

## КОНФОРМАЦІЙНЕ РІЗНОМАНІТТЯ І ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 1,2-ДИДЕЗОКСИРИБО- ФУРАНОЗИ-5-ФОСФАТУ – МОДЕЛЬНОЇ МОНОМЕРНОЇ ЛАНКИ ДНК

Т. Ю. НІКОЛАЄНКО<sup>1</sup>, Л. А. БУЛАВІН<sup>1</sup>, Д. М. ГОВОРУН<sup>1,2</sup>, О. О. МИСЮРА<sup>1</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

Представлено результати повного конформаційного аналізу молекули 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату – модельної ланки остову ДНК, виконаного квантово-механічним методом функціоналу густини. На рівні теорії MP2/cc-pVTZ // DFT B3LYP/cc-pVTZ одержано 282 її конформери, відносні енергії Гіббса яких за нормальних умов лежать у межах 0–8,9 ккал/моль. Серед них структура 7 конформерів подібна до структури хребта ДНК у AI, BI і ZII формах, із яких енергія Гіббса В-ДНК-подібного є найменшою ( $\Delta G = 3,3$  ккал/моль). Встановлено, що величини релаксованих силових сталих для конформаційних параметрів у ДНК-подібних конформерів задовольняють нерівності  $K_\gamma > K_{\alpha'} > K_\epsilon > K_\beta$ .

**Ключові слова:** 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфат, ДНК, AP-сайти, конформаційний аналіз.

Втрата нуклеотидом азотистої (нуклеотидної) основи з утворенням AP-сайтів є одним із найпоширеніших типів пошкоджень ланцюга ДНК [1, 2]. Такі пошкодження виникають внаслідок спонтанного гідролізу глікозидних зв'язків [3] та дії глікозилаз [4], які видаляють із ДНК пошкоджені (алкіловані, дезаміновані тощо) або помилково спарені (наприклад, урацил у ДНК) нуклеотидні основи, вивільнюючи ділянку ланцюга для подальшого інкорпорування до неї нової (комплементарної) нуклеотидної основи. Помилки у роботі механізмів відновлення пошкоджень ДНК, зокрема AP-сайтів, мають негативні наслідки для клітини і можуть призводити до мутацій або її загибелі [5]. Це зумовлює важливість вивчення таких дефектів на найпростіших молекулярних моделях, у яких [6–8] до атома цукру C<sub>1'</sub> замість нуклеотидної основи може бути приєднана гідроксильна група (2-дезоксирибофураноза, що відповідає ситуації *in vivo* [4, 9]), атом кисню (2-дезоксирибонолактон, що утворюється під дією іонізуючого випромінювання [7]) або ж атом водню (1,2-дидезоксирибофураноза). Останню модифікацію успішно застосовують у ЯМР-дослідженнях AP-сайтів у коротких (13 пар основ) синтетичних фрагментах ДНК [10–12] і їхнього зв'язування із нетиповими для ДНК нуклеотидними основами [13].

Метою цієї роботи є проведення конформаційного аналізу молекули 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату (назва за IUPAC: [(2R,3S)-3-гідроксиоксолан-2-ил]метил дигідрофосфат або скорочено 3DR), яка являє собою цукрово-фосфатний залишок ізольованого 2'-дезоксирибонуклеотиду (рис. 1), у якого нуклеотидну основу замінено на атом водню. Одержана інформація дозволить розширити існуючі уявлення про конформаційні можливості ділянок ДНК з AP-сайтами.

Повний конформаційний аналіз цієї молекули є також необхідним і для встановлення ролі нуклеотидної основи при інтерпретації конформаційних властивостей канонічних 2'-дезоксирибонуклеотидів [14, 15].

Окрім цього, молекула 3DR може слугувати базовою для вивчення властивостей молекули 2-дезоксирибо-5-фосфату [16], яка задіяна в ензиматичних реакціях з участю фосфопентомутази (5.4.2.7), 2-дезоксирибо-5-фосфат альдолази (4.1.2.4) і дезоксирибокінази (2.7.1.15), а також становить прикладний інтерес як складова ланка поліфлуорофорів [17].

### Матеріали і методи

Конформаційний аналіз проводили наступним чином. Використовуючи стандартні довжини хімічних зв'язків і валентних кутів,

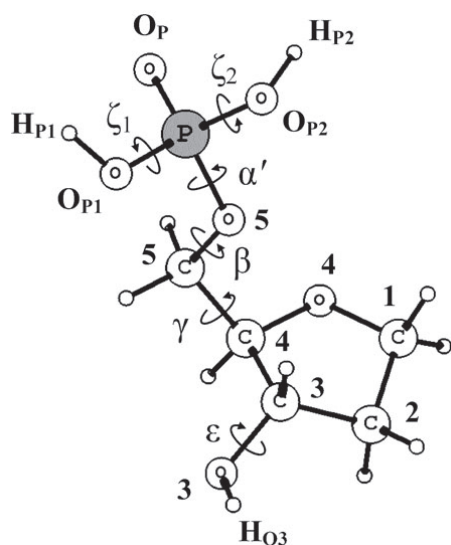


Рис. 1. Структура молекули 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату та позначення її атомів і конформаційних параметрів

для кожної із 6 конформацій фуранозного кільця створювали 729 стартових структур так, щоб кожен із кутів  $\alpha' = C_5O_3PO_p$ ,  $\beta = C_4C_5O_5P$ ,  $\gamma = C_3C_4C_5O_5$ ,  $\varepsilon = C_4C_3O_3H_{O3}$ ,  $\zeta_1 = O_5PO_{P1}H_{P1}$  і  $\zeta_2 = O_5PO_{P2}H_{P2}$  (рис. 1) набував кожного зі значень:  $+60^\circ$ ,  $-60^\circ$  і  $180^\circ$ . При цьому використовували конформації фуранозного кільця із амплітудою псевдообертання  $\nu_{\max} = 40^\circ$  та кутом псевдообертання  $P$ , рівним  $120^\circ$ ,  $157^\circ$ ,  $207^\circ$ ,  $270^\circ$ ,  $320^\circ$  і  $357^\circ$ . Ці конформації відповідали «південному» ( $P = 157^\circ$ ) і «північному» ( $P = 320^\circ$ ) мінімумам потенціальної енергії 1',2'-дидезоксирибози [18] як функції кута псевдообертання та невеликим відхиленням від них ( $P = 120^\circ$  і  $P = 207^\circ$  для «південного» мінімуму та  $P = 270^\circ$  і  $P = 357^\circ$  для «північного»). Окрім того, в аналогічний спосіб було створено 729 стартових структур із плоским ( $\nu_{\max} = 0^\circ$ ) фуранозним кільцем, актуальним для деяких конформерів дезоксирибонуклеотидів [14]. Ще 560 стартових структур було утворено із всіх можливих комбінацій 56 конформерів молекули 1',2'-дидезоксирибози [19] та 10 конформацій молекули метилдигідрофосфату [20]. Геометрії всіх цих структур оптимізували в пакеті Gaussian 03 [21] квантово-механічним методом функціоналу густини (DFT) з використанням обмінно-кореляційного функціоналу B3LYP і стандартного базисного набору 6-31G(d,p) із настройками точності обчислень за замовчуванням.

Після оптимізації геометрії на цьому ж рівні теорії розраховано коливальні спектри

всіх структур. У разі наявності в них уявних частот відповідні конформери вилучалися з подальшого розгляду як нестійкі. З-поміж стійких оптимізованих структур із досить близькими геометріями (у яких кути  $\alpha'$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\varepsilon$ ,  $\zeta_1$ ,  $\zeta_2$  і  $P$  відрізняються не більше, ніж на  $5^\circ$ , а амплітуда псевдообертання  $\nu_{\max}$  — не більше, ніж на  $2^\circ$ ) залишали по одній «унікальній». У результаті одержано 472 унікальні конформери молекули 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату. Відмітимо, що лише поєднання усіх можливих конформерів молекул 1',2'-дидезоксирибози та метилдигідрофосфату дозволяє виявити 312 стійких унікальних конформерів, тобто 66% від їхньої загальної кількості.

Внутрішньомолекулярні водневі (H-) зв'язки виявляли шляхом аналізу топології просторового розподілу густини електронного заряду за методом QTAIM [22], імплементованим у пакеті AimAll [23].

Для коректного врахування енергії внутрішньомолекулярних дисперсійних взаємодій електронні енергії оптимізованих структур розраховано методом теорії збурень Моллера-Плессета другого порядку (MP2) [24] із використанням базисного набору cc-pVTZ.

### Результати та обговорення

Для уточнення структур усіх одержаних конформерів їхні геометрії було додатково оптимізовано на рівні теорії DFT B3LYP/cc-pVTZ із сіткою інтегрування підвищеної точності (яка містить 99 радіальних оболонок навколо кожного ядра та 590 точок на кожній із них). У результаті чисельність сімейства стійких унікальних конформерів скоротилася до 282, оскільки у процесі оптимізації геометрії в 77 конформерів кут псевдообертання цукру змінився більше ніж на  $36^\circ$ , а ще у 128 конформерів помітних змін (більше ніж на  $10^\circ$ ) зазнав один із торсійних кутів.

Після оптимізації геометрії розраховували частоти нормальних коливань, енергії коливальних станів і визначали енергію Гіббса, що припадає на одну молекулу у газовій фазі. Електронні енергії при оптимізованих геометріях були розраховані методом MP2/cc-pVTZ.

Відзначимо, що структура 93% конформерів, оптимізованих на рівні теорії B3LYP/cc-pVTZ, не зазнала істотних змін під час тестової оптимізації їхніх геометрій на нижчому рівні теорії B3LYP/6-31G(d,p). Це означає, що використання для конформаційного аналізу вужчого базисного набору завищує кількість конформерів і тому далі будемо роз-

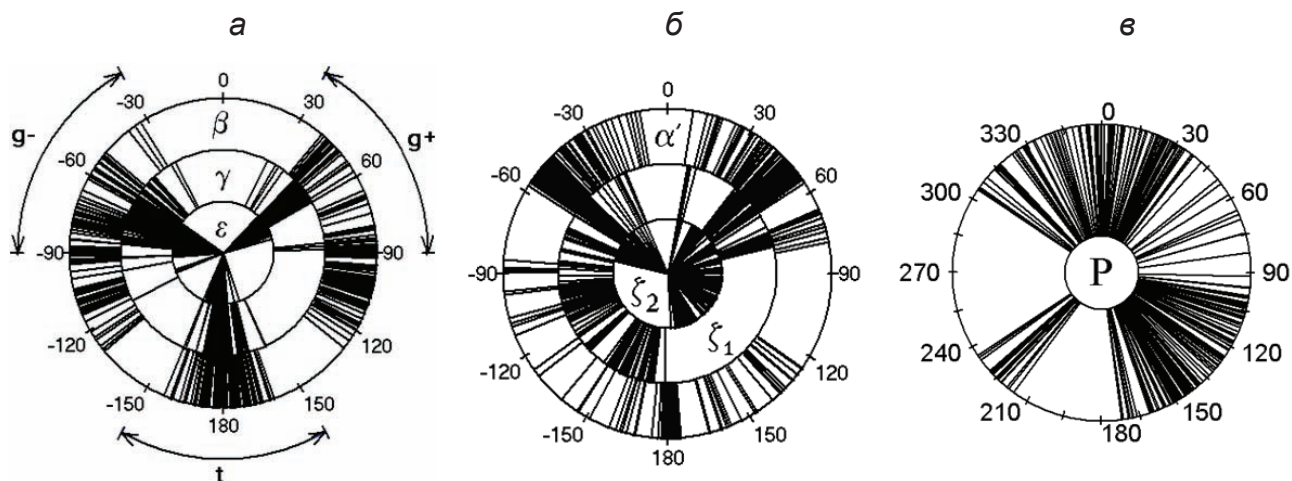


Рис. 2. Розподіл значень конформаційних параметрів (град) остову (а), фосфатної групи (б) і фуранозного кільця (в) у 282-х конформерах молекули 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату за даними квантово-механічних розрахунків (DFT B3LYP/сс-pVTZ)

глядати сімейство із 282 структур молекули 3DR, одержаних на рівні теорії MP2/сс-pVTZ // B3LYP/сс-pVTZ.

На рис. 2, а–в наведено конформаційні кільця, які зображають у полярних координатах розподіл значень конформаційних параметрів молекули в усіх можливих стійких конформаціях, енергії Гіббса яких при 25 °С і  $p = 1$  атм лежать у межах від 0 до 8,9 ккал/моль.

Одержані дані доцільно порівняти з аналогічними для молекули 1',2'-дидезоксирибози [19], яка не містить у своєму складі фосфатної групи. Так, розподіли кутів  $\beta$ ,  $\gamma$  і  $\epsilon$  в обох молекулах мають чітко виражену секторну структуру (рис. 2, а). Однак, якщо у 1',2'-дидезоксирибозі всі значення цих кутів потрапляли у класичні сектори  $g^+$  ( $60^\circ \pm 30^\circ$ ),  $g^-$  ( $-60^\circ \pm 30^\circ$ ) і  $trans$  ( $180^\circ \pm 30^\circ$ ), то в молекулі 3DR області значень кутів  $\beta$ ,  $\gamma$  і  $\epsilon$ , аналогічні  $g^-$ , стали істотно ширшими, причому для кута  $\beta$  спостерігається і розширення  $g^+$ -області, а у трьох конформерів близьким до  $+90^\circ$  є значення кута  $\gamma$  (наприклад, конформер **185** в табл. 1). У той же час межі  $trans$ -області для всіх цих кутів не зазнали істотних змін порівняно з 1',2'-дидезоксирибозою.

Помітних змін у порівнянні із 1',2'-дидезоксирибозою зазнав розподіл значень кута псевдообертання  $P$  фуранозного кільця (рис. 2, в): у ньому зникла чітка межа між областями «північною» ( $0^\circ \pm 60^\circ$ ; 124 конформери) і «південною» ( $180^\circ \pm 60^\circ$ ; 112 конформерів, у 19-ти з яких  $P \in 225^\circ \pm 15^\circ$ ). У 46 конформерів значення  $P$  лежить у межах «східної» області ( $90^\circ \pm 30^\circ$ ), з яких у 6 конформерів – у межах

$75^\circ \pm 15^\circ$  (наприклад, конформер **282** в табл. 1). У той же час, у молекулі 1',2'-дидезоксирибози [19] значення кута  $P$  потрапляє в «східну» область у 2-х конформерів, а в область  $P \in (75^\circ \pm 15^\circ)$  не потрапляє у жодного.

Амплітуда псевдообертання  $\nu_{max}$  в усіх конформерах 3DR лежить у межах  $33,3^\circ \div 42,7^\circ$ . Таким чином, фуранозне кільце молекули не набуває «пласкої» ( $\nu_{max} \leq 10^\circ$ ) конформації у жодному із виявлених її конформерів на відміну від фуранозного кільця деяких конформерів дезоксирибонуклеотидів [14, 15].

У розподілах значень кутів  $\zeta_1$  і  $\zeta_2$  (рис. 2, б) наявні по одному сектору ( $55^\circ \pm 25^\circ$  у  $\zeta_1$  та  $-50^\circ \pm 30^\circ$  у  $\zeta_2$ ) і по одній майже неперервній області ( $-90^\circ \pm 90^\circ$  у  $\zeta_1$  та  $90^\circ \pm 90^\circ$  у  $\zeta_2$ ). Значення  $\zeta_1$  поблизу  $55^\circ$  відповідають антипаралельній орієнтації хімічних зв'язків  $O_{p1}H_{p1}$  та  $PO_p$  (коли торсійний кут  $H_{p1}O_{p1}PO_p$  близький до  $180^\circ$ ), а значення  $\zeta_2$  поблизу  $-50^\circ$  – антипаралельній орієнтації зв'язків  $O_{p2}H_{p2}$  та  $PO_p$  ( $H_{p2}O_{p2}PO_p \approx 180^\circ$ ). У семи конформерів значення кута  $\zeta_1$  лежать у відокремленій від інших області  $12^\circ \pm 4^\circ$ ; в усіх них присутній внутрішньомолекулярний водневий зв'язок  $O_{p1}H_{p1} \cdots O_4$ . У розподілі значень кута  $\alpha'$  секторна структура в цілому відсутня, хоча поблизу значень  $-45^\circ$ ,  $45^\circ$  та  $180^\circ$  у ньому спостерігаються згущення.

До значень конформаційних параметрів усіх можливих конформерів молекули 3DR застосовано статистичний аналіз за методом [25]. Внаслідок цього виявлено, що коефіцієнт лінійної кореляції між цими параметрами є більшим за 0,2 лише для чотирьох пар кутів:

Таблиця 1. Структурні та енергетичні параметри вибраних конформерів 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату (розрахунок на рівні теорії MP2/cc-pVTZ // DFT B3LYP/cc-pVTZ)

№	Конформаційні параметри, град.								Енергія <sup>1</sup> , ккал/моль	
	$\alpha'$	$\beta$	$\gamma$	$\varepsilon$	$\zeta_1$	$\zeta_2$	$P$	$\nu_{\max}$	$\Delta E$	$\Delta G$
1	-162,9	100,9	53,3	-175,4	-27,2	107,0	139,9	38,3	0,00	0,00
2	-33,6	-85,0	175,6	49,9	-55,4	105,6	224,8	38,9	0,18	0,45
3	54,8	104,6	55,2	-171,5	-110,1	28,6	127,3	39,8	0,75	0,51
4	-105,6	65,9	52,5	-159,9	-67,3	132,5	2,9	36,3	0,48	0,65
5	-163,7	101,3	54,1	-72,7	-26,6	107,3	144,6	37,7	0,74	0,65
6	56,2	106,2	55,6	-73,3	-110,4	25,7	133,8	38,9	1,39	0,83
7	-37,2	-92,4	176,6	-179,0	-47,4	106,4	157,2	37,1	1,18	0,86
8	-37,4	-91,3	177,1	-63,3	-48,7	106,6	169,0	36,3	1,09	0,86
9	-31,6	-84,6	174,9	50,3	-57,7	-72,5	224,6	38,9	0,78	1,04
10	31,4	67,8	-92,7	-90,0	-83,6	84,1	32,1	39,9	0,53	1,08
11	-168,1	101,8	57,3	-160,3	-23,4	106,2	1,0	36,2	1,34	1,08
12	28,0	69,3	-92,5	-89,3	-178,1	85,1	31,1	39,7	0,59	1,16
13	54,9	104,3	58,1	-160,8	-110,3	27,2	13,3	36,2	1,81	1,37
14	-34,1	-90,2	175,4	-64,3	-52,0	-73,9	172,4	36,1	1,72	1,39
15	-161,2	100,9	54,0	64,7	-29,7	107,5	142,6	36,8	1,66	1,42
16	70,1	-52,0	-57,2	-59,7	-114,5	154,8	125,4	38,5	1,70	1,43
17	-34,1	-91,2	175,2	-179,6	-50,9	-72,4	161,1	36,8	1,75	1,43
18	53,3	102,4	54,8	-95,0	-110,6	31,8	25,7	37,5	2,06	1,45
19	-39,7	-91,2	-178,6	-168,7	-49,7	106,6	327,8	36,8	2,23	1,49
20	-56,5	101,0	-81,6	-81,9	-157,4	99,1	15,0	36,5	2,22	1,51
21	-107,5	68,2	54,3	68,0	-68,0	131,8	359,4	36,0	1,45	1,59
22	-39,2	-90,7	-178,5	63,4	-51,1	106,5	325,0	37,2	2,40	1,61
23	-37,6	-89,4	180,0	-78,5	-51,7	106,8	309,8	37,1	2,40	1,72
24	26,9	80,5	-80,1	-179,5	-103,5	62,4	107,3	40,5	1,27	1,78
25	-56,5	100,5	-82,1	-81,8	55,9	120,4	13,1	36,4	3,46	1,79
26	49,7	-105,7	44,3	-86,6	-99,7	158,5	30,7	40,4	2,39	1,83
27	-96,1	58,1	51,8	-159,2	-70,3	-52,9	6,5	36,2	1,48	1,90
28	-108,8	68,9	51,8	-174,6	-66,1	-55,5	130,1	37,6	1,67	1,91
29	52,0	104,1	55,7	62,1	-109,3	32,0	121,5	39,0	2,50	1,91
30	15,8	96,1	-68,8	56,8	-108,1	54,5	343,3	35,8	1,82	2,05
31	67,0	-51,0	-57,1	-60,7	44,4	148,9	126,2	38,5	2,20	2,11
32	-35,2	-89,0	179,3	-169,8	-54,3	-71,0	316,4	37,4	2,69	2,11
49	-179,2	-104,7	-178,8	55,4	-105,4	13,2	154,3	36,0	4,25	2,60

<sup>1</sup>Примітка:  $\Delta E$  (електронні енергії) та  $\Delta G$  (енергії Гіббса, які припадають на одну молекулу у газовій фазі) відраховані від відповідних енергій конформера 1:  $\Delta E_i = E_i^{MP2} - E_1^{MP2}$ ,  $\Delta G = G_i - G_1$  ( $i$  – номер конформера).  $E_i^{MP2}$  розраховували методом MP2/cc-pVTZ за геометріями, оптимізованими на рівні теорії DFT B3LYP/cc-pVTZ, а енергію Гіббса  $G_i$  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; використано частоти нормальних коливань, розраховані у гармонійному наближенні без використання масштабних множників



Таблиця 1. Продовження

50	179,3	-104,8	-179,2	-176,1	-105,7	14,9	142,9	38,1	3,13	2,60
70	54,4	-172,7	50,5	-178,7	-114,0	155,0	144,8	37,4	5,65	3,31
84	52,3	-167,5	50,3	-68,0	-108,7	156,5	150,7	36,4	6,00	3,68
89	-46,1	173,5	50,2	-67,8	-157,7	100,3	149,4	36,6	6,09	3,79
109	178,3	177,5	48,9	179,4	-166,0	107,4	145,1	37,3	6,38	4,21
119	130,4	-92,6	36,4	176,8	-130,6	66,4	29,2	40,7	4,83	4,34
122	55,1	-177,6	55,7	-164,2	-115,0	154,2	341,0	35,7	7,07	4,39
144	47,6	-160,1	-57,5	-58,2	-121,3	-58,3	9,2	35,6	7,68	4,75
160	177,8	-112,6	-64,9	55,1	-171,8	103,8	169,3	35,6	8,17	4,91
174	-49,6	171,2	49,4	-66,0	-150,8	-52,2	149,1	36,7	7,42	5,12
177	177,2	175,4	54,0	-167,3	-166,0	106,3	343,1	35,9	7,67	5,15
183	178,2	174,0	51,3	-94,4	-163,9	110,7	358,6	35,7	8,51	5,28
185	-38,8	-54,3	84,2	-109,6	-27,9	-69,1	51,1	41,9	5,57	5,30
207	-40,9	95,1	-169,7	-55,2	-153,7	-41,2	124,3	39,7	8,35	5,54
219	-168,1	-77,6	-43,7	69,8	-111,0	37,7	106,3	40,1	5,09	5,63
257	146,9	75,0	-99,7	48,5	-125,4	-76,4	32,9	40,1	6,24	6,18
282	73,2	-59,5	-158,2	-170,1	-132,6	-64,8	74,6	42,7	11,65	8,91

$r(\zeta_1, \zeta_2) = 0,21$ ,  $r(\gamma, v_{\max}) = -0,31$ ,  $r(\epsilon, v_{\max}) = -0,23$ ,  $r(P, v_{\max}) = 0,23$ . Таким чином, використані нами для опису конформації молекули змінні є статистично незалежними.

Структурні та енергетичні параметри вибраних конформерів молекули 3DR наведено у табл. 1. З усіх можливих конформерів структура **1** (рис. 3) має найменшу електронну енергію та енергію Гіббса за нормальних умов, а найбільшу енергію Гіббса має структура **282**. Сумарна заселеність конформерів **1–32** у газовій фазі при 25 °C складає 90%.

Структура конформера **1** стабілізована внутрішньомолекулярним водневим зв'язком  $O_{P1}H \cdots O_4$  (рис. 3).

**ДНК-подібні конформації.** Серед усіх можливих 282 конформацій 3DR нами виявлено сім (**70**, **84**, **89**, **109**, **122**, **174**, **177**), в яких значення конформаційних параметрів близькі до тих, що реалізуються у структурі остову ДНК у її AI, BI [26, 27] та ZII [27, 28] формах. Як AI, так і BI-формах ДНК відповідає по два конформери (**122**, **177** та **70**, **109** відповідно), структури яких відрізняються лише локалізацією у фосфатній групі протона, який забезпечує її електронейтральність (рис. 3). Три конформації (**84**, **89**, **174**) молекули є ZII-ДНК-подібними. Відзначимо, що найменшу енергію ( $\Delta G = 3,3$  ккал/моль) із семи виявлених має BI-ДНК-подібний конформер **70** (рис. 3).

**Механічні властивості і структурна мінливість.** Цікаво простежити вплив фосфатної групи на фізичні властивості 3DR, порівнявши її механічні властивості із аналогічними для структурних складових — 1',2'-дидезоксирибози (12DR) та ортофосфорної кислоти (ОФК). Кількісно ці властивості описуються релаксованими силовими сталими [29].

У табл. 2 наведено релаксовані силові сталі, одержані нами для молекули 3DR після додаткової оптимізації геометрій ДНК-подібних її конформерів на рівні теорії DFT B3LYP/cc-pVTZ із жорстким критерієм збіжності ( $opt=tight$  [30]). Для порівняння у таблиці подано також значення силових сталих, розрахованих для ДНК-подібних конформерів молекул 1',2'-дидезоксирибози (**14** і **29** [19]) та конформера  $R_1$  ( $\alpha' = 179,3^\circ$ ,  $\zeta_1 = -102,2^\circ$ ,  $\zeta_2 = 170,7^\circ$ ) молекули ортофосфорної кислоти [31], оптимізованих на рівні теорії DFT B3LYP/cc-pVTZ із жорстким критерієм збіжності.

Аналізуючи наведені дані, можна дійти висновку, що фосфатна група неістотно впливає на значення релаксованих силових сталих  $K_p$ ,  $K_\epsilon$  і  $K_\gamma$ , але призводить до деякого підвищення  $K_{\alpha'}$  і  $K_\beta$ . Як у 1',2'-дидезоксирибозі, так і у 3DR, релаксована силова стала кута псевдообертання  $K_p$  є помітно нижчою за «північної» конформації фуранозного кільця (A-ДНК-подібні конформації). Чутливість до

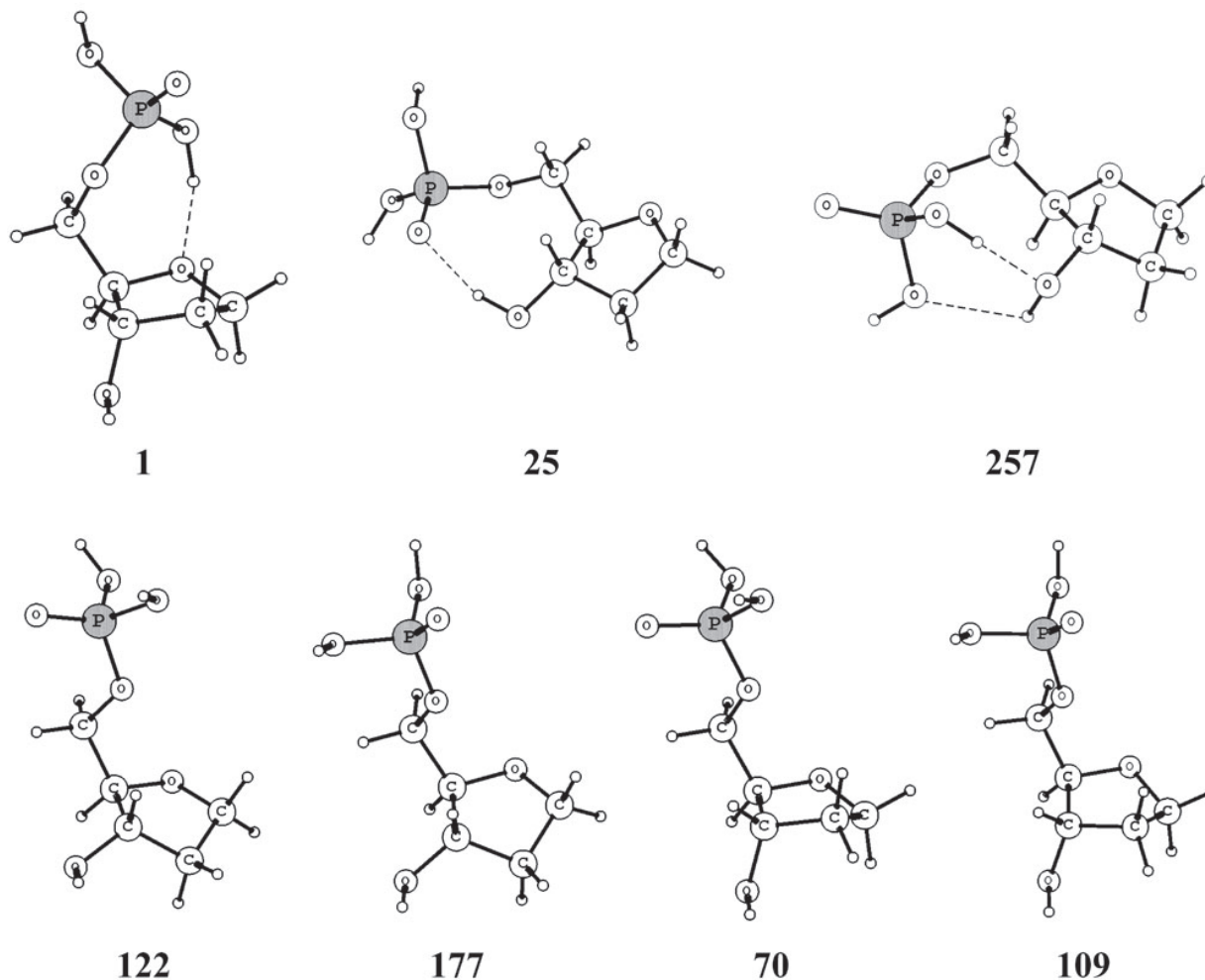


Рис. 3. Структури вибраних конформерів молекули 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату: енергетично найвигіднішого (1), подібних до тих, що реалізуються у складі А- (122, 177) і В- (70, 109) ДНК та конформерів із екстремальними механічними властивостями (25 і 257). Пунктиром позначено внутрішньомолекулярні водневі зв'язки

конформації молекули 3DR виявляють також  $K_\alpha$ ,  $K_\beta$  і особливо –  $K_{\zeta_1}$  та  $K_{\zeta_2}$ .

Крім того, незалежно від конформації, в усіх ДНК-подібних структурах молекули 3DR, для релаксованих силових сталей виконуються співвідношення  $K_\gamma > K_\alpha > K_\epsilon > K_\beta$ . Таким чином, кут  $\gamma$  є найжорсткішим, а  $\beta$  – найм'якшим торсійним ступенем вільності.

Проте це співвідношення не виконується, для довільно обраного конформера: прикладом є конформер **25** (табл. 2, рис. 3), у якого торсійний кут  $\beta$  є найжорсткішим.

У табл. 3 представлено найбільші та найменші значення релаксованих силових сталей для усіх можливих конформацій 3DR. Із цих даних видно, що залежно від конформації молекули значення кожної із релаксованих силових сталей може змінюватися на 2 порядки.

Наприклад,  $K_{\zeta_2}$  дорівнює 0,1 ккал/(моль·рад<sup>2</sup>) у конформера **25** (табл. 1, рис. 3) і 15,8 ккал/(моль·рад<sup>2</sup>) у конформера **257** (табл. 1, рис. 3).

Мірою структурної мінливості конформаційних параметрів слугують їхні коливальні дисперсії, обумовлені нормальними коливаннями молекули [32]. У табл. 4 наведено дисперсії торсійних кутів і кута псевдообертання  $P$  в усіх ДНК-подібних конформерах молекули 3DR, що розраховані у лінійному наближенні [32] для температури 25 °С. Для порівняння наведено дисперсії торсійних кутів молекул 12DR та ОФК.

В усіх ДНК-подібних конформерах 3DR дисперсії торсійних кутів співвідносяться як  $\sigma_\gamma < \sigma_\alpha < \sigma_\epsilon < \sigma_\beta$ . Природно, що ієрархія коливальних дисперсій є прямо протилежною до ієрархії відповідних силових сталей.

Таблиця 2. Релаксовані силові сталі (ккал/(моль·рад<sup>2</sup>)) для конформаційних параметрів вибраних конформерів 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату, 1',2'-дидезоксирибози (12DR) та ортофосфорної кислоти (ОФК)

Форма ДНК	Конформер	$K_{\alpha'}$	$K_{\beta}$	$K_{\gamma}$	$K_{\epsilon}$	$K_{\zeta_1}$	$K_{\zeta_2}$	$K_{\rho}$
AI	<b>122</b>	6,74	2,39	20,0	3,73	1,70	3,98	1,93
AI	<b>177</b>	9,02	3,11	22,9	4,31	1,65	4,07	1,97
BI	<b>70</b>	6,64	2,20	22,2	5,04	1,85	4,05	4,59
BI	<b>109</b>	9,60	3,05	22,7	5,12	1,66	4,23	4,67
ZII <sub>pyr</sub>	<b>84</b>	7,49	1,81	21,4	4,48	2,20	4,19	4,52
ZII <sub>pyr</sub>	<b>89</b>	4,87	2,46	22,9	4,37	4,41	2,28	4,30
ZII <sub>pyr</sub>	<b>174</b>	7,17	2,28	20,9	4,47	5,29	2,89	4,35
—	<b>25</b>	2,91	18,1	13,0	12,7	3,54	0,09	1,82
AI(12DR)	<b>29</b> [19]	—	1,47	23,9	3,94	—	—	2,24
BI (12DR)	<b>14</b> [19]	—	1,48	21,5	5,06	—	—	4,35
BI (ОФК)	<b>R<sub>1</sub></b> [31]	2,89	—	—	—	4,67	2,23	—

Таблиця 3. Екстремальні значення релаксованих силових сталей (ккал/(моль·рад<sup>2</sup>)) для конформаційних параметрів усіх можливих конформерів 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату

Екстремум	$K_{\alpha'}$	$K_{\beta}$	$K_{\gamma}$	$K_{\epsilon}$	$K_{\zeta_1}$	$K_{\zeta_2}$	$K_{\rho}$
Min	1,14	0,24	6,40	1,18	0,53	0,09	0,08
(№ конформера)	<b>(119)</b>	<b>(160)</b>	<b>(207)</b>	<b>(183)</b>	<b>(144)</b>	<b>(25)</b>	<b>(49)</b>
Max	22,8	36,4	35,8	14,2	16,2	15,8	11,4
(№ конформера)	<b>(9)</b>	<b>(50)</b>	<b>(27)</b>	<b>(12)</b>	<b>(27)</b>	<b>(257)</b>	<b>(219)</b>

Таблиця 4. Коливальні дисперсії конформаційних параметрів ДНК-подібних конформерів 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату, 1',2'-дидезоксирибози (12DR) та ортофосфорної кислоти (ОФК) при 25 °С

Форма ДНК	Конформер	Дисперсії, град.						
		$\sigma_{\alpha'}$	$\sigma_{\beta}$	$\sigma_{\gamma}$	$\sigma_{\epsilon}$	$\sigma_{\zeta_1}$	$\sigma_{\zeta_2}$	$\sigma_{\rho}$
AI	<b>122</b>	17,3	28,6	10,4	24,1	34,6	23,4	32,1
AI	<b>177</b>	14,9	25,1	9,8	22,6	35,2	23,2	31,9
BI	<b>70</b>	17,4	29,9	9,9	21,0	33,3	23,2	21,1
BI	<b>109</b>	14,5	25,4	9,8	20,9	35,1	22,7	20,9
ZII <sub>pyr</sub>	<b>84</b>	16,4	32,9	10,1	22,3	30,7	22,9	21,3
ZII <sub>pyr</sub>	<b>89</b>	20,2	28,2	9,8	22,5	22,4	30,2	21,8
ZII <sub>pyr</sub>	<b>174</b>	16,8	29,3	10,2	22,3	20,6	27,1	21,7
AI (12DR)	<b>29</b> [19]	—	37,2	9,6	23,5	—	—	29,9
BI (12DR)	<b>14</b> [19]	—	37,1	10,1	21,1	—	—	21,7
BI (ОФК)	<b>R<sub>1</sub></b> [31]	27,1	—	—	—	21,8	30,6	—

Дані табл. 4 показують, що заміщення у молекулі 12DR атома  $H_5$  фосфатною групою призводить до зменшення  $\sigma_\beta$ . Аналогічно з цим, можна очікувати зменшення коливальної дисперсії  $\sigma_{\zeta_1}$  кута  $\zeta_1$  (або  $\zeta_2$ ) при заміщенні атома  $H_{p1}$  (або  $H_{p2}$ ) частиною реальної ДНК, а також зменшення  $\sigma_\epsilon$  у разі приєднання фосфатної групи замість атома  $H_{O3}$ .

Таким чином, на рівні теорії MP2/сс-pVTZ // DFT B3LYP/сс-pVTZ у вакуумному наближенні виявлено 282 конформери молекули 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфату із відносними енергіями Гіббса за нормальних умов у межах від 0 до 8,9 ккал/моль. Представлено структури 32 конформерів, які визначають властивості молекули у газовій фазі (забезпечують сумарну заселеність у 90%). Показано, що структура 7 конформерів подібна до тієї, що реалізується в остові ДНК в AI, BI та ZII формах, причому найменшу серед них енергію Гіббса має В-ДНК-подібний ( $\Delta G = 3,3$  ккал/моль). AI і BI формам ДНК відповідають по два конформери, які відрізняються локалізацією протона у фосфатній групі. Встановлено, що залежно від конформації молекули величини релаксованих силових сталих для її конформаційних параметрів змінюють свої значення на 2 порядки, проте у ДНК-подібних конформерах ці значення задовольняють нерівності  $K_\gamma > K_{\alpha'} > K_\epsilon > K_\beta$ .

Автори висловлюють щирю вдячність дирекції Інституту теоретичної фізики ім. М. М. Боголюбова НАН України за надане програмне забезпечення і обчислювальні ресурси для проведення розрахунків.

### КОНФОРМАЦИОННОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ 1,2-ДИДЕЗОКСИРИБОФУРАНОЗЫ- 5-ФОСФАТА – МОДЕЛЬНОГО МОНОМЕРНОГО ЗВЕНА ДНК

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

Представлены результаты полного конформационного анализа молекулы 1,2-дидезоксирибофуранози-5-фосфата – модельного звена остова ДНК, выполненного

квантово-механическим методом функционала плотности. На уровне теории MP2/сс-pVTZ // DFT B3LYP/сс-pVTZ получено 282 ее конформера, относительные энергии Гиббса которых при нормальных условиях лежат в пределах от 0 до 8,9 ккал/моль. Среди них структура семи конформеров подобна структуре остова ДНК в AI, BI и ZII формах, из которых энергия Гиббса В-ДНК-подобного конформера наименьшая ( $\Delta G = 3,3$  ккал/моль). Установлено, что величины релаксированных силовых постоянных для конформационных параметров ДНК-подобных конформеров удовлетворяют неравенству  $K_\gamma > K_{\alpha'} > K_\epsilon > K_\beta$ .

**Ключевые слова:** 1,2-дидезоксирибофуранозы-5-фосфат, ДНК, AP-сайты, конформационный анализ.

### CONFORMATIONAL VARIETY AND PHYSICAL PROPERTIES OF THE 1,2-DIDEOXYRIBOFURANOSE-5- PHOSPHATE, THE MODEL DNA MONOMER STRUCTURAL UNIT

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

### Summary

The results of exhaustive quantum-mechanical conformational analysis of 1,2-dideoxyribofuranose-5-phosphate molecule, the model DNA backbone structural unit, are presented. As many as 282 conformations with the relative Gibbs energies from 0 to 8.9 kcal/mole have been obtained at the MP2/сс-pVTZ // DFT B3LYP/сс-pVTZ theory level. Among them seven structures are similar to those of the DNA backbone in its AI, BI and ZII forms, while the B-DNA-like conformation has the lowest Gibbs energy ( $\Delta G = 3.3$  kcal/mole). It is shown that the relaxed force constants values for conformational parameters of all DNA-like conformations satisfy inequality  $K_\gamma > K_{\alpha'} > K_\epsilon > K_\beta$ .

**Key words:** 1,2-dideoxyribofuranose-5-phosphate, DNA, AP-sites, conformational analysis.

1. Boiteux S., Guillet M. // DNA Repair. – 2004. – 3. – P. 1–12.
2. Lukin M., de los Santos C. // Chem. Rev. – 2006. – 106. – P. 607–686.



3. Lindahl T., Nyberg B. // *Biochemistry*. – 1972. – **11**, N 19. – P. 3610–3618.
4. Schärer O. D., Jiricny J. // *BioEssays*. – 2001. – **23**. – P. 270–281.
5. Gentil A., Cabral-Neto J. B., Mariage-Samson R. et al. // *J. Mol. Biol.* – 1992. – **227**. – P. 981–984.
6. Kroeger K. M., Goodman M. F., Greenberg M. M. // *Nucl. Acids Res.* – 2004. – **32**, N 18. – P. 5480–5485.
7. Berthet N., Roupiaz Y., Constant J.-F. et al. // *Ibid.* – 2001. – **29**, N 13. – P. 2725–2732.
8. Минаев Б. Ф., Евтухов Ю. В., Минаева В. А. // *Біополімери і клітина*. – 2005. – **21**, № 4. – С. 351–357
9. Dodson M. L., Michaels M. L., Lloyd R. S. // *J. Biol. Chem.* – 1994. – **269**, N 52. – P. 32709–32712.
10. Lin Z., de los Santos C. // *J. Mol. Biol.* – 2001. – **308**. – P. 341–352.
11. Hazel R. D., Tian K., de los Santos C. // *Biochemistry*. – 2008. – **47**, N 46. – P. 11909–11919.
12. Hazel R. D., de los Santos C. // *Ibid.* – 2010. – **49**. – P. 8978–8987.
13. Smirnov S., Matray T. J., Kool E. T., de los Santos C. // *Nucl. Acids Res.* – 2002. – **30**, N 24. – P. 5561–5569.
14. Ніколаєнко Т. Ю., Говорун Д. М. // *Доп. НАН України*. – 2010. – № 9. – С. 173–184.
15. Ніколаєнко Т. Ю., Булавін Л. А., Говорун Д. М. // *Укр. біохім. журн.* – 2010. – **82**, № 6. – С. 76–86.
16. Sullivan R. A., Infantino D. G. // *J. Dairy Science*. – 1972. – **55**, N 1. – P. 1–7.
17. Wilson J. N., Gao J., Kool E. T. // *Tetrahedron*. – 2007. – **63**. – P. 3427–3433.
18. Foloppe N., Nilsson L., MacKerell A. D. Jr. // *Biopolymers*. – 2002. – **61**. – P. 61–76.
19. Жураківський Р. О., Юренко Є. П., Говорун Д. М. // *Доп. НАН України*. – 2006. – № 8. – С. 207–213.
20. Ніколаєнко Т. Ю., Булавін Л. А., Говорун Д. М. // *Біофіз. вісн.* – 2010. – Вип. 25 (2). – С. 17–25.
21. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B. et al. *Gaussian 03, Revision E.01 / Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.*
22. Бэйдер Р. Атомы в молекулах. Квантовая теория. – М.: Мир, 2001. – 532 с.
23. *AIMAll* (Version 08.11.29), Todd A. Keith, 2008 (aim.tkgristmill.com).
24. Møller C., Plesset M. S. // *Phys. Rev.* – 1934. – **46**. – P. 618–622.
25. Kitamura K., Wakahara A., Mizuno H. et al. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1981. – **103**. – P. 3899–3904.
26. Борискина Е. П., Ткаченко М. Ю., Шестопалова А. В. // *Biopolymers and Cell*. – 2010. – **26**, N 5. – С. 360–372.
27. Schneide B., Neidle St., Berman H. M. // *Biopolymers*. – 1997. – **42**. – P. 113–124.
28. Gessner R. V., Frederick C. A., Quigley G. J. et al. // *J. Biol. Chem.* – 1989. – **264**, N 14. – P. 7921–7935.
29. Ніколаєнко Т. Ю., Войтешенко І. С., Булавін Л. А., Говорун Д. М. // *Вісн. ківськ. ун-ту. Серія: фізико-мат. науки*. – 2010. – № 2. – С. 279–282.
30. Ochterski J. W. *Vibrational Analysis in Gaussian* // Режим доступу: [http://www.gaussian.com/g\\_whitepap/vib.htm](http://www.gaussian.com/g_whitepap/vib.htm).
31. Булавін Л. А., Ніколаєнко Т. Ю., Говорун Д. М. // *Доп. НАН України*. – 2009. – № 10. – С. 80–87.
32. Булавін Л. А., Ніколаєнко Т. Ю., Говорун Д. М. // *Там само*. – 2010. – № 7. – С. 61–69.

Отримано 11.01.2011