

Внутрішньомолекулярні ван-дер-ваальсові контакти в низькомолекулярних моделях 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. Уперше методом аналізу топології електронної густини на рівнях теорії DFT B3LYP/6-31++G(d,p) і DFT B3LYP/6-31G(d,p) виявлено 469 внутрішньомолекулярних ван-дер-ваальсових контактів типу O...O (408), C...O (37), O...P (5) і O...Na⁺ (19), що стабілізують деякі з 2677 досліджених конформерів низькомолекулярних моделей цукрово-фосфатного кістяка 2'-дезоксирибополінуклеотидів. Представлено їхні електронно-топологічні, енергетичні та геометричні характеристики.

Ключові слова: внутрішньомолекулярні ван-дер-ваальсові контакти, модельний біцукрово-фосфатний залишок, квантово-хімічні дослідження, аналіз топології електронної густини.

Вступ. Ґрунтовне розуміння фізичної природи функціонально важливої мінливості біологічних молекул вимагає детального дослідження як специфічних, так і неспецифічних внутрішньомолекулярних взаємодій, що стабілізують їхні конформери [1]. Зазвичай у цій царині домінують роботи [2-4], присвячені як канонічним, так і неканонічним водневим (H) зв'язкам. При цьому інший тип специфічних взаємодій, зокрема ван-дер-ваальсові контакти, залишаються, здебільшого, у тіні. Проте, як на це вказують, на жаль, нечисленні теоретичні дані [5-7], ван-дер-ваальсові контакти є

не менш важливим чинником внутрішньомолекулярної стабілізації.

Матеріали і методи. Нові можливості в напрямку вивчення ван-дер-ваальсових контактів відкриває методологія, що ґрунтується на аналізі топології електронної густини [8] у поєднанні з неемпіричними квантово-хімічними методами. Тут, на відміну від традиційних підходів [5], пропонується пороговий критерій існування ван-дер-ваальсових контактів: наявність відповідної критичної точки (3,-1) і додатного лапласіану електронної густини $\Delta\rho$ у ній.

Об'єкти дослідження отримано повним конформаційним аналізом біцукрово-фосфатних залишків у різних їхніх формах — негативно заряджених (аніонних) та електронейтральних. При цьому з одержаної конформаційної множини [9-11] виокремлено сполуки, що ма-

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

Екстремальні значення основних геометричних, електронно-топологічних та енергетичних характеристик внутрішньомолекулярних ван-дер-ваальсових контактів А...В у модельних конформерах цукрово-фосфатного кістяка 2'-дезоксирибополінуклеотидів

Екстремальні значення	ρ , а.о.	$\Delta\rho$, а.о.	E_{AB} , ккал/моль	d_{AB} , Å
Аніонний модельний залишок				
min	0,002	0,011	0,46	3,11
max	0,008	0,026	1,89	3,55
Протонований модельний залишок				
min	0,004	0,019	0,99	2,99
max	0,010	0,037	2,29	3,37
Натрієвий модельний залишок				
min	0,003	0,014	0,65	2,50
max	0,016	0,087	4,98	3,48

ють однакові конформації фуранозного кільця. Аналіз топології електронної густини цих конформерів проведено з використанням програмного пакета AIMAll [12] у поєднанні з квантово-хімічною теорією функціоналу густини: хвильові функції розраховано методами DFT B3LYP/6-31++G(d,p) і DFT B3LYP/6-31G(d,p) для аніонних та електронейтральних сполук відповідно. У роботі використано загальноприйняті позначення атомів і номенклатурних конформаційних параметрів [13]. Енергію ван-дер-ваальсових контактів А...В E_{AB} визначено згідно з роботою Еспінози та ін. [14] за характеристиками розподілу електронної густини ρ у критичній точці (3,-1), що знаходиться на лінії зв'язку.

Результати та їхнє обговорення. Уперше для аніонних цукрово-фосфатних модельних фрагментів зафіксовано 3 типи внутрішньомолекулярних ван-дер-ваальсових контактів (під типом розуміємо номенклатурну однаковість атомів, які утворюють зв'язок), а саме: $O4'_n \dots O3'_{n-1}$, $O4'_n \dots O1_n$ і $O3'_n \dots O5'_{n-1}$, де n — порядковий номер нуклеотиду. Їхня загальна кількість для представленого конформаційного сімейства становить 5. Для конформерів електронейтральних цукрово-фосфатних модельних фрагментів, нейтралізованих атомом водню, зафіксовано 7 різних типів контактів: $O4'_n \dots O4'_{n-1}$, $O4'_n \dots O3'_{n-1}$, $O4'_n \dots P'_n$, $O4'_n \dots O1'_n$, $O4'_n \dots O2'_n$, $O5'_n \dots C2'_{n-1}$ і $O5'_n \dots O4'_{n-1}$. Загальна кількість внутрішньомолекулярних ван-дер-ваальсових контактів — 127. Серед досліджених конформерів натрієвого цукрово-фосфатного модельного фрагмента вперше виявлено

16 різних типів ван-дер-ваальсових контактів ($C1'_{n-1} \dots O2'_n$, $O4'_{n-1} \dots O1'_n$, $O4'_{n-1} \dots O2'_n$, $O3'_{n-1} \dots O5'_{n-1}$, $O5'_{n-1} \dots Na^+_n$, $C2'_{n-1} \dots O5'_n$, $O4'_n \dots O3'_{n-1}$, $O4'_n \dots O5'_{n-1}$, $O4'_n \dots O1'_{n-1}$, $O4'_n \dots O2'_n$, $O4'_n \dots Na^+_n$, $O3'_n \dots O1'_n$, $O3'_n \dots Na^+_n$, $O5'_n \dots O4'_{n-1}$, $O5'_n \dots Na^+_n$ і $O2'_n \dots Na^+_n$) загальною їхньою кількістю 337.

Якщо не враховувати нумерації атомів, що утворюють ван-дер-ваальсові контакти, то нами вперше отримано для аніонного модельного залишку одну множину (у дужках указано їхню кількість) контактів: $O \dots O$ — (5), для протонуваних і натрієвих моделей: $O \dots O$ — (103 і 300) та $C \dots O$ — (19 і 18) відповідно. Крім того, лише в протонуваному модельному залишку виявлено контакти $O \dots P$ — (5), а в натрієвому — контакти $O \dots Na^+$ — (19).

В аніонних модельних конформерах найчисельнішими групами ван-дер-ваальсових контактів є контакти $O4'_n \dots O3'_{n-1}$. Вони присутні у 3 із досліджених конформерів. Найчисельніша група контактів у електронейтральному сімействі — це зв'язки типу $O4'_n \dots O3'_{n-1}$: вони присутні у 35 конформерах. У свою чергу в натрієвому сімействі моделей найчисельнішими групами контактів є $O4'_{n-1} \dots O2_n$ і $O4'_n \dots O2_n$ — вони охоплюють по 84 конформери.

Екстремальні (максимальні й мінімальні) значення фізико-хімічних характеристик усіх зафіксованих нами ван-дер-ваальсових контактів модельних конформерів кістяка 2'-дезоксирибополінуклеотидів наведено в табл. 1.

Чимала кількість зафіксованих ван-дер-ваальсових контактів дала змогу застосувати статистичні методи до аналізу їхньої природи. Так, лінійно-кореляційний аналіз для аніонно-

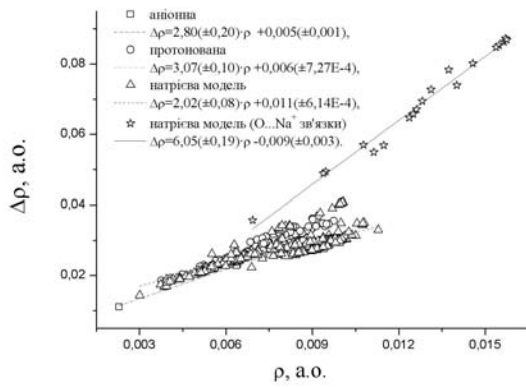


Рис. 1. Кореляційні залежності електронно-топологічних характеристик внутрішньомолекулярних ван-дер-ваальсових контактів у конформерах біцукрово-фосфатних залишків.

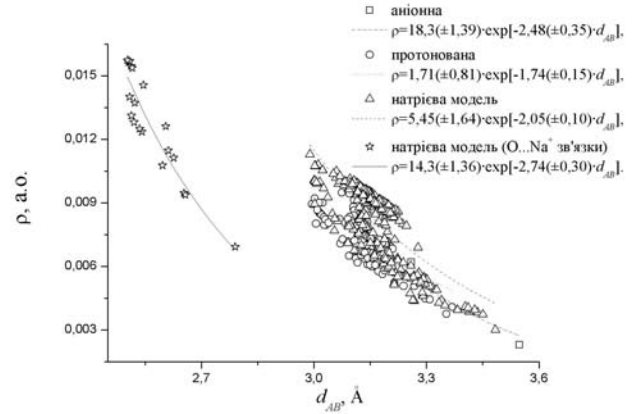


Рис. 2. Кореляційні залежності геометричних та електронно-топологічних характеристик внутрішньомолекулярних ван-дер-ваальсових контактів у конформерах біцукрово-фосфатних залишків.

го модельного залишку демонструє сильну кореляцію (значення в дужках) між параметрами ρ і $\Delta\rho$ (0,99), ρ і d_{AB} (-0,99) та $\Delta\rho$ і d_{AB} (-0,98). Близькі значення коефіцієнтів лінійної кореляції зафіксовано також і для електронейтральних модельних залишків (протонованого та натрієвого відповідно) для аналогічних параметрів: ρ і $\Delta\rho$ (0,94 та 0,79), а також між ρ і d_{AB} (-0,75 та -0,80) та $\Delta\rho$ і d_{AB} (-0,62 та -0,95). Основні з описаних вище залежностей наведено на рис. 1-3.

Цікаво порівняти відстані між атомами, охопленими ван-дер-ваальсовими контактами d_{AB} , із сумою ван-дер-ваальсових радіусів $R_{AB}=R_A+R_B$ атомів A і B [15, 16]: у переважній більшості випадків $d_{AB}-R_{AB}=(0,002\div 0,90)$ Å. Це свідчить про те, що геометричний критерій наявності ван-дер-ваальсових контактів зазвичай тут не спрацьовує. Більше того, основні характеристики для ван-дер-ваальсових контактів (рис. 1 і 2) якісно повторюють аналогічні залежності так званих диводневих зв'язків [17]. Так, для кореляційних залежностей електронно-топологічних характеристик ван-дер-ваальсових контактів (рис. 1) і диводневих

зв'язків [17] діапазон значень параметрів апроксимаційних прямих $\Delta\rho=A\rho+B$ становить $A=2,02\div 3,07$ та $A=3,72\div 4,20$ відповідно, а параметр B близький до нуля в обох випадках. Для залежностей геометричних параметрів від електронно-топологічних (рис. 2) апроксимуючою кривою $\rho=C\exp[D\cdot d_{AB}]$ отримано такі результати: для диводневих зв'язків — $C=0,50\div 0,86$ і $D=-1,93\div -2,16$, для ван-дер-ваальсових контактів — $C=1,71\div 18,3$ і $D=-1,74\div -2,48$.

Винятками є контакти типу $O\dots Na^+$: для них значення $d_{AB}-R_{AB}=(-0,77\div -1,06)$ Å, що також відображено на залежностях основних геометричних, енергетичних та електронно-топологічних характеристик (рис. 1-3).

Крім того, ван-дер-ваальсові контакти демонструють залежність своїх основних фізичних характеристик від конформаційного стану модельної сполуки. При цьому вплив мають як окремі, так і парні значення торсійних кутів та конформаційний стан фуранозного кільця P . Так, аналіз усієї множини контактів показав майже рівномірний розподіл їхньої кількості (табл. 2) для кожного діапазону (g^+ , g^- та t)

Таблиця 2

Кількісний розподіл внутрішньомолекулярних ван-дер-ваальсових контактів у біцукрово-фосфатних залишках за кутом P і діапазонами g^+ , g^- та t номенклатурних торсійних кутів

Кут Сектор	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	4	1	2	2	1	4	0	1	2	0	3	1	0	4	3	1	1	5	0	0
Протонована модель	71	56	58	50	19	64	28	35	44	46	37	45	53	29	71	42	14	70	57	0
Натрієва модель	111	226	172	97	68	176	41	120	88	161	88	77	215	45	162	85	90	144	193	0

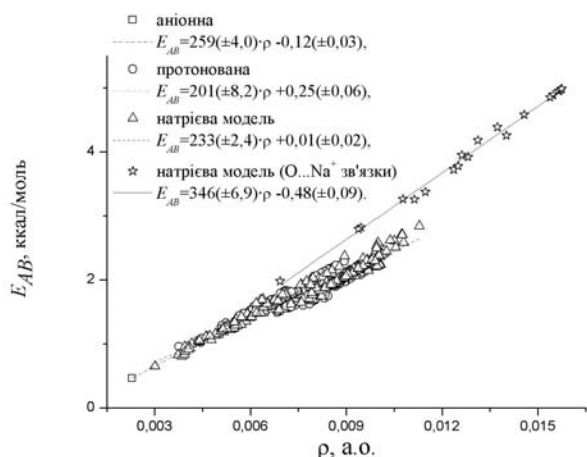


Рис. 3. Кореляційні залежності енергетичних та електронно-топологічних характеристик внутрішньомолекулярних ван-дер-ваальсових контактів у конформерах біцукрово-фосфатних залишків.

відповідного торсійного кута. Винятком є неприродний для полінуклєотидів діапазон γ кута δ , для якого не зафіксовано жодного конформера з ван-дер-ваальсовими контактами.

У модельних конформерах, що продукують однорідні спіралеподібні цукрово-фосфатні кістяки В-подібних форм ДНК, не виявлено жодного ван-дер-ваальсового контакту. Також не знайдено жодного конформера, в якому з-поміж специфічних внутрішньомолекулярних взаємодій присутні лише ван-дер-ваальсові контакти.

Висновки. Уперше в конформерах біцукрово-фосфатного залишку, що моделює цукрово-фосфатний кістяк 2'-дезоксирибополінуклєотидів, виявлено й охарактеризовано 469 внутрішньомолекулярних ван-дер-ваальсових контактів. Ці специфічні взаємодії співіснують із внутрішньомолекулярними Н-зв'язками, утворюючи складну систему, що стабілізує модельні конформери низькомолекулярних моделей цукрово-фосфатного кістяка 2'-дезоксирибополінуклєотидів.

Надійшла в редакцію 18.01.2011 р.

Intramolecular Van der Waals contacts in conformers of low-molecular models of 2'-deoxyribosepolynucleotide sugar-phosphate frame: analysis of electron density topology

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 Zabolotno Str., Kyiv, 03680, Ukraine

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

Summary. First it was found 469 intramolecular Van der Waals contacts of type O...O (408), C...O (37), O...P (5) and O...Na⁺ (19), which stabilize some of the 2677 investigated conformer of low-molecular models of 2'-deoxyribosepolynucleotide sugar-phosphate backbone, using the method of analysis of electron density topology at the levels of theory DFT B3LYP/6-31++ G(d, p) and DFT B3LYP/6-31G (d,p). It is presented their electron-topological, energy and geometry characteristics.

Keywords: intramolecular Van der Waals contacts, model bisugar-phosphate residual, quantum-chemical research, analysis of electron density topology.

Перелік літератури

1. John L. Tymoczko, Jeremy M. Berg, Lubert Stryer. Biochemistry: International edition. — W.H. Freeman & Co Ltd, 2006. — 1050 p.

2. Hugas D., Simon S., Duran M. Electron density topological properties are useful to assess the difference between hydrogen and dihydrogen complexes // J. Phys. Chem. A. — 2007. — Vol. 111. — P. 4506-4512.

3. 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.

4. Gautam R. Desiraju. A bond by any other name //

Angewandte Chemie International Edition. — 2011. — Vol. 50. — P. 52-59.

5. Rowland R. Scott, Taylor Robin. Intermolecular non-bonded contact distances in organic crystal structures: comparison with distances expected from van der Waals radii // J. Phys. Chem. — 1996. — Vol. 100. — P. 7384-7391.

6. Muneaki Kamiya, Takao Tsuneda, Kimihiko Hirao. A density functional study of van der Waals interactions // Journal of Chemical Physics. — 2002. — Vol. 117. — P. 6010-6015.

7. Булавін Л.А., Говорун Д.М., Ніколаєнко Т.Ю. Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки та специфічні контакти Ван-дер-Ваальса у молекулі 2'-дезоксцитиди-

дилової кислоти: аналіз топології електронної густини // Доповіді НАН України. — 2010. — № 10. — С. 166-178.

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

9. 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.

10. Войтешенко І.С., Жураківський Р.О., Булавін Л.А., Говорун Д.М. Повний конформаційний аналіз низькомолекулярної електронейтральної моделі цукрово-фосфатного ланцюга ДНК // Доповіді НАН України. — 2011. — № 6. — С. 188-196.

11. 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. — С. 173-180.

12. Keith T.A. AIMAll (Version 10.05.04). — 2010. — Resource access mode: <http://aim.tkgristmill.com>.

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

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

15. Зефирюв Ю.В., Зоркий П.М. Новые применения ван-дер-ваальсовых радиусов в химии // Успехи химии. — 1995. — Т. 64. — С. 446-461.

16. Bondi A. Van der Waals volumes and radii // J. Phys. Chem. — 1964. — Vol. 68. — P. 441-451.

17. Войтешенко І.С., Жураківський Р.О., Булавін Л.А., Говорун Д.М. Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки у конформерах низькомолекулярних моделей цукрово-фосфатного кістяка 2'-дезоксирибонуклеотидів: аналіз топології електронної густини // Ukr. Bioorg. Acta. — 2010. — Т. 8, № 2. — С. 52-57.