

Повний конформаційний аналіз дезоксиаденозину квантово-хімічним методом функціоналу густини

Р. О. Жураківський, Д. М. Говорун¹

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

¹ Інститут молекулярної біології та генетики НАН України
Вул. Академіка Заболотного 150, Київ, 03143, Україна

zhr@univ.kiev.ua

Вперше квантово-хімічним методом функціоналу густини на рівні теорії MP2/6-311++G(d, p)//DFT B3LYP/6-31G(d, p) проведено повний конформаційний аналіз 2'-дезоксиаденозину. Представлено основні геометричні, енергетичні та полярні характеристики усіх його 88 стійких конформерів, а також основні конформаційні рівноваги за нормальних умов.

Ключові слова: дезоксиаденозин, конформаційний аналіз, квантово-хімічні розрахунки.

Вступ. Фундаментальною властивістю біополімерів, зокрема, нуклеїнових кислот та їхніх компонентів, яка лежить в основі їхнього функціонування, є здатність змінювати свою конформацію під дією міжмолекулярних взаємодій [1]. Експериментальне її вивчення фізико-хімічними методами стикається з методологічними труднощами, пов'язаними з тим, що конформери, які не є енергетично найвигіднішими, не проявляються у досліді, але можуть бути біологічно значущими.

Зважаючи на це, останнім часом усе частіше та ефективніше для вирішення зазначеної проблеми залучають сучасні теоретичні методи обчислювальної біології, у тому числі квантово-хімічні. Нині їхня точність завдяки використанню новітніх інформаційних технологій може бути досить суттєвим доповненням до реального експерименту чи, в окремих випадках, навіть його альтернативою.

У попередніх роботах [2–6] нами започатковано новий підхід до теоретичного конформаційного аналізу 2'-дезоксирибонуклеозидів. Так, квантово-хімічним методом функціоналу густини вперше

отримано повну конформаційну родину 1',2'-дезоксирибози — модельного цукрового залишку вищезгаданих нуклеозидів [2] і на його основі вперше здійснено повний конформаційний аналіз піримідинових нуклеозидів — 2'-дезоксиридину [3], 2'-дезокситимідину [4], 2'-дезоксцитидину [5] і 2'-дезоксигуанозину [6]. Ця праця є логічним продовженням попередніх публікацій [3–6] — її присвячено повноформатному квантово-хімічному конформаційному аналізу іншого канонічного пуринового нуклеозиду — 2'-дезоксиаденозину.

Матеріали і методи. Методику розрахунків викладено у наших попередніх роботах [2, 3]. Обчислення виконано за допомогою програмного пакету «GAUSSIAN 03» для платформи Win32.

У роботі використано загальнозживані позначення атомів (рис. 1) та конформаційних змінних [9]. За міру конформаційної мінливості того чи іншого структурного параметра — довжини зв'язку, величини валентного або ж торсійного кута — взято безрозмірну величину Δ , яка є відношенням стандартного відхилення структурного параметра до його середнього значення.

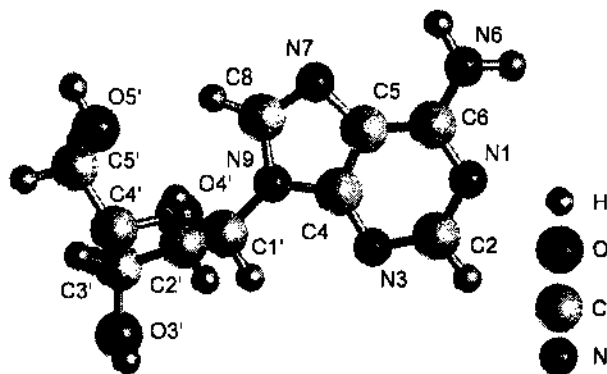


Рис. 1. Структура та позначення атомів молекули 2'-дезоксиденозину

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—4. Їхній аналіз дозволяє стверджувати наступне.

Вперше встановлено, що молекула 2'-дезоксиденозину (dAdo) має 88 стійких конформерів, які за нормальних умов займають діапазон значень відносних енергій Гіббса 0—8,39 ккал/моль. За своїми класичними конформаційними ознаками (номенклатурні кути χ , P , γ , β , ϵ , δ [9]) та кількістю вони розподілені таким чином.

Син-орієнтацію цукрового залишку відносно нуклеотидної основи мають 36 конформерів — $46,7^\circ \leq \chi_{syn} \leq 82,8^\circ$, 52 конформери мають *анти*-орієнтацію ($-195,9^\circ \leq \chi_{anti} \leq -104,8^\circ$), з-поміж них один конформер має незвичне значення кута $\chi = 121,6^\circ$. Переважаюча кількість *анти*-конформерів та значно більший діапазон їхніх торсійних кутів χ свідчить про те, що для них існують менші стеричні ускладнення, ніж для *син*-конформерів.

Кількість конформерів, які мають північну (N) конформацію фуранозного кільця цукрового залишку ($333,4^\circ \leq P_N \leq 358,0^\circ$; $3,9^\circ \leq P_N \leq 35,6^\circ$) (їх 42), менша, ніж конформерів з південною (S) конформацією ($136,5^\circ \leq P_S \leq 219,9^\circ$) (їх 46).

Ширший діапазон кутів псевдообертання P та вужчий діапазон змін амплітуди псевдообертання фуранозного кільця ν_{max} (рис. 2) свідчить про те, що S -конформери стерично менше обмежені, ніж N -конформери. При цьому S - та N -конформери не зводяться лише до класичних $C2'$ -ендо та $C3'$ -ендо відповідно. Хоча кількість останніх у загальній чисельності своєї родини є максимальною (30 та 32

відповідно), однак поряд з ними спостерігаються й інші — 13 конформерів $C3'$ -екзо, два конформери $C1'$ -екзо та один конформер $C4'$ -ендо у підродині S -конформерів та 10 конформерів $C2'$ -екзо серед N -конформерів (рис. 2).

Розподіл значень торсійних кутів γ для конформерів dAdo тримодальний (рис. 3). Вони займають три доволі вузьких сектори: g^+ ($41,4^\circ \leq \gamma \leq 65,4^\circ$) (28 конформерів); t ($162,5^\circ \leq \gamma \leq 180,0^\circ$; $-180,0^\circ \leq \gamma \leq -169,5^\circ$) (31 конформер) і g^- ($-75,2^\circ \leq \gamma \leq -57,6^\circ$) (29 конформерів).

Тримодальне розподілення спостерігається і для номенклатурних кутів β та ϵ , розташованих в секторах g^+ , t і g^- (рис. 3). Для кута β маємо: g^+ ($40,3^\circ \leq \beta \leq 86,5^\circ$) (34 конформери), t ($162,9^\circ \leq \beta \leq 180,0^\circ$; $-180,0^\circ \leq \beta \leq -166,3^\circ$) (26 конформерів) і g^- ($-86,3^\circ \leq \beta \leq -44,6^\circ$) (27 конформерів). Для одного конформера значення $\beta = 98,2^\circ$ не потрапляє у класичний діапазон g^+ .

Для кута ϵ : g^+ ($40,8^\circ \leq \epsilon \leq 66,7^\circ$) (30 конформерів), t ($172,4^\circ \leq \epsilon \leq 180,0^\circ$; $-180,0^\circ \leq \epsilon \leq -160,8^\circ$) (30 конформерів) і g^- ($-89,0^\circ \leq \epsilon \leq -55,3^\circ$) (26 конформерів). Два конформери із значеннями кута ϵ $-149,4$ та $-93,0^\circ$ не потрапляють у класичні діапазони. Розподіл значень торсійних кутів δ є бімодальним. Вони займають два сектори — один ($-162,8^\circ \leq \delta \leq -136,4^\circ$) поблизу верхньої межі сектора t (42 конформери), другий ($-115,1^\circ \leq \delta \leq -83,2^\circ$) — поблизу нижньої межі сектора g^- (46 конформерів). При цьому перший сектор представлений лише N -конформерами, а другий — S -конформерами цукрового залишку. Таким чином, спостерігається приблизно рівномірний кількісний розподіл усіх можливих конформерів dAdo за кутами γ , β та ϵ в секторах g^+ , t та g^- і кутом δ поблизу секторів t і g^- .

Вивчаючи структурні особливості усіх можливих конформерів dAdo, ми не обмежилися лише аналізом їхніх номенклатурних характеристик, а дослідили конформаційну мінливість усіх без винятку структурних параметрів, а саме — довжин хімічних зв'язків, величин валентних та торсійних кутів, що описують неплоскість гетероциклу основи та вихід глікозидного зв'язку із середньої площини гетероциклу основи, а також пірамідальну будову амінного фрагмента $\geq CNH_2$.

При цьому нам вдалося зафіксувати такі закономірності. Пуриновий гетероцикл нуклеотидної основи у складі нуклеозиду є неплоским — ми не зафіксували жодного конформера із плоским гете-

Деякі структурні, енергетичні та полярні характеристики повної родини конформерів 2'-дезоксиденозину

Конформер	ΔG	D	P	ν_{\max}	χ	γ	β	δ	ϵ
1	0,00	1,92	169,4	36,0	56,8	44,2	68,8	-87,9	-64,2
2	0,05	2,99	166,9	35,8	56,6	44,8	68,2	-93,2	-178,3
3	1,79	3,49	174,3	34,9	57,8	42,6	70,9	-94,6	45,8
4	2,87	2,66	28,6	31,8	46,7	41,4	45,5	-150,4	-84,3
5	3,03	3,64	34,3	28,8	48,9	44,2	44,5	-150,1	-149,4
6	3,06	2,03	176,0	35,4	68,1	172,9	-57,4	-85,9	-60,7
7	3,28	1,77	22,6	30,5	63,6	-59,6	169,1	-149,6	-60,4
8	3,51	3,74	171,4	35,3	68,1	172,0	-56,3	-91,9	179,8
9	3,60	3,24	21,4	29,9	71,1	178,4	-56,6	-150,4	-160,8
10	3,62	1,03	334,1	35,3	121,6	53,4	173,9	-139,6	-165,2
11	3,65	0,68	176,9	34,5	69,9	-68,0	175,3	-86,2	-64,3
12	3,86	2,21	140,1	39,1	-111,9	60,0	62,3	-107,7	-177,8
13	3,94	1,90	18,4	28,7	67,3	178,0	-56,1	-145,5	-85,7
14	4,02	4,02	9,6	34,0	-153,3	51,3	172,2	-152,8	-167,3
15	4,13	2,16	28,3	32,5	66,2	-59,0	-76,1	-152,5	-65,8
16	4,23	1,09	149,8	37,9	176,5	55,9	61,8	-101,7	177,0
17	4,25	4,91	172,1	33,4	-125,5	50,6	174,6	-93,1	173,9
18	4,40	2,01	15,9	33,1	-128,3	64,3	63,5	-153,2	-166,0
19	4,51	2,21	177,8	34,8	69,9	-66,4	-75,0	-85,5	-66,1
20	4,57	2,49	17,9	33,7	-126,5	61,9	63,0	-150,9	-85,1
21	4,58	4,38	34,2	36,7	-124,3	-57,6	177,6	-157,0	-55,3
22	4,60	1,36	358,0	35,3	176,2	179,4	-53,6	-150,6	-172,0
23	4,61	1,50	175,2	35,3	70,3	-66,1	177,6	-89,5	-177,1
24	4,62	5,16	11,4	34,7	-148,7	47,5	162,9	-151,0	-89,0
25	4,62	2,97	187,9	34,8	73,2	173,6	-57,2	-89,9	42,8
26	4,62	2,92	157,9	36,2	-104,8	65,4	64,3	-93,9	-63,7
27	4,69	3,58	18,1	28,9	67,8	179,6	-58,4	-153,1	56,9
28	4,73	4,80	34,2	28,6	48,6	45,3	43,8	-154,1	58,4
29	4,82	4,67	154,4	36,9	-132,5	-68,7	-179,1	-95,4	-64,9
30	4,86	0,76	136,5	37,4	-110,4	59,5	62,6	-115,1	58,3
31	4,86	2,05	175,0	34,9	69,8	-63,7	-68,3	-90,3	-178,3
32	4,99	1,11	179,9	34,6	70,9	-68,7	98,2	-85,3	-59,9
33	5,01	6,11	175,4	33,4	-122,2	49,9	173,6	-87,8	-64,6
34	5,05	4,07	9,8	33,3	-150,9	52,0	175,2	-156,2	65,9
35	5,20	3,37	154,2	37,6	-129,6	172,1	-49,0	-99,1	178,5
36	5,21	2,73	162,5	36,5	-121,6	171,6	-48,7	-91,1	-60,5
37	5,34	2,59	28,9	35,7	-142,1	178,0	-54,1	-153,9	-78,2
38	5,39	1,91	14,8	32,7	-127,3	64,6	63,7	-156,7	63,3
39	5,49	1,06	3,9	35,3	-176,8	-179,8	-55,3	-156,6	63,3
40	5,49	3,56	157,0	37,2	-129,4	-67,9	-75,9	-93,6	-67,4
41	5,54	4,21	184,5	32,9	-119,9	48,7	177,1	-92,9	56,6
42	5,55	2,46	202,2	33,4	175,9	51,1	75,7	-89,1	55,2
43	5,60	2,10	157,7	37,6	-150,8	-64,8	-67,6	-96,4	178,3

Продовження таблиці

Конформер	ΔG	D	P	v_{max}	χ	γ	β	δ	ϵ
44	5,60	3,39	33,8	37,2	74,4	-69,5	40,3	-160,4	-166,3
45	5,65	2,06	192,7	35,4	76,2	-67,9	173,5	-87,4	42,8
46	5,66	2,95	35,6	37,4	-124,6	-58,0	-78,7	-158,3	-59,4
47	5,73	3,56	7,8	36,0	-159,8	54,0	-83,7	-155,2	-177,1
48	5,73	1,56	25,3	31,5	70,8	-170,3	-173,9	-152,8	-162,4
49	5,77	1,32	185,4	34,7	-121,4	168,2	-44,6	-91,0	48,7
50	5,79	3,52	161,0	37,4	-154,9	-67,5	-177,2	-94,4	178,4
51	6,02	3,31	176,3	35,0	70,9	-70,5	85,7	-90,0	178,5
52	6,06	1,05	19,2	29,4	65,2	-170,0	-166,3	-146,7	-85,3
53	6,10	2,12	348,2	34,5	170,4	-175,0	179,6	-146,7	-172,6
54	6,14	1,55	7,2	38,2	175,7	-69,6	41,1	-157,8	-173,2
55	6,19	2,62	23,1	30,5	71,3	-175,0	63,7	-151,6	-161,4
56	6,27	2,75	192,4	34,8	75,5	-64,0	-68,4	-88,5	47,6
57	6,29	1,89	344,3	33,9	171,1	178,2	61,3	-144,4	-171,8
58	6,32	4,90	172,9	33,7	-126,7	53,0	-86,3	-92,8	172,4
59	6,33	3,55	8,2	35,6	-157,1	53,1	-84,4	-159,0	66,0
60	6,35	3,57	30,7	35,1	70,4	-67,6	50,1	-162,1	55,7
61	6,46	1,34	19,9	29,8	66,2	-169,5	-172,2	-154,5	56,8
62	6,53	1,65	18,6	29,4	66,6	-176,5	58,5	-147,0	-93,0
63	6,61	1,06	11,6	38,0	-176,7	-68,2	49,7	-162,8	61,3
64	6,63	3,43	195,4	34,0	-161,7	162,5	47,4	-85,8	173,7
65	6,68	3,36	158,6	37,1	-138,5	-72,0	83,6	-93,1	-58,1
66	6,78	2,57	342,6	33,1	172,9	175,3	55,1	-139,6	-84,1
67	6,78	3,32	345,7	33,5	171,0	-175,0	-175,5	-141,1	-79,0
68	6,80	3,35	172,8	35,3	-125,6	-67,4	-176,5	-94,4	50,2
69	6,82	1,84	352,0	34,4	173,5	-173,5	-179,9	-152,1	63,2
70	6,84	3,68	208,8	33,5	-171,3	173,4	-177,9	-84,9	173,3
71	6,84	2,59	219,9	37,7	-172,4	174,9	-177,5	-83,2	49,1
72	6,89	3,20	177,3	33,9	71,0	179,2	58,5	-90,6	177,9
73	6,90	2,82	183,6	34,5	72,1	178,9	58,7	-83,8	-63,0
74	6,94	2,38	194,6	35,4	77,0	-71,6	86,5	-87,5	40,8
75	7,01	2,83	210,8	36,2	-162,2	165,3	50,4	-84,8	51,8
76	7,01	2,93	158,7	37,5	-157,5	-74,4	72,3	-96,6	173,6
77	7,05	5,59	177,0	33,7	-123,6	52,7	-83,6	-87,1	-59,8
78	7,07	1,78	168,4	35,3	-125,3	-64,1	-68,1	-96,7	55,4
79	7,10	1,65	333,4	31,8	164,1	-63,5	-179,7	-136,4	-162,3
80	7,18	4,30	7,9	34,6	-160,6	56,5	-77,8	-149,7	-78,4
81	7,26	2,72	344,8	33,4	173,3	177,4	62,9	-148,3	66,7
82	7,43	3,53	186,6	33,4	-120,8	50,8	-85,5	-91,9	53,4
83	7,43	2,28	13,3	27,4	66,9	-70,6	169,3	-150,1	45,5
84	7,49	3,40	17,5	28,7	67,6	-175,6	65,5	-153,2	60,3
85	7,69	1,70	160,9	35,5	-134,4	-75,2	70,4	-101,0	51,7
86	7,75	1,85	201,5	35,5	79,4	177,2	60,2	-86,1	46,4

Закінчення таблиці

Конформер	ΔG	D	P	ν_{\max}	χ	γ	β	δ	ϵ
87	8,30	2,63	351,6	34,0	173,2	-70,2	176,1	-150,5	54,4
88	8,39	3,02	153,2	38,3	82,8	51,6	-78,3	-99,7	176,7

П р и м і т к а. Позначення кутів β , γ , δ , ϵ , χ , P , ν_{\max} — стандартні [9], їхні величини наведено у градусах; ΔG — 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.

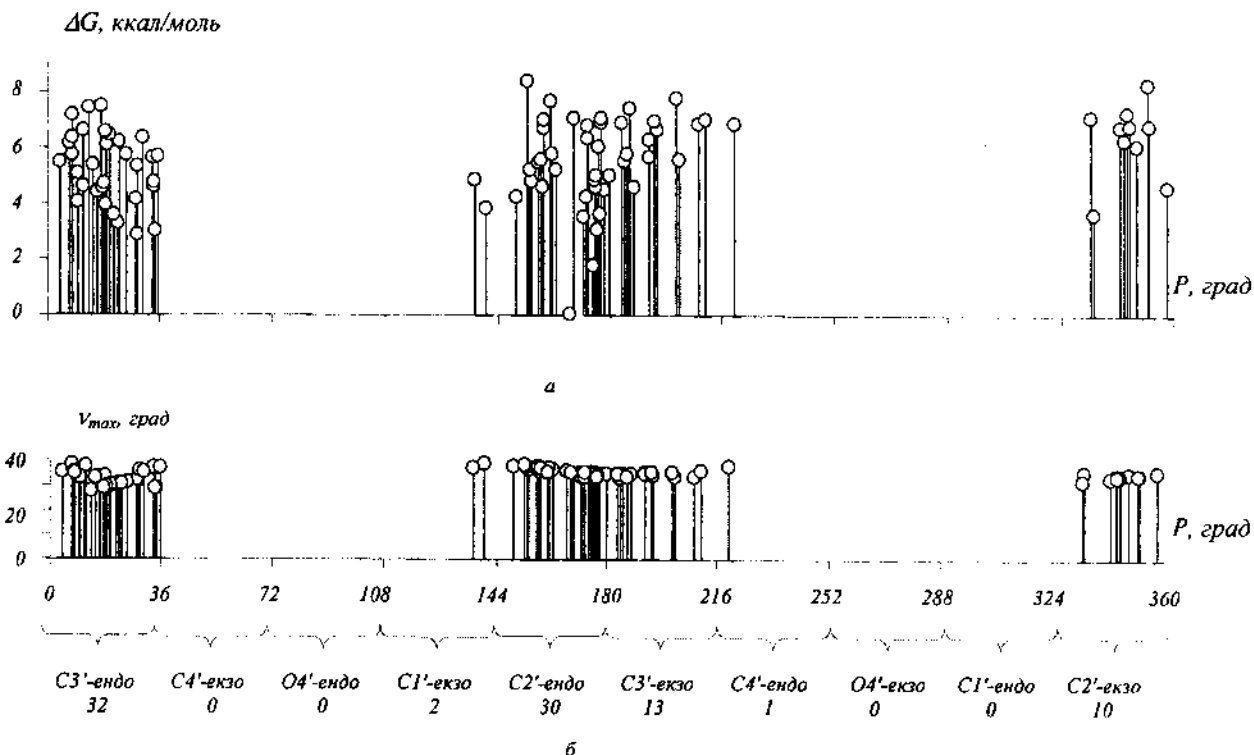


Рис. 2. Залежність відносної енергії Гіббса ΔG (а) та максимального вигину кільця цукрового залишку ν_{\max} (б) від кута псевдообертання цукрового залишку P повної конформаційної родини 2'-дезоксиденозину

роциклом, при цьому відповідні торсійні кути, що описують неплоскість, не перевищують $0,2^\circ$ для шестичленного кільця та $0,1^\circ$ — для п'ятичленного (нагадаємо для порівняння, що ізольований Ade є плоскосиметричною молекулою з плоским пуриновим кільцем). Іншою структурною особливістю конформерів dAdo є вихід глікозидного зв'язку C1'N9 із середньої площини імідазольного кільця основи. Середньою площиною кільця вважається площина, проведена через його атоми таким чином, щоб забезпечити мінімальне значення суми квадратів відстаней від них до цієї площини. Згідно

з отриманими результатами, кут виходу зв'язку C1'N9 із площини імідазольного кільця основи змінюється від $-1,30^\circ$ до $+1,74^\circ$ (знак «+» відповідає випадку, коли вектори N9C4, N9C8 та N9C1' утворюють праву трійку векторів).

Раніше неплоскість гетероциклу основ у піримідинових нуклеозидах та вихід глікозидного зв'язку із площини гетероциклу основи в них фіксувалися у кристалічному стані рентгеноструктурним аналізом [11]. Однак було незрозумілим, зобов'язаний цей ефект силам кристалічного пакування або ж він має і внутрішньомолекулярну

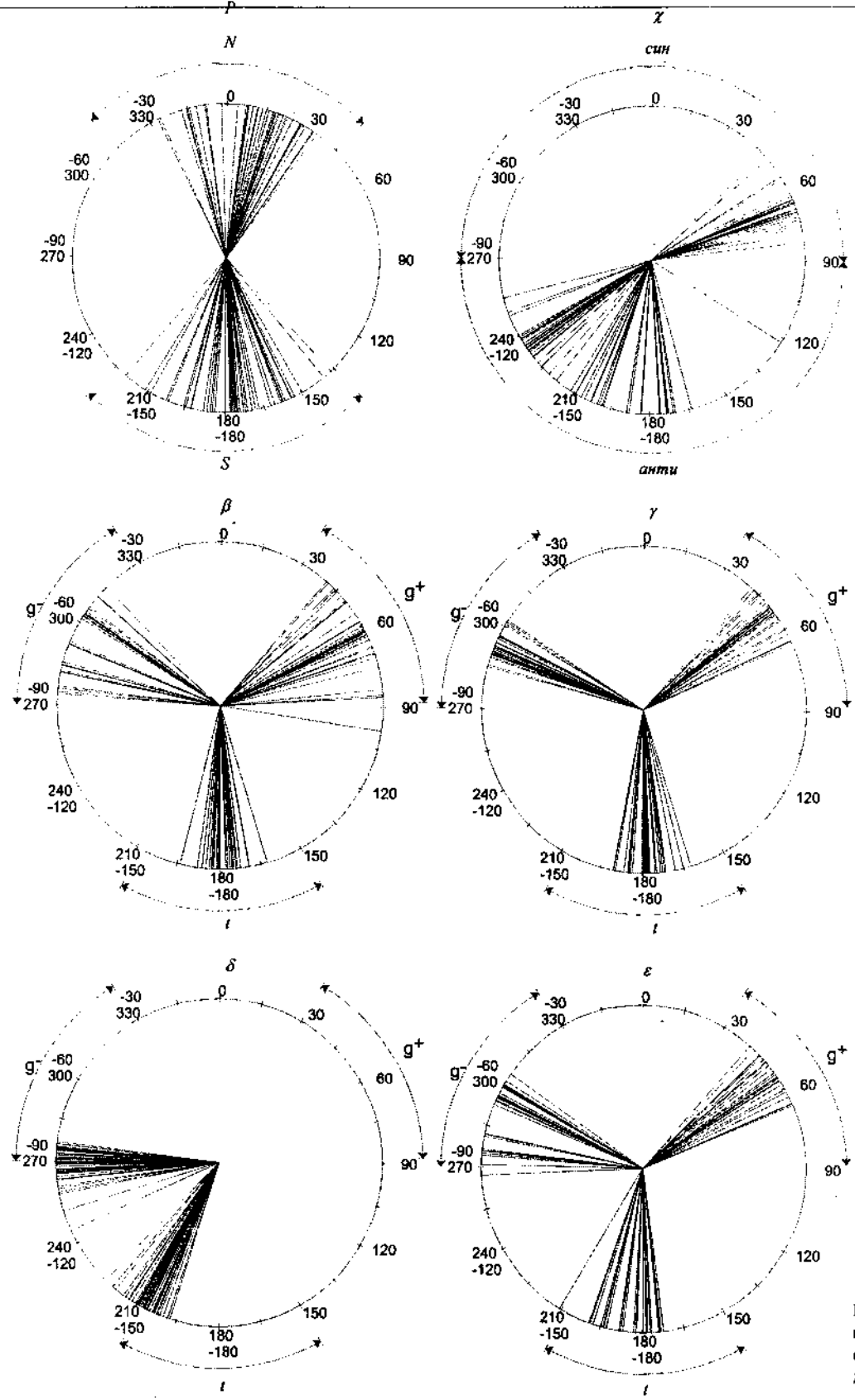


Рис. 3. Конформаційні кільця для номенклатурних структурних параметрів 2'-дезоксиденозину

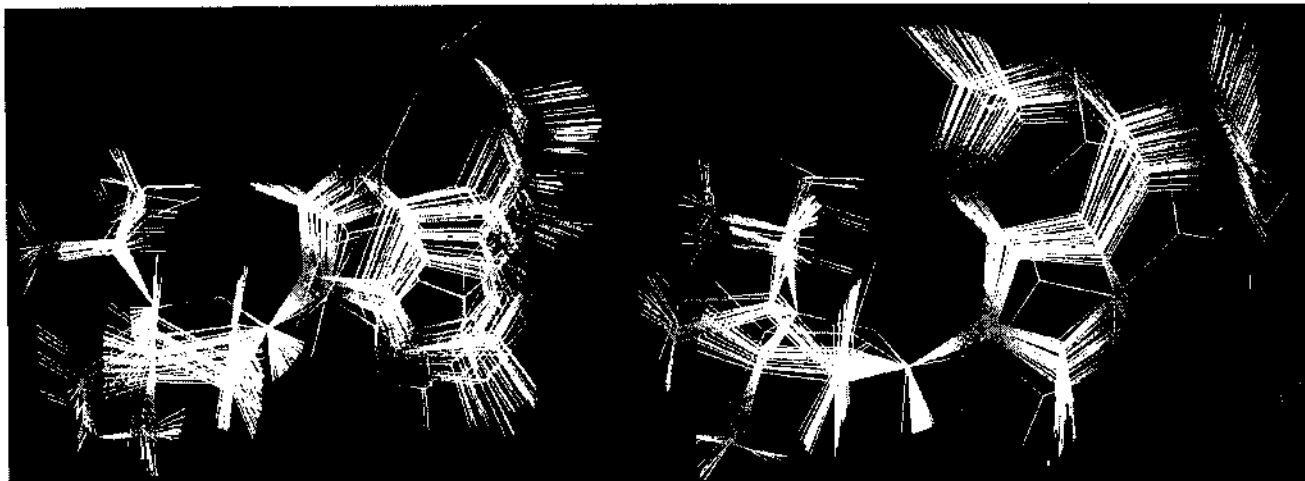


Рис. 4. Просторова структура повної родини конформерів 2'-дезоксиаденозину для *анти*- (ліворуч) та *син*- (праворуч) підродин

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

Також ми встановили, що модуль кута між екзоциклічним зв'язком C6N6 амінного фрагмента та площиною шестичленного кільця основи змінюється в межах від $0,5^\circ$ до $1,6^\circ$. При цьому значення кутів між зв'язком C6N6 та площиною аміногрупи варіює у діапазоні значень $7,2\text{--}22,6^\circ$ залежно від конформації.

З-поміж усіх хімічних зв'язків нуклеозиду конформаційно найчутливішим є глікозидний — для нього параметр Δ становить 0,0071. При цьому його довжина змінюється в межах $1,442\text{--}1,485$ Å, а середнє значення складає 1,460 Å. Для порівняння зазначимо, що максимальне значення параметра Δ (0,0019) для зв'язків основи спостерігається для зв'язку C4N9, для зв'язків N7C8, C6N6, N3C4 та C8H $0,001 \leq \Delta < 0,002$, а інші зв'язки основи є конформаційно нечутливими ($\Delta < 0,001$). У цукровому залишку максимальне значення $\Delta = 0,0046$ відмічено для зв'язку C1'O4', а мінімальне ($\Delta = 0,0012$) — для O3'H. Таким чином, хімічні зв'язки цукрового залишку конформаційно лабільніші, ніж хімічні зв'язки основи.

Аналогічна закономірність існує і для валентних кутів: валентні кути цукрового залишку конформаційно лабільніші, ніж валентні кути основи. Для останніх параметр Δ змінюється від 0,0004 (N1C6N6) до 0,0041 (N4C4N9). Для валентних

кутів цукрового залишку ці зміни значно більші — від 0,004 (N1C5'H2) до 0,026 (C2'C3'O3'); при цьому ще п'ять валентних кутів мають великі значення Δ : O3'C3'H (0,025), C4'C3'O3' (0,024), O5'C5'H1 (0,023), O5'C5'H2 (0,022) та C4'C5'O5' (0,021).

Отже, за всіма структурними ознаками азотиста основа усіх конформерів dAdo є конформаційно консервативнішою, ніж цукровий залишок.

Маючи у своєму розпорядженні структурні дані для всіх конформерів, ми застосували статистичні підходи, щоб виявити взаємозв'язок між номенклатурними торсійними кутами.

По-перше, має місце досить сильна кореляція (за одним винятком, який наведено останнім) між торсійним кутом δ і торсійними кутами ν_3 (-1,00), ν_2 (0,98), ν_1 (0,93), ν_4 (-0,86) і ν_0 (-0,55) (тут і нижче у дужках наведено коефіцієнти лінійної кореляції, обчислені із урахуванням кругової корекції [10]). Окрім того, спостерігається доволі сильна кореляція між торсійними кутами ν_1 та ν_2 (0,98), ν_3 (-0,92), ν_0 (-0,82), ν_4 (-0,62), між ν_2 та ν_3 (-0,98), ν_4 (-0,77), ν_0 (-0,68), між ν_3 та ν_4 (0,88). Найслабше корелюють між собою кути ν_0 та ν_4 (0,06), ν_3 (0,53).

По-друге, встановлено, що торсійні кути γ , ε , β і χ практично не співвідносяться як між собою, так і з торсійними кутами $\nu_0 + \nu_4$ (значення відповідних коефіцієнтів лінійної кореляції не перевищують за модулем 0,32).

Ці доволі важливі висновки істотно відрізняються від результатів, отриманих тим же самим

методом [10] для нуклеозидів у кристалічному стані [9, 10], які свідчать про сильну кореляцію (коефіцієнти лінійної кореляції в межах 0,77—0,89) між кутами χ та β , ε , ν_0 і між кутами ε та δ . Вочевидь, цей ефект зумовлений дією сил кристалічного пакування.

Конформаційний аналіз свідчить про те, що довжина глікозидного зв'язку dAdo як конформаційний параметр сильніше корелює з довжинами хімічних зв'язків основи, а саме — C5N7 (−0,90), а не цукрового залишку, де його максимальна кореляція з довжиною зв'язку C1'O4' становить −0,78. Між довжиною глікозидного зв'язку C1'N9 та величинами валентних кутів цукрового залишку найбільший коефіцієнт кореляції спостерігається лише для кута C1'C2'H1 (−0,76), для валентних кутів основи він не перевищує 0,61 (N1C6C5). Щодо торсійних кутів, то найсильніше довжина глікозидного зв'язку корелює з двома із них — C4'O4'C1'H (0,90) і ν_0 (−0,90). Проте найвищий рівень кореляції має місце для торсійного кута C4'O4'C1'N9 (0,92). На противагу поширеній точці зору про структурну кореляцію між довжиною глікозидного зв'язку та торсійним кутом χ у пуринових нуклеозидах [9] (зафіксовану, до речі, в кристалічному стані) нами не зафіксовано її в конформерах ізольованого dAdo — принаймні величина її за модулем не перевищує 0,44.

Цікаві статистичні закономірності виявлено для торсійного кута χ : 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 χ корелює з довжинами таких валентних зв'язків: N3C4 (0,69), C4N9 (0,61) та C4C5 (0,60), валентних кутів C5C6N6 (−0,80), C1'N9C8 (−0,79), N1C6N6 (0,78), C4C5N7 (0,77), C1'N9C4 (0,75), C6C5N7 (−0,75), N3C4N9 (0,74), N3C4C5 (−0,74), C4C5C6 (0,73), C2N1C6 (−0,71) C5N7C8 (−0,70) і торсійних кутів N1C2N3C4 (−0,75), C2N3C4C5 (0,73) та O4'C1'N9C8 (−0,70).

Спираючись на енергетичні характеристики усіх можливих конформерів dAdo, нам вперше вдалося кількісно охарактеризувати конформаційні рівноваги. Виявилось, що рівновага співвідношення *син:анти* сильно зсунута за кімнатної температури у бік *син*-конформерів (*син:анти* = 99,4:0,6 %), а рівновага *S/N* — у бік *S*-конформерів (*S:N* = 98,5:1,5 %). При цьому співвідношення між «класичними» та «некласичними» конформерами

фуранозного кільця цукрового залишку наступне: для *S*-підродини — C2'-ендо (98,4 %) , C1'-екзо (0,1 %) і C3'-екзо (0,04 %); для *N*-підродини — C3'-ендо (1,3 %) , C4'-ендо ($4 \cdot 10^{-4}$ %) і C2'-екзо (0,1 %). Конформації C2'-ендо є *син*-любивими (98,2 проти 0,2 %). Таким чином, є всі підстави нехтувати «некласичними» конформаціями цукрового залишку dAdo з огляду на їхню незначну сумарну заселеність (~0,3 %).

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

Конформери з $\gamma \in g^+$ (98,8 %) сильно домінують над конформерами з $\gamma \in t$ (0,7 %) та з $\gamma \in g^-$ (0,5 %); при цьому параметр γ є *син*-любивим (98,4 проти 0,5 % для $\gamma \in g^+$). Конформери з $\gamma \in g^+$ асоціюються у переважній кількості випадків (97,8 %) з конформацією цукрового залишку C2'-ендо. Конформери з $\beta \in g^+$ (98,6 %) сильно домінують над конформерами з $\beta \in t$ (0,6 %) і $\beta \in g^-$ (0,8 %); конформери з $\beta \in g^+$ є *син*-любивими (98,4 проти 0,2 %). Конформери з $\beta \in g^+$ у переважній своїй більшості (97,7 %) асоціюються з конформацією цукрового залишку C2'-ендо. Конформери з $\varepsilon \in t$ (46,7 %) і з $\varepsilon \in g^-$ (50,8 %) сильно домінують над конформерами з $\varepsilon \in g^+$ (2,5 %); при цьому домінуючі конформери є *син*-любивими: 46,3 проти 0,4 % та 50,7 проти 0,1 % для конформерів з $\varepsilon \in t$ і $\varepsilon \in g^-$ відповідно. Незалежно від параметра ε конформери у переважній своїй більшості асоціюються з конформацією цукрового залишку C2'-ендо: 46,0 % для конформерів з $\varepsilon \in t$, 50,0 % для конформерів з $\varepsilon \in g^-$ і 2,4 % для конформерів з $\varepsilon \in g^+$.

Насамкінець автори висловлюють щире вдячність корпорації «GAUSSIAN» (США) за люб'язно наданий грант — програмний пакет «GAUSSIAN 03» [12] для платформи Win32, а також Є. П. Юренку — за увагу до роботи.

R. O. Zhurakivsky, D. M. Hovorun

Complete conformational analyses of deoxyadenosine by density functional theory

Summary

Firstly the comprehensive conformational analyses of 2'-deoxycytidine is done by means of quantum-chemical density functional method on MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d,p) theory level. Main geometric, energetic and polar characteristics are provided for all of its 88 stable conformers as well as conformational equilibrium at normal conditions.

Keywords: deoxyadenosine, conformational analyses, quantum-chemical density.

R. O. Zhurakivsky, D. M. Hovorun

Complete conformational analysis of deoxyadenosine by density functional theory

Summary

For the first time the comprehensive conformational analysis of 2'-deoxyadenosine is performed by means of the quantum-chemical density functional method on MP2/6-311++G(d, p)//DFT B3LYP/6-31G(d, p) theory level. Main geometric, energetic, and polar characteristics for all of its 88 stable conformers as well as conformational equilibrium at normal conditions are presented.

Keywords: deoxyadenosine, conformational analysis, quantum-chemical calculations.

Р. О. Жураковський, Д. М. Говорун

Полный конформационный анализ дезоксиаденозина 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 полный конформационный анализ 2'-дезоксиаденозина. Представлены основные геометрические, энергетические и полярные характеристики всех его 88 устойчивых конформеров, а также основные конформационные равновесия при нормальных условиях.

Ключевые слова: дезоксиаденозин, конформационный анализ, квантово-химические расчеты.

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. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Вичерпний конформаційний аналіз 2'-дезоксирибозидину квантово-хімічним методом функціоналу густини // Біополімери і клітина.—2006.—22, № 5.—Р. 384—396.
4. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Вичерпний конформаційний аналіз 2'-дезокситимідину квантово-хімічним

методом функціоналу густини // Ukr. Bioorg. Acta.—2006.—4, № 2.—С. 30—38.

5. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Вичерпний конформаційний аналіз канонічного нуклеозиду 2'-дезоксцитидину квантово-механічним методом функціоналу густини // Фізика живого.—2006.—14, № 3.—С. 35—48.
6. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. Повний конформаційний аналіз молекули 2'-дезоксигуанозину квантово-механічним методом функціоналу густини // Доп. НАН України.—2007.—№ 4.—С. 202—210.
7. Микельсон А. Химия нуклеозидов и нуклеотидов.—М.: Мир, 1966.—668 с.
8. Химия биологически активных природных соединений / Под ред. Н. А. Преображенского и Р. П. Евстигнеевой.—М.: Химия, 1970.—512 с.
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.—Р. 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. 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., Mallick 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.

УДК 577.3

Надійшла до редакції 28.09.06