

# Вичерпний конформаційний аналіз 2'-дезоксирибозидину квантово-хімічним методом функціоналу густини

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

<sup>1</sup> Національний університет імені Тараса Шевченка, радіофізичний факультет  
Просп. Академіка Глушкова, 2, корп. 5, Київ, 03127, Україна

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

dhovorun@imbg.org.ua

---

*Вперше квантово-хімічним методом функціоналу густини на рівні теорії MP2/6-311++G(d, p)//DFT B3LYP/6-31G(d, p) проведено вичерпний конформаційний аналіз 2'-дезоксирибозидину, мінорного нуклеозиду. Представлено основні геометричні, енергетичні та полярні характеристики усіх його 94 стійких конформерів, а також конформаційні рівноваги за нормальних умов.*

---

*Ключові слова: конформаційний аналіз, нуклеозиди, дезоксирибозидин, квантово-хімічні методи.*

---

Вступ. Здатність біополімерів та їхніх компонентів змінювати свою конформацію під дією міжмолекулярних взаємодій є їхньою фундаментальною властивістю [1]. Експериментальне вивчення цих властивостей дифракційними, резонансними та оптичними методами стикається зі значними методологічними труднощами, які пов'язані з тим, що при цьому «за кадром» залишається чимала кількість конформерів досліджуваних структур, які не є енергетично найвигіднішими і, отже, не проявляються у досліді, але можуть бути біологічно компетентними.

Тому останнім часом для подолання згаданих перешкод усе частіше та ефективніше залучають теоретичні методи з арсеналу сучасної обчислювальної біології, зокрема квантово-хімічні. Нині завдяки використанню новітніх інформаційних технологій їхня точність стала такою, що ці методи

вже розглядають як комплементарне доповнення до реального фізико-хімічного експерименту чи навіть як його альтернативу, особливо у тих випадках, коли реалізація такого експерименту з тих чи інших причин унеможливлена.

У нашій попередній роботі [2] започатковано новий підхід до повноформатного конформаційного аналізу 2'-дезоксирибонуклеозидів — сполук, біологічна значущість яких не потребує розлогих коментарів [3, 4]. Вперше квантово-хімічним методом функціоналу густини нами отримано повну конформаційну родину 1',2'-дезоксирибози — модельного цукрового залишку вищезгаданих нуклеозидів, яка налічує 58 структур.

Ця праця є логічним продовженням попередньої [2] — ми вперше робимо спробу отримати і охарактеризувати повну конформаційну родину одного з найпростіших нуклеозидів — мінорного компонента ДНК — 2'-дезоксирибозидину (dUrd). На наше переконання (і це буде показано в наступних

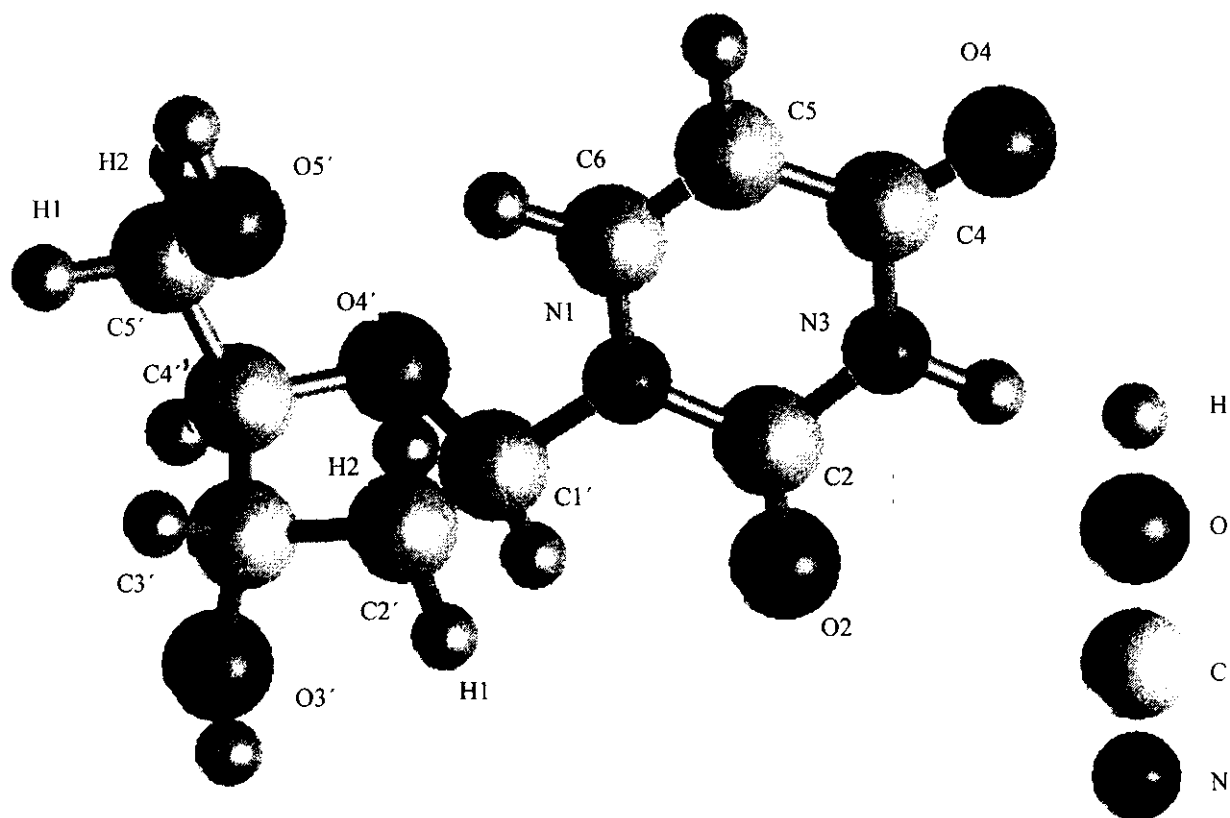


Рис. 1. Структура та позначення атомів молекули 2'-дезоксидуридину

публікаціях, робота над якими вже перебуває на завершальній стадії), саме такий підхід дозволяє зрозуміти «молекулярну логіку» [5] як біологічної активності модифікованих нуклеозидів, так і просторової будови ДНК під кутом зору її функціонування.

**Матеріали і методи.** Методику розрахунків детально викладено у роботі [2]. При цьому використано програмний пакет «GAUSSIAN03» для платформи Win32 [6].

Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки у деяких конформерах ідентифікували за допомогою аналізу топології електронної густини [7], вважаючи, що необхідною і достатньою умовою їхнього існування є наявність критичної точки (3, -1) та додатне значення Лапласіана електронної густини в ній. Вичерпну інформацію щодо внутрішньомолекулярних Н-зв'язків у всіх конформерах dUrd викладено у повідомленні [8].

У цій роботі використано загальнозживані позначення атомів (рис. 1) та конформаційних змінних [9].

За міру конформаційної мінливості того чи

іншого структурного параметра — довжини зв'язку, величин валентного і торсійного кутів використано безрозмірну величину  $\Delta$ , що є відношенням стандартного відхилення відповідного структурного параметра до його середнього значення.

Коефіцієнти лінійної кореляції між торсійними кутами, які змінюються від 0 до 360°, обчислювали за методикою, запропонованою і реалізованою у роботі [10].

**Результати і обговорення.** Отримані результати представлено в таблиці та на рис. 2—5. Їхній аналіз дозволяє зробити такі висновки.

Вперше встановлено, що ізольований dUrd налічує 94 конформери, які лежать у діапазоні відносних енергій Гіббса 0—8,95 ккал/моль за нормальних умов ( $T = 298,15$  К). За своїми класичними структурними ознаками (номенклатурні кути  $\chi$ ,  $P$ ,  $\gamma$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$ ,  $\delta$  [9]) та кількістю вони розподілені таким чином.

*Син*-орієнтацію цукрового залишку відносно нуклеотидної основи зафіксовано у 41 конформері ( $56,9^\circ \leq \chi_{syn} \leq 82,0^\circ$ ), а 53 конформери мають *анти*-орієнтацію ( $-171,5^\circ \leq \chi_{anti} \leq -114,6^\circ$ ). Перева-

*Деякі структурні, енергетичні та полярні характеристики всіх можливих конформерів 2'-дезоксиридину*

Конформер	$\Delta G$	$D$	$P$	$\nu_{\max}$	$\chi$	$\gamma$	$\beta$	$\delta$	$\epsilon$
1	0,00	4,52	161,0	36,3	61,5	45,3	63,4	-95,6	-176,3
2	0,06	4,47	163,8	36,5	61,6	44,5	64,0	-90,1	-65,6
3	0,61	7,03	165,4	34,1	129,9	51,7	176,2	-95,4	174,6
4	0,85	4,59	138,6	37,9	120,6	61,0	72,3	-109,2	-177,7
5	1,28	4,41	44,0	26,0	62,0	46,0	41,8	-146,9	-151,0
6	1,28	2,82	34,9	27,6	65,9	-59,2	169,5	-147,1	-62,0
7	1,39	6,17	13,2	33,9	-159,5	53,2	175,3	-153,6	-168,9
8	1,44	8,17	167,8	34,0	-126,4	50,9	175,1	-90,4	-65,8
9	1,49	4,08	147,6	38,4	-171,3	53,1	65,4	-102,7	176,8
10	1,51	3,92	40,1	27,0	60,9	43,7	42,4	-145,5	-89,0
11	1,69	4,41	28,1	32,9	-132,6	64,5	69,7	-154,4	-166,4
12	1,72	5,89	48,7	37,7	-123,1	-57,3	178,5	-157,1	-55,5
13	1,77	7,18	14,4	34,9	-158,3	50,1	168,1	-151,7	-89,9
14	1,77	3,96	29,7	25,3	68,4	179,8	-57,8	-146,4	-160,1
15	1,80	4,95	30,6	33,5	-129,6	61,9	68,4	-151,9	-85,4
16	1,83	5,87	171,8	32,7	-125,8	50,5	178,0	-97,7	60,1
17	1,85	6,21	22,9	36,3	-163,7	-58,7	178,0	-155,8	-56,0
18	1,87	5,48	147,5	36,8	-114,6	63,6	72,4	-99,8	-65,6
19	1,98	3,10	25,8	23,6	67,2	179,3	-56,9	-141,1	-84,3
20	2,03	4,93	151,5	37,7	-137,4	173,3	-48,2	-100,7	178,6
21	2,12	5,50	171,4	35,5	63,5	169,8	-60,0	-91,4	-178,5
22	2,14	5,20	158,2	37,0	-128,2	172,4	-48,0	-93,2	-61,9
23	2,24	4,05	165,7	34,3	62,4	42,8	65,4	-99,0	47,3
24	2,35	3,38	175,2	33,9	65,9	-69,4	174,1	-87,1	-65,0
25	2,40	3,09	18,8	35,5	-165,3	179,4	-54,5	-156,3	-174,0
26	2,40	6,70	13,3	33,6	-159,1	54,1	179,6	-157,3	67,8
27	2,42	6,61	157,7	36,0	-157,2	-69,0	-179,8	-94,1	-66,8
28	2,43	4,81	179,4	37,5	56,9	158,9	-71,0	-82,3	-59,2
29	2,48	4,47	38,3	30,0	66,8	-58,8	-77,3	-149,8	-67,5
30	2,62	7,29	166,1	34,3	-130,9	53,9	-85,2	-95,2	173,1
31	2,64	4,76	159,6	37,0	-162,3	-64,6	-67,9	-95,7	176,9
32	2,65	5,96	11,7	35,2	-161,1	54,8	-84,9	-155,4	-178,4
33	2,74	4,77	26,7	32,7	-132,0	65,0	69,6	-158,3	64,2
34	2,84	4,83	27,7	24,4	67,4	-179,3	-59,2	-149,6	56,5
35	2,85	5,87	24,6	36,9	-163,8	-58,4	-78,5	-157,1	-60,7
36	2,87	5,07	165,6	36,7	-166,4	-67,4	-177,3	-92,6	176,8
37	2,89	2,90	151,1	35,8	-130,4	173,6	-49,8	-106,3	56,0
38	2,91	3,47	20,8	35,7	-163,4	-179,5	-56,0	-160,7	64,4
39	3,05	3,92	22,5	35,7	-163,1	178,6	-53,2	-153,1	-80,1
40	3,08	6,29	158,6	36,4	-155,3	-67,9	-76,4	-93,3	-69,5
41	3,13	3,43	137,9	37,8	-166,3	52,4	64,8	-114,1	66,6
42	3,20	4,73	176,0	34,3	65,8	-67,9	-75,6	-86,4	-67,1
43	3,26	6,38	12,1	35,0	-160,0	54,1	-85,4	-159,4	-67,5

Трoдoвжeння тaблиці

Конформер	$\Delta G$	$D$	$P$	$\nu_{\text{max}}$	$\chi$	$\gamma$	$\beta$	$\delta$	$\epsilon$
44	3,28	8,04	169,1	34,5	-127,1	53,5	-83,0	-89,5	-60,9
45	3,32	3,49	173,7	35,0	66,6	-67,1	176,5	-90,2	-175,4
46	3,36	5,98	44,2	25,5	62,0	46,9	40,8	-150,7	58,6
47	3,36	3,32	186,1	34,3	-145,5	165,7	-31,1	-91,5	53,7
48	3,43	6,23	192,6	33,8	-163,9	162,7	51,6	-86,5	172,6
49	3,45	5,99	201,2	33,4	-168,7	171,6	178,8	-85,6	172,0
50	3,56	4,62	173,5	34,5	66,2	-64,4	-68,7	-91,0	-176,6
51	3,59	5,83	173,6	33,2	-125,7	52,4	-85,4	-96,7	56,9
52	3,59	3,25	20,8	38,0	-167,3	-69,8	42,2	-160,6	-174,365
53	3,65	3,04	31,9	26,6	67,9	-170,2	-173,2	-148,0	-161,5
54	3,76	4,67	215,0	36,4	-169,7	173,4	179,1	-84,7	51,4
55	3,78	3,93	194,1	34,3	-169,8	-67,0	-178,6	-88,8	54,0
56	3,87	5,48	209,4	35,2	-166,0	166,4	55,0	-86,3	54,6
57	3,90	4,33	37,5	34,7	77,0	48,2	168,4	-153,8	-101,5
58	3,91	2,57	23,9	23,3	66,2	-170,0	-166,6	-141,0	-81,5
59	3,95	4,63	161,7	37,2	-165,7	-74,6	73,0	-95,2	172,4
60	3,99	4,23	41,3	35,7	71,0	-69,4	39,9	-158,5	-166,4
61	4,00	7,00	205,4	33,9	-169,2	173,1	-179,1	-80,3	-62,8
62	4,01	5,06	26,8	24,3	67,9	-175,2	64,4	-145,6	-160,9
63	4,07	4,92	13,2	34,7	-170,3	-174,3	176,2	-154,8	-174,8
64	4,11	3,65	22,4	37,8	-165,8	-68,2	50,0	-164,6	62,6
65	4,14	3,92	27,7	31,8	82,0	53,5	179,4	-152,8	-157,8
66	4,14	4,05	184,7	37,7	57,7	159,6	-73,4	-87,2	32,8
67	4,15	7,56	195,2	33,8	-162,9	162,4	50,3	-81,9	-65,9
68	4,18	5,15	6,6	33,1	-171,5	178,3	63,7	-151,7	-173,5
69	4,24	6,76	12,2	33,7	-161,1	57,0	-80,2	-149,9	-79,1
70	4,36	3,59	29,1	25,5	66,9	-169,6	-172,9	-151,0	56,5
71	4,38	4,34	176,5	34,0	-162,8	-64,1	-68,3	-94,7	61,1
72	4,43	5,13	16,2	35,0	-168,6	-172,5	177,9	-159,7	64,9
73	4,49	4,59	23,3	23,5	66,8	-176,6	59,6	-141,5	-90,4
74	4,62	4,99	174,1	34,5	66,9	-70,6	88,3	-91,0	-179,6
75	4,63	4,97	40,6	34,2	69,4	-67,6	50,0	-161,0	55,2
76	4,68	6,08	16,9	34,8	-169,0	-173,4	-177,6	-151,8	-80,5
77	4,75	5,77	9,7	33,3	-170,4	176,8	57,8	-149,1	-84,7
78	4,85	5,82	8,7	33,2	-170,2	178,4	65,4	-156,4	68,4
79	4,99	1,82	184,7	34,2	68,9	-69,4	172,8	-90,6	40,7
80	5,31	3,21	176,6	34,1	-163,9	-75,2	74,0	-95,2	55,6
81	5,31	5,04	17,9	35,9	-165,5	-74,5	175,7	-160,3	48,8
82	5,44	4,07	9,5	31,6	-168,7	-67,5	-175,6	-149,5	-167,5
83	5,47	5,84	23,3	23,0	67,4	-175,8	67,3	-148,2	59,7
84	5,49	4,02	184,5	33,5	68,8	-64,7	-68,7	-91,9	47,4
85	5,51	3,40	14,8	19,1	68,1	-68,5	167,7	-142,4	48,5
86	5,89	5,97	179,5	33,5	68,0	179,6	60,4	-85,9	-63,6

## Закінчення таблиці

Конформер	$\Delta G$	$D$	$P$	$\nu_{\max}$	$\chi$	$\gamma$	$\beta$	$\delta$	$\epsilon$
87	5,93	6,06	175,5	32,7	67,4	180,0	60,5	-92,1	179,9
88	6,02	5,42	28,1	30,6	80,9	56,0	-172,7	-155,8	61,9
89	6,08	5,86	11,0	17,3	69,0	-54,3	-53,2	-140,3	61,9
90	6,11	3,32	185,7	33,9	69,4	-72,9	87,1	-91,1	38,7
91	7,22	4,66	191,7	32,1	72,1	179,0	62,5	-91,7	48,0
92	7,46	6,15	150,4	40,0	78,4	50,5	-81,0	-100,5	177,9
93	7,53	6,43	156,4	38,5	77,1	53,5	-74,1	-93,6	-61,6
94	8,95	4,90	155,1	35,4	77,8	53,1	-78,2	-104,5	54,0

Примітка. Позначення кутів  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\chi$ ,  $P$ ,  $\nu_{\max}$  — стандартні [9], їхні величини наведено у градусах;  $\Delta G$  — відносна вільна енергія Гіббса за нормальних умов, ккал/моль;  $D$  — дипольний момент, дебаї. Структурні характеристики отримано на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d, p), а енергетичні — на рівні теорії MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d, p). Конформації пронумеровано у порядку зростання їхньої відносної енергії.

жаюча кількість *анти*-конформерів та значно ширший діапазон їхніх торсійних кутів  $\chi$  свідчать про те, що для них існують менші стеричні обмеження, зумовлені невалентною взаємодією між цукровим залишком та основою, ніж для *син*-конформерів.

Загальна кількість конформерів, які мають північну ( $N$ ) конформацію фуранозного кільця цукрового залишку ( $6,6^\circ \leq P_N \leq 48,7^\circ$ ) (їх 46), приблизно така ж, як і конформерів з південною ( $S$ ) конформацією фуранозного кільця цукрового залишку ( $137,9^\circ \leq P_S \leq 215,0^\circ$ ) (їх 48).

Один із конформерів з  $P = 48,7^\circ$  формально не належить до підроддини  $N$ , проте, враховуючи, що значення його кута псевдообертання близьке до граничного  $45,0^\circ$ , ми включили його до числа  $N$ -конформерів. Ширший діапазон кутів псевдообертання  $P$  та вужчий діапазон змін максимального вигину фуранозного кільця  $\nu_{\max}$  (амплітуди псевдообертання) свідчать про те, що  $S$ -конформери стерично менш обмежені, ніж  $N$ -конформери. При цьому  $S$ - та  $N$ -конформери не зводяться лише до «класичних» [9]  $C2'$ -ендо та  $C3'$ -ендо конформерів відповідно. Хоча їхня кількість у загальній чисельності своєї підроддини є максимальною (33 та 40 відповідно), проте поряд з ними спостерігаються й інші — 13 конформерів  $C3'$ -екзо та два конформери  $C1'$ -екзо у підроддині  $S$ -конформерів та шість конформерів  $C4'$ -екзо серед  $N$ -конформерів.

Значення торсійних кутів  $\gamma$  для всіх можливих конформерів dUrd розподіляються тримодально на три досить вузьких сектори:  $g^+$  ( $42,8^\circ \leq \gamma \leq 65,0^\circ$ ) (31 конформер);  $t$  ( $158,9^\circ \leq \gamma \leq 180,0^\circ$ ;  $-180,0^\circ \leq \gamma \leq$

$\leq -169,6^\circ$ ) (34 конформери) і  $g^-$  ( $-75,2^\circ \leq \gamma \leq -54,3^\circ$ ) (29 конформерів).

Тримодальне розподілення має місце також для номенклатурних кутів  $\beta$  та  $\epsilon$ , які розташовані в секторах  $g^+$ ,  $t$  і  $g^-$ . Для кута  $\beta$  маємо:  $g^+$  ( $39,9^\circ \leq \beta \leq 88,3^\circ$ ) (33 конформери),  $t$  ( $167,7^\circ \leq \beta \leq 180,0^\circ$ ;  $-180,0^\circ \leq \beta \leq -166,6^\circ$ ) (30 конформерів) і  $g^-$  ( $-85,4^\circ \leq \beta \leq -31,1^\circ$ ) (31 конформер); для кута  $\epsilon$ :  $g^+$  ( $32,8^\circ \leq \epsilon \leq 68,4^\circ$ ) (33 конформери),  $t$  ( $172,0^\circ \leq \epsilon \leq 180,0^\circ$ ;  $-180,0^\circ \leq \epsilon \leq -151,0^\circ$ ) (31 конформер) і  $g^-$  ( $-101,5^\circ \leq \epsilon \leq -55,5^\circ$ ) (30 конформерів). В останньому випадку лише два значення кута  $\epsilon$   $-101,5^\circ$  і  $-90,4^\circ$  формально не потрапляють у сектор  $g^-$ , однак враховуючи їхню близькість до граничного кута  $-90,0^\circ$  цього сектора, ми включили їх до числа конформерів з  $\epsilon \in g^-$ . Розподіл значень торсійних кутів  $\delta$  для всіх можливих конформерів dUrd є бімодальним. Вони займають два сектори — один (вужчий) ( $-164,6^\circ \leq \delta \leq -140,3^\circ$ ) поблизу верхньої межі сектора  $t$  (46 конформерів), другий (ширший) ( $-114,1^\circ \leq \delta \leq -80,3^\circ$ ) — поблизу нижньої межі сектора  $g^-$  (48 конформерів). При цьому вужчий сектор представлений лише  $N$ -конформерами, а ширший —  $S$ -конформерами фуранозного кільця цукрового залишку; це не випадково, бо кути  $P$  і  $\delta$  взаємозалежні. Саме тому в рентгеноструктурному аналізі нуклеозидів конформацію фуранозного кільця цукрового залишку однозначно визначають за кутом  $\delta$  [9].

Таким чином, спостерігається приблизно рівномірний кількісний розподіл усіх можливих конформерів dUrd за номенклатурними торсійними

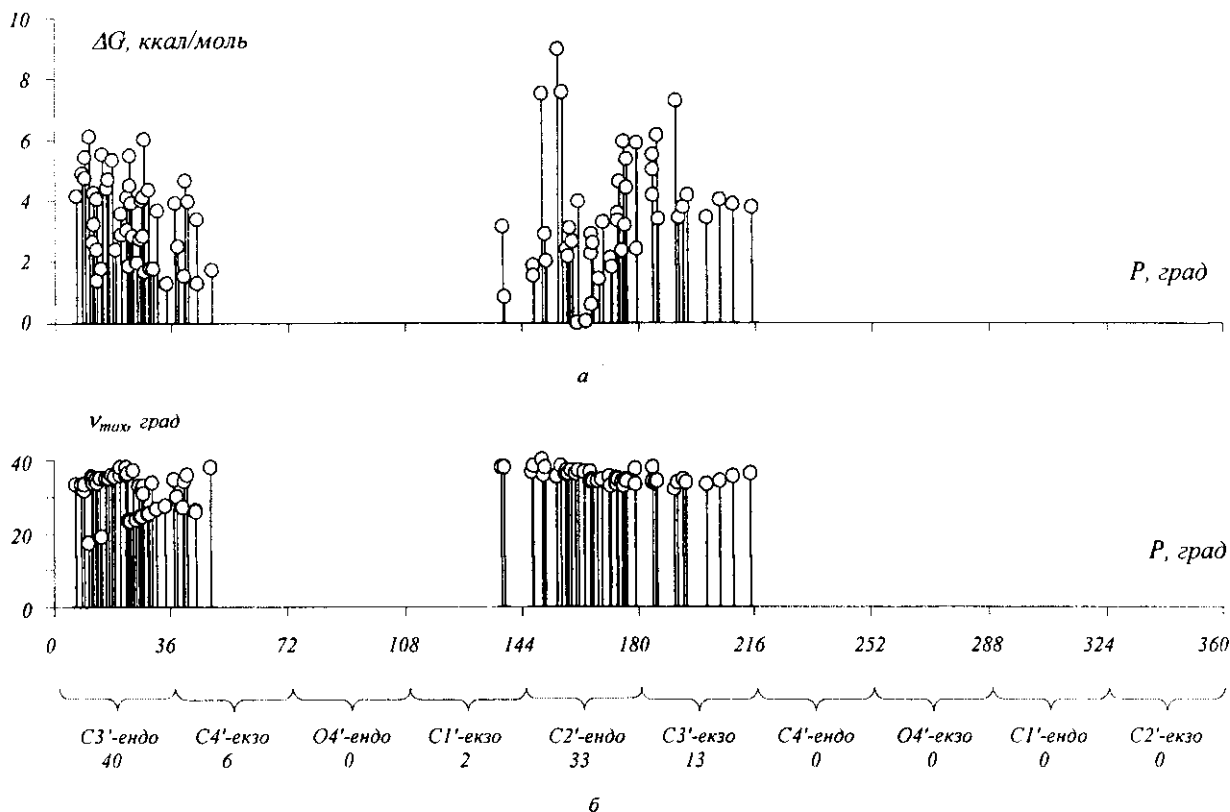


Рис. 2. Залежність відносної енергії Гіббса  $\Delta G$  (а) та максимального вигину кільця цукрового залишку  $\nu_{\max}$  (б) від кута псевдообертання цукрового залишку  $P$  повної конформаційної родини 2'-дезоксисуридину

кутами  $\gamma$ ,  $\beta$  та  $\epsilon$  в секторах  $g^+$ ,  $t$  та  $g^-$  і кутом  $\delta$  поблизу секторів  $t$  і  $g^-$ .

Отримані результати дозволяють зрозуміти баланс внутрішньомолекулярних взаємодій dUrd, відповідальних за його *син*- та *анти*-конформаційні підродини.

Стабільність *син*-конформерів і діапазон їхніх кутів  $\chi$  визначаються, в основному, конформаційно-залежним балансом таких взаємодій: кулонівським відштовхуванням атома O2 з атомами O4' і O5' та атомів водню при атомах C6 і C1', з одного боку, та Н-зв'язками атома O2 з групами O5'H (в першу чергу) і C2'H, C3'H, C5'H1 та C5'H2 — з іншого.

Так, енергетично найвигідніший ( $\Delta G = 0$ ) конформер ( $\chi = 61,5^\circ$ ;  $P = 161,0^\circ$ ;  $\gamma = 45,3^\circ$ ;  $\beta = 63,4^\circ$ ) стабілізується трьома внутрішньомолекулярними Н-зв'язками O5'H...O2, C2'H2...O2 і C2'H2...O5' [8]. Очевидно, в цьому разі баланс відштовхувальних та притягувальних взаємодій оптимальний. *Син*-конформер з найменшим значенням кута  $\chi$  ( $\Delta G = 2,43$  ккал/моль) ( $\chi = 56,9^\circ$ ;  $P = 179,4^\circ$ ;  $\gamma =$

$= 158,9^\circ$ ;  $\beta = -71,0^\circ$ ) теж стабілізується трьома Н-зв'язками, а саме — O5'H...O2, C2'H2...O2 і C5'H1...O2 [8]. Але у такому випадку відштовхування атомів O2 і O4' посилюється через їхнє зближення, і відносна енергія конформера зростає. Іще більше збільшується відносна енергія *син*-конформера з максимальним значенням кута  $\chi$  ( $\Delta G = 4,14$  ккал/моль) ( $\chi = 82,0^\circ$ ;  $P = 27,7^\circ$ ;  $\gamma = 53,5^\circ$ ;  $\beta = 179,4^\circ$ ), який стабілізується лише одним Н-зв'язком — C3'H...O2 [8]. Тут також енергетичний баланс складається на користь відштовхувальних взаємодій.

Отже, припустимий діапазон кутів для *син*-конформерів визначається такими стеричними чинниками: з боку малих значень ( $\chi < 56,9^\circ$ ) — відштовхуванням атомів O2 і O4' при їхньому зближенні та з боку великих значень ( $\chi > 82,0^\circ$ ) — відштовхуванням атома O2 і атомів водню при атомах C2' і C3' (для *S*- і *N*-конформерів фуранозного кільця цукрового залишку відповідно) при їхньому зближенні (в останньому разі Н-зв'язки перетворюються у стеричні перепони).

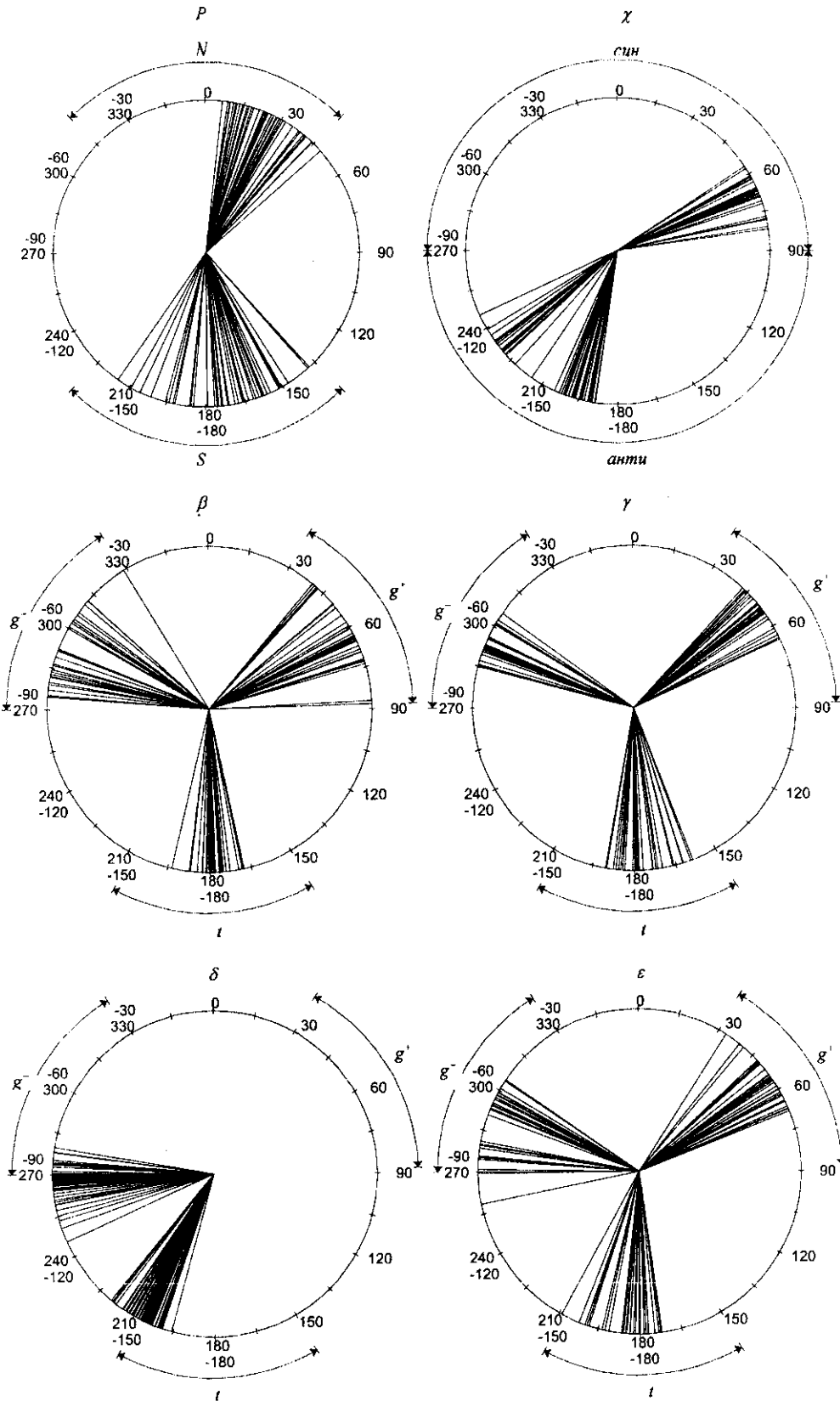


Рис. 3. Конформаційні кільця для номенклатурних структурних параметрів 2'-дезоксиридину

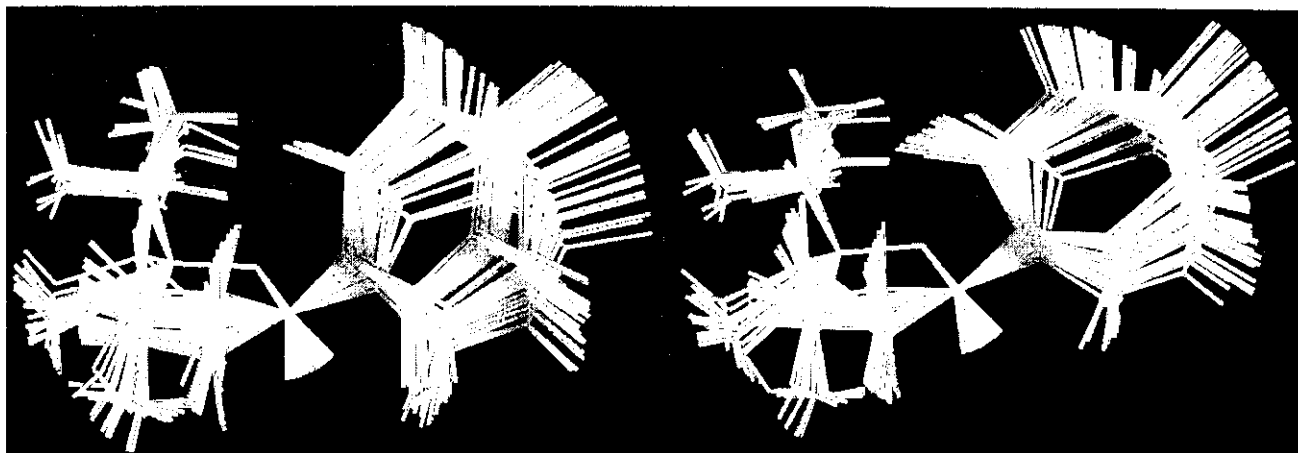


Рис. 4. Просторова структура повної родини конформерів 2'-дезоксидуридину для *анти*- (ліворуч) та *син*-підродини (праворуч)

Стабільність *анти*-конформерів і діапазон їхніх кутів  $\chi$  визначаються, в основному, конформаційно-залежним балансом таких взаємодій: внутрішньомолекулярними Н-зв'язками С6Н...О4', С6Н...О5' та С1'Н...О2 [8], з одного боку, та кулонівським відштовхуванням атомів О2 і Н2 (при атомі С2'), а також О4' і О2 при їхньому зближенні — з іншого.

Таким чином, енергетично найвигідніший *анти*-конформер ( $\Delta G = 0,61$  ккал/моль) ( $\chi = -129,9^\circ$ ;  $P = 165,4^\circ$ ;  $\gamma = 51,7^\circ$ ;  $\beta = 176,2^\circ$ ) стабілізується трьома внутрішньомолекулярними Н-зв'язками С6Н...О5', С1'Н...О2 та С2'Н2...О5'.

*Анти*-конформер з найменшим значенням кута  $\chi$  ( $\Delta G = 4,18$  ккал/моль) ( $\chi = -171,5^\circ$ ;  $P = 6,6^\circ$ ;  $\gamma = 178,3^\circ$ ;  $\beta = 63,7^\circ$ ) стабілізуються двома Н-зв'язками С6Н...О4' і С2'Н2...О2 [8]. Отже, припустимий діапазон кутів  $\chi$  з боку малих значень ( $\chi < -171,5^\circ$ ) *анти*-конформерів визначається стеричними перепонами при зближенні атомів О2 і Н2 (при атомі С2') — при цьому Н-зв'язок С2'Н2...О2 переходить у стеричне ускладнення.

*Анти*-конформер з найбільшим значенням кута  $\chi$  ( $\Delta G = 1,87$  ккал/моль) ( $\chi = -114,6^\circ$ ;  $P = 147,5^\circ$ ;  $\gamma = 63,6^\circ$ ;  $\beta = 72,4^\circ$ ) стабілізується двома Н-зв'язками С1'Н...О2 і О5'Н...НС6 [8]. Подальше збільшення кута призводить до таких стеричних перепон: кулонівського відштовхування атомів О2 і О4' та атомів водню при атомах С6 і С2' (в останньому випадку — Н2).

Детальніше з'ясувати інформацію стосовно структурних перепон (стеричних обмежень), які

виникають при *син/анти*-інтерконверсії dUrd, можна лише, спираючись на природу їхніх перехідних станів. Ці дослідження нами вже розпочато.

Привертають до себе увагу такі структурні закономірності dUrd, що стосуються їхнього цукрового залишку.

Сума номенклатурних торсійних кутів  $\nu_0 + \nu_1 + \nu_2 + \nu_3 + \nu_4$  лежить у межах  $-0,9$  до  $+1,2^\circ$ , тобто близька до нуля. У середньому сума ендочиклічних валентних кутів С1'С2'С3' (середнє значення  $103,0^\circ$ ) + С2'С3'С4' ( $102,3^\circ$ ) + С3'С4'О4' ( $105,9^\circ$ ) + С4'О4'С1' ( $108,8^\circ$ ) + О4'С1'С2' ( $106,6^\circ$ ) складає  $526,6^\circ$  — ця величина близька до суми тих же кутів ( $525,0^\circ$ ) модельного цукрового залишку [2]. При цьому у конформерах середні значення екзоциклічних валентних кутів при атомах С1' ( $110,0^\circ$ ), С2' ( $110,7^\circ$ ), С3' ( $110,9^\circ$ ) і С4' ( $110,1^\circ$ ) відрізняються не більше, ніж на  $0,9^\circ$ .

В усіх без винятку конформерах dUrd довжина хімічного зв'язку С4'О4' (середнє значення  $1,441$  Å) помітно більша за довжину зв'язку С1'О4' (середнє значення  $1,417$  Å), у той час як у конформерах модельного цукрового залишку вони практично не відрізняються [2]. Це свідчить про наявність електронного спряження між атомом О4' цукрового залишку dUrd та сусідніми атомами його основи.

З-поміж інших хімічних зв'язків цукрового залишку найкоротшими є С2'С3' ( $1,537$  Å) і С1'С2' ( $1,538$  Å) — їхні довжини близькі до довжини звичайного зв'язку СС, що складає  $1,537$  Å [9]; найдовшим є зв'язок С3'С4' ( $1,540$  Å). При цьому



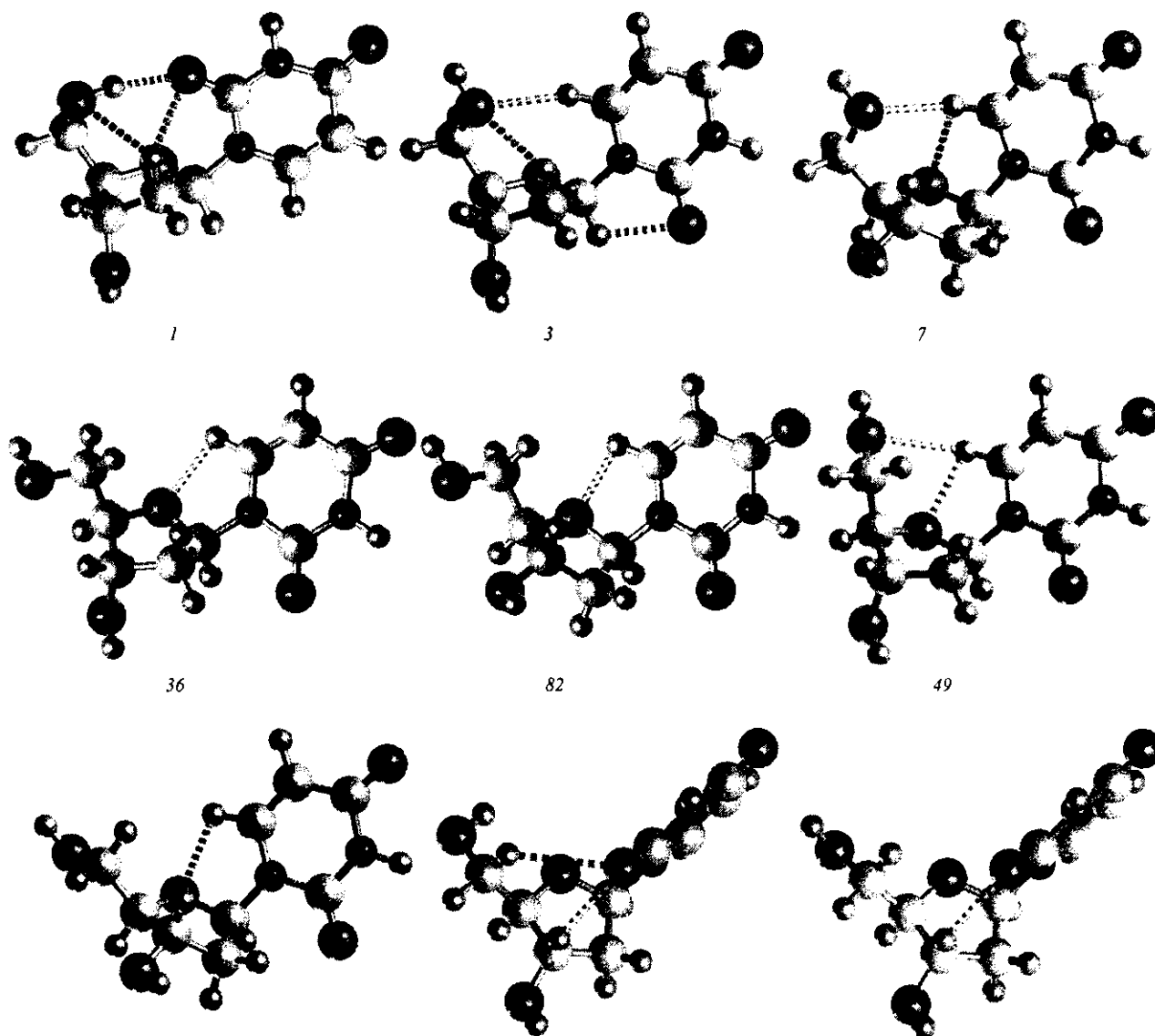


Рис. 5. Деякі біологічно важливі конформери 2'-деоксиуридину (див. також таблицю) (внутрішньомолекулярні водневі зв'язки показано пунктиром): 1 — основний (енергетично найвигідніший) конформер; 3 і 7, 82 і 49 та 49 і 63 — пари конформерів, що можна розглядати як модельні структурні ланки спіральних одноланцюгових полінуклеотидів (перша пара — модельна структурна ланка двоспіральної ДНК); 14 — конформер — модельна структурна ланка ДНК з *син*-орієнтацією основи відносно цукрового залишку; 53 — конформер — модельна структурна ланка Z-ДНК з *син*-орієнтованою основою

довжина екзоциклічного зв'язку C4'C5' (1,525 Å) помітно менша, ніж звичайного.

Вивчаючи структурні особливості усіх можливих конформерів dUrd, ми не обмежилися лише аналізом їхніх основних (номенклатурних) характеристик, а дослідили конформаційну мінливість усіх без винятку структурних параметрів, а саме —

довжин хімічних зв'язків, величин валентних кутів, торсійних кутів, що описують неплоскостність гетероциклу основи та вихід глікозидного зв'язку із середньої площини гетероциклу основи.

З вищевикладеного випливає, що гетероцикл нуклеотидної основи у складі нуклеозиду є неплоским — ми не зафіксували жодного конформера з

94, у якому б основа мала плаский гетероцикл (нагадаємо для порівняння, що ізольований Uга є плоскосиметричною молекулою з пласким гетероциклом). Аналіз конформаційної мінливості шести торсійних кутів, які описують вихід атомів гетероциклу з площини основи: C6N1C2N3, C5C6N1C2, N1C2N3C4, C4C5C6N1, N3C4C5C6 і C2N3C4C5, вказує на те, що конформаційно найчутливішими з-поміж них є перші три. Вони змінюються у найширших межах:  $-3,7^\circ \div +4,9^\circ$ ;  $-4,5^\circ \div +3,5^\circ$  і  $-2,7^\circ \div +2,7^\circ$  відповідно. Для трьох наступних торсійних кутів ці межі дещо менші:  $-1,4^\circ \div +1,3^\circ$ ;  $-1,2^\circ \div +0,4^\circ$  і  $-0,5^\circ \div +0,9^\circ$  відповідно. Конформаційні зміни шести вищезгаданих торсійних кутів скорельовані таким чином, що їхня алгебраїчна сума для кожного конформера близька до нуля і в жодному разі не перевищує  $0,2^\circ$ .

Іншою структурною особливістю конформерів dUrd є вихід глікозидного зв'язку C1'N1 із середньої площини гетероциклу нуклеотидної основи. Середньою площиною гетероциклу тут і надалі вважається площина, проведена через його ендциклічні атоми таким чином, щоб забезпечити мінімальне значення суми квадратів відстаней від ендциклічних атомів до цієї площини. Згідно з отриманими результатами, кут виходу зв'язку C1'N1 із середньої площини гетероциклу основи змінюється від  $-3,6^\circ$  до  $+6,9^\circ$  (знак «+» відповідає випадку, коли вектори N1C2, N1C6 і N1C1' утворюють праву трійку), а торсійні кути C1'N1C6C5 і C1'N1C2N3 — від  $-172,6^\circ$  до  $176,6^\circ$  та від  $-176,2^\circ$  до  $172,6^\circ$  відповідно.

Раніше неплосцинність гетероциклу основ у піримідинових нуклеозидах та вихід глікозидного зв'язку із середньої площини гетероциклу основи в них фіксувалися у кристалічному стані рентгеноструктурним аналізом [11]. Однак було незрозуміло, чи цей ефект обумовлений силами кристалічного пакування, або ж він має і внутрішньомолекулярну складову.

Проведений нами конформаційний аналіз вільного нуклеозиду виявив, що ці ефекти мають внутрішньомолекулярне походження і при переході в кристал, очевидно, додатково збурюються силами кристалічного пакування.

Серед усіх хімічних зв'язків нуклеозиду конформаційно найчутливішим є глікозидний — для нього параметр  $\Delta$  становить 0,007. При цьому довжина глікозидного зв'язку змінюється в межах  $1,458 \div 1,499$  Å, а середнє її значення складає

$1,478$  Å. Для порівняння зазначимо, що для зв'язку N1C2 основи  $\Delta = 0,003$ , для зв'язків N1C6 і C2O2  $\Delta = 0,002$ , для зв'язків C2N3, N3C4, C4C5, C4O4, C5C6 і C6H  $\Delta = 0,001$ , а зв'язки N3H і C5H є конформаційно нечутливими ( $\Delta < 0,0005$ ). У цукровому залишку максимальне значення  $\Delta = 0,004$  спостерігається для зв'язків C3'O3', C3'H, C3'C4', C4'C5', C4'O4', C5'O5' і C1'O4', а мінімальне ( $\Delta = 0,001$ ) — для O3'H. Зв'язки C1'C2', C1'H, C2'C3', C4'H, C5'H1, C5'H2 та C2'H1, C2'H2, O5'H мають проміжні значення  $\Delta$  — 0,003 та 0,002 відповідно.

Таким чином, хімічні зв'язки цукрового залишку загалом конформаційно лабільніші, ніж хімічні зв'язки основи.

Подібна закономірність спостерігається і для валентних кутів: валентні кути цукрового залишку конформаційно лабільніші, ніж валентні кути основи. В основі параметр  $\Delta$  для них змінюється від 0,0005 (C4N3H) до 0,006 (N1C2O2, N3C2O2). В цукровому залишку ці зміни значно більші — від 0,004 (N1C5'H2) до 0,026 (C2'C3'O3'); при цьому ще п'ять валентних кутів мають велике значення  $\Delta$ : O3'C3'H (0,025), C4'C3'O3' (0,024), O5'C5'H1 (0,023) і O5'C5'H2 та C4'C5'O5' (0,022).

Отже, за всіма структурними ознаками азотиста основа dUrd є конформаційно консервативнішою, ніж цукровий залишок. Виявилось, що цей висновок, який раніше було встановлено для поодиноких конформерів dUrd [12], поширюється без винятків на всю його конформаційну родину.

Маючи у своєму розпорядженні структурні дані для повної родини конформерів dUrd, ми застосували статистичні підходи аби виявити взаємозв'язок між номенклатурними конформаційними параметрами, а саме — торсійними кутами.

Виявлено такі статистичні закономірності.

По-перше, має місце досить сильна кореляція (за одним винятком, який наведемо останнім) між торсійним кутом  $\delta$  і торсійними кутами  $\nu_3$  ( $-1,00$ ),  $\nu_2$  ( $0,99$ ),  $\nu_1$  ( $+0,94$ ),  $\nu_4$  ( $-0,92$ ),  $\nu_0$  ( $-0,51$ ) (тут і нижче у дужках наведено коефіцієнти лінійної кореляції, вираховані із врахуванням кругової корекції [10]). Окрім того, спостерігається доволі сильна кореляція між торсійними кутами  $\nu_1$  та  $\nu_2$  ( $+0,98$ ),  $\nu_3$  ( $-0,94$ ),  $\nu_0$  ( $-0,76$ ),  $\nu_4$  ( $-0,75$ ),  $\nu_2$  та  $\nu_3$  ( $-0,99$ ),  $\nu_4$  ( $-0,86$ ),  $\nu_0$  ( $-0,63$ ). Найслабше корелюють між собою кути  $\nu_0$  та  $\nu_3$  ( $0,50$ ),  $\nu_4$  ( $0,15$ ).

По-друге, встановлено, що торсійні кути  $\gamma$ ,  $\varepsilon$ ,  $\beta$  і  $\chi$  практично не корелюють як між собою, так і з

торсійними кутами  $\nu_0 \div \nu_4$  (значення коефіцієнтів лінійної кореляції із врахуванням кругової корекції [10] не перевищує по модулю 0,16), тобто не залежать один від одного.

Це доволі важливий висновок з точки зору природи конформаційної мінливості dUrd — ми сподіваємося, що його справедливості поширюється й на інші піримідинові нуклеозиди. Він істотно відрізняється від результатів, отриманих тим же самим методом для нуклеозидів у кристалічному стані [9, 10], які свідчать про сильний взаємозв'язок (коефіцієнт лінійної кореляції не менший від 0,78) між торсійними кутами  $\chi$  та  $\beta$ ,  $\epsilon$ ,  $\nu_0$  і між кутами  $\epsilon$  та  $\delta$ . Вочевидь, цей ефект зумовлений дією сил кристалічного пакування.

Конформаційний аналіз свідчить про те, що довжина глікозидного зв'язку dUrd як конформаційний параметр тісніше корелює з довжинами хімічних зв'язків основи, а саме — N1C2 (–0,80), C5C6 (0,75), C4C5 (–0,73) та N3C4 (0,71), а не цукрового залишку, де найпомітніша кореляція з довжиною зв'язку C1'O4' досягає максимального значення і становить лише –0,63. Подібну закономірність маємо і для кореляційного зв'язку між довжиною глікозидного зв'язку C1'N1 та величинами валентних кутів основи і цукрового залишку відповідно. Спостерігається значно вищий рівень лінійної кореляції з валентними кутами основи, а саме — C4N3H (0,84), C2N3C4, N1C2O2 (–0,72) та N1C2N3 (0,71), а не цукрового залишку, де кореляція сягає максимального значення з кутом C3'C2'H2 і складає лише 0,68. Найсильніше довжина глікозидного зв'язку корелює з двома торсійними кутами цукрового залишку — C4'O4'C1'H (0,83) і номенклатурним  $\nu_0$  (–0,82). Проте найвищий рівень кореляції має місце з торсійним кутом C4'O4'C1'N1 (0,86). На противагу поширеній точці зору про наявність структурної кореляції між довжиною глікозидного зв'язку та торсійним кутом  $\chi$  у піримідинових нуклеозидах [9] (зафіксовану, до речі, в кристалічному стані) ми такої кореляції в конформерах ізольованого dUrd не зафіксували — принаймні її величина не перевищує за модулем 0,41.

Цікаві кореляційні закономірності зафіксовано для торсійного кута  $\chi$ : виявилось, що він доволі сильно корелює не з одним—двома, як це вважалося раніше [9], а з цілою низкою структурних параметрів — довжин зв'язків, величин валентних та торсійних кутів. Так, кут  $\chi$  корелює з довжинами

ми таких валентних зв'язків: N1C6 (0,86), C5C6 (0,85), C5H (–0,83), C1'H (0,82) і C4O4 (–0,70); валентних кутів C2N1C6 (–0,96), C4C5H (0,95), C1'N1C2, N1C6C5 (0,94), C5C6H (–0,94), N3C2O2 (–0,93), C1'N1C6 (–0,91), C2'C1'N1 (0,88), N3C4C5 (–0,88), C2'C1'H (–0,87), C2N3C4 (0,86), C2N3H, C4C5C6 (–0,86), N1C1'H (–0,85) і N3C4O4, N1C2O2 (0,85) та торсійних кутів C2'C1'N1C6 (1,00), N3C4C5H, C4C5C6H (0,99), N1C6C5H (–0,97), O4C4C5H (0,95), C2'C1'N1C2 (–0,95), C6N1C1'H (0,94), O4'C1'N1C6 (–0,94), N1C2N3H (–0,93), C2N1C6C5 (0,92), C1'N1C2O2 (0,91), C1N1C6H (–0,88), N3C2N1C6, C1'N1C2N3 (–0,87), C1'N1C6C5 (0,85), C1'N1C6H (–0,81), O4C4N3H (–0,80), C1'N1C6C5 (0,79), C1'N1C6H (–0,79), C6C5C4O4 (0,76), N1C2N3C4 (0,75), N3C4C5C6, HC5C6H (–0,75) та O2C2N3H (–0,71).

Зробимо також короткий коментар щодо полярних властивостей dUrd: нуклеозид є полярною структурою — дипольний момент його конформерів лежить у межах 1,82+8,17 D.

Спираючись на енергетичні характеристики усіх без винятку конформерів dUrd, нам вперше вдалося чисельно охарактеризувати основні конформаційні рівноваги за нормальних умов.

Виявилось, що рівновага *син:анти* істотно зсунута за кімнатної температури у бік *син*-конформерів (*син:анти* = 62,8:37,2 %), а рівновага *S:N* — в бік *S*-конформерів (*S:N* = 77,5:22,5 %), при цьому співвідношення між «класичними» та «некласичними» конформерами фуранозного кільця цукрового залишку таке: для *S*-родини — C2'-ендо (70,8 %), C1'-екзо (6,2 %) і C3'-екзо (0,5 %); для *N*-підродини — C3'-ендо (15,5 %) і C4'-екзо (7,0 %). Конформації C2'-ендо є *син*-любивими (51,6 проти 19,2 %), а C1'-екзо і C3'-екзо — *анти*-любивими (відповідно частка таких *анти*-конформерів складає 6,2 та 0,4 % від загальної заселеності); конформації C3'-ендо — *анти*-любиві (9,9 проти 5,6 %), а конформації C4'-екзо, навпаки, — *син*-любиві (5,6 проти 1,4 %).

Таким чином, немає будь-яких підстав нехтувати «некласичними» конформаціями фуранозного кільця цукрового залишку dUrd з огляду як на їхню загальну кількість, так і на сумарну заселеність.

Що стосується інших номенклатурних конформаційних характеристик, то нам вдалося зафіксувати такі закономірності (у дужках наведено заселеності).

Конформери з  $\gamma \in g^+$  (85,0 %) сильно домінують над конформерами з  $\gamma \in g^-$  (8,2 %) та конформерами з  $\gamma \in t$  (6,8 %); при цьому параметр  $\gamma$  є син-любивим незалежно від його значення (54,9 проти 30,2 % для  $\gamma \in g^+$ , 3,8 проти 3,0 % для  $\gamma \in t$  і 4,2 проти 4,0 % для  $\gamma \in g^-$ ). Конформери з  $\gamma \in g^+$  асоціюються у переважній кількості випадків (66,0 %) з конформацією фуранозного кільця цукрового залишку C2'-ендо. Конформери з  $\beta \in g^+$  (67,6 %) сильно домінують над конформерами з  $\beta \in t$  (24,1 %) і конформерами з  $\beta \in g^-$  (8,3 %); при цьому конформери з  $\beta \in g^+$  є син-любивими (54,9 проти 12,7 %), конформери з  $\beta \in t$  — анти-любивими (20,3 проти 3,7 %), а конформери з  $\beta \in g^-$  є у цьому відношенні індиферентними (4,2 проти 4,2 %). Незалежно від параметра  $\beta$  конформери у переважній своїй більшості асоціюються з конформацією фуранозного кільця цукрового залишку C2'-ендо: 52,9 % для конформерів з  $\beta \in g^+$ , 13,9 % для конформерів з  $\beta \in t$  і 4,0 % для конформерів з  $\beta \in g^-$ . Конформери з  $\epsilon \in t$  (55,2 %) і з  $\epsilon \in g^-$  (41,0 %) сильно домінують над конформерами з  $\epsilon \in g^+$  (3,8 %); при цьому домінуючі конформери є син-любивими: 31,2 проти 24,0 % та 30,7 проти 10,3 % для конформерів з  $\epsilon \in t$  і конформерів з  $\epsilon \in g^-$  відповідно. Незалежно від параметра  $\epsilon$  конформери у переважній своїй більшості асоціюються з конформацією фуранозного кільця цукрового залишку C2'-ендо: 39,6 % для конформерів з  $\epsilon \in t$ , 29,1 % для конформерів з  $\epsilon \in g^-$  і 2,0 % для конформерів з  $\epsilon \in g^+$ .

**Висновки.** Вперше проведено вичерпний конформаційний аналіз 2'-дезоксидуридину, мінорного нуклеозиду ДНК, квантово-хімічним методом функціоналу густини на рівні теорії MP2/6-311++G(d, p)//DFT B3LYP/6-31G(d, p). Представлено основні геометричні, енергетичні та полярні характеристики усіх його 94 стійких конформерів, а також конформаційні рівноваги за нормальних умов.

Насамкінець автори висловлюють щире вдячність корпорації «GAUSSIAN» (США) за люб'язно наданий грант — програмний пакет «GAUSSIAN-03» [6] для платформи Win32, Інформаційно-обчислювальному центру Київського національного університету імені Тараса Шевченка — за безкоштовне надання технічних ресурсів, а також Є. П. Юренку — за увагу до роботи.

R. O. Zhurakivsky, D. M. Hovorun

Comprehensive conformational analysis of 2'-deoxyuridine by quantum-chemical density functional method

#### Summary

The comprehensive conformational analysis of minor nucleoside 2'-deoxyuridine is first performed by means of quantum-chemical density functional method on MP2/6-311++G(d, p)//DFT B3LYP/6-31G(d, p) theory level. The main geometric, energetic, and polar characteristics are presented for all of its 94 stable conformers as well as conformational equilibriums at normal conditions.

**Keywords:** conformational analysis, nucleosides, deoxyuridine, quantum-chemical method.

Р. А. Жураковский, Д. Н. Говорун

Исчерпывающий конформационный анализ 2'-дезоксидуридина квантово-химическим методом функционала плотности

#### Резюме

Впервые квантово-химическим методом функционала плотности на уровне теории MP2/6-311++G(d, p)//DFT B3LYP/6-31G(d, p) проведен исчерпывающий конформационный анализ 2'-дезоксидуридина, мінорного нуклеозиди. Представлены основные геометрические, энергетические и полярные характеристики всех его 94 устойчивых конформеров, а также конформационные равновесия при нормальных условиях.

**Ключевые слова:** конформационный анализ, нуклеозиды, дезоксиуридин, квантово-химические методы.

#### ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Структура и стабильность биологических макромолекул / Под ред. М. В. Волькенштейна. — М.: Мир, 1973. — 584 с.
2. Жураківський Р. О., Юренко Є. П., Говорун Д. М. Конформаційні властивості 1',2'-дезоксирибози — модельного цукрового залишку 2'-дезоксирибонуклеозидів: результати неемпіричного квантово-механічного дослідження // Доп. НАН України. — 2006. — № 8. — С. 207—213.
3. Микельсон А. Химия нуклеозидов и нуклеотидов. — М.: Мир, 1966. — 668 с.
4. Химия биологически активных природных соединений / Под ред. Н. А. Преображенского, Р. П. Евстигнеевой. — М.: Химия, 1970. — 512 с.
5. Ленинджер Л. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функций клетки. — М.: Мир, 1974. — 960 с.
6. 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: Gaussian Inc., 2004.
7. Бейдер Р. Атомы в молекулах. Квантовая теория.—М.: Мир, 2001.—532 с.
  8. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки в усіх можливих конформерах 2'-дезоксиридину: неемпіричний квантово-хімічний аналіз топології електронної густини // Ukr. Bioorg. Acta.—2006.—4, № 1.—С. 34—41.
  9. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот.—М.: Мир, 1987.—584 с.
  10. Kitamura K., Wakahara A., Mizuno H., Baba Y., Tomita K. Conformationally «concerted» changes in nucleotide structures. A new description using circular correlation and regression analyses. // J. Amer. Chem. Soc.—1981.—103.—P. 3899—3904.
  11. Преображенская Н. Н., Шабарова З. А. Пространственное строение нуклеозидов, нуклеотидов и их производных // Успехи химии.—1969.—38, № 2.—С. 222—247.
  12. Shishkin O. V., Pelmenchikov A., Hovorun D. M., Leszczynski J. Molecular structure of free canonical 2'-deoxyribonucleosides: a density functional study // J. Mol. Struct.—2000.—526.—P. 329—341.

УДК 573.3

Надійшла до редакції 14.06.06