

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ РОБОТИ

УДК 577.32

## КОНФОРМАЦІЙНА ЄМНІСТЬ МОЛЕКУЛИ 5'-ДЕЗОКСІАДЕНІЛОВОЇ КИСЛОТИ: КВАНТОВО-МЕХАНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОДОМ ФУНКЦІОНАЛУ ГУСТИНИ

Т. Ю. НИКОЛАЄНКО<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, Україна;

<sup>2</sup>Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ;  
e-mail: tim\_mail@ukr.net

Квантово-механічним методом функціоналу густини на рівні теорії  $MP2/6-311++G(d,p)$  //  $DFT B3LYP/6-31G(d,p)$  проведено повний конформаційний аналіз молекули 5'-дезоксіаденілової кислоти. Виявлено 726 її конформерів із відносними енергіями Гіббса від 0 до 12,1 ккал/моль за нормальних умов. Встановлено, що енергетично найвигіднішою є структура із «північною» (N) конформацією фуранозного кільця та суп-орієнтацією нуклеотидної основи, стабілізована внутрішньомолекулярними водневими зв'язками  $O_{p1}H_{p1}\dots N_3$  та  $O_3H\dots O_p$ . Структура чотирьох із виявлених конформерів подібна до структури нуклеотидів ДНК у AI-, і чотирьох – у BI-формі. Структура одного із одержаних конформерів 5'-дезоксіаденілової кислоти (з відносною енергією  $\Delta G = 5,4$  ккал/моль) близька до відомої кристалічної структури гідрату натрієвої солі цієї молекули, встановленої методами рентгеноструктурного аналізу. Показано, що найчутливішими до конформації молекули є заряди атомів  $C_4$  і  $C_5$ . Продемонстровано роль внутрішньомолекулярних водневих зв'язків типу  $OH\dots N$  у формуванні просторової структури молекули.

**Ключові слова:** нуклеотид, 5'-дезоксіаденілова кислота, конформаційний аналіз, ДНК, *ab initio* розрахунки, водневі зв'язки.

Структурна ланка ДНК – молекула 5'-дезоксіаденілової кислоти (5ДАК) – є дезоксирибонуклеотидом із азотистою основою аденіном та електронейтральною фосфатною групою у положенні 5'. Модифікована за положенням 2' вона входить до складу важливих коензимів – нікотинамідаденіндинуклеотиду (NAD) та флавінаденіндинуклеотиду (FAD), що беруть участь у численних окислювально-відновлювальних реакціях у живих організмах, а також аденозинтрифосфату (АТФ), який є джерелом енергії багатьох біохімічних реакцій, і коензиму А (CoA), який регулює метаболізм жирних кислот [1, 2].

Відомі поодинокі теоретичні [3, 4] та експериментальні [5] роботи, присвячені дослідженню конформаційних властивостей пуринових дезоксирибонуклеотидів, зокрема 5ДАК. Увагу в них зосереджено на вивченні невеликої кількості конформерів цієї молекули, що не дає вичерпного уявлення про її конформаційну ємність. Невідомою також

лишається структура конформації із найменшою з-поміж усіх енергією – так званої енергетично найвигіднішою.

Метою нашої роботи є пошук повного сімейства конформерів ізольованої молекули 5'-дезоксіаденілової кислоти та аналіз деяких їхніх фізичних властивостей. У поєднанні з результатами попереднього дослідження 5'-тимідилової кислоти [6], вивчення конформаційних можливостей 5ДАК складе базу, корисну для інтерпретації конформаційних властивостей воднево-зв'язаних пар комплементарних нуклеотидів.

### Матеріали і методи

Зупинимося детальніше на виборі об'єкта дослідження. Хоча методи квантової хімії (зокрема, імплементовані у використаних нами програмах; див. нижче) дозволяють [7, 8] адекватно врахувати вплив оточення, в цій роботі увагу зосереджено на дослідженні ізольованої молекули 5ДАК. З одного боку, це пов'язано із тим, що моделювання полінуклеотидів із

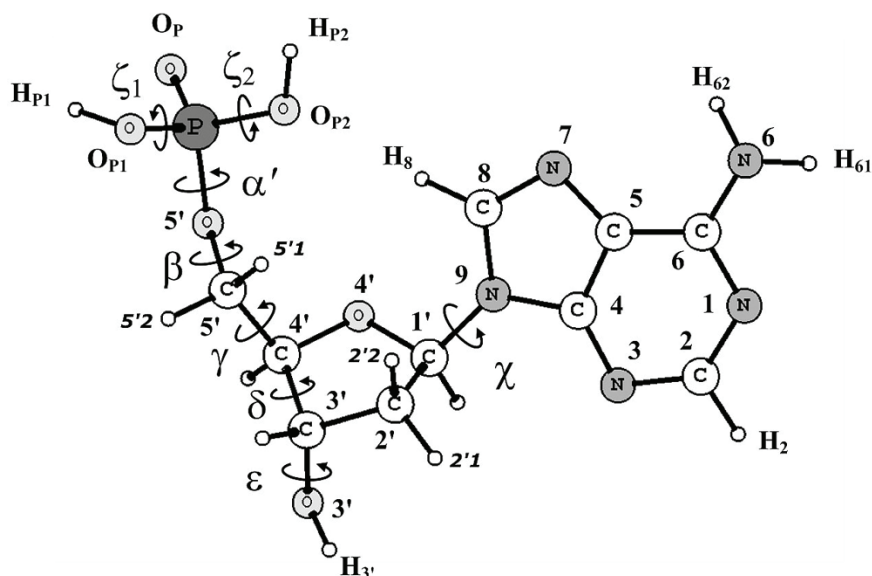


Рис. 1. Структура молекули 5'-дезоксіаденолової кислоти та позначення її атомів

урахуванням їхнього ситуативного оточення у клітині при своїй виключній важливості є достатньо складною для квантово-хімічного підходу задачею, і тому на сучасному етапі здійснюється методами молекулярної динаміки [9, 10], хоча їхня точність є значно нижчою у порівнянні з методами квантової хімії [11].

З іншого боку, цінною є інформація і про конформаційні можливості ізольованих нуклеотидів [3, 6, 12], оскільки такі дані за їхнього зіставлення із властивостями нуклеотидів у тому чи іншому оточенні (зокрема, у складі нуклеїнових кислот) дозволяють розрізнити фактори, обумовлені «внутрішніми» властивостями цих «будівельних блоків» та виділити окремо ті, що залежать від оточення, а саме сусідніх нуклеотидів чи інших атомів та молекул. Тож, хоча врахування оточення (розчинника, протеїнів та/або окремих іонів) у принципі може істотно змінити як структуру конформерів молекули 5ДАК, так і їхню кількість, проте розуміння природи цих змін (і навіть їхнє виявлення!) не є можливим без знання властивостей ізольованої молекули – тієї «базисної» системи, відносно якої тільки і має сенс говорити про вплив оточення.

Конформацію молекули 5ДАК описували за допомогою 9 параметрів: загальнозживаних торсійних кутів  $\beta = PO_5C_5C_4$ ,  $\gamma = O_5C_5C_4C_3$ ,  $\varepsilon = C_5C_4C_3O_3$ , і  $\chi = O_4C_1N_9C_4$ , кута  $P$  і амплітуди  $\nu_{\max}$  псевдообертання фуранозного кільця [13], а також – кутів  $\alpha' = C_5O_5PO_p$ ,  $\zeta_1 = O_5PO_{p1}H_{p1}$  і  $\zeta_2 = O_5PO_{p2}H_{p2}$ , які визначають конформацію фосфатної групи молекули. Для трьох атомів

кисню фосфатної групи використано такі позначення: не з'єднаний з атомом водню атом –  $O_p$ , а два інших –  $O_{p1}$  і  $O_{p2}$ , якщо дивитися вздовж зв'язку  $O_5P$  і рухатися від  $O_p$  за годинниковою стрілкою. Зазначимо, що введений таким чином кут  $\alpha'$  відрізняється від номенклатурного кута  $\alpha$  [13] на постійну величину.

Пошук повного сімейства конформерів 5ДАК проводили у два етапи. Спочатку до кожного із 99 конформерів 2'-дезоксіаденозину [14] замість гідроксильної групи  $O_5H$  приєднували електронейтральну фосфатну групу  $PO_pO_{p1}H_{p1}O_{p2}H_{p2}$  у кожній із 10 конформацій, одержаних попередньо [15] для молекули метилдигідрофосфату.

Геометрії цих структур оптимізували у пакеті Gaussian 03 [16] на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p) із використанням сітки інтегрування підвищеної точності<sup>1</sup> (опція *int=ultrafine*). Для кожної із оптимізованих структур розраховували у гармонійному наближенні коливальний спектр і у разі присутності в ньому уявних частот відповідна структура вилучалася із подальшого розгляду як нестійка. Також вилучали однакові структури, в яких значення кута  $\nu_{\max}$  відрізняються не більше ніж на  $2^\circ$  та решти кутів ( $\alpha'$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\varepsilon$ ,  $\zeta_1$ ,  $\zeta_2$ ,  $\chi$  і  $P$ ) – не більше ніж на  $5^\circ$ , адже саме такі величини відмінностей кутів можуть бути спричинені суто обчислювальними похибками, які невідворотно виникають у процесі

<sup>1</sup>Така сітка складається із 99 радіальних оболонок навколо кожного ядра та 590 точок на кожній із них.

оптимізації геометрії, якщо не застосовується жорсткий критерій збіжності (опція  $opt=tight^2$ ) [15].

В одержаному наборі із 557 унікальних стійких конформерів значення глікозидного кута  $\chi$  у 97% із них потрапляло в одну із областей:  $70^\circ \pm 35^\circ$  (*syn*-область, 230 конформерів) або  $-152^\circ \pm 60^\circ$  (*anti*-область, 311 конформерів, із яких у 126  $\chi \in \{-120^\circ \pm 15^\circ\}$  і у 68  $\chi \in \{176^\circ \pm 5^\circ\}$ ).

Зважаючи на це, ще 940 стартових структур було створено шляхом приєднання до всіх можливих конформерів молекули 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату [17] нуклеотидної основи (аденіну) у кожному із двох положень:  $\chi = 70^\circ$  (*syn*-орієнтація) та  $\chi = -152^\circ$  (*anti*-орієнтація). Їхні геометрії також оптимізували на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p) із використанням сітки інтегрування підвищеної точності, після чого на цьому ж рівні теорії розраховували у гармонійному наближенні коливальні спектри і видаляли нестійкі структури.

Після долучення структур, що залишилися, до тих, які були раніше, і відсіювання однакових, одержано сімейство із 738 конформерів.

Для уточнення їхньої геометрії та для підвищення точності у визначенні частот найбільш низькочастотних нормальних коливань було проведено додаткову оптимізацію геометрії на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p) із використанням сітки інтегрування підвищеної точності, а також – жорстких умов збіжності.

Внаслідок цього одержано сімейство із 726 унікальних стійких конформерів молекули 5ДАК, яке в рамках цієї роботи можна вважати повним. Дійсно, як показало окреме дослідження іншого нуклеотиду – молекули 5'-тимідилової кислоти – шляхом приєднання до всіх можливих конформерів молекули 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату нуклеотидної основи в кожному із двох положень ( $\chi = 74,5^\circ$  та  $\chi = -142,5^\circ$ ) та оптимізації геометрії стартових структур можна одержати 595 конформерів, що складає понад 90% від чисельності повного сімейства (660 конформерів [6]).

Електронні енергії усіх одержаних конформерів молекули 5ДАК обчислювали методом MP2/6-311++G(d,p) для коректного врахування енергії внутрішньомолекулярних дисперсійних взаємодій.

Для виявлення внутрішньомолекулярних водневих (Н-) зв'язків та інших нековалентних взаємодій використовували метод QTAİM аналізу топології просторового розподілу густини електронного заряду [18–21], імплементований у програмному пакеті AimAll [22]. При цьому існування лінії зв'язку, що містить критичну точку типу (3,-1) і з'єднує два атоми, приймали як необхідну і достатню умову існування зв'язку між цією парою атомів.

### Результати та обговорення

У табл. 1 наведено конформаційні та енергетичні параметри вибраних<sup>3</sup> конформерів молекули 5ДАК, зокрема – із мінімальною (**1**) та максимальною (**726**,  $\Delta G = 12,1$  ккал/моль) відносною енергією Гіббса за нормальних умов (25 °С, 1 атм.). Близькою до мінімальної є енергія Гіббса конформерів **2** і **3**, причому конформери **3** і **1** (рис. 2) мають близькі електронні енергії, а їхні геометрії відрізняються лише кутом  $\zeta_2$  (орієнтацією гідроксильної групи  $O_{p2}H_{p2}$ ). Цікаво зазначити, що у 2'-дезоксиаденозині [14] також має місце близькість енергії Гіббса двох енергетично найвигідніших конформерів, проте їхні структури відрізняються значенням кута  $\epsilon$ , а значення їхніх конформаційних параметрів істотно відрізняються від відповідних величин у конформерах **1** та **3** молекули 5ДАК.

Структури конформерів **1** і **3** стабілізовані внутрішньомолекулярними Н-зв'язками  $O_{p1}H_{p1} \cdots N_3$  і  $O_3H \cdots O_p$  та містять Н-зв'язки  $C_3H \cdots O_p$  і  $C_3H \cdots N_3$  (конформер **1**) та  $C_3H \cdots P$  (конформер **3**). Із них зв'язки  $O_{p1}H_{p1} \cdots N_3$  та  $O_3H \cdots O_p$  є особливо сильними: їхні енергії, визначені за зсувом частоти  $\nu_{OH}$  валентних коливань груп *OH* [23], складають  $8,7 \div 9,0$  і  $3,8 \div 3,9$  ккал/моль відповідно, тоді як зв'язки  $C_3H \cdots O_p$ ,  $C_3H \cdots N_3$  і  $C_3H \cdots P$  помітно слабші: їхні енергії  $E^{HB}$ , визначені за кореляційною залежністю Еспінозі–Молінса–Лекомте [24] в атомних одиницях:

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

де  $V^{cp}$  ( $V^{cp} < 0$ ) – об'ємна густина віріалу у критичній точці типу (3,-1), знаходяться у межах  $1,4 \div 2,2$  ккал/моль.

Для тестування можливого впливу оточення на структуру конформерів молекули

<sup>2</sup>Для контролю збіжності використовується порогове значення, рівне  $10^{-5}$  ат.од., для середньоквадратичної величини похідних електронної енергії за координатами ядер.

<sup>3</sup>Файли структур повного сімейства конформерів можна одержати в авторів за запитом.

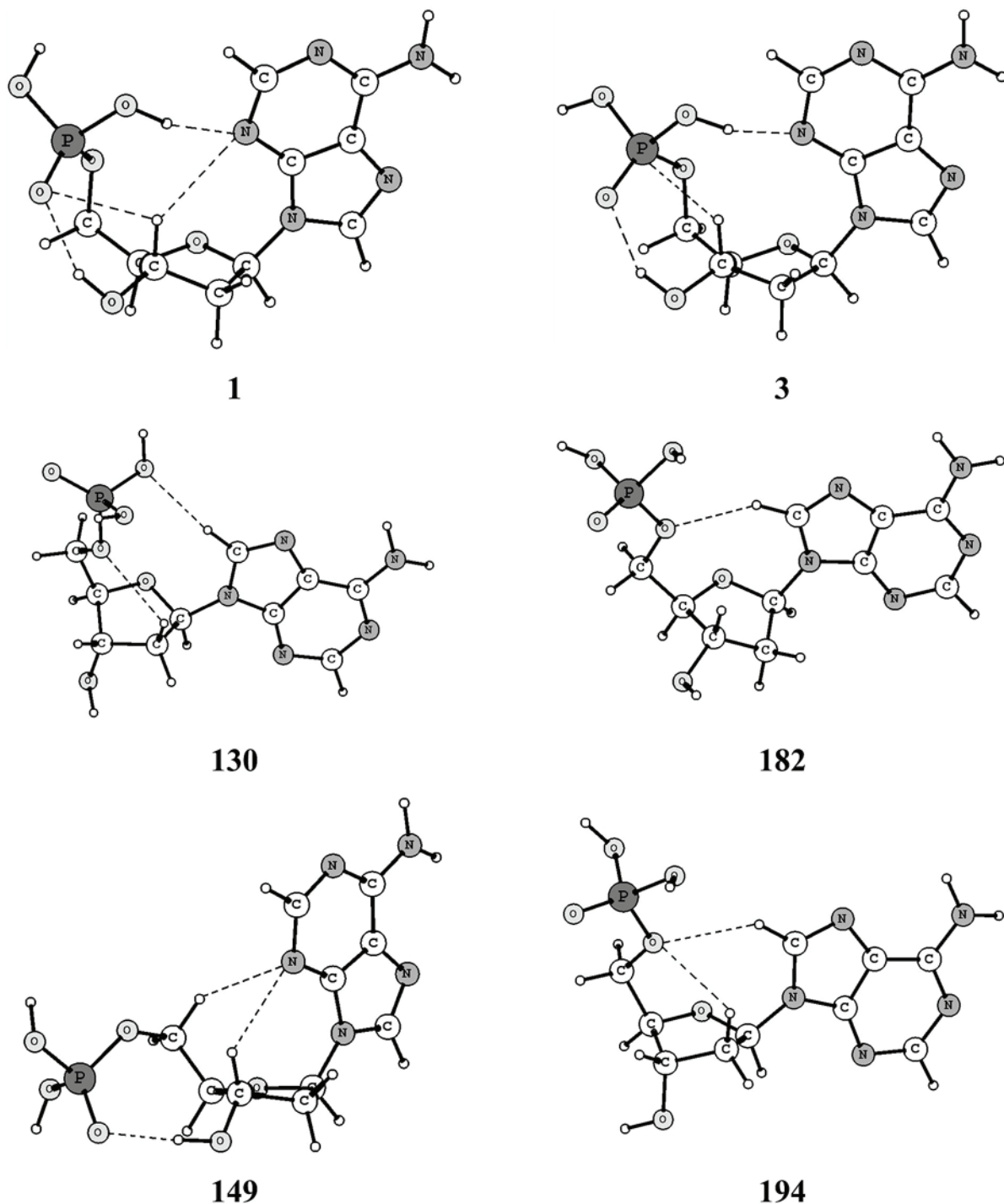


Рис. 2. Структура вибраних конформерів молекули 5'-дезоксиаденілової кислоти: енергетично найвигідніших (1, 3), А- (182) та В- (130) ДНК-подібних, із плоским фуранозним кільцем (149) та подібного до виявленого в кристалі [5] (194). Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки та контакти Ван-дер-Ваальса позначено пунктиром

5ДАК було виконано додаткову оптимізацію геометрії енергетично найвигіднішого конформера 1 за наявності розчинника (води) в рамках моделі IEF-PCM [25]. Відмітимо,

що в одержаній структурі збереглися внутрішньомолекулярні Н-зв'язки  $O_3H \cdots O_p$ ,  $O_{p1}H \cdots N_3$  та  $C_3H \cdots O_p$ , а структура конформера зазнала лише невеликих збурень (найбільше з

Таблиця 1. Структурні та енергетичні параметри вибраних конформерів молекули 5'-дезоксіденілової кислоти

| № конф-ра | Конформаційні параметри, град. |         |          |               |           |           |        |       |            | Енергія*, ккал/моль |            |
|-----------|--------------------------------|---------|----------|---------------|-----------|-----------|--------|-------|------------|---------------------|------------|
|           | $\alpha'$                      | $\beta$ | $\gamma$ | $\varepsilon$ | $\zeta_1$ | $\zeta_2$ | $\chi$ | $P$   | $v_{\max}$ | $\Delta E$          | $\Delta G$ |
| 1         | -1,5                           | -84,4   | 55,5     | -86,4         | -36,8     | -72,7     | 63,3   | 36,0  | 39,7       | 0,00                | 0,00       |
| 2         | 4,3                            | 116,6   | 41,5     | -68,5         | 88,8      | 73,2      | 65,4   | 139,6 | 43,1       | 2,95                | 0,28       |
| 3         | -4,5                           | -83,3   | 55,1     | -86,1         | -31,3     | 110,2     | 61,1   | 36,1  | 39,4       | 0,25                | 0,30       |
| 4         | 2,0                            | 119,7   | 43,4     | -174,3        | -122,0    | 67,2      | 65,5   | 138,2 | 43,0       | 2,27                | 0,38       |
| 5         | 60,1                           | 137,9   | 41,5     | -175,5        | -116,0    | -42,0     | 57,6   | 144,8 | 41,7       | 2,51                | 0,59       |
| 6         | 31,4                           | -97,4   | 57,8     | -96,1         | -45,0     | 135,4     | 161,5  | 354,9 | 42,9       | 0,67                | 0,67       |
| 7         | 179,0                          | 129,2   | 39,6     | -175,0        | -59,5     | 110,6     | 55,5   | 143,5 | 42,1       | 2,37                | 0,68       |
| 8         | 12,1                           | -99,5   | 65,8     | -170,9        | -9,8      | 117,4     | 73,0   | 154,2 | 34,8       | 2,20                | 0,79       |
| 9         | 0,0                            | 123,0   | 42,8     | -69,1         | -123,7    | 64,8      | 66,6   | 141,5 | 42,4       | 2,76                | 0,80       |
| 10        | 50,7                           | -109,2  | 63,7     | -107,5        | -58,9     | 145,4     | -70,1  | 337,3 | 32,0       | 2,15                | 0,82       |
| 11        | 60,2                           | 139,4   | 40,7     | -68,9         | -115,1    | -41,8     | 57,8   | 147,5 | 41,4       | 2,86                | 0,84       |
| 12        | 160,4                          | 161,9   | 42,9     | -164,7        | -70,8     | 129,1     | 131,0  | 324,2 | 34,6       | 2,19                | 1,05       |
| 13        | 29,8                           | -96,5   | 58,5     | -95,1         | -47,6     | -71,2     | 161,8  | 355,1 | 42,9       | 0,80                | 1,05       |
| 14        | 178,8                          | 130,6   | 38,8     | -70,1         | -59,0     | 111,4     | 55,7   | 146,0 | 41,8       | 2,90                | 1,07       |
| 15        | 11,8                           | -100,2  | 64,5     | -76,1         | -7,7      | 117,5     | 74,9   | 158,1 | 34,1       | 2,62                | 1,08       |
| 16        | 62,9                           | 157,7   | 53,7     | -164,5        | 53,0      | 149,3     | 152,2  | 339,6 | 35,6       | 1,94                | 1,09       |
| 17        | 17,8                           | -98,8   | 67,4     | -169,6        | -24,3     | -71,0     | 73,9   | 152,5 | 35,7       | 2,37                | 1,13       |
| 18        | -44,9                          | -132,3  | 68,4     | -164,6        | -153,0    | -38,4     | 151,8  | 342,7 | 37,1       | 2,53                | 1,21       |
| 19        | -38,4                          | 139,0   | 49,5     | -164,8        | -151,5    | 74,1      | 155,4  | 343,2 | 35,2       | 2,04                | 1,26       |
| 20        | 17,7                           | -99,7   | 65,9     | -77,7         | -21,7     | -72,1     | 75,8   | 156,4 | 35,0       | 2,78                | 1,48       |
| 21        | -103,3                         | 73,0    | 31,6     | -169,8        | -107,3    | 137,9     | 40,2   | 127,5 | 42,6       | 3,49                | 1,49       |
| 22        | -36,4                          | 139,4   | 47,2     | -92,9         | -152,8    | 74,4      | 156,4  | 344,1 | 35,4       | 2,66                | 1,67       |
| 23        | 19,3                           | 169,5   | 48,9     | -167,6        | -89,5     | -42,0     | 145,5  | 331,0 | 34,7       | 3,59                | 1,79       |
| 24        | -36,2                          | 139,3   | 49,1     | -167,1        | 72,8      | 71,6      | 155,6  | 342,8 | 35,3       | 2,55                | 1,87       |
| 25        | 88,2                           | 147,4   | 46,5     | -69,1         | 42,5      | 141,6     | 71,3   | 150,6 | 39,8       | 3,58                | 1,96       |
| 46        | 160,9                          | 163,1   | 42,9     | 65,8          | -70,7     | 125,1     | 133,8  | 320,8 | 33,7       | 3,92                | 2,99       |
| 54        | -179,1                         | 179,2   | 57,0     | -166,0        | -167,0    | 103,5     | 109,2  | 334,8 | 34,1       | 7,09                | 3,15       |
| 70        | -65,6                          | 147,2   | 42,8     | -157,1        | -152,9    | 84,7      | 80,4   | 351,6 | 26,4       | 5,60                | 3,41       |
| 76        | 154,4                          | 75,8    | 35,4     | -161,2        | 113,3     | 110,7     | 57,1   | 109,6 | 41,6       | 5,27                | 3,51       |
| 95        | 16,3                           | -145,7  | 59,0     | -158,8        | 154,2     | 113,2     | 107,1  | 341,9 | 33,5       | 7,96                | 4,03       |
| 106       | -102,0                         | 63,5    | 43,7     | -101,8        | -71,8     | 136,7     | -115,6 | 61,1  | 39,1       | 6,38                | 4,28       |
| 129       | 73,2                           | -57,0   | -55,3    | -56,7         | -112,0    | 156,1     | 72,8   | 337,8 | 15,5       | 7,72                | 4,68       |
| 130       | 45,3                           | 159,6   | 47,0     | 174,8         | -104,7    | 163,2     | -137,5 | 158,6 | 35,9       | 8,96                | 4,70       |
| 136       | 60,8                           | -165,1  | 54,2     | 176,0         | -116,3    | 157,7     | -125,0 | 162,1 | 34,4       | 9,61                | 4,84       |
| 137       | -37,3                          | -119,1  | 175,4    | -175,9        | -75,1     | -86,7     | 45,4   | 146,5 | 41,2       | 7,62                | 4,85       |
| 149       | 68,7                           | -57,2   | -54,5    | -57,0         | 37,1      | 149,9     | 72,7   | 336,8 | 14,9       | 7,69                | 4,93       |
| 182       | 62,2                           | -163,0  | 58,4     | -163,7        | -109,3    | 158,3     | -157,0 | 13,4  | 34,7       | 10,11               | 5,27       |

Таблиця 1. Продовження

|     |        |        |        |        |        |       |        |       |      |       |       |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|-------|------|-------|-------|
| 194 | 56,9   | -160,7 | 53,5   | -67,2  | -111,5 | 160,2 | -121,0 | 166,5 | 33,9 | 10,16 | 5,42  |
| 197 | -179,9 | -176,4 | 52,2   | 174,4  | -170,1 | 106,3 | -122,7 | 160,3 | 34,8 | 10,28 | 5,44  |
| 242 | -176,3 | 165,7  | 53,9   | -165,4 | -99,0  | 173,4 | -140,2 | 18,1  | 33,7 | 10,53 | 6,06  |
| 243 | 168,8  | 158,8  | 46,1   | 174,3  | -170,2 | 107,6 | -138,8 | 161,0 | 35,3 | 10,05 | 6,07  |
| 262 | 42,9   | 101,6  | 52,9   | -175,4 | -109,6 | 45,8  | 149,4  | 126,6 | 44,0 | 9,26  | 6,30  |
| 263 | 70,1   | -57,8  | -55,0  | -54,5  | -133,0 | -61,8 | 72,1   | 339,3 | 15,0 | 9,18  | 6,32  |
| 291 | 166,1  | 155,6  | 48,4   | -167,3 | -165,3 | 107,0 | -178,4 | 4,0   | 34,9 | 10,93 | 6,55  |
| 295 | 177,7  | -177,8 | 53,5   | -170,0 | -167,9 | 104,6 | -149,1 | 17,1  | 34,8 | 11,13 | 6,57  |
| 344 | 29,9   | 67,0   | -94,0  | -91,8  | 163,6  | 87,3  | -177,0 | 14,5  | 39,0 | 8,72  | 7,02  |
| 382 | -56,4  | -150,1 | -175,9 | -171,9 | -154,0 | 105,5 | 168,9  | 344,1 | 34,5 | 10,99 | 7,32  |
| 402 | -61,0  | -148,2 | -176,0 | -171,6 | -148,8 | -39,7 | 170,5  | 346,5 | 34,7 | 10,86 | 7,41  |
| 449 | 13,3   | 94,5   | -67,9  | 51,8   | -110,9 | 56,9  | -124,7 | 88,4  | 38,4 | 10,58 | 7,79  |
| 544 | 10,5   | -61,4  | -38,4  | 29,3   | -66,8  | 146,6 | -130,9 | 33,2  | 36,3 | 11,19 | 8,40  |
| 610 | 58,1   | -62,4  | -55,3  | 11,5   | 36,3   | 151,5 | -112,6 | 29,0  | 35,7 | 12,48 | 8,87  |
| 719 | -84,6  | 84,0   | 5,1    | 66,5   | -128,7 | -34,7 | 154,7  | 339,2 | 32,0 | 11,75 | 10,81 |
| 726 | -88,7  | 54,8   | -115,4 | 177,5  | -90,5  | -37,5 | 169,7  | 4,1   | 38,4 | 14,87 | 12,11 |

\* Примітка:  $\Delta E$  (електронні енергії) та  $\Delta G$  (енергії Гіббса, які припадають на один моль молекул у газовій фазі) відраховані від відповідних енергій конформера **1**:  $\Delta E_i = E_i^{MP2} - E_1^{MP2}$ ,  $\Delta G_i = G_i - G_1$  ( $i$  – номер конформера). При цьому  $E_i^{MP2}$  розраховували методом MP2/6-311++G(d,p) за геометрією, оптимізованою на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p), а  $G_i$  обчислювали 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 розраховували на тому ж рівні теорії, на якому проводили оптимізацію геометрії.

усіх – на  $8,2^\circ$  порівняно з ізольованим конформером – змінився торсійний кут  $\zeta_2$ .

Заселеність конформерів **1–25** (сумарна імовірність їхнього виявлення) при  $25^\circ\text{C}$  у газовій фазі складає 93%, із яких 15% припадає на конформер **1**.

На рис. 3 наведено конформаційні кільця, які зображають розподіл значень усіх конформаційних параметрів молекули 5ДАК у полярних координатах.

Варто зазначити, що як і в піримідинових дезоксирибонуклеотидах [6, 12], у 5ДАК сектори в розподілах кутів  $\beta$ ,  $\gamma$  і  $\varepsilon$  є ширшими порівняно із відповідним нуклеозидом – молекулою 2'-дезоксіденозину [14].

Розподіли кутів  $\gamma$  і  $\varepsilon$  мають чітко виражену секторну структуру: їхні значення у понад 95% з усіх можливих конформерів знаходяться в одному із трьох секторів –  $g^+$  ( $60^\circ \pm 30^\circ$ ),  $g^-$  ( $-60^\circ \pm 30^\circ$ ) або  $trans$  ( $180^\circ \pm 30^\circ$ ). У той же час, ці кути набувають «нетипових» значень у конформерах **610** ( $\varepsilon = 11,5^\circ$ ) та **719** ( $\gamma = 5,1^\circ$ ).

У розподілах кутів  $\zeta_1$  і  $\zeta_2$  чітка секторна структура відсутня, проте у них можна виділити відокремлені від решти значень області  $60^\circ \pm 30^\circ$  (у  $\zeta_1$ ) та  $-60^\circ \pm 30^\circ$  (у  $\zeta_2$ ), які

відповідають антипаралельній орієнтації хімічних зв'язків  $PO_P$  і  $O_{P1}H_{P1}$  та  $PO_P$  і  $O_{P2}H_{P2}$  відповідно. У такі області значення кутів  $\zeta_1$  і  $\zeta_2$  потрапляють у 20% з усіх конформерів.

Особливістю розподілу кута  $\beta$  є наявність у ньому області  $[-36^\circ \dots 36^\circ]$  («прогалини»), в яку значення  $\beta$  не потрапляє в жодному із конформерів. Як і в піримідинових нуклеотидах [6, 12] її походження пов'язане зі стеричними ускладненнями, що виникають у разі зближення фосфатної групи із фуранозним кільцем (коли кут  $\beta$  наближається до  $0^\circ$ ).

*Syn*-орієнтацію нуклеотидної основи ( $\chi \in \{65^\circ \pm 35^\circ\}$ ) виявлено у 313 конформерів (які забезпечують 99,3% сумарної заселеності), *anti* ( $\chi \in \{-160^\circ \pm 60^\circ\}$ ) – у 385 (сумарна заселеність 0,65%), *високу-anti* ( $\chi \in \{-70^\circ \pm 30^\circ\}$ ) – у 24 (сумарна заселеність 0,02%), а ще у 4 конформерів глікозидний кут  $\chi$  набуває нетипових проміжних значень:  $131,0^\circ$  (конформер **12**),  $133,8^\circ$  (**46**),  $109,2^\circ$  (**54**) і  $107,1^\circ$  (**95**).

«Південну» (*S*-) конформацію фуранозного кільця ( $P \in \{180^\circ \pm 45^\circ\}$ ) мають 327 конформерів, із яких класичну  $C_2,endo$  ( $P \in \{162^\circ \pm 18^\circ\}$ ) – 182, а «північну» (*N*-) ( $P \in \{0^\circ \pm 45^\circ\}$ ) – 324, із яких класичну  $C_3,endo$  ( $P \in \{18^\circ \pm 18^\circ\}$ ) – 176. Сумарні

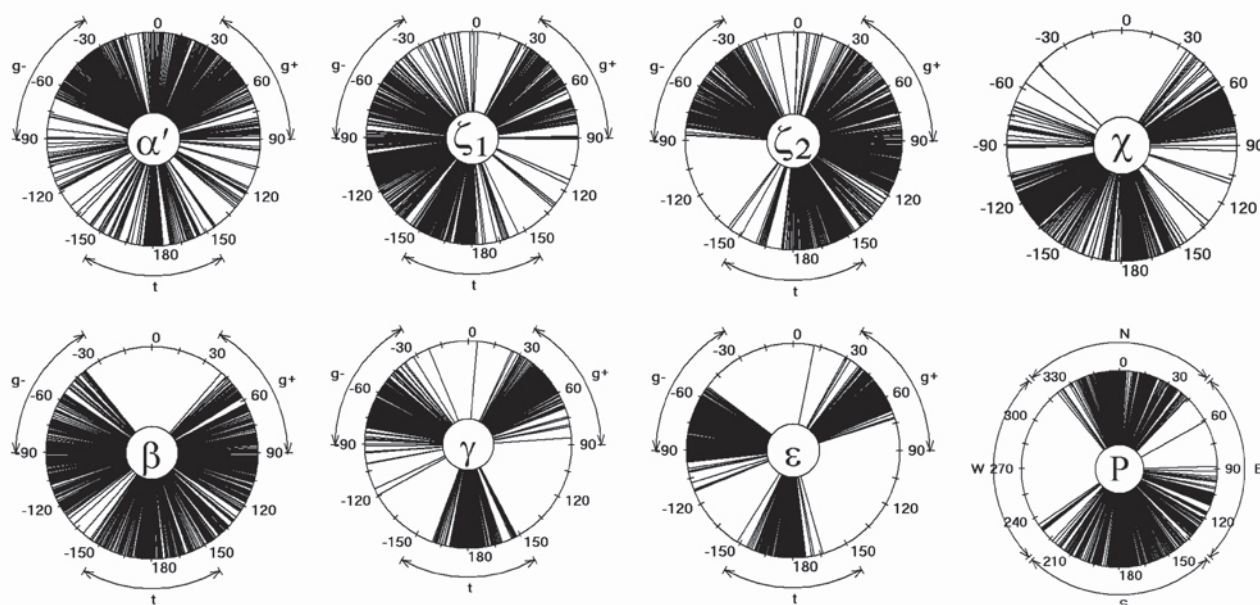


Рис. 3. Розподіл значень конформаційних параметрів в усіх можливих конформерах молекули 5'-дезоксиденолівої кислоти

заселеності S- і N-конформацій складають при 25 °C 49,2 та 47,7% відповідно.

У восьми конформерів кут псевдообертання  $P$  лежить у «західній» ( $W$ -) області ( $P \in \{270^\circ \pm 45^\circ\}$ ), причому у жодного конформера значення кута  $P$  не потрапляють у піддіапазон  $W$ -області  $240^\circ \div 315^\circ$ , середина якого відповідає  $O_4$ -exo-конформації фуранозного кільця.

На відміну від молекули 2'-дезоксиденозину, у жодному конформері якої кут псевдообертання  $P$  не знаходиться у «східній» ( $E$ -) області ( $P \in \{90^\circ \pm 45^\circ\}$ ) [14], у 5ДАК він потрапляє в цю область у 67 конформерів (їхня сумарна заселеність при 25 °C становить 3,1%), серед яких кут  $P$  у двох конформерів (106 та 449) лежить у діапазоні  $45^\circ \div 90^\circ$  (табл. 1). Таким чином, саме заселеність східної області значень кута  $P$  зазнає найпомітніших змін внаслідок додавання до відповідного нуклеозиду фосфатної групи.

Амплітуда  $v_{\max}$  псевдообертання фуранозного кільця молекули 5ДАК у 723 конформерів лежить у досить вузьких межах  $33^\circ \pm 13^\circ$ , тоді як у трьох конформерів (129, 149 та 263) вона не перевищує  $16^\circ$  і супроводжується *syn*-орієнтацією нуклеотидної основи. Свого найбільшого значення ( $44^\circ$ )  $v_{\max}$  досягає у конформері 262, а найменшого ( $14,9^\circ$ ) – у конформері 149 (рис. 2). Так само, як і у піримідинових дезоксирибонуклеотидах [6, 12], фактором стабілізації нетипової

«пласкої» ( $v_{\max} < 16^\circ$ ) конформації фуранозного кільця є внутрішньомолекулярний Н-зв'язок  $O_3H \cdots O_p$  та, імовірно, Н-зв'язки  $C_5H \cdots N_3$  і  $C_3H \cdots N_3$ , енергії яких у конформері 149 складають 6,5; 2,0 і 1,3 ккал/моль відповідно.

*Статистичні характеристики і конформаційна мінливість.* Значна кількість одержаних конформерів молекули 5ДАК дозволила нам дослідити статистичні закономірності у розподілах їхніх конформаційних параметрів.

Так, проведений за методикою [26] статистичний аналіз виявив незначні кореляції між значеннями торсійних кутів у сукупності одержаних конформерів молекули 5ДАК. Обчислені згідно з [26] коефіцієнти лінійної кореляції  $r$ , виявилися більшими за 0,2 для таких пар кутів:  $r(\alpha', \zeta_1) = 0,22$ ,  $r(\alpha', \zeta_2) = 0,24$ ,  $r(\chi, v_{\max}) = 0,29$ ,  $r(\zeta_1, \zeta_2) = 0,34$  та  $r(P, v_{\max}) = 0,34$ . Ці значення є в цілому дещо нижчими від відповідних величин для піримідинових дезоксирибонуклеотидів [6, 12].

За методикою, описаною в роботі [6], нами розраховано і такі статистичні характеристики як середні значення і середньоквадратичні відхилення від них для так званих «тонких» конформаційних ступенів вільності – ендо- та екзоциклічних торсійних кутів нуклеотидної основи (останні визначають положення її бічних атомних груп), а також валентних кутів і довжини хімічних зв'язків. Порівняння мінливості значень цих структурних параметрів дозволяє виділити менш та

Таблиця 2. Характеристики структурної мінливості хімічних зв'язків: середні значення ( $\langle l \rangle$ ) і найбільші ( $\Delta_{\max}$ ) та середньоквадратичні ( $\sigma_l$ ) відхилення від них

| Характеристика          | Зв'язок     |        |           |           |                |                |
|-------------------------|-------------|--------|-----------|-----------|----------------|----------------|
|                         | $N_9C_{1'}$ | $PO_5$ | $O_{p1}P$ | $O_{p2}P$ | $H_{p1}O_{p1}$ | $H_{p2}O_{p2}$ |
| $\langle l \rangle$ , Å | 1,458       | 1,613  | 1,611     | 1,611     | 0,972          | 0,972          |
| $\sigma_l$ , Å          | 0,013       | 0,013  | 0,011     | 0,011     | 0,010          | 0,009          |
| $\Delta_{\max}$ , Å     | 0,036       | 0,034  | 0,036     | 0,032     | 0,056          | 0,046          |

більш лабільні («м'які») ступені вільності молекули.

У табл. 2 наведено середньоквадратичні відхилення  $\sigma_l = \sqrt{\langle (l_k - \langle l \rangle)^2 \rangle_k}$  ( $k$  – номер конформера) від середніх значень  $\langle l \rangle$  для тих хімічних зв'язків, в яких  $\sigma_l \geq 0,009$  Å. Серед них глікозидний зв'язок є найлабільнішим: його найбільше відхилення  $\Delta_{\max} = \max_k |l_k - \langle l \rangle|$  від середнього значення складає  $\Delta_{\max} = 0,04$  Å і досягається у конформері **13**.

Решта перелічених у табл. 2 хімічних зв'язків із  $\sigma_l \approx 0,01$  Å належать, як і у піримідинових дезоксирибонуклеотидах [6, 12], до фосфатної групи молекули 5ДАК, що дозволяє віднести цю групу до нежорстких фрагментів.

Для валентних кутів 5ДАК середньоквадратичні відхилення  $\delta_\theta$  від їхніх середніх значень не перевищують 3°. Найбільшим це відхилення є для кута  $C_4C_3O_3$  (2,6°) і дещо меншим для валентних кутів фосфатної групи –  $O_pPO_5$  (2,4°),  $O_{p1}PO_5$  (2,3°) та  $O_{p2}PO_5$  (2,2°) – та кута  $C_4N_9C_{1'}$  (2,2°). Найбільшого серед усіх валентних кутів відхилення ( $\Delta_{\max} = 8,4^\circ$ ) від свого середнього значення зазнає кут  $H_{p1}O_{p1}P$  у конформері **76**, в якому група  $O_{p1}H_{p1}$  бере участь у досить сильному квазілінійному ( $H_{p1}O_{p1}N_3 = 169,7^\circ$ ) Н-зв'язку  $O_{p1}H_{p1} \cdots N_3$  із енергією 10,2 ккал/моль (визначеною за зсувом частоти валентного коливання  $\nu_{H_{p1}O_{p1}}$  [23]).

Важливою характеристикою структурної нежорсткості молекули 5ДАК є і середньоквадратичні відхилення ендоециклічних торсійних кутів кілець її нуклеотидної основи (аденіну). Їх наведено у табл. 3.

Середні значення ( $\bar{\theta}$ ) усіх ендоециклічних торсійних кутів аденіну є близькими до нуля, тож ця нуклеотидна основа, як і слід було очікувати, є пласкою «в середньому». Утім, у кожному індивідуальному конформері вона виявляється деформованою порівняно із пла-

ским рівноважним станом. Так, значення торсійного кута  $N_7C_5C_4N_3$ , який характеризує згин основи по лінії  $C_4 - C_5$ , у конформері **137** досягає 2,1° (табл. 3).

Із ендоециклічних торсійних кутів 5-членного кільця аденіну  $C_4C_5N_7C_8$  є «найжорсткішим», оскільки для нього характерне відхиленням  $\delta_\theta$  від середнього є найменшим (0,3°), а кут  $N_7C_8N_9C_4$  – «найм'якішим», адже для нього  $\delta_\theta$  є найбільшим (1,1°), а максимальне відхилення від середнього досягає  $\Delta_{\max} = 2,5^\circ$ .

Значно м'якішим є 6-членне кільце, в якому максимальне відхилення кута  $C_6C_5C_4N_3$  від його середнього значення досягає 7,4°. Разом із цим, виходячи із величин середньоквадратичних відхилень ендоециклічних торсійних кутів 6-членного кільця аденіну, воно є жорсткішим, ніж кільця тиміну [6] і цитозину [12].

Найжорсткішим у 6-членному кільці аденіну є кут  $C_4N_3C_2N_1$ , в якого максимальне відхилення від середнього значення (0,1°) не перевищує 2°. Це дозволило нам прийняти чотири атоми, що його утворюють, за «точку відліку» під час вибору торсійних кутів для опису відхилення бічних атомних груп нуклеотидної основи від її середньої площини (табл. 4).

Наведені дані свідчать, що в усіх конформерах атоми  $H_8$ ,  $H_2$  і  $N_6$  лишаються у площині аденіну (найбільші значення торсійних кутів, що характеризують їхній вихід із цієї площини, не перевищують 4°). Разом із цим, атоми водню  $H_{61}$  та  $H_{62}$  аміної групи аденіну істотно відхиляються від цієї площини: середньоквадратичні відхилення відповідних торсійних кутів ( $\delta_\theta \approx 10^\circ$ ) перевищують їхні середні значення ( $|\bar{\theta}| \approx 3^\circ$ ).

У окремих конформерах 5ДАК атом  $C_{1'}$  також помітно виходить із площини нуклеотидної основи: середньоквадратичне відхилення для кута  $C_{1'}N_9C_4C_5$  складає 6°. Найяскравішим прикладом є конформер **70**, в якому відхилення

Таблиця 3. Характеристики структурної мінливості ендоциклічних кутів аденіну: середні значення ( $\bar{\theta}$ ) та найбільші ( $\Delta_{\max}$ ) і середньоквадратичні ( $\delta_{\theta}$ ) відхилення від них

| Характеристика            | Кут            |                |                |                |                |                |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                           | $N_1C_6C_5C_4$ | $C_6C_5C_4N_3$ | $C_5C_4N_3C_2$ | $C_4N_3C_2N_1$ | $N_3C_2N_1C_6$ | $C_2N_1C_6C_5$ |
| $\bar{\theta}$ , град.    | 0,2            | 0,0            | -0,1           | 0,1            | 0,1            | -0,2           |
| $\delta_{\theta}$ , град. | 0,4            | 0,7            | 0,7            | 0,3            | 0,5            | 0,5            |
| $\Delta_{\max}$ , град.   | 3,4            | <b>7,4</b>     | 6,1            | <b>1,6</b>     | 6,0            | 4,2            |

| Характеристика            | Кут            |                |                |                |                |                |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                           | $N_9C_4C_5N_7$ | $C_4C_5N_7C_8$ | $C_5N_7C_8N_9$ | $N_7C_8N_9C_4$ | $C_8N_9C_4C_5$ | $N_7C_5C_4N_3$ |
| $\bar{\theta}$ , град.    | -0,1           | 0,1            | 0,0            | 0,0            | 0,1            | 179,9          |
| $\delta_{\theta}$ , град. | 0,6            | 0,3            | 0,7            | 1,1            | 1,0            | 0,6            |
| $\Delta_{\max}$ , град.   | 1,0            | 1,3            | 2,1            | <b>2,5</b>     | 1,7            | 2,1            |

Таблиця 4. Характеристики структурної мінливості торсійних кутів, що описують вихід бічних атомних груп аденіну із його площини: середні значення ( $\bar{\theta}$ ), найбільші ( $\Delta_{\max}$ ) та середньоквадратичні ( $\delta_{\theta}$ ) відхилення від них

| Характеристика            | Атомна група/кут |                |                    |                   |                   |                   |
|---------------------------|------------------|----------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                           | $-H_8$           | $-H_2$         | $-N_6H_{61}H_{62}$ |                   |                   | $-C_{1'}$         |
|                           | $H_8C_8N_7C_5$   | $H_2C_2N_3C_4$ | $N_6C_6N_1C_2$     | $H_{61}N_6C_6N_1$ | $H_{62}N_6C_6C_5$ | $C_{1'}N_9C_4C_5$ |
| $\bar{\theta}$ , град.    | -179,6           | -180,0         | 179,6              | 2,5               | -2,8              | -179,8            |
| $\delta_{\theta}$ , град. | 1,1              | 0,4            | 1,3                | 9,4               | 10,2              | 6,0               |
| $\Delta_{\max}$ , град.   | 3,5              | 2,3            | 3,8                | 19,3              | 26,2              | 24,4              |

$C_{1'}N_9C_4C_5$  від середнього складає  $\Delta_{\max} = 24^\circ$ , що ймовірно пов'язано з існуванням у ньому Н-зв'язку  $O_{p2}H_{p2} \cdots N_1$  із енергією 3,8 ккал/моль (визначеною за кореляційною залежністю Еспінози–Молінса–Лекомте [24]).

Таким чином, «рухливості» атомів аміногрупи аденіну та атома  $C_{1'}$  відносно площини нуклеотидної основи є близькими до виявлених у цитозині у складі дезоксирибонуклеотиду [12].

**Фізичні властивості.** У зв'язку із широким використанням методів молекулярної динаміки для вивчення конформаційних властивостей полінуклеотидів (див., наприклад, [27–29]) важливим є питання про адекватність емпіричних силових полів, що використовуються в таких розрахунках. Вагомим є внесок в енергію міжатомних взаємодій від електростатичних взаємодій, який визначається ефективними зарядами атомів [30]. Тому окремої уваги заслуговує питання про залежність

ефективних атомних зарядів молекули 5ДАК від її конформації.

У табл. 5 наведено ефективні заряди атомів молекули 5ДАК, визначені за схемою Мерца-Коллмана (без жодних додаткових умов щодо мультипольних моментів молекули), яка якнайкраще передає електростатичний потенціал молекули [31].

Наведені дані свідчать, що найчутливішими до конформації молекули є заряди атомів  $C_4$  і  $C_5$ : їхні значення змінюються відповідно від  $-0,347e$  до  $0,493e$  та від  $-0,427e$  до  $0,481e$  (де  $e$  – модуль заряду електрона), що може бути обумовлено впливом неподілених електронних пар атомів кисню, розташованих поряд (наприклад  $O_4$ ).

У складі 5ДАК істотно (більше ніж на  $0,1e$ ) відрізняються від розрахованих для ізольованого аденіну лише заряди атома  $N_9$  ( $-0,56e$  в ізольованій основі і  $-0,26e$  у складі

Таблиця 5. Усереднені за всіма можливими конформаціями 5'-дезоксіаденілової кислоти значення  $\bar{q}$  ефективних атомних зарядів та середньоквадратичні відхилення  $\sigma_q$  від них, віднесені до модуля заряду електрона

|            |                 |                  |                   |                   |                 |                 |                 |                 |                 |
|------------|-----------------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Атом       | C <sub>1'</sub> | C <sub>2'</sub>  | C <sub>3'</sub>   | C <sub>4'</sub>   | C <sub>5'</sub> | H <sub>1'</sub> | H <sub>3'</sub> | H <sub>3'</sub> | H <sub>21</sub> |
| $\bar{q}$  | 0,35            | -0,35            | 0,34              | 0,10              | 0,05            | 0,07            | 0,40            | 0,03            | 0,12            |
| $\sigma_q$ | 0,13            | 0,11             | 0,13              | <b>0,15</b>       | <b>0,15</b>     | 0,03            | 0,02            | 0,06            | 0,02            |
| Атом       | H <sub>22</sub> | H <sub>C4'</sub> | H <sub>C5'1</sub> | H <sub>C5'2</sub> | H <sub>P1</sub> | H <sub>P2</sub> | O <sub>3'</sub> | O <sub>4'</sub> | O <sub>5'</sub> |
| $\bar{q}$  | 0,12            | 0,08             | 0,08              | 0,08              | 0,43            | 0,43            | -0,63           | -0,40           | -0,37           |
| $\sigma_q$ | 0,03            | 0,04             | 0,04              | 0,05              | 0,03            | 0,03            | 0,03            | 0,06            | 0,08            |
| Атом       | O <sub>P</sub>  | O <sub>P1</sub>  | O <sub>P2</sub>   | P                 | C <sub>2</sub>  | C <sub>4</sub>  | C <sub>5</sub>  | C <sub>6</sub>  | C <sub>8</sub>  |
| $\bar{q}$  | -0,58           | -0,57            | -0,57             | 0,97              | 0,48            | 0,48            | 0,00            | 0,64            | 0,25            |
| $\sigma_q$ | 0,02            | 0,04             | 0,04              | 0,07              | 0,05            | 0,06            | 0,05            | 0,04            | 0,05            |
| Атом       | N <sub>1</sub>  | N <sub>3</sub>   | N <sub>6</sub>    | N <sub>7</sub>    | N <sub>9</sub>  | H <sub>2</sub>  | H <sub>61</sub> | H <sub>62</sub> | H <sub>8</sub>  |
| $\bar{q}$  | -0,69           | -0,65            | -0,82             | -0,54             | -0,26           | 0,05            | 0,39            | 0,39            | 0,11            |
| $\sigma_q$ | 0,03            | 0,07             | 0,02              | 0,02              | 0,08            | 0,01            | 0,01            | 0,01            | 0,02            |

5ДАК), який бере участь у глікозидному зв'язку із фуранозним кільцем, та його найближчого сусіда – C<sub>4</sub> (0,67e в ізольованій основі і 0,48e у складі 5ДАК).

Використовуючи наведені у табл. 5 усереднені за всіма конформаціями значення  $\bar{q}_i$  ефективних атомних зарядів 5ДАК, нами було досліджено наскільки точно вони передають модуль і напрям дипольного моменту кожного з конформерів. Для цього в кожного з конформерів порівнювали вектор  $\vec{d}_q = \sum_i \bar{q}_i \vec{R}_i$  дипольного моменту, розрахованого з використанням усереднених ефективних атомних зарядів  $\bar{q}_i$ , із вектором  $\vec{d}_\rho = \int \vec{r} \cdot \rho_{mol}(\vec{r}) \cdot d^3r$  дипольного моменту, визначеного за розподілом густини заряду молекули  $\rho_{mol}(\vec{r})$ , одержаної за результатами квантово-механічних розрахунків. Похибку  $\vec{d}_q$  характеризували величиною  $\Theta = \left| \left| \vec{d}_q \right| - \left| \vec{d}_\rho \right| \right| / \left| \vec{d}_\rho \right|$  та кутом між  $\vec{d}_q$  та  $\vec{d}_\rho$ .

У 81% конформерів похибка  $\Theta$  модуля дипольного моменту  $\vec{d}_q$  не перевищує 25%, але в 11 конформерів вона більша за 100% (найбільшою вона є у конформері **382**, в якому  $\left| \vec{d}_q \right| = 2,27$  D, тоді як точне значення  $\left| \vec{d}_\rho \right| = 0,46$  D). У той же час, напрям вектора дипольного моменту передається точніше: у 98% конформерів кут між векторами  $\vec{d}_q$  і  $\vec{d}_\rho$  не перевищує 45%, і не

перевищує 91° у 99,7% (у 724) конформерів. Однак у двох конформерів цей кут складає 123,5° (конформер **544**) і 120,8° (конформер **344**).

Таким чином, усереднені ефективні атомні заряди можуть слугувати надійним інструментом для якісного визначення електростатичного потенціалу молекули, але в окремих конформерах їхні значення є непридатними для кількісних оцінок.

*Порівняння із кристалічною структурою.* Структура єдиного конформера **194** (рис. 2) подібна до тієї, що реалізується у кристалі гідрату натрієвої солі 5'-дезоксіаденілової кислоти [5]. Відзначимо, що, попри наявність у кристалі значних сил міжмолекулярної взаємодії, відмінності у величинах торсійних кутів  $\alpha'$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\varepsilon$  конформера **194** ізольованої молекули (табл. 1) і її структури у кристалі [5] ( $\alpha' = 56,5^\circ$ ,  $\beta = -163,4^\circ$ ,  $\gamma = 47,1^\circ$ ,  $\varepsilon = -68,6^\circ$ ,  $\chi = -110,2^\circ$ ,  $P = 149,7^\circ$ ,  $v_{max} = 30,4^\circ$ ) не перевищують 7°, для глікозидного кута  $\chi - 11^\circ$  та  $17^\circ$  для кута псевдообертання  $P$  фуранозного кільця. Кристалічна конформація є енергетично далеко не найвигіднішою (відносна енергія Гіббса конформера **194** становить  $\Delta G = 5,4$  ккал/моль), адже структура молекули в кристалі визначається мінімумом вільної енергії Гіббса всього кристала, яка окрім суми енергій Гіббса молекул, що його складають, включає і внесок від сил міжмолекулярної взаємодії.

Середні значення модулів різниці довжини хімічних зв'язків конформера **194** ізольованої молекули 5ДАК та її структури в кристалі [5] складають  $0,052 \cdot 10^{-10}$  м. Для валентних кутів ця величина дорівнює  $3,4^\circ$ .

Отже, методи рентгеноструктурного аналізу не дозволяють встановити структури енергетично найвигіднішого конформера ізольованої молекули 5ДАК і можуть слугувати лише для визначення таких її структурних параметрів як довжини хімічних зв'язків та валентні кути.

**ДНК-подібні конформації.** Серед усіх можливих конформерів 5'-дезоксиденилової кислоти в чотирьох (**182**, **242**, **291** і **295**) значення номенклатурних кутів  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\chi$  і  $P$  близькі до характерних для АІ- і в чотирьох (**130**, **136**, **197** і **243**) – для ВІ-ДНК [32]; із них найближчим до АІ-ДНК є конформер **242**, а до ВІ-ДНК – конформер **197**. Найнижчу серед ДНК-подібних енергію Гіббса ( $\Delta G = 4,7$  ккал/моль) має ВІ-ДНК-подібний конформер **130**.

Структура конформера **16** також близька до АІ-ДНК, але характеризується істотно відмінним від ДНК значенням кута  $\chi$  ( $152^\circ$  проти  $-160^\circ$  у АІ-ДНК [32]). Відмінність у значеннях глікозидного кута  $\chi$  від типового для АІ-ДНК ( $-157^\circ$  [32]) при ДНК-подібній конформації цукрово-фосфатного остова спостерігається і для конформерів **382** і **402**, у яких  $\chi \approx 170^\circ$ .

Таким чином, на рівні теорії MP2/6-311++G(d,p) // DFT B3LYP/6-31G(d,p) вперше виявлено 726 стійких конформерів молекули 5'-дезоксиденилової кислоти, в яких відносні значення енергії Гіббса за нормальних умов лежать у межах від 0 до 12,1 ккал/моль. Структура чотирьох із них подібна до структури нуклеотидів ДНК в АІ і чотирьох – у ВІ формі, причому найнижчу енергію Гіббса серед цих конформерів ( $\Delta G = 4,7$  ккал/моль) має ВІ-ДНК-подібний. У 96% з усіх одержаних конформерів значення глікозидного кута  $\chi$  потрапляють в одну із областей –  $65^\circ \pm 35^\circ$  або  $-160^\circ \pm 60^\circ$ , межі яких дають природне означення для *syn*- і *anti*-орієнтацій нуклеотидної основи. Встановлено, що глобальний мінімум енергії Гіббса молекули забезпечує структура із «північною» (N) конформацією фуранозного кільця та *syn*-орієнтацією нуклеотидної основи, стабілізована внутрішньомолекулярними Н-зв'язками  $O_{p1}H_{p1} \cdots N_3$  та  $O_3H \cdots O_p$ . Структура одного із виявлених конформерів (відносна енергія  $\Delta G = 5,4$  ккал/моль) ізольованої молекули 5'-дезоксиденилової кислоти подібна до структури гідрату натрієвої солі цієї молекули у

кристалічному стані. Показано, що розраховані за схемою Мерца–Коллмана заряди атомів  $C_4$  і  $C_5$  є конформаційно найчутливішими. Продемонстровано роль внутрішньомолекулярних Н-зв'язків типу  $OH \cdots N$  між фосфатною групою і нуклеотидною основою у формуванні структури молекули.

*Автори висловлюють щирі вдячність академікові НАН України А. Г. Загородньому (Інститут теоретичної фізики ім. М. М. Боголюбова НАН України) за надання програмного забезпечення і обчислювальних ресурсів для проведення розрахунків.*

### КОНФОРМАЦИОННАЯ ЕМКОСТЬ МОЛЕКУЛЫ 5'-ДЕЗОКСИДЕНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ: КВАНТОВО-МЕХАНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ ФУНКЦИОНАЛА ПЛОТНОСТИ

Т. Ю. Николаенко<sup>1</sup>, Л. А. Булавин<sup>1</sup>, Д. Н. Говорун<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Украина;

<sup>2</sup>Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев; e-mail: tim\_mail@ukr.net

Квантово-механическим методом функционала плотности на уровне теории MP2/6-311++G(d,p) // DFT B3LYP/6-31G(d,p) выполнен полный конформационный анализ молекулы 5'-дезоксиденилової кислоти. Обнаружены 726 ее конформаций с относительной энергией Гиббса при нормальных условиях от 0 до 12,1 ккал/моль. Установлено, что энергетически наиболее выгодная структура имеет «северную» (N) конформацию фуранозного кольца и *syn*-ориентацию нуклеотидного основания, а также стабилизирована внутримолекулярными водородными связями  $O_{p1}H_{p1} \cdots N_3$  и  $O_3H \cdots O_p$ . Структура четырех из обнаруженных конформеров подобна структуре нуклеотидов ДНК в АІ-, и четырех – в ВІ-форме. Структура одного из полученных конформеров 5'-дезоксиденилової кислоти (с относительной энергией  $\Delta G = 5,4$  ккал/моль) близка к известной кристаллической структуре гидрата натриевой соли этой молекулы, установленной методами рентгеноструктурного анализа. Показано, что эффективные заряды атомов  $C_4$  и  $C_5$  наиболее чувствительны к конформации молекулы. Продемонстрирована роль внутримолекулярных водородных связей типа  $OH \cdots N$  в формировании структуры молекулы.

Ключевые слова: нуклеотид, 5'-дезоксидениловая кислота, конформационный анализ, ДНК, *ab initio* расчеты, водородные связи.

**THE 5'-DEOXYADENYLIC ACID MOLECULE CONFORMATIONAL CAPACITY: QUANTUM-MECHANICAL INVESTIGATION USING DENSITY FUNCTIONAL THEORY (DFT)**

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

<sup>1</sup>Taras Shevchenko Kyiv National University, Ukraine;

<sup>2</sup>Institute of Molecular Biology and Genetics,  
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;  
e-mail: tim\_mail@ukr.net

**S u m m a r y**

Exhaustive conformational analysis of the 5'-deoxyadenylic acid molecule, has been carried out by the quantum-mechanical density functional theory method at the MP2/6-311++G(d,p) // DFT B3LYP/6-31G(d,p) theory level. As many as 726 of its conformations have been revealed with the relative gas phase Gibbs energies under standard conditions from 0 to 12.1 kcal/mole. It has been shown, that the energetically most favorable conformation has north sugar puckering and *syn*-orientation of the nitrogenous base and is stabilized by intramolecular  $O_{p1}H_{p1}\cdots N_3$  and  $O_3H\cdots O_p$  hydrogen bonds. Four conformations have been shown to have their geometry similar to that of AI-DNA and four – of BI-DNA. One conformer of the 5'-deoxyadenylic acid molecule is similar to its sodium salt hexahydrate structure in crystalline state resolved by the X-ray diffraction method and taken from literature. It is shown that effective charges of  $C_4'$  and  $C_5'$  atoms are the most sensitive to the molecule conformation ones. The role of the intramolecular  $OH\cdots N$  hydrogen bonds in formation of the 5'-deoxyadenylic acid molecule structure has been demonstrated.

**Key words:** nucleotide, 5'-deoxyadenylic acid, conformational analysis, DNA, *ab initio* calculations, hydrogen bonds.

1. Мецлер Д. Биохимия: Химические реакции в живой клетке. – В 3 т. – 2. – М.: Мир, 1980. – С. 186–268.
2. Leonardi R., Zhang Y.-M., Rock C. O., Jackowski S. // Progress in Lipid Research. – 2005. – 44, Iss. 2–3. – P. 125–153.
3. Shishkin O. V., Gorb L., Zhikol O. A., Leszczynski J. // J. Biomol. Structure & Dynamics. – 2004. – 22, N 2. – P. 227–243.
4. Palamarchuk G. V., Shishkin O. V., Gorb L., Leszczynski J. // Ibid. – 2009. – 26, N 5. – P. 1–9.
5. Reddy B. S., Viswamitra M. A. // Acta Cryst. – 1975. – B31. – P. 19–26.
6. Николаєнко Т. Ю., Булавін Л. А., Говорун Д. М. // Укр. біохім. журн. – 2010. – 82, № 6. – С. 76–86.
7. Kongsted J., Söderhjelm P., Ryde U. // J. Comput. Aided. Mol. Des. – 2009. – 23. – P. 395–409.
8. Friesner R. A. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2005. – 102, N 19. – P. 6648–6653.
9. Perez A., Luque F. J., Orozco M. // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – 129. – P. 14739–14745.
10. MacKerell A. D. Jr., Vanavali N. K. // J. Comput. Chem. – 2000. – 21. – P. 105–120.
11. Paton R. S., Goodman J. M. // J. Chem. Inf. Model. – 2009. – 49. – P. 944–955.
12. Николаєнко Т. Ю., Говорун Д. М. // Доп. НАН України. – 2010. – № 9. – С. 173–184.
13. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. – М.: Мир, 1987. – 584 с.
14. Жураківський Р. О., Говорун Д. М. // Біополімери і клітина. – 2007. – 23, № 1. – С. 45–53.
15. Николаєнко Т. Ю., Булавін Л. А., Говорун Д. М. // Біофіз. вісн. – 2010. – № 2. – С. 17–25.
16. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B. et al. Gaussian 03, Revision E.01 / Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
17. Николаєнко Т. Ю., Булавін Л. А., Говорун Д. М., Мисюра О. О. // Укр. біохім. журн. – 2011. – 83, № 1. – С. 54–62.
18. Bader R. F. W. // Acc. Chem. Res. – 1985. – 18. – P. 9–15.
19. Bader R. F. W. // Chem. Rev. – 1991. – 91. – P. 893–928.
20. Бэйдер Р. Атомы в молекулах. Квантовая теория. – М.: Мир, 2001. – 532 с.
21. Бушмаринов И. С., Лысенко К. А., Антипин М. Ю. // Успехи химии. – 2009. – 78, № 4. – С. 307–327.
22. Todd A. Keith, AIMAll (Version 08.11.29), 2008 (aim.tkgristmill.com).
23. Иогансен А. В. Водородная связь / Под ред. Соколова Н. Д. – М.: Химия, 1981. – С. 112–155.
24. Espinosa E., Molins E., Lecomte C. // Chemical Physics Letters. – 1998. – 285. – P. 170–173.
25. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. // Chem. Rev. – 2005. – 105. – P. 2999–3093.
26. Kitamura K., Wakahara A., Mizuno H. et al. // J. Amer. Chem. Soc. – 1981. – 103. – P. 3899–3904.

27. *Yang L., Pettitt B. M.* // *J. Phys. Chem.* – 1996. – **100**. – P. 2564–2566.
28. *Perez A., Luque F. J., Orozco M.* // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – **129**. – P. 14739–14745.
29. *Perez A., Lankas F., Luque F. J., Orozco M.* // *Nucleic Acids Research.* – 2008. – **36**, N 7. – P. 2379–2394.
30. *Mackerell A. D.* // *J. Comput. Chem.* – 2004. – **25**. – P. 1584–1604.
31. *Jensen F.* *Introduction to computational chemistry.* – Wiley, 1999. – P. 217–234.
32. *Борискина Е. П., Ткаченко М. Ю., Шестопалова А. В.* // *Biopolymers and Cell.* – 2010. – № 5. – С. 360–372.

Отримано 14.03.2011