



УДК 539.194

© 2010

Академік НАН України Л. А. Булавін, Т. Ю. Ніколаєнко,
член-кореспондент НАН України Д. М. Говорун

Структурна мінливість біологічних молекул, спричинена їхніми нормальними коливаннями

Одержано вираз, що описує мінливість структурних параметрів біологічних молекул, спричинену коливальними рухами їхніх ядер. Запропонований підхід дозволяє в лінійному наближенні розраховувати дисперсії торсійних і валентних кутів та довжин хімічних зв'язків з урахуванням внеску всіх нормальних коливань молекули. Для низки біологічно важливих молекул — бензолу, піримідину, імідазолу, пурину і їх метильних похідних — розраховано дисперсії ендоциклічних валентних і торсійних валентних кутів та торсійних кутів, що описують вихід бічних радикалів цих молекул із площини їхніх кілець за різних температур.

Функціональні властивості біомолекул зумовлюють їх структурну нежорсткість [1], одним із проявів якої є наявність у їхніх коливальних спектрах низькочастотних ($\tilde{\nu} < 100 \text{ см}^{-1}$) мод [2], які навіть при $T = 0 \text{ К}$ мають значні амплітуди коливань (так звані нульові коливання) [3, 4].

Природно, що у процесі таких коливань ядер істотно змінюються структурні параметри молекул [3, 4] — торсійні кути (φ_{ABCD}), дещо менше — валентні (θ_{ABC}) та найменше — довжини (l_{AB}) хімічних зв'язків (типово $\sim 0,05 \text{ \AA}$ [5]). З хімічної і біологічної точок зору ці три типи структурних параметрів є значно інформативнішими, аніж величини декартових компонентів векторів зміщень ядер.

Однак на даний час відсутня універсальна методика оцінки “амплітуд” змін цих параметрів або, більш строго, — їх середньоквадратичних відхилень. Головною складністю у такій оцінці є, на нашу думку, відсутність елементів симетрії у більшості біологічних молекул, внаслідок чого у кожному із нормальних коливань беруть участь чи не всі атоми молекули, а відтак неможливо виокремити одне нормальне коливання, при якому значної зміни зазнавав би лише один структурний параметр.

Нами запропоновано алгоритм, який дозволяє у лінійному наближенні кількісно охарактеризувати середньоквадратичні відхилення будь-якого із торсійних чи валентних кутів або довжин хімічних зв'язків при теплових (а при $T = 0 \text{ К}$ — “нульових”) коливаннях ядер.

Коефіцієнти сприйнятливості. Позначимо один із структурних параметрів молекули (l_{AB} , θ_{ABC} чи φ_{ABCD}) через τ . Його значення є відомою функцією координат \vec{R}_i ядер молекули ($i = \overline{1, \dots, N}$):

$$\tau = f(\vec{R}_1, \dots, \vec{R}_N). \quad (1)$$

Згідно з теорією малих коливань класичної механіки (квантово-механічний розгляд наведено нижче), координати \vec{R}_i ядер при коливаннях молекули в кожен момент часу можуть бути подані як

$$\vec{R}_i(t) = \vec{R}_i^0 + \sum_{j=1}^M x_j(t) \cdot \vec{\xi}_i^j, \quad (2)$$

де \vec{R}_i^0 — їхні рівноважні значення; M — кількість коливальних мод ($M = 3N - 5$ для лінійної і $M = 3N - 6$ для нелінійної молекули); x_j — нормальні координати; $\vec{\xi}_i^j$ — вектори зміщень ядер (i — номер ядра, j — номер моди), нормовані так, що $\sum_{i=1}^N (\vec{\xi}_i^j)^2 = 1$ при будь-якому $j = \overline{1, \dots, M}$. Нормальні координати x_j залежать від часу як $x_j(t) = a_j \cos(\omega_j t + \beta_j)$, де a_j — амплітуди, а β_j — фази нормальних коливань.

Вважаючи зміщення ядер при коливаннях малими, зміну з часом структурного параметра τ можна наближено знайти як

$$\tau(t) = f\left(\vec{R}_i^0 + \sum_{j=1}^M x_j \vec{\xi}_i^j\right) \approx \tau^0 + \sum_{j=1}^M x_j(t) \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{\partial f}{\partial \vec{R}_i} \Big|_{\vec{R}_i = \vec{R}_i^0} \vec{\xi}_i^j \right\} + \dots, \quad (3)$$

де $\tau^0 = f(\vec{R}_1^0, \dots, \vec{R}_N^0)$, а величини

$$c_j = \sum_{i=1}^N \frac{\partial f}{\partial \vec{R}_i} \Big|_{\vec{R}_i = \vec{R}_i^0} \vec{\xi}_i^j \quad (4)$$

мають зміст коефіцієнтів сприйнятливості і виражають “чутливість” параметра τ до нормальної координати x_j j -го нормального коливання. Оскільки середнє за часом $\langle x_j \rangle = 0$, то усереднення (3) за часом дасть $\langle \tau \rangle = \tau^0$. Однак $\langle \tau^2 \rangle \neq \langle \tau \rangle^2$, в чому легко пересвідчитися:

$$\langle \tau^2 \rangle = \left\langle \left(\tau^0 + \sum_{j=1}^M c_j x_j \right) \left(\tau^0 + \sum_{i=1}^M c_i x_i \right) \right\rangle = (\tau^0)^2 + \sum_{j=1}^M c_j^2 \langle x_j^2 \rangle, \quad (5)$$

де враховано, що $\langle x_i x_j \rangle = 0$ при $i \neq j$. Зважаючи на те, що $\langle x_j^2 \rangle = a_j^2/2$, для дисперсії параметра τ отримаємо

$$\sigma_\tau^2 \stackrel{\text{def}}{=} \langle \tau^2 \rangle - \langle \tau \rangle^2 = \sum_{j=1}^M c_j^2 \frac{a_j^2}{2}. \quad (6)$$

Одержане за цією формулою середньоквадратичне відхилення $\sigma_\tau = \sqrt{\langle (\tau - \langle \tau \rangle)^2 \rangle}$ є мірою мінливості структурного параметра τ .

Введена у такий спосіб міра структурно-динамічної мінливості є репрезентативною, оскільки дозволяє врахувати внесок усіх коливальних мод і, разом з тим, наочною, оскільки виражає відхилення σ_τ через амплітуди нормальних коливань і коефіцієнти сприйнятливості параметра τ до кожного із них. Остання властивість дозволяє ввести безрозмірну величину

$$\eta_j = \frac{a_j^2 c_j^2}{a_1^2 c_1^2 + \dots + a_M^2 c_M^2}, \quad (7)$$

яка показує питомий внесок кожної із нормальних мод у динамічну мінливість структурного параметра τ .

Квантово-механічний опис. У декартових координатах гамільтоніан \hat{H} стаціонарного рівняння Шредінгера $\hat{H}\Psi = E_{\text{osc}}\Psi$, яке описує малі коливання ядер молекули, має вигляд

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^N \frac{-\hbar^2}{2M_i} \Delta_{\vec{R}_i} + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^N \sum_{\rho,\lambda=X,Y,Z} A_{ij}^{\rho\lambda} (R_{i,\rho} - R_{i,\rho}^0)(R_{j,\lambda} - R_{j,\lambda}^0), \quad (8)$$

де $A_{ij}^{\rho\lambda} = \left. \frac{\partial^2 U}{\partial R_{i,\rho} \partial R_{j,\lambda}} \right|_{\vec{R}_i = \vec{R}_i^0}$ — матриця других похідних (Гессіан) потенціалу ядер (енергії електронної підсистеми); M_i — маса i -го ядра. За аналогією із класичною механікою, введенням нових змінних (узагальнених координат x_j)

$$\vec{R}_i = \vec{R}_i^0 + x_1 \cdot \vec{\xi}_i^1 + x_2 \cdot \vec{\xi}_i^2 + \dots + x_M \cdot \vec{\xi}_i^M, \quad i = \overline{1, \dots, N}, \quad (9)$$

гамільтоніан \hat{H} може бути зведений до суми [5]

$$\hat{H} = \sum_{j=1}^M \left(\frac{-\hbar^2}{2\mu_j} \frac{\partial^2}{\partial x_j^2} + \frac{\mu_j \omega_j^2}{2} x_j^2 \right), \quad (10)$$

де ω_j — частоти нормальних коливань, а μ_j — відповідні зведені маси: $\mu_j = \sum_{i=1}^N M_i (\vec{\xi}_i^j)^2$;

$\sum_{i=1}^N (\vec{\xi}_i^j)^2 = 1$. Частоти ω_j і вектори $\vec{\xi}_i^j$ виражаються через власні значення і власні вектори матриці $A_{ij}^{\rho\lambda}$ відповідно [6]. Числові значення ω_j , μ_j і декартових компонентів векторів $\vec{\xi}_i^j$ наводяться у протоколах квантово-механічних пакетів, зокрема, Gaussian [7].

Зважаючи на адитивність гамільтоніана (10), багаточастинкова хвильова функція $\Psi(\vec{R}_1, \dots, \vec{R}_N)$, що описує коливання ядер, є добутком

$$\Psi(\vec{R}_1, \dots, \vec{R}_N) = \psi_{n_1}(x_1) \dots \psi_{n_M}(x_M), \quad (11)$$

а енергія коливань E_{osc} — сумою

$$E_{\text{osc}} = \hbar\omega_1 \left(n_1 + \frac{1}{2} \right) + \dots + \hbar\omega_M \left(n_M + \frac{1}{2} \right), \quad (12)$$

де $\psi_{n_j}(x_j)$ — відомі хвильові функції одновимірного гармонійного квантового осцилятора [5], а індекс $n_j = 0, 1, 2, \dots$ нумерує коливальні стани j -го нормального коливання. За умови

$T = 0$ К “заселеними” є лише енергетично найнижчі коливальні стани ($n_j = 0, j = \overline{1, \dots, M}$) і хвильова функція Ψ має вигляд

$$\Psi = C \exp\left(-\frac{x_1^2}{2a_1^2}\right) \cdots \exp\left(-\frac{x_M^2}{2a_M^2}\right), \quad (13)$$

де $a_j = \sqrt{\hbar/(\mu_j\omega_j)}$ — амплітуди нульових коливань, а $C = 1/(a_1^{1/2} \cdots a_M^{1/2} \pi^{M/4})$ — нормувальна стала. У такому випадку безпосереднє обчислення квантово-механічного середнього дає

$$\langle x_j^2 \rangle_{T=0} = \frac{1}{2} a_j^2 = \frac{\hbar}{2\mu_j\omega_j}. \quad (14)$$

При $T > 0$ “заселеними” будуть також і збуджені коливальні стани. Відповідне статистичне усереднення в цьому випадку приводить [5, 8] до виразу

$$\langle x_j^2 \rangle_{T>0} = \frac{1}{2} a_j^2 \operatorname{cth}\left(\frac{\hbar\omega_j}{2k_B T}\right), \quad (15)$$

де k_B — стала Больцмана. При $T \rightarrow 0$ (15) переходить в (14).

Відповідно до (14), $\langle x_j^2 \rangle_{T=0} \sim 1/\omega_j$ — моди із низькими частотами є “найм’якшими” і даватимуть найбільший внесок у структурно-динамічну мінливість молекули.

Повертаючись до виразу (3) і виконуючи усереднення (5), в якому під кутовими дужками слід тепер розуміти квантово-механічне статистичне усереднення (а не усереднення за часом), одержуємо співвідношення

$$\sigma_\tau^2 = \langle \tau^2 \rangle - \langle \tau \rangle^2 = \sum_{j=1}^M c_j^2 \frac{\langle a_j^2 \rangle}{2} = \sum_{j=1}^M c_j^2 \frac{\hbar}{2\mu_j\omega_j} \operatorname{cth}\left(\frac{\hbar\omega_j}{2k_B T}\right), \quad (16)$$

яке є квантовим аналогом виразу (6).

Вирази для коефіцієнтів сприйнятливості. Для визначення середньоквадратичних відхилень довжин хімічних зв’язків (відстаней l_{AB} між ядрами A і B), валентних (θ_{ABC}) або торсійних (φ_{ABCD}) [9] кутів залишається одержати у явному вигляді вирази для відповідних коефіцієнтів сприйнятливості. Для цього слід скористатися виразами для функції $\tau = f(\vec{R}_i)$:

$$l_{AB} = |\vec{R}_A - \vec{R}_B|, \quad (17)$$

$$\cos \theta_{ABC} = \frac{\vec{R}_{AB} \cdot \vec{R}_{CB}}{|\vec{R}_{AB}| |\vec{R}_{CB}|}, \quad (18)$$

$$\cos \varphi_{ABCD} = \frac{\vec{n}_{ABC} \cdot \vec{n}_{BCD}}{|\vec{n}_{ABC}| |\vec{n}_{BCD}|}, \quad (19)$$

де $\vec{R}_{AB} = \vec{R}_A - \vec{R}_B$, $\vec{R}_{CB} = \vec{R}_C - \vec{R}_B$, $\vec{n}_{ABC} = [\vec{R}_{AB} \times \vec{R}_{CB}]$, $\vec{n}_{BCD} = [\vec{R}_{DC} \times \vec{R}_{CB}]$, $\vec{R}_{DC} = \vec{R}_D - \vec{R}_C$ і, поклавши у правих частинах (17)–(19) $\vec{R}_i = \vec{R}_i^0 + x \vec{\xi}_i^j$, розкласти їх в ряд Тейлора за малими приростами x до лінійних членів включно. За малими приростам $\Delta l = l_{AB} - l_{AB}^0$, $\Delta \theta = \theta_{ABC} - \theta_{ABC}^0$ і $\Delta \varphi = \varphi_{ABCD} - \varphi_{ABCD}^0$ слід також лінеаризувати ліві

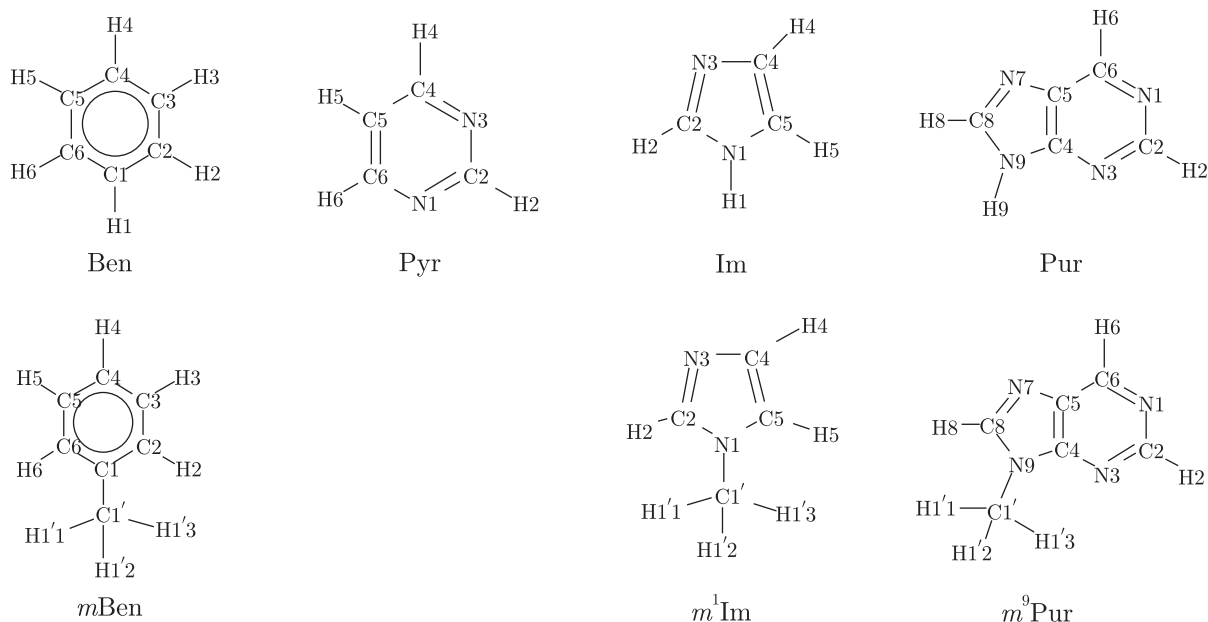


Рис. 1. Циклічні органічні молекули-“прототипи” нуклеотидних основ і деяких амінокислот та нумерація їхніх атомів

частини виразів (17), (18) і (19) відповідно. В результаті для коефіцієнтів сприйнятливості параметрів l_{AB} , θ_{ABC} і φ_{ABCD} одержимо такі вирази:

$$c_j^l = \frac{\Delta l_{AB}}{x} = \frac{(\vec{R}_A - \vec{R}_B)}{l_{AB}} (\vec{\xi}_A^j - \vec{\xi}_B^j), \quad (20)$$

$$c_j^\theta = \frac{\Delta \theta_{ABC}}{x} = \frac{[\vec{R}_{AB} \times \vec{R}_{CB}]}{||[\vec{R}_{AB} \times \vec{R}_{CB}]||} \left\{ \frac{[\vec{\xi}_{AB}^j \times \vec{R}_{CB}]}{R_{AB}^2} - \frac{[\vec{\xi}_{CB}^j \times \vec{R}_{CB}]}{R_{CB}^2} \right\}, \quad (21)$$

$$c_j^\varphi = \frac{\Delta \varphi_{ABCD}}{x} = |\vec{R}_{CB}| \left\{ \frac{([\vec{R}_{DC} \times \vec{R}_{CB}] \cdot \vec{\xi}_{DC}^j)}{||[\vec{R}_{CB} \times \vec{R}_{DC}]||^2} - \frac{([\vec{R}_{AB} \times \vec{R}_{CB}] \cdot \vec{\xi}_{AB}^j)}{||[\vec{R}_{CB} \times \vec{R}_{AB}]||^2} \right\} + \left\{ \frac{(\vec{R}_{AB} \cdot \vec{R}_{CB}) \cdot [\vec{R}_{AB} \times \vec{R}_{CB}]}{||[\vec{R}_{CB} \times \vec{R}_{AB}]||^2} - \frac{(\vec{R}_{DC} \cdot \vec{R}_{CB}) \cdot [\vec{R}_{DC} \times \vec{R}_{CB}]}{||[\vec{R}_{CB} \times \vec{R}_{DC}]||^2} \right\} \frac{\vec{\xi}_{CB}^j}{|\vec{R}_{CB}|}, \quad (22)$$

в правих частинах яких індекс “0” (“рівноважні”) біля координат ядер опущено для скорочення запису і позначено $\vec{\xi}_{nm}^j \stackrel{\text{def}}{=} \vec{\xi}_n^j - \vec{\xi}_m^j$.

Коефіцієнт сприйнятливості c_j^l довжин хімічних зв’язків є безрозмірним, а сприйнятливості c_j^θ і c_j^φ , відповідно, валентних і торсійних кутів мають розмірність рад/м.

Застосування до деяких біомолекул. У пакеті Gaussian 03 для платформи Win 32 [7] на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p) (критерій збіжності opt=tight, сітка інтегрування int=ultrafine) нами оптимізовано геометрію та розраховано коливальні спектри циклічних органічних сполук: бензолу (Ben), піримідину (Pyr), імідазолу (Im), пурину (Pur) і деяких їхніх метильних похідних (рис. 1). Ці азотовмісні молекули є структурними елементами нуклеотидних основ [9] і деяких амінокислот: так, молекула піримідину є “базовою” для тиміну, цитозину і урацилу; молекула імідазолу є складовою амінокислот гістидину і гістаміну, а разом з піримідиновим кільцем утворює молекулу пурину — “базову” сполуку для

аденіну і гуаніну. Молекула бензолу, на відміну від азотовмісних сполук, має “непорушену” π -електронну структуру і залучена нами для порівняння результатів.

З огляду на подібність молекул імідазолу і пурину до нуклеотидних основ розглянуто також їхні метильні похідні, у яких атом карбону метильної групи моделює атом C_1 дезоксирибози ДНК.

За одержаними рівноважними геометріями і коливальними спектрами та з використанням формул (16) і (22) нами розраховано дисперсії (σ_φ) усіх ендоециклічних торсійних кутів, які є мірою непланарності кілець досліджуваних сполук. Одержані найбільші і найменші значення дисперсій наведено в табл. 1.

Згідно з отриманими даними, величини дисперсій є приблизно однаковими для усіх ендоециклічних кутів кожного із кілець і знаходяться в межах $7,4\text{--}8,2^\circ$ при $T = 298,15\text{ К}$ ($6,8\text{--}7,5^\circ$ при 0 К) для 6-членних кілець і $5,3\text{--}6,1^\circ$ при $T = 298,15\text{ К}$ ($4,9\text{--}5,7^\circ$ при 0 К) — для 5-членних. При цьому наявність метильної групи істотно не впливає на жорсткість кілець.

Значення дисперсій ендоециклічних торсійних кутів 5- і 6-членних кілець у молекулі пурину є дуже близькими до дисперсій ендоециклічних торсійних кутів окремих молекул імідазолу і піримідину відповідно.

Слід відзначити близькість величин дисперсій, розрахованих при $298,15\text{ К}$ і при 0 К . Це є наслідком того, що при $298,15\text{ К}$ енергія $k_B T / (2\pi\hbar) \approx 208\text{ см}^{-1}$ не є великою, порівняно з енергіями нульових коливань досліджених молекул (див. (16)), адже розраховані частоти найнижчих коливальних мод молекул бензолу, імідазолу, пурину і піримідину становлять $414,5, 513,6, 232,0$ і $353,4\text{ см}^{-1}$ відповідно.

За формулами (16) і (21) нами проведено також розрахунки величин дисперсій для ендоециклічних валентних кутів. Одержані значення становили $3,3\text{--}3,5^\circ$ для 6-членних і $2,9\text{--}3,3^\circ$ — для 5-членних кілець, причому основний внесок (найбільші значення η) у зміну

Таблиця 1. Структурно-динамічна мінливість ендоециклічних торсійних кутів циклічних органічних молекул

Молекула	Торсійний кут	Рівноважне значення, град	Дисперсія, град	
			$T = 0\text{ К}$	$T = 298,15\text{ К}$
Ben	$C_1C_2C_3C_4$	0,0	7,1	7,7
m Ben	$C_2C_3C_4C_5$ (min)	0,1	7,1	7,7
	$C_1C_2C_3C_4$ (max)	0,1	7,2	7,8
Pur	$C_2N_3C_4C_5$ (min)	0,0	6,9	7,5
	$N_1C_2N_3C_4$ (max)	0,0	7,4	8,1
Im	$C_2N_3C_4C_5$ (min)	0,0	5,2	5,4
	$N_3C_2N_1C_5$ (max)	0,0	5,6	5,8
m^1 Im	$C_2N_1C_5C_4$ (min)	0,0	5,0	5,3
	$N_3C_2N_1C_5$ (max)	0,0	5,4	5,7
Pur	$C_4C_5N_7C_8$ (min)	0,0	5,1	5,3
	$N_7C_8N_9C_4$ (max)	0,0	5,7	6,1
	$N_1C_6C_5C_4$ (min)	0,0	6,8	7,6
	$N_3C_2N_1C_6$ (max)	0,0	7,5	8,1
	$N_3C_4C_5N_7$	-180,0	5,6	6,8
m^9 Pur	$N_9C_4C_5C_6$	-180,0	5,3	6,8
	$C_8N_9C_4C_5$ (min)	0,0	4,9	5,5
	$N_7C_8N_9C_4$ (max)	0,0	5,6	5,9
	$C_2N_1C_6C_5$ (min)	0,0	6,8	7,4
	$C_6C_5C_4N_3$ (max)	0,0	7,2	8,2
	$N_3C_4C_5N_7$	-180,0	5,6	6,8
	$N_9C_4C_5C_6$	-180,0	5,2	6,9

валентних кутів дають нормальні коливання із частотами $\sim 1000 \text{ см}^{-1}$ і тому величини дисперсій цих кутів майже не залежать від температури. Для порівняння, дисперсія валентного кута у молекулі води, згідно з нашими розрахунками, становить $8,7^\circ$ (0–298 K).

У молекулах з метильною групою $m\text{Ben}$, $m^1\text{Im}$ і $m^9\text{Pur}$ розраховані частоти найнижчих коливальних мод становлять 29,7, 70,3 і 42,9 см^{-1} відповідно (у відповідних нормальних коливаннях беруть участь переважно атоми метильної групи, тож метилювання не справляє відчутних змін на жорсткість кілець). Відтак, амплітуди коливань атомів метильної групи істотно залежать від температури (табл. 2).

Вихід бічних радикалів із площин кілець характеризують торсійні кути, дисперсії яких наведено в табл. 2. Хоча для кожного із радикалів такий торсійний кут можна задати двома способами, але наші розрахунки свідчать, що відмінність їхніх дисперсій найчастіше є меншою 1° (коли ця відмінність є більшою, в таблиці наведено обидва значення дисперсії).

Для атомів водню 6-членних кілець дисперсії відповідних торсійних кутів лежать у межах: $9,2\text{--}10,1^\circ$ при $T = 298,15 \text{ K}$ ($8,9\text{--}9,6^\circ$ при 0 K); у 5-членних кілець ці дисперсії є систематично більшими (що є наслідком менших значень зведених мас) і становлять $9,9\text{--}14,5^\circ$ при $T = 298,15 \text{ K}$ ($9,6\text{--}13,4^\circ$ при 0 K).

У молекулах з метильною групою дисперсії кутів, що характеризують вихід атома карбону метильних груп ($-\text{CH}_3$) із площин кілець, є систематично меншими, ніж для неметилюваних молекул, і лежать у межах $7,4\text{--}12,3^\circ$ при $T = 298,15 \text{ K}$ ($5,6\text{--}7,1^\circ$ при 0 K).

Наведені величини дисперсій торсійних кутів бічних радикалів є дещо більшими, ніж для ендациклічних торсійних кутів, але також слабо залежать від температури.

Натомість, істотно залежать від температури і є на порядок більшими за абсолютною величиною дисперсії торсійних кутів, що описують орієнтацію (поворот навколо одинарного зв'язку $\text{C}_{1'}\text{--}\text{C}_1$ або $\text{C}_{1'}\text{--}\text{N}_{1/9}$) атомів водню метильних груп в молекулах $m\text{Ben}$, $m^1\text{Im}$ та $m^9\text{Pur}$ (табл. 2).

Так, для молекули $m\text{Ben}$ розрахована дисперсія кута $\text{H}_{1'1}\text{C}_{1'}\text{C}_1\text{C}_2$ становить $25,6^\circ$ при $T = 0 \text{ K}$ і 92° при $T = 298,15 \text{ K}$. Значна залежність її величини від температури є прямим наслідком наявності у молекули $m\text{Ben}$ нормального коливання з частотою $29,7 \text{ см}^{-1}$ — малою, порівняно з $k_B T / (2\pi\hbar)$. Саме цьому нормальному коливанню відповідає поворот метильної групи навколо зв'язку $\text{C}_{1'}\text{--}\text{C}_1$ і завдяки цій обставині дисперсію кута $\text{H}_{1'1}\text{C}_{1'}\text{C}_1\text{C}_2$ можна визначити ще й іншим методом [3] — за формулою

$$\sigma_{m\text{Ben}} = \sqrt{\frac{\hbar}{2I_r\omega} \text{cth}\left(\frac{\hbar\omega}{2kT}\right)},$$

де $I_r = 5,04 \cdot 10^{-47} \text{ кг} \cdot \text{м}^2$ ($3,04 \text{ а. о. м.} \cdot \text{Å}^2$) — зведений момент інерції молекули відносно осі $\text{C}_{1'}\text{--}\text{C}_1$. Одержане значення становить $24,6^\circ$ при 0 K та $91,7^\circ$ — при 298,15 K і добре узгоджується із розрахованими запропонованим в даній роботі методом.

Для молекул $m^1\text{Im}$ та $m^9\text{Pur}$ аналогічні розрахунки із врахуванням однієї лише найнижчої коливальної моди при $T = 298,15 \text{ K}$ дають відповідно $39,5^\circ$ ($16,2^\circ$ при 0 K) і $62,8^\circ$ ($20,2^\circ$ при 0 K). Ці значення є дуже близькими до наведених у табл. 2.

Природною є однаковість дисперсій торсійних кутів, що описують поворот кожного із трьох атомів водню метильних груп в $m\text{Ben}$, $m^1\text{Im}$ та $m^9\text{Pur}$. Однак ці дисперсії відрізняються на 15–20% залежно від вибору одного із двох можливих торсійних кутів (наприклад, $\text{H}_{1'1}\text{C}_{1'}\text{N}_9\text{C}_8$ та $\text{H}_{1'1}\text{C}_{1'}\text{N}_9\text{C}_4$ у випадку $m^9\text{Pur}$).

Таким чином, нами запропоновано методику розрахунку середньоквадратичних відхилень (дисперсій) торсійних і валентних кутів та довжин хімічних зв'язків молекули, яка природним чином враховує внесок усіх нормальних коливань молекули.

Показано, що в молекулах бензолу, піримідину, імідазолу і пурину, які є базовими сполуками нуклеотидних основ і деяких амінокислот, в інтервалі температур 0–298 К дисперсії ендоциклічних торсійних кутів лежать у межах 4,9–8,3°, а ендоциклічних валентних —

Таблиця 2. Відхилення бічних радикалів, зумовлене структурно-динамічною мінливістю циклічних органічних молекул

Молекула	Радикал	Торсійний кут ¹	Рівноважне значення, град	Дисперсія, град	
				$T = 0$ К	$T = 298,15$ К
Ben	H ₁	H ₁ C ₁ C ₂ C ₃	–180,0	9,5	9,8
	–	H ₁ C ₁ C ₂ H ₂	0,0	12,9	13,0
<i>m</i> Ben	H ₂	H ₂ C ₂ C ₃ C ₄	–179,8	9,4	9,8
	C _{1'}	C _{1'} C ₁ C ₂ C ₃	178,6	5,6	7,4
	H _{1/1}	H _{1/1} C _{1'} C ₁ C ₂	151,0	25,6	92,5
	H _{1/2}	H _{1/2} C _{1'} C ₁ C ₂	–89,4	25,5	91,9
	H _{1/3}	H _{1/3} C _{1'} C ₁ C ₂	30,2	25,7	92,5
Pur ²	H ₂	H ₂ C ₂ N ₃ C ₄	–180,0	9,1	9,5
	H ₄	H ₄ C ₄ C ₅ C ₆	180,0	9,6	10,1
		H ₄ C ₄ N ₃ C ₂	180,0	8,9	9,2
	Im	H ₁	H ₁ N ₁ C ₂ N ₃	–180,0	13,2
H ₂		H ₂ C ₂ N ₃ C ₄	180,0	10,4	10,6
H ₄		H ₄ C ₄ C ₅ N ₁	180,0	10,4	10,6
		H ₅ C ₅ N ₁ C ₂	180,0	10,3	10,7
H ₅ C ₅ C ₄ N ₃		–180,0	11,8	12,2	
<i>m</i> ¹ Im	C _{1'}	C _{1'} N ₁ C ₂ N ₃	180,0	7,1	11,8
	H _{1/1}	H _{1/1} C _{1'} N ₁ C ₂	0,0	19,4	44,8
		H _{1/1} C _{1'} N ₁ C ₅	–180,0	16,6	36,4
	H _{1/2}	H _{1/2} C _{1'} N ₁ C ₂	119,4	18,5	42,9
		H _{1/1} C _{1'} N ₁ C ₅	–60,6	16,3	34,7
	H _{1/3}	H _{1/3} C _{1'} N ₁ C ₂	–119,4	18,5	42,9
		H _{1/3} C _{1'} N ₁ C ₅	60,6	16,3	34,7
	H ₂	H ₂ C ₂ N ₃ C ₄	–180,0	10,5	10,7
		H ₄ C ₄ C ₅ N ₁	–180,0	10,4	10,6
		H ₅ C ₅ N ₁ C ₂	180,0	10,3	10,7
		H ₅ C ₅ C ₄ N ₃	–180,0	11,9	12,2
		H ₉ N ₉ C ₄ C ₅	–180,0	13,4	14,5
H ₈ C ₈ N ₉ C ₄		–180,0	9,6	9,9	
Pur	H ₆	H ₆ C ₆ N ₁ C ₂	–180,0	9,1	9,4
	H ₂	H ₂ C ₂ N ₃ C ₄	180,0	8,9	9,2
		C _{1'}	C _{1'} N ₉ C ₈ N ₇	180,0	7,0
<i>m</i> ⁹ Pur	H _{1/1}	H _{1/1} C _{1'} N ₉ C ₈	60,8	20,7	58,9
		H _{1/1} C _{1'} N ₉ C ₄	–119,2	22,7	67,9
	H _{1/2}	H _{1/2} C _{1'} N ₉ C ₈	–60,8	20,7	58,9
		H _{1/2} C _{1'} N ₉ C ₄	119,2	22,7	67,8
	H _{1/3}	H _{1/3} C _{1'} N ₉ C ₈	–180,0	20,4	58,9
		H _{1/3} C _{1'} N ₉ C ₄	0,0	22,9	68,0
	H ₈	H ₈ C ₈ N ₉ C ₄	–180,0	9,6	9,9
	H ₆	H ₆ C ₆ N ₁ C ₂	–180,0	9,1	9,4
	H ₂	H ₂ C ₂ N ₃ C ₄	–180,0	8,9	9,2

Примітка. ¹Наведено дві можливості означення кута, якщо результати відрізняються більше, ніж на 1°.

²Молекула симетрична в своїй площині відносно осі C₂–C₅.

2,9–3,5°; торсійні кути, що описують вихід бічних радикалів цих молекул із площини їхніх кілець, характеризуються дисперсіями 9,9–14,5°.

Виявлено істотну залежність від температури дисперсії торсійних кутів, що описують поворот метильної групи навколо С–С та С–N зв'язків: 35–92° при 298,15 К і 16–26° — при 0 К. Одержані результати свідчать про структурну нежорсткість досліджених молекул.

1. *Shishkin O. V.* Conformational flexibility of di- and tetrahydropyrimidine rings in nucleic acid bases. An ab initio HF/6-31G** study // *J. Mol. Struct.* – 1998. – **447**. – P. 1–5.
2. *Shishkin O. V., Pelmeshnikov A., Hovorun D. M., Leszczynski J.* Theoretical analysis of low-lying vibrational modes of free canonical 2-deoxyribonucleosides // *Chem. Phys.* – 2000. – **260**. – P. 317–325.
3. *Николаенко Т. Ю., Булавін Л. А., Говорун Д. М.* Структурно-динамічні особливості модельних цукрово-фосфатних залишків 3'-дезоксирибонуклеотидів // *Доп. НАН України.* – 2009. – № 12. – С. 75–82.
4. *Николаенко Т. Ю., Булавін Л. А., Говорун Д. М.* Динамічні властивості модельних цукрово-фосфатних залишків 3'-дезоксирибонуклеотидів // *Book of Abstracts of International Conference NBP – 2009. – NANOBIOPHYSICS: Fundamental and Applied Aspects, October 5–8, 2009. – Kharkov, Ukraine.* – P. 67.
5. *Сивин С.* Колебания молекул и среднеквадратичные амплитуды. – Москва: Мир, 1971. – 488 с.
6. *Ochterski J. W.* Vibrational Analysis in Gaussian. – Режим доступу: http://www.gaussian.com/g_white-pap/vib.htm.
7. *Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B. et al.* Gaussian 03, Revision C. 02 / Wallingford: Gaussian, 2004.
8. *Фейнман Р.* Статистическая механика. Курс лекций. – Москва: Мир, 1975. – 407 с.
9. *Зенгер В.* Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. – Москва: Мир, 1966. – 668 с.

Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка

Інститут молекулярної біології
і генетики НАН України, Київ

Інститут високих технологій Київського
національного університету ім. Тараса Шевченка

Надійшло до редакції 03.03.2010

Academician of the NAS of Ukraine **L. A. Bulavin, T. Yu. Nikolaienko,**
Corresponding Member of the NAS of Ukraine **D. M. Hovorun**

Structural fickleness of biological molecules caused by their normal oscillations

The expression describing the fickleness of structural parameters of biological molecules caused by the oscillational motion of their nuclei is given. The method proposed makes it possible to calculate, in the linear approximation, the dispersions of torsion and valence angles and chemical bond lengths naturally taking into account all normal oscillation modes of a molecule. For a number of biologically important molecules — benzene, pyrimidine, imidazole, purine, and some of their methyl derivatives — the dispersions of endocyclic valence and torsion angles and the torsion angles related to the side radical non-planarity are calculated at various temperatures.