

Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки у конформерах низькомолекулярних моделей цукрово-фосфатного кістяка 2'-дезоксирибополінуклеотидів: аналіз топології електронної густини

І.С. Войтешенко^{1*}, Р.О. Жураківський², Л.А. Булавін¹, Д.М. Говорун^{2,3}

¹ Київський національний університет імені Тараса Шевченка
просп. Глушкова, 2, корп. 1, Київ, 03187, Україна

² Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
вул. Акад. Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна

³ Інститут високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка
просп. Глушкова, 2, корп. 5, Київ, 03022, Україна

Резюме. Методом аналізу топології електронної густини на рівнях теорії DFT B3LYP/6-31++G(d,p) і DFT B3LYP/6-31G(d,p) виявлено множини внутрішньомолекулярних водневих (Н) зв'язків, які стабілізують знайдені конформери низькомолекулярних моделей цукрово-фосфатного кістяка 2'-дезоксирибополінуклеотидів, представлено їхні електронно-топологічні, енергетичні та геометричні властивості. Уперше зафіксовано внутрішньомолекулярний Н-зв'язок C2'_{n-1}-H2...O4'_n між сусідніми цукровими залишками, що є спільним структурним чинником, який підтримує конформери, подібні до нативної В-форми ДНК.

Ключові слова: модельний біцукрово-фосфатний залишок, внутрішньомолекулярні водневі та диводневі зв'язки, квантово-хімічні дослідження, аналіз топології електронної густини.

Вступ. Ґрунтовне розуміння конформаційної стабільності та мінливості будь-яких біологічних об'єктів вимагає детального розгляду присутніх у них водневих (Н) зв'язків, наділених унікальними функціональними властивостями [1]. Так, енергетична слабкість Н-зв'язків по відношенню до ковалентних або іонних є фактором їхнього утворення або зникнення за життєво важливих температур. Це означає, що процеси, які вимагають оперативного міжмолекулярного впізнавання або перебігу біохімічних реакцій, можуть бути легко реалізовані за участі як внутрішньо-, так і міжмолекулярних Н-зв'язків. Специфічні Н-зв'язки з енергією декількох ккал/моль

мають першочергове значення для життя. Чи не найважливішим за значущістю прикладом Н-зв'язків у біологічних системах є спарювання нуклеотидних основ у вотсон-кріківських парах подвійної спіралі ДНК [2]. Але незважаючи на те, що проблема має чималу історію та значні здобутки, у тому числі на модельних фрагментах нуклеїнових кислот [1, 3-5], область невідомого для неї є ще надзвичайно широкою. З одного боку, це зумовлено тим, що в експерименті фіксуються лише сильні Н-зв'язки, а з іншого — це пов'язано з методичними труднощами виявлення та опису Н-зв'язків [1].

Матеріали та методи. Перспективні можливості в цьому напрямку відкриває методологія, що ґрунтується на аналізі топології електронної густини [6] в поєднанні з неемпіричними квантово-хімічними методами. Тут, на відміну від традиційних підходів, пропо-

* Corresponding author.
Tel./fax: +38044-5262014
E-mail address: isvoiteshenko@gmail.com

Таблиця 1

Екстремальні значення основних геометричних, електронно-топологічних та енергетичних характеристик внутрішньомолекулярних водневих АН...В і диводневих АН...НВ зв'язків, які стабілізують знайдені низькомолекулярні модельні конформери цукрово-фосфатного кістяка 2'-дезоксирибополінуклеотидів

Н-зв'язки	Значення	ρ , а.о.	$\Delta\rho$, а.о.	$E_{НВ}$, ккал/моль	$d_{АВ}$, Å	$d_{НВ}$, Å	$\angle АНВ/Н$, град
аніонний модельний залишок							
АН...В	min	0,0017	0,0067	0,23	2,58	1,57	99,8
	max	0,0618	0,1622	16,88	4,17	3,37	178,2
АН...НВ	min	0,0013	0,0041	0,15	2,65	2,00	104,2
	max	0,0117	0,0506	2,42	3,90	3,00	178,5
протонований модельний залишок							
АН...В	min	0,0013	0,0063	0,19	2,61	1,62	98,9
	max	0,0552	0,1503	14,15	4,26	3,40	178,2
АН...НВ	min	0,0006	0,0023	0,07	2,83	2,02	103,0
	max	0,0105	0,0338	1,90	4,48	3,39	179,2
натрієвий модельний залишок							
АН...В	min	0,0014	0,0062	0,18	2,55	1,62	97,2
	max	0,0579	0,1636	15,75	4,40	3,34	179,3
АН...НВ	min	0,0007	0,0022	0,08	2,55	2,01	106,0
	max	0,0115	0,0506	2,48	4,30	3,38	173,5

нується пороговий критерій наявності Н-зв'язку, зокрема внутрішньомолекулярно: наявність відповідної критичної точки (3,-1) і додатного лапласіану електронної густини в ній.

Об'єкти дослідження отримані конформаційним аналізом біцукрово-фосфатних залишків у різних їхніх формах — негативно заряджених (аніонних) та електронейтральних. При цьому з одержаної конформаційної множини [7-9] виокремлено сполуки, що мають однакові конформації фуранозного кільця. Аналіз топології електронної густини цих конформерів проведено з використанням програмного пакета AIMAll (версія 10.05.04) у поєднанні з квантово-хімічною теорією функціоналу густини: хвильові функції розраховано методом DFT B3LYP/6-31++G(d,p) та DFT B3LYP/6-31G(d,p) для аніонних та електронейтральних сполук відповідно. У роботі використано загальноприйняті позначення атомів та номенклатурних конформаційних параметрів [10]. Енергію водневих зв'язків $E_{НВ}$ визначено згідно з роботою Еспінози та ін. за характеристиками розподілу електронної густини ρ у критичній точці (3,-1), що знаходиться на лінії зв'язку [11].

Результати та їхнє обговорення. Уперше для аніонних цукрово-фосфатних модельних фрагментів зафіксовано 96 типів внутрішньо-

молекулярних Н-зв'язків (під типом розуміємо номенклатурну однаковість атомів, які утворюють зв'язок). Їхня загальна кількість для представленого конформаційного сімейства становить 915, із них 42 належать до так званих диводневих зв'язків (А-Н...Н-В) [12]. У свою чергу, для аналогічних електронейтральних цукрово-фосфатних модельних фрагментів, нейтралізованих атомом водню, серед його конформерів зафіксовано 142 різні типи Н-зв'язків. Загальна кількість внутрішньомолекулярних Н-зв'язків — 4428, з них диводневих — 250. У натрієвому цукрово-фосфатному модельному фрагменті серед досліджених конформерів уперше виявлено 130 різних типів Н-зв'язків, загальною кількістю 4238, з них диводневих — 230.

Якщо говорити про типи Н-зв'язків, не враховуючи номенклатурної нумерації атомів, що їх утворюють, то нами вперше отримано для аніонного модельного залишку такі множини Н-зв'язків: О-Н...О — 358, С-Н...О — 515, С-Н...Н-С — 37 і О-Н...Н-С — 5. Для протонованих та натрієвих моделей: О-Н...О — 1054 і 670, С-Н...О — 3121 і 3336, С-Н...С — 3 і 2, С-Н...Н-С — 242 і 227 та О-Н...Н-С — 8 і 3 відповідно.

Найчисельнішими групами Н-зв'язків серед аніонних модельних конформерів є зв'язки типу $O5'_{n-1}H...O4'_{n-1}$, де n — порядковий номер нуклеотиду. Вони присутні у 59 із дослід-

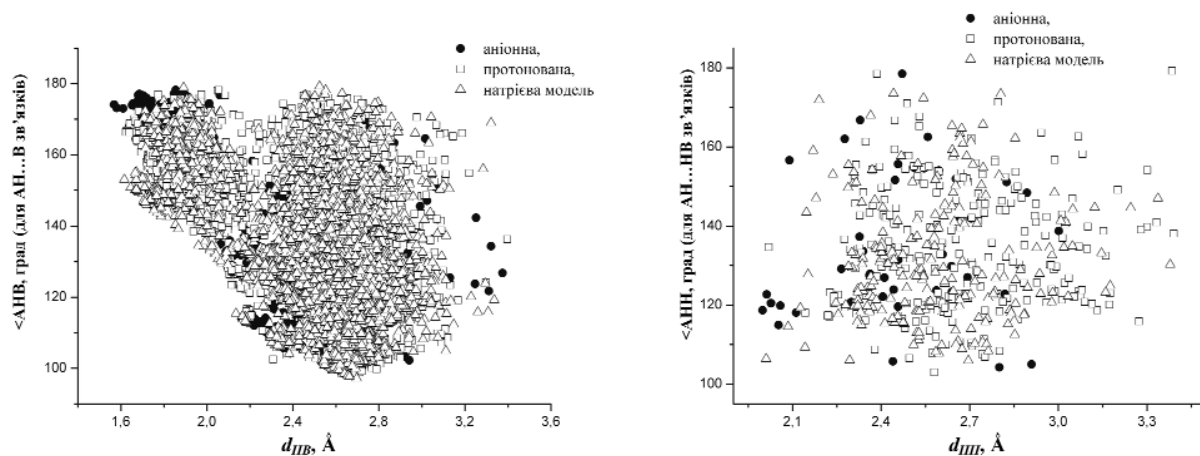


Рис. 1. Залежності геометричних характеристик внутрішньомолекулярних водневих АН...В і диводневих АН...НВ зв'язків у знайдених біцукрово-фосфатних конформерах, що моделюють кістяк 2'-дезоксирибополінуклеотидів: $\angle \text{АН}...В$ та d_{HB} (ліворуч); $\angle \text{АН}...Н(В)$ та d_{HN} (праворуч).

жених конформерів. Найчисельніші групи Н-зв'язків у електронейтральному сімействі — зв'язки типу $\text{С}2'_{n-1}\text{Н}2...\text{О}1_n$ — присутні у 278 конформерах. У свою чергу, в натрієвому

сімействі моделей найчисельнішими групами Н-зв'язків є зв'язки типу $\text{С}4'_{n-1}\text{Н}... \text{О}1_n$, вони охоплюють 282 конформери.

Дослідження показали, що у випадку аніон-

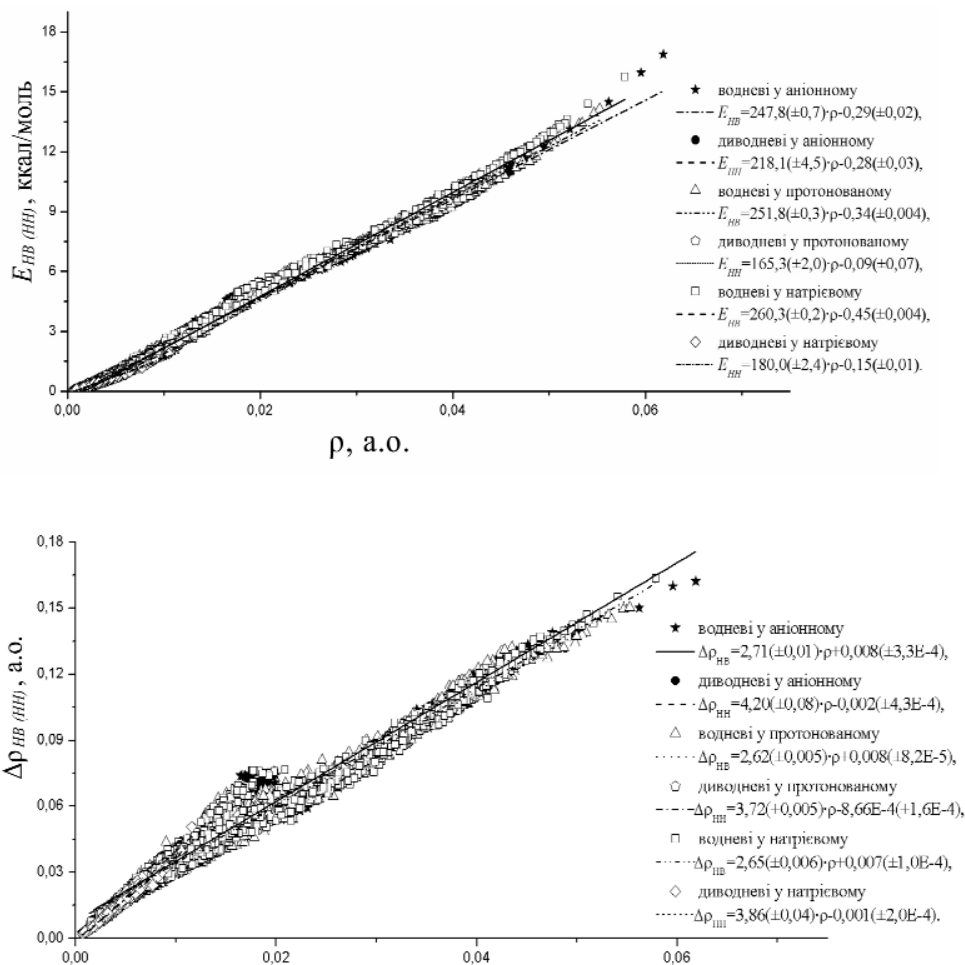


Рис. 2. Кореляційні залежності енергетичних та електронно-топологічних характеристик внутрішньомолекулярних водневих АН...В і диводневих АН...НВ зв'язків у знайдених біцукрово-фосфатних конформерах: E_{HB} та ρ (вище); $\Delta \rho$ та ρ (нижче).

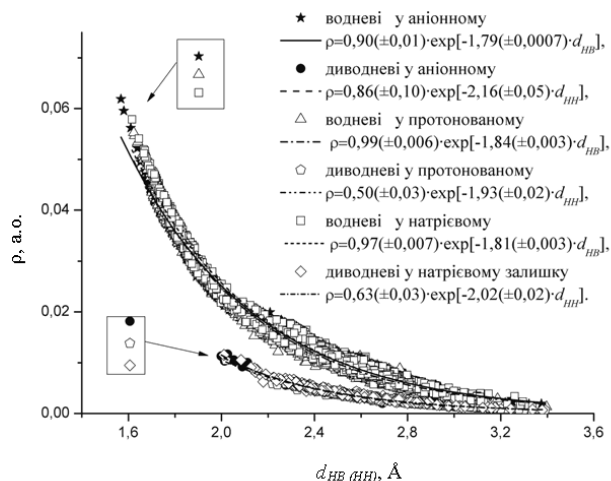


Рис. 3. Кореляційні залежності електронно-топологічних ρ і геометричних $d_{HB(NH)}$ характеристик внутрішньомолекулярних водневих $AH...V$ і диводневих $AH...NB$ зв'язків в усіх можливих біцукрово-фосфатних конформерах.

них конформерів унікальних Н-зв'язків, які зустрічаються лише по одному разу серед всіх можливих типів, зафіксовано 15. Найміцніший із них Н-зв'язок $C3'_{n-1}H...O2_n$ має енергією $E_{HB}=-3,98$ ккал/моль і такі геометричні параметри: $d_{AB}=2,91$ Å, $d_{HB}=2,32$ Å та $\angle ANB=111,7$ град. Унікальних Н-зв'язків серед всіх протоніваних модельних сполук зафіксовано 12. Найміцнішим серед них виявився Н-зв'язок $C1'_{n-1}H1...O5'_{n-1}$ з енергією $E_{HB}=-1,71$ ккал/моль та відповідними геометричними параметрами: $d_{AB}=3,67$ Å, $d_{HB}=2,58$ Å і $\angle ANB=170,9$ град. У натрієвих біцукрових залишках також зафіксовано 16 унікальних Н-зв'язків. Зв'язок $C3'_{n-1}H...O1_n$ з енергією $E_{HB}=-4,07$ ккал/моль є найміцнішим та має такі геометричні характеристики: $d_{AB}=2,87$ Å, $d_{HB}=2,36$ і $\angle ANB=106,5$ град. Докладнішу інформацію щодо екстремальних (максимальних і мінімальних) значень для решти Н-зв'язків наведено в табл. 1.

Достатньо велика (майже 10 тисяч) кількість зафіксованих нами Н-зв'язків дала змо-

гу застосувати статистичні методи до аналізу їхньої природи, зокрема лінійно-кореляційний аналіз: основні отримані при цьому залежності наведено на рис. 1-3. Так, зокрема, для аніонного модельного залишку виявлено сильну кореляцію (значення в дужках) між параметрами ρ і $\Delta\rho$ (0,99), ρ і d_{NB} (-0,94), $\Delta\rho$ та d_{NB} (-0,93), а також між ρ і d_{AB} (-0,82) та $\Delta\rho$ і d_{AB} (-0,86). Близькі значення коефіцієнтів лінійної кореляції зафіксовано для електронейтральних модельних залишків (протоніваного та натрієвого відповідно) для параметрів: ρ і $\Delta\rho$ (0,99), ρ і d_{NB} (-0,93 та -0,92), $\Delta\rho$ і d_{NB} (-0,92 та -0,91), а також між ρ і d_{AB} (-0,81 та -0,79) та $\Delta\rho$ і d_{AB} (-0,86 та -0,84).

Представлені залежності та кореляції вкотре вказують на те, що параметри ρ і $\Delta\rho$ описують міцність Н-зв'язків, тобто більшим їхнім значенням відповідають сильніші зв'язки [4, 13]. Крім того, залежності енергетичних, електронно-топологічних та геометричних властивостей (рис. 1-3) для внутрішньомолекулярних водневих та диводневих зв'язків значно доповнюють й уточнюють існуючі літературні дані, особливо в останньому випадку [3-5, 14].

Цікавими з фізичної точки зору є деякі характеристики кутів зв'язування $AH...V$ у водневих та $AH...NB$ у диводневих зв'язках. Так, за останніми літературними даними [15], рекомендується як геометричний критерій наявності Н-зв'язків використовувати діапазон значень кута зв'язування в межах $110 \div 180$ град. Отримана нами множина кутів для всіх внутрішньомолекулярних Н-зв'язків аніонного модельного залишку має в своєму складі 83 (9 %) зв'язки, що характеризуються меншими ніж 110 град. значеннями, а один з них менше 100 град. Для протоніваних модельних фрагментів аналогічні дані становлять: до 110 град. — 443 (10 %), з них до 100 град. — 8 та натрієвих: 565 (13 %) і 20 відповідно. Значна

Таблиця 2

Кількісний розподіл внутрішньомолекулярних Н-зв'язків за кутом P та діапазонами g^+ , g^- і t номенклатурних торсійних кутів біцукрово-фосфатних залишків

Кут	P		γ			β			α			ζ			ε			δ		
	N	S	g^+	t	g^-	g^+	t	g^-	g^+	t	g^-	g^+	t	g^-	g^+	t	g^-	g^+	t	g^-
Аніонна модель	478	437	312	219	384	343	246	326	239	346	330	292	315	308	300	248	367	641	274	0
Протонівана модель	2039	2389	1433	1292	1703	1752	1440	1236	1217	2228	983	1532	1419	1477	1933	1163	1332	2674	1754	0
Натрієва модель	1546	2692	1441	1053	1744	1518	1465	1255	1139	1872	1227	1386	1524	1328	1818	1067	1353	2246	1992	0

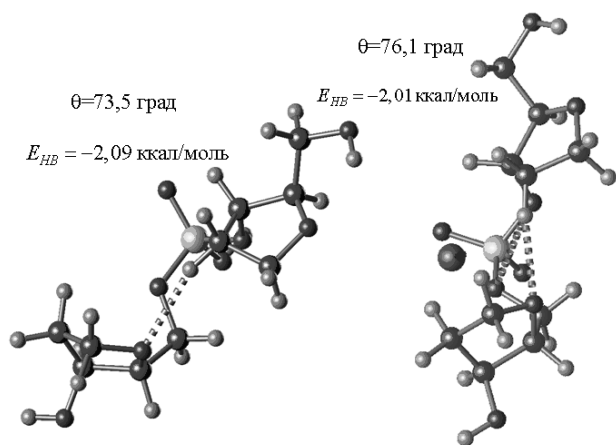


Рис. 4. Н-зв'язки в енергетично найвигідніших модельних конформерах, що продукують електронейтральні однорідні спіралеподібні цукрово-фосфатні кістяки В-подібних форм 2'-дезоксирибополінуклеотидів з кутами спірального обертання θ . Енергетичні характеристики наведено лише для Н-зв'язків $C2'_{n-1}H2...O4'_n$.

частина Н-зв'язків, що мають нетипові значення кутів зв'язування, не дозволяє користуватися виключно геометричним критерієм і вимагає додаткового аналізу топології електронної густини.

З усієї множини аніонних конформерів по два Н-зв'язки спостерігається у 82 структурах, 25 конформерів мають по одному Н-зв'язку, 78 — по 3, 62 — по 4, 25 — по 5, 14 — по 6, 5 — по 7, 2 не мають жодного. Для множини конформерів, нейтралізованих протоном, найбільшою є чисельність конформерів із трьома Н-зв'язками — 323. Інші 98 конформерів мають по одному зв'язку, 272 — по 2, 307 — по 4, 196 — по 5, 70 — по 6, 21 — по 7, 3 — по 8, 2 — по 9 відповідно, 7 не мають жодного зв'язку. Натрієві конформери за кількістю присутніх у них Н-зв'язків розподіляються таким чином: найчисельніша група з 341 конформера має по три Н-зв'язки, інші 99 конформерів мають по одному зв'язку, 241 — по 2, 296 — по 4, 189 — по 5, 51 — по 6, 26 — по 7 відповідно. По одному конформеру мають 8 і 9 Н-зв'язків, решта

11 модельних сполук не мають жодного Н-зв'язку.

Окрім того, Н-зв'язки демонструють залежність від конформаційного стану модельної сполуки. При цьому вплив мають певні поодинокі чи взаємні орієнтації (значення) торсійних кутів або конформаційний стан фуранозного кільця Р. Так, аналіз усієї множини Н-зв'язків показав майже рівномірний розподіл їхньої кількості (табл. 2) для кожного діапазону (g^+ , g^- та t) відповідного торсійного кута.

Серед модельних конформерів, що продукують однорідні спіралеподібні цукрово-фосфатні протонівані й натрієві кістяки В-подібних форм ДНК із торсійними кутами, характерними для нативної молекули, і кутами спірального обертання θ , що лежать у діапазоні $69,2 \div 76,1$ градус, виявлено єдиний спільний внутрішньомолекулярний Н-зв'язок $C2'_{n-1}H2...O4'_n$ (рис. 4). Його присутність у згаданих 17 конформерах свідчить про його надзвичайну важливість у порівнянні з рештою виявлених контактів. Проте лише цього Н-зв'язку вочевидь недостатньо для реалізації нативної форми ДНК, адже він також виявлений ще у 181 конформері, жоден з яких не має повної відповідності до В-форми 2'-дезоксирибополінуклеотиду.

Висновки. Уперше для модельного біцукрово-фосфатного залишку, що моделює кістяк 2'-дезоксирибополінуклеотидів, виявлено й описано 9581 внутрішньомолекулярний водневий зв'язок. Зафіксовано зв'язок $C2'_{n-1}H2...O4'_n$, що є єдиним спільним структурним чинником, який може підтримувати існування конформерів макромолекул, подібних до нативної В-форми ДНК. Отримана нами значна кількість внутрішньомолекулярних Н-зв'язків, що фіксується в кожному конформері, свідчить про складну систему специфічних взаємодій, які стабілізують знайдені модельні конформери 2'-дезоксирибополінуклеотидів.

Надійшла в редакцію 14.10.2010 р.

Intramolecular hydrogen bonds in conformers of low molecular models of 2'-deoxyribopolinucleotides sugar-phosphate frame: electron density topology analysis

I.S. Voitshenko¹, R.O. Zhurakivsky², L.A. Bulavin¹, D.M. Hovorun^{2,3}

¹ National Taras Shevchenko University of Kyiv
2 Hlushkova Ave., build. 1, Kyiv, 03022, Ukraine

² Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150 Zabolotny Str., Kyiv, 03680, Ukraine

³ Institute of High Technologies of Taras Shevchenko Kyiv National University
2 Hlushkova Ave., build. 1, Kyiv, 03127, Ukraine

Summary. The set of intramolecular hydrogen (H) bonds, that stabilize found conformers of low molecular model compounds the 2'-deoxyribopolinucleotides bisugar-phosphate frame, was described by method of electron density topology analysis at DFT B3LYP/6-31++G(d,p) and DFT B3LYP/6-31G(d,p) theory levels. Their electron-topological, energy and conformational properties are presented. Intramolecular C2'_{n-1}-H2...O4'_n H-bond between adjacent sugar residues was firstly observed, its presence is common structure factor supporting conformers similar to native DNA B-form.

Keywords: model sugar-phosphate residue, intramolecular hydrogen and dihydrogen bonds, quantum chemical investigations, electron density topology analysis.

Перелік літератури

1. Jeffrey G.A., Saenger W. Hydrogen bonding in biological structures. — Berlin: Springer, 1991. — 581 p.

2. Watson J.D. and Crick F.H.C. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid // Nature. — 1953. — Vol. 171. — P. 737-738.

3. Булавін Л.А., Говорун Д.М., Ніколаєнко Т.Ю. Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки та специфічні контакти Ван-дер-Ваальса у молекулі 2'-дезокситидилової кислоти: аналіз топології електронної густини // Доповіді НАН України. — 2010. — № 10. — С. 166-178.

4. Жураківський Р.О., Говорун Д.М. Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки в усіх можливих конформерах 2'-дезоксириндину: неемпіричний квантово-хімічний аналіз топології електронної густини // Ukrainica Bioorganica Acta. — 2006. — № 1. — С. 34-41.

5. Жураківський Р.О., Говорун Д.М. Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки, що стабілізують конформери дезоксигуанозину: результати квантово-механічного аналізу топології електронної густини // Доповіді НАН України. — 2007. — № 5. — С. 180-184.

6. Бейдер Р. Атомы в молекулах. Квантовая теория. — М.: Мир, 2001. — 532 с.

7. Войтешенко І.С., Жураківський Р.О., Булавін Л.А., Говорун Д.М. Конформаційний аналіз низькомолекулярної моделі аніонного цукрово-фосфатного ланцюга ДНК // Доповіді НАН України. — 2010. — № 11. — С. 158-166.

8. Войтешенко І.С., Жураківський Р.О., Була-

він Л.А., Говорун Д.М. Повний конформаційний аналіз низькомолекулярної електронейтральної моделі цукрово-фосфатного ланцюга ДНК // Доповіді НАН України. — 2011. — № 6. — С. 188-196.

9. Войтешенко І.С., Жураківський Р.О., Булавін Л.А., Говорун Д.М. Конформаційний аналіз низькомолекулярної моделі цукрово-фосфатного ланцюга натрієвої ДНК // Доповіді НАН України. — 2011. — № 7. — (друкується).

10. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. — М.: Мир, 1987. — 584 с.

11. Espinosa E., Molins E., Lecomte C. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities // Chemical Physics Letters. — 1998. — Vol. 285. — P. 170-173.

12. Bakhmutov V.I. Dihydrogen bonds: principles, experiments, and applications. — Wiley-Interscience, 2008. — 241 p.

13. Grabowski S.J. Ab initio calculations on conventional and unconventional hydrogen bonds — study of the hydrogen bond strength // J. Phys. Chem. A. — 2001. — Vol. 105. — P. 10739-10746.

14. Hugas D., Simon S., Duran M.J. Electron density topological properties are useful to assess the difference between hydrogen and dihydrogen complexes // Phys. Chem. A. — 2007. — Vol. 111. — P. 4506-451.

15. Gautam R. Desiraju A Bond by Any Other Name // Angewandte Chemie International Edition. — 2011. — P. 52-59.