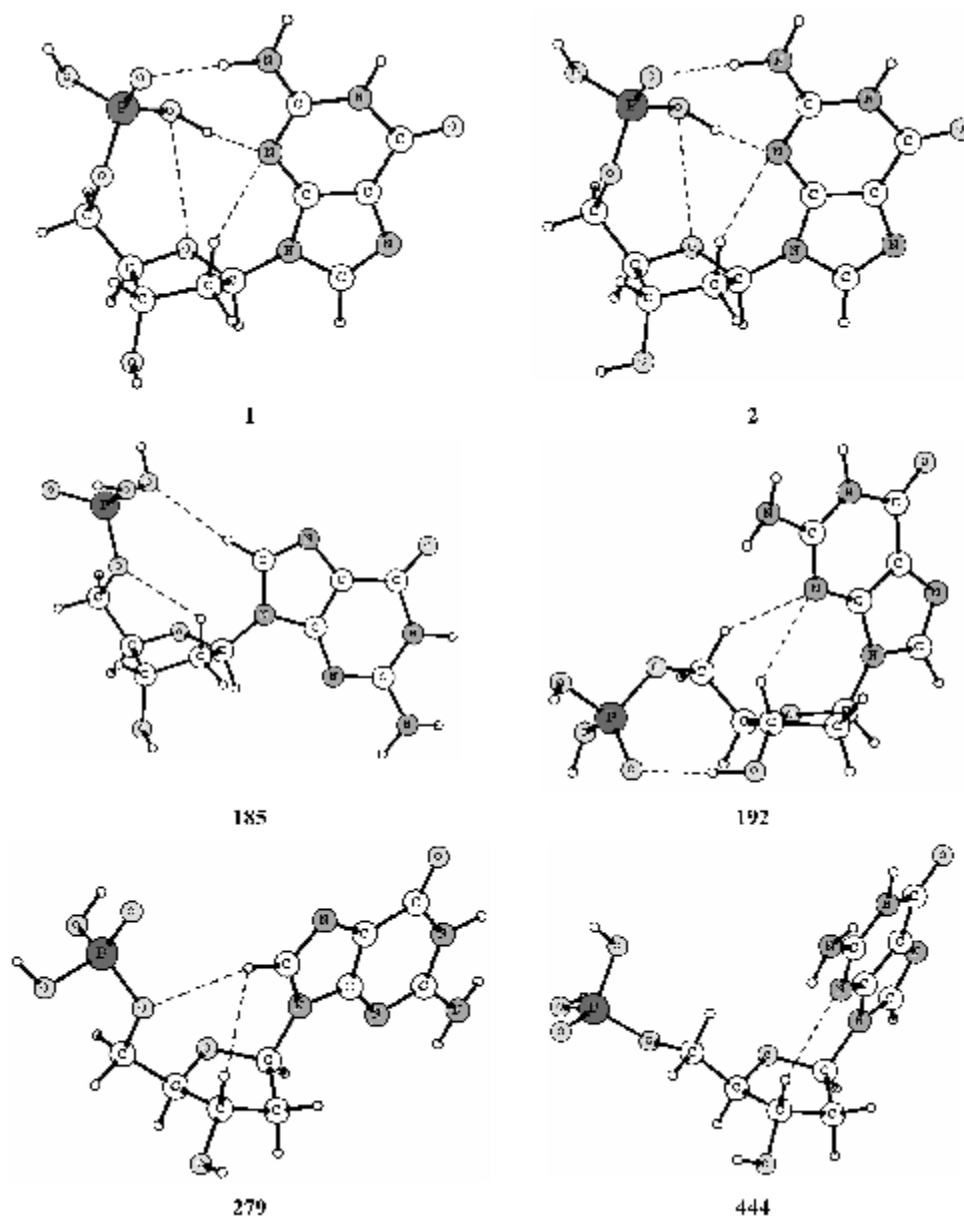


Рис. 2. Структура вибраних конформерів молекули 5'-дезоксигуанілової кислоти: енергетично найвигідніших (1, 2), А- (279) В- (185) і Z- (444) ДНК-подібних та конформера із плаксим фуранозним кільцем (192). Внутрішньомолекулярні нековалентні зв'язки позначено пунктиром

мерах. До цих змінних належать ендо- та екзоциклічні торсійні кути нуклеотидної основи, величини валентних кутів та довжин хімічних зв'язків.

У табл. 2 наведено середньоквадратичні  $\sigma_l = \sqrt{\langle (l_k - \langle l \rangle)^2 \rangle}$  ( $k$  – номер конформера) та найбільші  $\Delta_{\max} = \max_k |l_k - \langle l \rangle|$  відхилення від середніх значень  $\langle l \rangle$  для тих хімічних зв'язків, у яких  $\sigma_l \langle l \rangle > 0,005$ . Із восьми таких зв'язків шість належать до цукрово-фосфатного остова молекули (переважно до фосфатної групи). Помітна мінливість зв'язку  $N_2C_2$  гуаніну обумовлена участю аміногрупи  $N_2H_{21}H_{22}$  у Н-зв'язках із фосфатною групою. Всього

виявлено 223 таких зв'язки в 205 конформерах: 44 – типу  $OH \cdots N$  і 179 – типу  $NH \cdots O$ . Для порівняння зазначимо, що в 745 конформерах дГК знайдено 1810 Н-зв'язків різних типів, причому в 11 конформерах зафіксовано по шість нековалентних зв'язків.

Середні за всіма конформерами значення  $\theta$  та найбільші  $\Delta_{\max}$  і середньоквадратичні  $\delta_\theta$  відхилення від них для циклічних змінних (валентних і торсійних кутів) розраховано за методикою, описаною в [10].

Одержані значення  $\delta_\theta$  для всіх валентних кутів виявилися меншими за  $3^\circ$  (найбільшим  $\delta_\theta$  є у кута  $C_2C_3O_3$ ;  $\delta_\theta = 2,9^\circ$ ). Максимальне ж відхилення ( $\Delta_{\max} =$

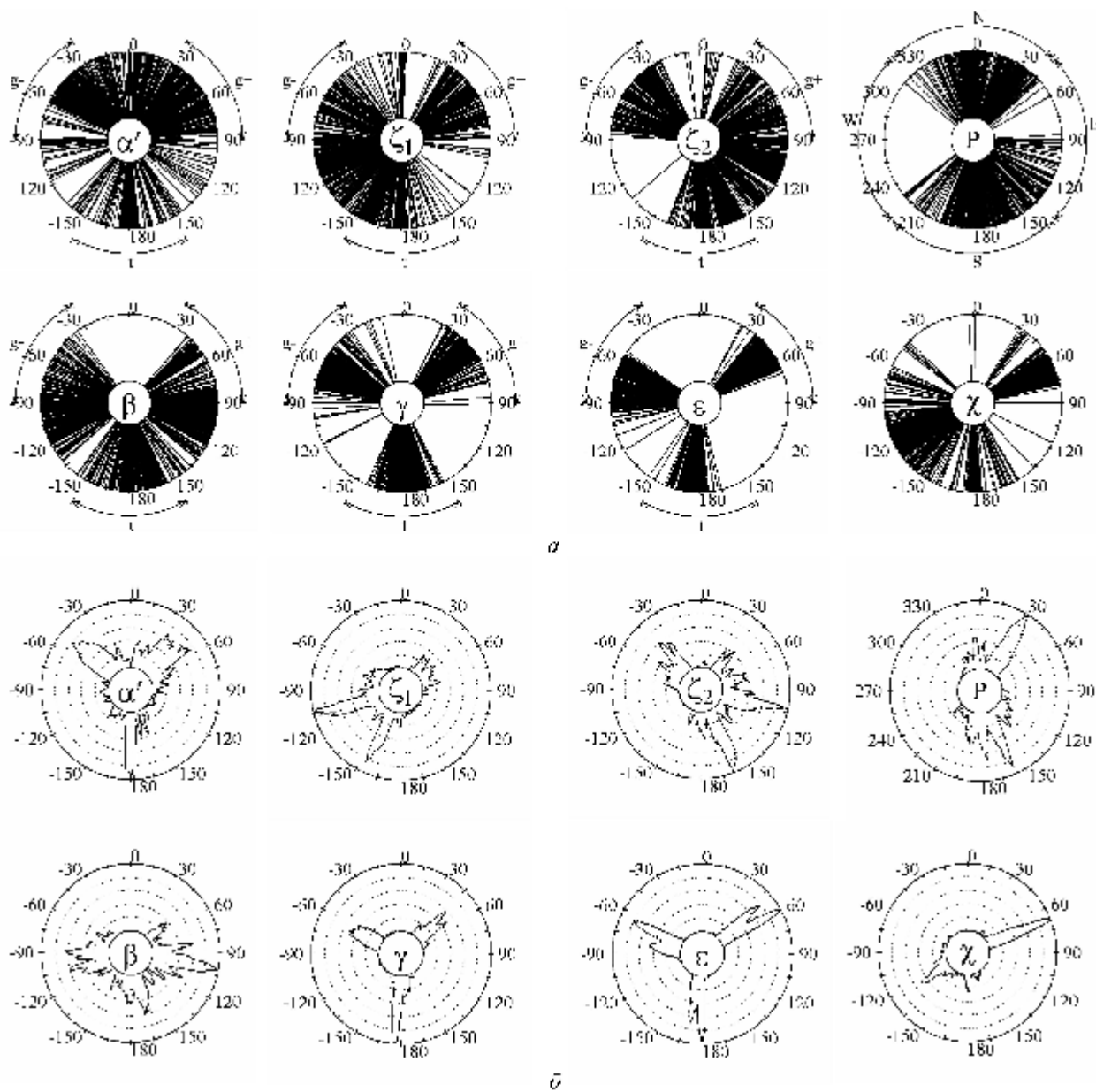


Рис. 3. Розподіл (а) та густина розподілу (б) значень конформаційних параметрів в усіх можливих конформерах молекули 5'-дезоксигуанілової кислоти (максимальні значення:  $n_x(\varphi)$ : 44 ( $\alpha'$ ), 48 ( $\beta$ ), 98 ( $\gamma$ ), 78 ( $\epsilon$ ), 70 ( $\zeta_1$ ), 51 ( $\zeta_2$ ), 132 ( $\chi$ ), 54 ( $\rho$ ))

$= 9,8^\circ$ ) від середнього значення зареєстровано для кута  $\text{PO}_{\text{P1}}\text{H}_{\text{P1}}$ .

Середні за усіма конформерами значення ендциклічних торсійних кутів гуаніну (табл. 3) близькі до  $0^\circ$  (нуклеотидна основа є пласкою «в середньому»), але в окремих конформерах їхні значення перевищують  $15^\circ$ . Прикладом є конформер **62** (табл. 1), у якому  $\text{C}_4\text{C}_5\text{C}_6\text{N}_1 = 17^\circ$  через деформацію нуклеотидної основи, обумовлену Н-зв'язком  $\text{O}_{\text{P1}}\text{H}_{\text{P1}} \cdots \text{O}_6$  з енергією 6,4 ккал/моль, визначеною за (1).

Кути  $\text{C}_6\text{N}_1\text{C}_2\text{N}_3$  і  $\text{C}_4\text{C}_5\text{N}_7\text{C}_8$  шести- і п'ятичленного кілець гуаніну характеризуються найменшими відхиленнями від своїх середніх значень і є найжорсткішими. Від атомів, що утворюють ці кути, відраховували екзоциклічні торсійні кути, які описують відхилення бічних атомних груп гуаніну від його площини (табл. 3).

Не спостерігається істотного виходу з площини основи атомів  $\text{H}_8$  і  $\text{N}_2$  ( $\Delta_{\text{max}} < 6^\circ$ ). За винятком окремих конформерів (наприклад, **62**) атом  $\text{O}_6$  також

Таблиця 2

 Характеристики структурної мінливості довжин хімічних зв'язків: середні значення ( $\langle l \rangle$ ), найбільші ( $\Delta_{\max}$ ) та середньоквадратичні ( $\delta_l$ ) відхилення від них

Показник, Å	Зв'язок							
	PO <sub>5</sub>	C <sub>1</sub> N <sub>9</sub>	PO <sub>P1</sub>	OP <sub>1</sub> HP <sub>1</sub>	PO <sub>P2</sub>	OP <sub>2</sub> HP <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> C <sub>2</sub>	C <sub>5</sub> O <sub>5</sub>
$\langle l \rangle$	1,612	1,455	1,611	0,973	1,611	0,973	1,374	1,443
$\delta_l$	0,013	0,012	0,012	0,011	0,011	0,010	0,008	0,008
$\Delta_{\max}$	0,037	0,041	0,041	0,058	0,039	0,067	0,029	0,021

Таблиця 3

 Характеристики структурної мінливості ендо- та екзоциклічних торсійних кутів гуаніну: середні значення ( $\bar{\theta}$ ), найбільші ( $\Delta_{\max}$ ) та середньоквадратичні ( $\delta_{\theta}$ ) відхилення від них

Показник, град	Ендоциклічний кут						
	N <sub>1</sub> C <sub>2</sub> N <sub>3</sub> C <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> N <sub>3</sub> C <sub>4</sub> C <sub>5</sub>	N <sub>3</sub> C <sub>4</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub>	C <sub>4</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> N <sub>1</sub>	C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> N <sub>1</sub> C <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> N <sub>1</sub> C <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	
$\bar{\theta}$	-0,8	1,1	-0,9	0,3	0,0	<b>0,3</b>	
$\delta_{\theta}$	1,0	1,4	1,2	0,8	0,8	<b>0,8</b>	
$\Delta_{\max}$	5,4	8,6	15,0	16,6	12,4	<b>3,9</b>	
Показник, град	Ендоциклічний кут						
	N <sub>9</sub> C <sub>4</sub> C <sub>5</sub> N <sub>7</sub>	C <sub>4</sub> C <sub>5</sub> N <sub>7</sub> C <sub>8</sub>	C <sub>5</sub> N <sub>7</sub> C <sub>8</sub> N <sub>9</sub>	N <sub>7</sub> C <sub>8</sub> N <sub>9</sub> C <sub>4</sub>	C <sub>8</sub> N <sub>9</sub> C <sub>4</sub> C <sub>5</sub>	N <sub>7</sub> C <sub>5</sub> C <sub>4</sub> N <sub>3</sub>	
$\bar{\theta}$	-0,1	<b>0,1</b>	-0,1	0,1	0,0	179,6	
$\delta_{\theta}$	0,5	<b>0,3</b>	0,7	0,9	0,8	0,9	
$\Delta_{\max}$	1,2	<b>1,2</b>	2,2	2,7	1,9	3,5	
Показник, град	Атомна група/Екзоциклічний кут						
	N <sub>2</sub> H <sub>21</sub> H <sub>22</sub>			O <sub>6</sub>	H <sub>1</sub>	H <sub>8</sub>	C <sub>1</sub>
	N <sub>2</sub> C <sub>2</sub> N <sub>1</sub> C <sub>6</sub>	H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> C <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> C <sub>2</sub> N <sub>1</sub>	O <sub>6</sub> C <sub>6</sub> N <sub>1</sub> C <sub>2</sub>	H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> C <sub>6</sub> C <sub>5</sub>	H <sub>8</sub> C <sub>8</sub> N <sub>7</sub> C <sub>5</sub>	C <sub>1</sub> N <sub>9</sub> C <sub>4</sub> C <sub>5</sub>
$\bar{\theta}$	-177,6	155,5	-172,1	179,7	-176,6	-179,5	-179,7
$\delta_{\theta}$	1,4	16,1	8,8	0,8	2,1	1,2	5,8
$\Delta_{\max}$	5,2	53,8	45,1	17,2	8,5	3,5	23,2

лишається у площині основи. Атом H<sub>1</sub> зазнає найбільшого відхилення від площини основи ( $\Delta_{\max} = 8,5^\circ$ ) у конформері **14** (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>C<sub>6</sub>C<sub>5</sub> = 174,9°).

Окремо відмітимо конформер **327** з найбільшим відхиленням від площини основи ( $\Delta_{\max} = 23,2^\circ$ ) атома C<sub>1</sub>, цукрового залишку (C<sub>1</sub>N<sub>9</sub>C<sub>4</sub>C<sub>5</sub> = 157,1°), спричиненим Н-зв'язками O<sub>P1</sub>HP<sub>1</sub>...N<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>...O<sub>P</sub> і диводневим зв'язком C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>...H<sub>8</sub>C<sub>8</sub> з енергіями, визначеними за (2), 5,4; 2,1 і 0,9 ккал/моль відповідно.

Співмірність середньоквадратичних відхилень кутів H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>C<sub>2</sub>N<sub>3</sub> та H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>C<sub>2</sub>N<sub>1</sub> з відхиленнями їхніх

середніх значень від 180° засвідчує, що залежно від конформації непланарна аміногрупа гуаніну зазнає інверсії.

*ДНК-подібні конформації.* Повне сімейство конформерів молекули дГК містить 13 структур, близьких до структури нуклеотидів ДНК в одній із її форм: AI, BI, AII [12, 23, 24], ZI або ZII [24]. Так, структури конформерів **279** і **363** подібні до AI-ДНК, **453** і **456** – до AII-ДНК, **185**, **189** і **284** – до BI-ДНК, **444**, **462** і **597** – до структури пуринових нуклеотидів ZI-, а **413**, **432** і **523** – ZII-форм ДНК. Енер-

гетично найвигіднішим з ДНК-подібних є ВІ-ДНК-подібний конформер **185** ( $\Delta G = 9,1$  ккал/моль, що значно вище, ніж у молекул 5'-дезокситидилової (5,5 ккал/моль [9]), 5'-тимідилової (2,7 ккал/моль [10]) та 5'-дезоксиденолілової (4,7 ккал/моль [14]) кислот.

**Висновки.** На рівні теорії MP2/6-311++G(d,p) // DFT B3LYP/6-31G(d,p) вперше проведено повний конформаційний аналіз ізольованої молекули 5'-дезоксигуанілової кислоти. Виявлено 745 її конформерів з відносними енергіями Гіббса за нормальних умов в межах  $0 \div 16,4$  ккал/моль. Встановлено, що енергетично найвигідніший конформер має *syn*-орієнтацію нуклеотидної основи та  $C_1$ -*exo*-конформацію фуранозного кільця, а його структура стабілізована Н-зв'язками  $O_{P1}H_{P1} \cdots N_3$ ,  $N_2H_{22} \cdots O_P$ ,  $C_2H_{22} \cdots N_3$  і містить ван-дер-ваальсів контакт  $O_{P1} \cdots O_4$ . Серед знайдених конформерів 13 є ДНК-подібними (зокрема, структури двох подібні до АІ- і трьох – до ВІ-форм ДНК), із яких найменшу енергію Гіббса ( $\Delta G = 9,1$  ккал/моль) має ВІ-ДНК-подібний. Показано, що у 87 % конформерів значення глікозидного кута  $\chi$  лежать в одній із трьох областей:  $65^\circ \pm 20^\circ$ ,  $-120^\circ \pm 30^\circ$  та  $180^\circ \pm 10^\circ$ . Продемонстровано роль внутрішньомолекулярних Н-зв'язків (зокрема, між аміногрупою гуаніну та фосфатною групою) у формуванні просторової структури конформерів.

Насамкінець автори висловлюють щирі вдячність дирекції та співробітникам Інституту теоретичної фізики ім. М. М. Боголюбова НАН України за надання програмного забезпечення і обчислювальних ресурсів для проведення розрахунків.

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

Conformational capacity of 5'-deoxyguanylic acid molecule investigated by quantum-mechanical methods

Taras Shevchenko National University of Kyiv  
64, Volodymyrska Str., Kyiv, Ukraine, 01601

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

Summary

**Aim.** Exhaustive conformational analysis of the isolated 5'-deoxyguanylic acid (dGA) molecule. **Methods.** Torsion angles  $\beta = PO_5C_5C_4$ ,  $\gamma = O_5C_5C_4C_3$ ,  $\varepsilon = C_4C_3O_3H_{O3}$ ,  $\chi = O_4C_1N_9C_4$ ,  $\alpha' = C_5O_5PO_P$ ,  $\zeta_1 = O_5PO_{P1}H_{P1}$ ,  $\zeta_2 = O_5PO_{P2}H_{P2}$  as well as sugar pseudorotation phase and amplitude have been used to identify the molecule conformation. Initial geometries were built using full sets of conformers of the 2'-de-

oxyguanosine, methyl dihydrogen phosphate and 1,2-dideoxyribofuranose-5-phosphate molecules obtained previously. Geometry optimization has been carried out at the DFT B3LYP/6-31G(d,p) theory level while the MP2/6-311++G(d,p) theory level has been used to calculate electronic energies of optimized structures. **Results.** As many as 745 different conformations of dGA molecule have been revealed with relative Gibbs free energies under standard conditions within  $0 \div 16,4$  kcal/mole. Conformational variability of chemical bond lengths, valence angles and endo- and exocyclic torsion angles of guanine has been characterized. **Conclusions.** It has been found that the energetically most favorable structure has *syn* orientation of nitrogenous base and  $C_1$ -*exo* sugar puckering. 13 conformers of isolated dGA have been shown to be similar to the structure of nucleotides in АІ-, АІІ-, ВІ-, ZІ- or ZІІ-forms of DNA. Among them the ВІ-DNA-like one has the lowest Gibbs free energy (9,1 kcal/mole). The role of intramolecular hydrogen bonds in stabilizing dGA conformer structures has been demonstrated.

**Keywords:** 5'-deoxyguanylic acid, conformational analysis, DNA, ab initio calculations.

T. Ю. Николаенко, Л. А. Булавин, Д. М. Говорун

Квантово-механическое исследование конформационных возможностей молекулы 5'-дезоксигуаниловой кислоты

Резюме

**Цель.** Полный конформационный анализ изолированной молекулы 5'-дезоксигуаниловой кислоты (дГК). **Методы.** Конформацию молекулы описывали при помощи торсионных углов  $\beta = PO_5C_5C_4$ ,  $\gamma = O_5C_5C_4C_3$ ,  $\varepsilon = C_4C_3O_3H_{O3}$ ,  $\chi = O_4C_1N_9C_4$ ,  $\alpha' = C_5O_5PO_P$ ,  $\zeta_1 = O_5PO_{P1}H_{P1}$ ,  $\zeta_2 = O_5PO_{P2}H_{P2}$ , угла  $P$  и амплитуды  $\chi_{max}$  псевдотворения фуранозного кольца. Стартовые геометрии создавали на основе ранее полученных семейств конформеров молекул 2'-дезоксигуанозина, метилдигидрофосфата и 1,2-дидезоксирибофурозы-5-фосфата. Оптимизацию геометрии проводили на уровне теории DFT B3LYP/6-31G(d,p), а расчет электронных энергий – MP2/6-311++G(d,p). **Результаты.** Выявлены 745 конформеров изолированной молекулы дГК с относительными энергиями Гиббса при нормальных условиях в пределах  $0 \div 16,4$  ккал/моль. Охарактеризовано влияние конформации молекулы на длины химических связей, величины валентных, а также эндо- и экзоциклических торсионных углов нуклеотидной основы. **Выводы.** Установлено, что наиболее энергетически выгодный конформер имеет *syn*-ориентацию основания и  $C_1$ -*exo*-конформацию фуранозного кольца. Среди найденных конформеров структура 13 подобна таковой нуклеотидов ДНК в АІ-, АІІ-, ВІ-, ZІ- или ZІІ-формах, причем наименьшей энергией Гиббса ( $\Delta G = 9,1$  ккал/моль) среди них обладает ВІ-ДНК-подобный. Продемонстрирована роль внутримолекулярных Н-связей в стабилизации пространственной структуры конформеров.

**Ключевые слова:** 5'-дезоксигуаниловая кислота, конформационный анализ, ДНК, расчеты ab initio.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. G-Quadruplex DNA: methods and protocols / Ed. P. Baumann. – New York: Humana Press, 2010. – 276 p.
2. Morris G. K., Williams W. L. Inhibition of growth of *Lactobacillus bulgaricus* by purine deoxyribonucleotides // J. Bacteriol. – 1965. – 90, N 3. – P. 715–719.
3. Kimura N., Shimada N., Ishijima Y., Fukuda M., Takagi Y., Ishikawa N. Nucleoside diphosphate kinases in mammalian signal



- transduction systems: Recent development and perspective // *J. Bioenerg. Biomembr.*—2003.—**35**, N 1.—P. 41–47.
4. *Young D. W., Tollin P., Wilson H. R.* The structure of disodium deoxyguanosine-5'-phosphate tetrahydrate // *Acta Cryst.*—1974.—**30**, N 8.—P. 2012–2018.
  5. *Nafissi S., Aghabozorgh H., Sadjadi S. A. S.* Interaction of T1+ with mononucleotides: metal ion binding and sugar conformation // *J. Inorg. Biochem.*—1997.—**66**, N 4.—P. 253–258.
  6. *Robinson J. M., Greig M. J., Griffey R. H., Mohan V., Laude D. A.* Hydrogen/deuterium exchange of nucleotides in the gas phase // *Anal. Chem.*—1998.—**70**, N 17.—P. 3566–3571.
  7. *Santamaria R., Quiroz-Gutierrez A., Juarez C.* Structures and energetic properties of B-DNA nucleotides // *J. Mol. Struct.: Theochem.*—1995.—**357**, N 1–2.—P. 161–170.
  8. *Shishkin O. V., Gorb L., Zhikol O. A., Leszczynski J.* Conformational analysis of canonical 2-deoxyribonucleotides. 2. Purine nucleotides // *J. Biomol. Struct. Dyn.*—2004.—**22**, N 2.—P. 227–243.
  9. *Nikolaienko T. Yu., Hovorun D. M.* Quantum-mechanical conformational analysis of 2'-deoxycytidilic acid molecule — the DNA structural unit // *Rep. Nat. Acad. Sci. Ukraine.*—2010.—N 9.—P. 173–184.
  10. *Nikolaienko T. Yu., Bulavin L. A., Hovorun D. M.* Quantum-mechanical conformational analysis of the 5'-thymidilic acid molecule // *Ukr. Biochem. J.*—2010.—**82**, N 6.—P. 76–86.
  11. *Liu D., Wyttenbach T., Bowers M. T.* Hydration of mononucleotides // *J. Am. Chem. Soc.*—2006.—**128**, N 47.—P. 15155–15163.
  12. *Boryskina O. P., Tkachenko M. Yu., Shestopalova A. V.* Variability of DNA structure and protein-nucleic acid reconingition // *Biopolym. Cell.*—2010.—**26**, N 5.—P. 360–372.
  13. *Saenger W.* Principles of nucleic acid structure.—New York: Springer, 1984.—556 p.
  14. *Nikolaienko T. Yu., Bulavin L. A., Hovorun D. M.* The 5'-deoxyadenylic acid molecule conformational capacity investigated using density functional theory (DFT) // *Ukr. Biochem. J.*—2011.—*in press*
  15. *Zhurakivsky R. O., Hovorun D. M.* Exhaustive conformational analysis of the 2'-deoxyguanosine molecule with the quantum-mechanical density functional method // *Rep. Nat. Acad. Sci. Ukraine.*—2007.—N 4.—P. 187–195.
  16. *Nikolaienko T. Yu., Bulavin L. A., Hovorun D. M.* How many conformers of the methyl dihydrogen phosphate molecule exist? Detailed quantum-mechanical investigation // *Biophysical bulletin.*—2010.—Iss. 25 (2)—P. 17–25.
  17. *Nikolaienko T. Yu., Bulavin L. A., Hovorun D. M., Missura O. O.* Conformational variety and physical properties of the 1,2-dideoxyribofuranose-5-phosphate, the model DNA monomer structural unit // *Ukr. Biochem. J.*—2011.—**83**, N 1.—P. 54–62.
  18. *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 E.01.—Wallingford CT: Gaussian Inc., 2004.
  19. *Bader R. F. W.* Atoms in Molecules: a quantum theory.—Oxford: Univ. Press, 1990.—458 p.
  20. *Iogansen A. V.* Direct proportionality of the hydrogen bonding energy and the intensification of the stretching  $\nu(\text{XH})$  vibration in infrared spectra // *Spectrochim. Acta A.*—1999.—**55**, N 7–8.—P. 1585–1612.
  21. *Espinosa E., Molins E., Lecomte C.* Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities // *Chem. Phys. Lett.*—1998.—**285**, N 3–4.—P. 170–173.
  22. *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. Am. Chem. Soc.*—1981.—**103**, N 13.—P. 3899–3904.
  23. *Svozil D., Kalina J., Omelka M., Schneider B.* DNA conformations and their sequence preferences // *Nucl. Acids Res.*—2008.—**36**, N 11.—P. 3690–3706.
  24. *Schneide B., Neidle S., Berman H. M.* Conformations of the sugar-phosphate backbone in helical DNA crystal structures // *Biopolymers.*—1997.—**42**, N 1.—P. 113–124.

UDC 539.1  
Received 04.05.11