

КІЛЬКІСНІ ШКАЛИ СТРУКТУРНОЇ ЖОРСТКОСТІ ТА КОНФОРМАЦІЙНОЇ ОБМЕЖЕНОСТІ СЕГМЕНТІВ І МОЛЕКУЛ У ЦІЛОМУ НА ОСНОВІ ОБЧИСЛЕНИХ ЕНТАЛЬПІЙ УТВОРЕННЯ КОНФОРМЕРІВ: АЛГОРИТМ ПОБУДОВИ ТА ХАРАКТЕРНІ ПРИКЛАДИ

Вступ. У хіміко-біологічних дослідженнях часто є потреба точнішого описання окремих властивостей молекулярних об'єктів, зокрема – порівняння їхніх просторових і механічних характеристик. Проте шкал для кількісного описання згаданих у назві параметрів досі не існує.

Методи. Квантово-хімічний розрахунок (AM1) ентальпій E утворення конформерів молекул.

Результати. На основі розрахованих різниць ентальпій ΔE запропоновано вдосконалений алгоритм і створено об'єднані логарифмічні шкали структурної жорсткості – гнучкості та конформаційної обмеженості – доступності молекул. Наведено приклади розрахунків для характерних структур і їхні результати для ланцюгових, циклічних і каркасних молекул. Розроблений алгоритм демонструє фізичну природу згаданих параметрів, експоненційно пов'язану з енергією й ентропією, а також зв'язок і відмінності між просторовою та силовою характеристиками молекул. Кількісно демонструється взаємозв'язок конформаційної доступності, безпосередньо пов'язаної з простором, із симетрією молекули, і структурної жорсткості, пов'язаної зі здатністю молекули до механічних деформацій. Додатково запропонований алгоритм дозволяє розраховувати числові індекси структурної гнучкості та конформаційної доступності як обернені до значень параметрів структурної жорсткості й конформаційної обмеженості. Такий підхід значно спрощує сприйняття всіх чотирьох шкал, бо в логарифмічному вимірі вони попарно розміщуються на одній осі координат симетрично до її початку.

Висновки. Запропонований алгоритм дозволяє кількісно порівняти вищезазначені розраховані параметри обраних молекул у цілому та їхніх окремих сегментів, а за потреби – і молекулярних комплексів.

Ключові слова: структурна жорсткість, структурна гнучкість, конформаційна обмеженість, конформаційна доступність, шкали, молекули.

Вступ

Сучасний розвиток актуальних наукових напрямів вимагає все більш точного, детального й багатогранного описання молекулярних об'єктів, зокрема – їхніх просторових і силових характеристик. Наприклад, у галузі розробки лікарських засобів, у пошуку сполуки-лідера є важливою молекула, що заселяє найменшу кількість конформацій, бо з білком-мішенню зв'язуватиметься коректно (так, щоб створювати лікувальний ефект) лише один конформер із усього числа можливих (de Sena et al., 2019; Fang et al., 2014; Grygorenko et al., 2011; Mikhailiuk et al., 2006). Відповідно до цього й концентрація впливу або лікувальна доза є залежною від кількості конформацій. У перерахованих роботах звертають увагу на конформаційну обмеженість молекул.

На противагу ситуації з лікарськими засобами, у функціях білків і ліпідних мембран клітини важливою є гнучкість ланцюгів пептидів або жирних кислот, тобто – число їхніх конформацій і величина енергетичного бар'єру переходу (Kulshrestha et al., 2023; Peng et al., 2020; Bhattarai, Emerson, 2020; Tanaka, Nishizaki, 2003; Feller, Gawrisch, MacKerell, 2002). Ця ознака забезпечує життєві процеси: максимальну швидкість дифузії речовин крізь ліпідну мембрану та найшвидшу зміну конформації білків – складових мембрани у всій її товщині. І тому стимулює споживання людством найбільш гнучких молекул ліпідів ыз ненасиченими жирними кислотами: ω -9, ω -6 і особливо – ω -3.

У галузі розробки каталізаторів застосування хіральних лігандів у металокомплексі з обмеженою кількістю конформерів приводить до збільшення його енантіоселективності в асиметричному синтезі. А збільшена структурна жорсткість лігандів сприяє прискоренню реакції та збільшенню виходу продукту (Jacobson, 1999).

Збільшена (порівняно з низькомолекулярним оточенням субстрату в розчині) структурна жорсткість складових активного центру ферменту – сегментів α -спіралей і

β -складчастих шарів забезпечує збільшені деформації валентних кутів і ковалентних зв'язків молекули субстрату, що сприяє його перетворенню у продукт. Цей аспект ферментативного каталізу досі перебуває у стані гіпотези внаслідок експериментальних складностей у його дослідженні, хоча потреби у з'ясуванні частки впливу механічних деформацій субстрату на швидкість ферментативної реакції стоїть вже давно, і лише нині з'являються підходи до його розв'язання (Chen, 2023).

З огляду на сказане, беручи до уваги загальні закономірності утворення міжмолекулярних комплексів, можна дійти висновку, що значна конформаційна обмеженість молекул багатьох коферментів, стероїдів, алкалоїдів, антибіотиків та інших сполук класу регуляторів біологічних процесів є першопричиною їхнього високого афінитету до молекули-мішені та передумовою їх впливу на мішень. Однак терміни "структурна жорсткість" і "конформаційна обмеженість" (а також їхні антоніми, відповідно "структурна гнучкість" і "конформаційна доступність") на рівні молекул нині мають лише якісне або ж напівкількісне описання, що інколи містять суперечливі наближення. Тож натеper не існує досконалих методів кількісного описання цих параметрів. Досі не розкрито аспектів фізичного зв'язку між поняттями структурної жорсткості та конформаційної обмеженості, хоча є очевидним, що такий зв'язок існує. Зокрема, для оцінювання структурної жорсткості в науковій літературі зроблено кілька спроб. Наприклад, напівкількісний метод оцінювання структурної жорсткості на основі аналізу класичних тривимірних обертальних схем вдало застосовувався для опису жорсткості алканів (Luisi, 1977), який надалі у зміненому вигляді вдалося застосувати до більш складних молекул (Clark, Willet, & Kenny, 1993). Також для алканів були розроблені QSAR-індекси, що є критерієм їхньої кінетичної гнучкості (Kier, & Hall, 2006; Fisanick, Cross, & Rusinko, 1992.). Індекси, пов'язані з топологією молекул (Kier, & Hall, 2006; Fisanick, Cross, &

Rusinko, 1992; Kier, 1985, 1986, 1989) стали найбільш вживаною характеристикою структурної гнучкості – жорсткості (не зважаючи на їхні очевидні вади!), оскільки вони просто й досить точно описують цей параметр. Для порівняння конформаційної обмеженості застосовувався метод ЯМР-спектроскопії (Law, Dietzsch, & Duffy, 2003; Stahl, & Schopfer, 1997; Yamamoto, et al., 1983), розраховувалася зміна ентропії молекули під час внутрішніх обертань (Mizutani, Ema, & Ogoshi, 1995), а для полімерних сполук розроблено і широко використовується характеристика жорсткості – сегмент Куна (Vologodskii et al., 1992; Tsvetkov et al., 1984). Проте найбільш вдалим підходом, на нашу думку, є застосування параметрів гіперповерхні потенціальної енергії молекули для описання її гнучкості. Цей підхід використовувався під час порівняння гнучкості насичених і полієнових жирних кислот за результатами, отриманими неемпіричними методами квантової хімії (Коца, 1993, 1998). Однак, у процитованих роботах параметри потенціальної енергії молекули використовуються нерационально, що зробило розрахунок гнучкості складним, трудомістким, і часто неможливим у застосуванні до молекул складної будови.

Уже у процесі початкового аналізу пари понять – структурної жорсткості та конформаційної обмеженості для окремих молекул стає зрозумілим, що їхні величини мають змінюватись симбатно – зі зростанням першої зростає і друга. Чи варто користуватись обома характеристиками, а чи лише однією з них, і якою? Як бути з оберненими поняттями структурної гнучкості та конформаційної доступності? Натеper не існує впорядкованого використання цих характеристик. Наприклад, у галузях хімічного та ферментативного каталізу, у розробці лікарських препаратів користуються терміном конформаційна обмеженість, а під час вивчення білків і ліпідних мембран – структурною гнучкістю.

Розроблений нами (Пивоваренко, 2011; Карпенко, 2012) порівняно простий метод кількісного розрахунку цих характеристик може застосовуватись не лише до алканів, а й до значно більш складних молекул, включаючи природні гетероцикли, пептиди, ліпіди, а за більш глибокого розвитку – і на молекули полімерів. Розроблений алгоритм демонструє фізичний взаємозв'язок між чотирма логічно пов'язаними просторово-силовими параметрами. Він дозволяє створити окремі шкали для кожного зі згаданих параметрів і розрахувати ці параметри для кожної органічної молекули, виразивши їх у вигляді окремих числових індексів. У цьому разі є можливість не лише кількісно розрахувати вказані параметри для обраної молекули чи її окремої частини, але й виконати порівняння пари молекул. Цей алгоритм також демонструє, що стру-

ктурна жорсткість і конформаційна обмеженість є характеристиками, що не завжди змінюються симбатно. В основу методу покладено квантово-хімічні розрахунки напівемпіричним методом (з параметризацією AM1) зміни ентальпії утворення молекули під час її деформації. Усі наведені розрахунки виконувались у середовищі пакету МОРАС-2007 (Stewart, 2007). Універсальність такого підходу полягає в тому, що з часом методи розрахунків удосконалюються, а з цим можна далі уточнити і просторово-силові характеристики окремих молекул.

Методи

Метою цієї роботи є представлення модифікованих шкал цих просторово-енергетичних характеристик молекул, завдяки чому спрощується їхнє сприйняття й кількісне порівняння, а також візуалізується простір, який стає спільним для всіх чотирьох шкал. Отримані ж результати демонструють, що навіть під час застосування менш точних методів розрахунку, аніж напівемпіричний AM1 (наприклад, молекулярної механіки) зберігається можливість порівняння просторових і силових характеристик двох молекул або їхніх сегментів. Така властивість є надзвичайно цінною під час вивчення макромолекул (наприклад, ферментів) і їх комплексів (наприклад, білок – РНК).

Наведемо логіку розрахунків (Пивоваренко, & Карпенко, 2011). Спочатку варто визначити найменш енергозатратний вид деформації. Саме він першочергово визначатиме набір можливих конформацій молекули. Для цього порівнюємо деформації валентних (ϕ), двогранних (ω) кутів і змін міжатомних відстаней і виразимо їх через відповідне лінійне зміщення атомів на прикладі молекули етану (рис. 1).

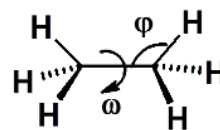


Рис. 1. Зміна валентних (ϕ) і двогранних (ω) кутів у молекулі етану

Для зміни валентного кута ϕ лінійна деформація має вигляд:

$$\Delta l = 2\pi r \Delta\phi / 360^\circ \quad (1)$$

де Δl – зміщення атома H, r – довжина зв'язку C-H, $\Delta\phi$ – зміна валентного кута. У випадку зміни двогранного кута ω лінійне зміщення Δl атома становить:

$$\Delta l = 2\pi r \Delta\omega \cdot \sin(180^\circ - \phi) / 360^\circ, \quad (2)$$

де $\Delta\omega$ – зміна двогранного кута, ϕ – оптимальне значення валентного кута, r – довжина міжатомного зв'язку

Розрахунки зміни ентальпії утворення молекули етану під час зміщення відповідного атома на 0.2 Å наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Енергетичні затрати під час деформації структурних елементів молекули етану

Вид деформації	Зміщення атома, Å	Значення деформації	Зміна енергії, ккал/моль
Валентний зв'язок C-H	0.2	0.2 Å	11.55
Валентний зв'язок C-C	0.2	0.2 Å	14.24
Валентний кут C-C-H	0.2	10.56°	3.71
Валентний кут H-C-H	0.2	10.56°	3.42
Двогранний кут H-C-C-H	0.2	11.29°	0.234

Згідно з отриманими даними, зміна енергії після деформації двогранного кута є як мінімум на один порядок нижчою, ніж після інших типів деформації. Тому саме зміною двогранного кута можна моделювати найменш енергозатратні деформації, тим паче, що за такої

деформації, коли під час оптимізації геометрії молекули фіксується двогранний кут, валентні кути та довжини зв'язків теж зазнаватимуть невеликих змін, особливо – у випадках більш напружених конформацій.

Результати

1. Розрахунок локального й загального індексів конформаційної доступності та структурної гнучкості. Алгоритм розрахунку локального індексу

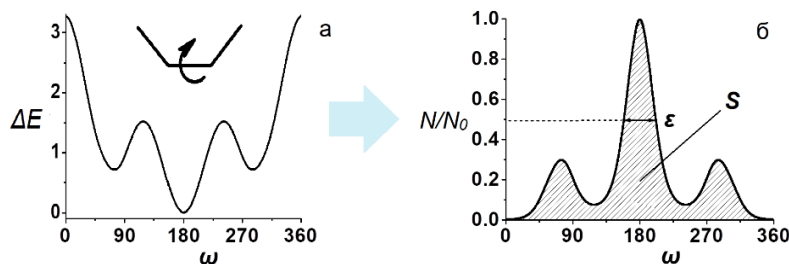


Рис. 2. Зміна ентальпії утворення (а, ккал/моль) і відносної заселеності конформаційних станів (б, $T=298^\circ\text{K}$) для середнього сегмента молекули бутану залежно від величини двогранного кута ω

На основі розрахованої зміни ентальпії утворення молекули зі зміною двогранного кута далі можна розрахувати заселеність кожного конформаційного стану за стандартних умов. Згідно з розподілом Максвелла – Больцмана заселеність N/N_0 кожного конформаційного стану має експоненційну залежність від його відносної енергії ΔE та температури T .

$$\frac{N}{N_0} = \exp\left(-\frac{\Delta E}{RT}\right), \quad (3)$$

де N – кількість молекул з енергією ΔE , N_0 – кількість молекул із найнижчою енергією, R – універсальна газова стала.

Трансформація кривої з координат $\Delta E - \omega$ (рис. 2а) у координати $N/N_0 - \omega$ (рис. 2б) дозволяє отримати залежність відносної заселеності N/N_0 конформаційного стану від значення двогранного кута ω за обраних умов (у нашому розгляді прийнято значення $T = 298 \text{ K}$). Площа S під отриманою кривою (рис. 2б) відтворюватиме всю множину конформацій, які заселяються сегментом молекули. Якщо цю площу порівняти з площею прямокутника $1 \cdot 360$, яка характеризує вільне обертання частин молекули навколо зв'язку, то ми отримаємо індекс конформаційної доступності для піддослідного сегменту молекули.

Величина ε кожної з отриманих смуг заселеності на рис. 2б є напівшириною бар'єру конформаційного переходу й може характеризувати здатність цього сегменту до деформації – його структурну гнучкість (Пивоваренко, & Карпенко, 2011). Проте за параметр гнучкості зручніше вважати ту ж саму площу під кривою заселеності, бо множина конформацій, які займає сегмент молекули більш адекватно характеризує його гнучкість. У такому разі індекс структурної гнучкості сегменту F дорівнюватиме індексу його конформаційної доступності A :

$$A = F = S/360, \quad (4)$$

де S – кількість конформацій піддослідного сегменту молекули, $1 \cdot 360$ – кількість конформацій ідеально гнучкого сегменту.

Якщо молекула складається з n сегментів, то за цим алгоритмом розрахунку її загальний індекс структурної гнучкості F_T буде сумою локальних індексів усіх її сегментів:

$$F_T = \sum_{i=1}^n F_i, \quad (5)$$

де F_i – індекс структурної гнучкості i -го сегмента молекули.

Проте за такого розрахунку індексу загальної конформаційної доступності A_T молекули втручається симетрія. Адже для симетричних молекул існує повторення конформацій під час операції у просторі, що відповідає групі

конформаційної доступності та структурної гнучкості для окремого сегмента молекули продемонструємо на прикладі молекули бутану. Розрахуємо цей індекс за двограним кутом ω (рис. 2).

симетрії: повороту навколо осі, дзеркальному відтворенню чи інверсії. Тому в розрахунок A_T варто ввести коефіцієнт k виродження конформацій згідно з типом симетрії: 2 для осей другого порядку та для площини симетрії, 3 – для осей третього порядку тощо:

$$A_T = \frac{1}{k} \cdot \sum_{i=1}^n A_i. \quad (6)$$

Отже, для симетричних молекул числові індекси силових F_T та просторових характеристик A_T відрізняються, що вимагає побудови на їхній основі не однієї, а двох окремих шкал для кожного параметру.

Маючи такі визначення структурної гнучкості F_T і конформаційної доступності A_T молекул, буде просто перейти до математичного визначення протилежних понять структурної жорсткості R_T і конформаційної обмеженості L_T молекули. Тут є логічним за індекси R_T та L_T для окремого сегменту вважати обернені величини:

$$R = L = 1/F = 1/A = 360/S. \quad (7)$$

У такому разі загальна структурна жорсткість R_T молекули буде величиною, оберненою до її загальної структурної гнучкості F_T :

$$R_T = \frac{1}{F_T}, \quad (8)$$

а загальна конформаційна обмеженість L_T буде величиною, оберненою до її загальної конформаційної доступності A_T :

$$L_T = \frac{1}{A_T}. \quad (9)$$

На прикладах молекул бутану, циклопентану, циклогексану та бензену розглянемо розрахунки вищезначених параметрів.

Бутан. Площа під кривою заселеності конформацій сегменту C-C-C-C молекули бутану (рис. 2б) рівна $S_1 = 79.74$. Звідси індекси структурної гнучкості та конформаційної доступності сегменту C-C-C-C рівні $F_1 = A_1 = S_1/360 = 79.74/360 = 0.222$. Індеси структурної жорсткості та локальної конформаційної обмеженості сегменту C-C-C-C: $R_1 = L_1 = 1/A_1 = 4.51$. Для сегментів H-C-C-C і C-C-C-H (рис. 3.36): $S_2 = 160.65$; $F_2 = F_3 = A_2 = A_3 = S_2/360 = 160.65/360 = 0.446$; $R_2 = R_3 = L_2 = L_3 = 1/A_2 = 2.24$.

Індекс загальної структурної гнучкості молекули бутану дорівнює: $F_T = 0.222 + 0.446 + 0.446 = 1.222$. $\ln(F_T) = 0.200$. Індекс загальної структурної жорсткості молекули бутану дорівнює: $R_T = 1/1.222 = 0.818$, а його натуральний логарифм $\ln(R_T) = -0.200$.

Індекс загальної конформаційної доступності A_T молекули бутану є вдвічі меншим за індекс структурної гнучкості F_T , оскільки молекула має площину симетрії:

$A_T = 1/2F_T = 1.222/2 = 0.611$. $\ln(A_T) = -0.493$. Індекс загальної конформаційної обмеженості молекули бутану $L_T = 1/A_T = 1/0.611 = 1.637$. $\ln(L_T) = 0.493$.

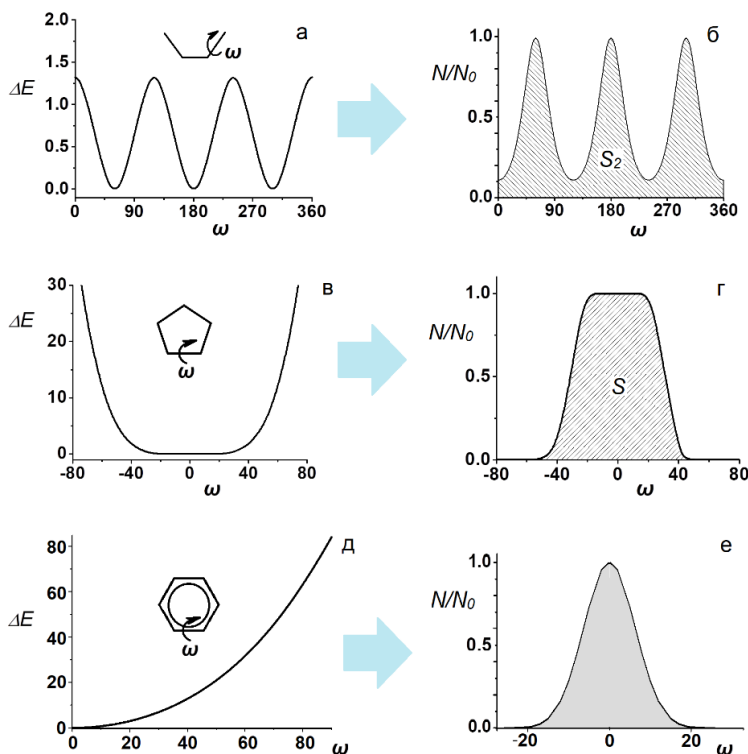


Рис. 3. Різниця потенціальних енергій (а, в, д) і відносна заселеність конформаційних станів (б, г, е) бокового сегмента бутану, сегмента циклопентану та бензену ($T = 298^\circ\text{K}$)

Циклопентан. Площа під кривою заселеності конформацій сегмента молекули циклопентану (рис. 3г) рівна $S = 62.76$. Звідси індекси його структурної гнучкості та конформаційної доступності: $F = A = S/360 = 62.76/360 = 0.174$. Індекс структурної жорсткості та конформаційної обмеженості сегменту: $R = L = 1/A = 5.736$.

Індекс загальної структурної гнучкості молекули циклопентану: $F_T = 5F = 0.872$. $\ln(F_T) = -0.137$. Індекс загальної структурної жорсткості молекули: $R_T = 1/0.872 = 1.147$. $\ln(R_T) = 0.137$.

Індекс загальної конформаційної доступності молекули циклопентану, що має вісь симетрії п'ятого порядку та площину симетрії ($k = 5 \cdot 2 = 10$): $A_T = F_T/10 = 0.872/10 = 0.0872$. $\ln(A_T) = -2.44$. Індекс загальної конформаційної обмеженості молекули циклопентану $L_T = 1/A_T = 1/0.0872 = 11.47$. $\ln(L_T) = 2.44$.

Бензен. Площа під кривою заселеності конформацій сегмента молекули бензену (рис. 3е) рівна $S = 15.7$. Звідси індекси його структурної гнучкості та конформаційної доступності: $F = A = S/360 = 15.7/360 = 0.0436$. Індекс структурної жорсткості та конформаційної обмеженості сегменту: $R = L = 1/A = 45.7$.

Індекс загальної структурної гнучкості молекули бензену: $F_T = 6F = 0.262$. $\ln(F_T) = -1.34$. Індекс загальної структурної жорсткості молекули: $R_T = 1/0.262 = 3.81$. $\ln(R_T) = 1.34$.

Індекс загальної конформаційної доступності молекули бензену, що має вісь симетрії шостого порядку та площину симетрії ($k = 6 \cdot 2 = 12$): $A_T = F_T/12 = 0.262/12 = 0.0218$. $\ln(A_T) = -3.82$. Індекс загальної конформаційної обмеженості молекули циклопентану $L_T = 1/A_T = 1/0.0218 = 45.9$. $\ln(L_T) = 3.82$.

Аналогічним способом можна обчислити вказані параметри для молекули циклогексану (табл. 2): $F_T = 0.584$, $\ln(F_T) = -0.537$, $R_T = 1.71$, $\ln(R_T) = 0.537$, $A_T = 0.0487$. $\ln(A_T) = -3.02$, $L_T = 20.55$, $\ln(L_T) = 3.02$.

Отже, за таким алгоритмом розрахунків, циклопентан, не зважаючи на меншу кількість атомів у циклі, має у півтора рази вищу структурну гнучкість порівняно з циклогексаном. Такий результат є кількісним уточненням гнучкості циклопентану, яка була раніше відомою й добре поясненою в літературі на якісному рівні як результат конкуренції двох ефектів: відштовхування віцинальних атомів Гідрогену у планарній конформації та сплюснення молекули для зменшення напруженості sp^3 -гібридизованих атомів Карбону (Пітцерівське та Байєрівське напруження (Ковтуненко, 2023)). Бензен удвічі менш гнучкий порівняно з циклогексаном. За індексом конформаційної доступності циклогексан і циклопентан, завдяки вищій симетрії молекули наближаються до лінійної молекули бутану. Проте менш симетричні похідні (наприклад, 1-дейтероциклопентан, 1-хлоро-2-бромциклогексан тощо) мають індекс загальної конформаційної доступності A_T у k разів менший унаслідок зниження симетрії молекули. Тобто, за однакового рівня симетрії бутан є більш конформаційно доступною молекулою, ніж 1-дейтероциклопентан тощо.

2. Шкали структурної гнучкості – жорсткості та конформаційної доступності – обмеженості. Застосований алгоритм дозволяє побудувати дві шкали просторових і силових характеристик молекул (рис. 4). Найзручнішим є логарифмічний варіант цих шкал, бо в такому форматі індекси конформаційної доступності – обмеженості, як і структурної гнучкості – жорсткості молекул збігатимуться за абсолютними значеннями (див.

приклади розрахунків) і, значить – симетричними відносно початку координати. Шкала конформаційної доступності починається у від'ємній частині логарифмів і

зростає у напрямі до нуля. Шкала конформаційної обмеженості починається біля нуля і зростає у напрямі $+\infty$. Аналогічну будову мають шкали структурної гнучкості та жорсткості молекул.

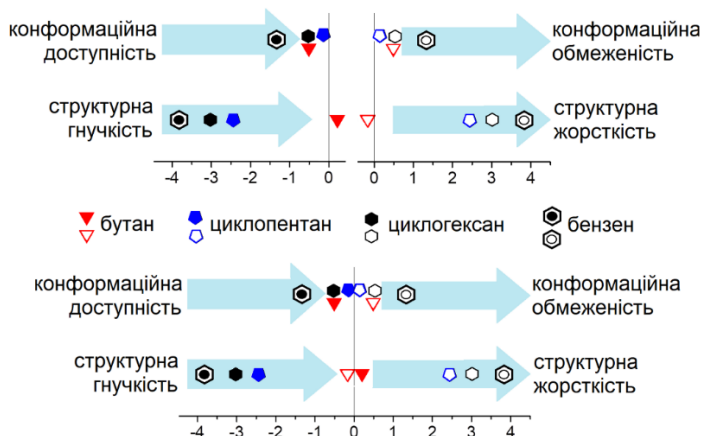


Рис. 4. Логарифмічні шкали ($\ln$) структурної гнучкості – жорсткості та конформаційної доступності – обмеженості молекул на окремих панелях (вверху) і їхнє суміщення (внизу)

Дискусія і висновки

Отримані нами індекси загальної гнучкості різних типів органічних сполук, кількісно характеризуючи цю властивість, на якісному рівні узгоджуються з уявленнями, вираженими у вживаних зараз алгоритмах (див. вступ). Так, сегмент алканів і власне молекули нерозгалужених алканів є одними з найбільш гнучких, і гнучкість їх збільшується зі зростанням довжини ланцюга. Дестабілізація π -зв'язку за його торсійної деформації робить сегменти з подвійним $C = C$ зв'язком менш гнучкими, особливо – в ароматичних сполуках. Найменш гнучкі сполуки – метан, ацетилен, циклопропан і каркасні молекули: тетраедран, [1.1.1]пропелан, призмат, кубан, адамантан тощо. Найбільш гнучкими сполуками є похідні ацетилену, пропену, толуену й інших арилметанів, оскільки бар'єр обертання навколо σ -зв'язку біля sp -гібридизованого атома дорівнює нулю, а біля sp^2 -гібридизованого атома він є меншим за 1 ккал/моль (Коца, 1993, 1998).

На додаток, розроблений нами алгоритм дозволяє усунути протиріччя, які досі існують у найбільш вживаних зараз алгоритмах розрахунків згаданих характеристик молекул, а також зробити більш точним кількісне порівняння гнучкості сегментів обраних сполук. Так, за розрахунками гнучкості циклопентану за іншими вживаними алгоритмами він виявляється менш гнучким ніж циклогексан, що протирічить стереохімічним уявленням про високу гнучкість цієї сполуки. Останні базуються на напруженості його планарної конформації, де контакт (затінення) відразу 10 атомів Гідрогену призводить до відомого ефекту – переходу в непланарні конформації конверту та напівкрісла, зі швидким обміном непланарною позицією між атомами в циклі. У розроблених раніше алгоритмах розрахунку гнучкості така властивість циклопентану і п'ятичленних насичених гетероциклів не могла бути врахованою, оскільки в них не враховувалась енергія стеричних взаємодій. Згідно з нашими розрахунками циклопентан є найбільш гнучкою циклічною сполукою, більш гнучкою навіть за пентан.

Отже, розроблений алгоритм усуває важливі протиріччя, які досі існували в питаннях силових (гнучкості – жорсткості) і просторових (конформаційної доступності – обмеженості) характеристик молекул. На додаток, логарифмічні шкали цих характеристик мають фізичне відношення до енергії та ентропії й цим набувають додаткового сенсу. Енергетична природа параметрів ви-

пливає з аналізу алгоритму формування шкал: експонування різниці енергій ΔE за заданої температури дає заселеності конформаційних станів. Порівняння заселеності станів окремого сегменту молекули із заселеністю абсолютно гнучкого сегменту під час логарифмування набуває природи ентропії. Отримана величина відтворює міру розупорядкованості молекули за заданої температури.

Обчислені значення структурної гнучкості та конформаційної доступності для окремих сегментів молекул характерної будови наведені в табл. 2. Важливим для науковців у аспекті практичного застосування є порівняння числових значень цих параметрів у них (рис. 5). Найменшу гнучкість має сегмент молекули циклопропану, для якого лише деформація валентного кута та довжини зв'язку є можливою. Після циклопропану, сегменти кубану та призмату найгірше піддаються деформації. За ними йде тетраедран, для якого деформація у квадрат виявилась найбільш імовірною. П'ятичленні ароматичні гетероцикли – фуран і тіофен є найбільш стійкими до деформацій серед планарних сполук (після циклопропану). За ними йде бензен і його похідні. Найбільш гнучкими сполуками є похідні алкенів та алкінів ланцюгового типу.

Отже, запропонований нами алгоритм базується на розрахунку енергії торсійної деформації окремого сегмента органічної молекули. Розгляд параметрів структурної гнучкості та конформаційної доступності через призму енергії торсійної деформації дозволив продемонструвати фізичний зв'язок і відмінності між цими характеристиками: лише конформаційна доступність безпосередньо пов'язана із симетрією молекули. Запропонований алгоритм дозволяє розрахувати числові індекси структурної гнучкості та конформаційної доступності не лише для окремих сегментів органічних молекул, але й надає можливість кількісно оцінити ці параметри для всієї молекули загалом. Він також уможливлює порівняння всіх розглянутих локальних і загальних параметрів для двох чи більше піддослідних молекул, завдяки чому ці параметри для органічних сполук утворюють чотири окремі шкали: структурної гнучкості, конформаційної доступності та протилежні їм – структурної жорсткості та конформаційної обмеженості. Для кращого сприйняття ці шкали варто попарно розмістити на одній логарифмічній осі, оскільки в логарифмічному вимірі вони є попарно симетричними.

Таблиця 2

Індекси структурної гнучкості та конформаційної доступності органічних сполук і їхніх окремих сегментів*

**	Молекула	F	F_T	k	A_T
1	Етан	0.446	0.446	6	0.0743
2	Пропан ($\omega_1 = \omega_2$)	0.446	0.892	2	0.446
3	Бутан (ω_2)	0.222	1.114	2	0.557
4	Пентан ($\omega_2 = \omega_3$)	0.222	1.356	2	0.648
5	Хлоретан	0.124	0.124	2	0.0620
6	1,2-дихлоретан	0.115	0.115	4	0.0288
7	1-бром-1,2-дихлоретан	0.102	0.102	1	0.102
8	Етилен	0.0549	0.0549	4	0.0137
9	Пропен (ω_1)	0.0407	1.0407	2	0.520
	(ω_2)	1			
10	Бутін-2 (ω_2)	1	1	6	0.167
11	Бензен	0.0436	0.262	12	0.218
12	Фуран (ω_1)	0.0173	0.0820	4	0.0205
	(ω_2)	0.0156			
	(ω_3)	0.0162			
13	Тіофен (ω_1)	0.0149	0.0787	4	0.0197
	(ω_2)	0.0162			
	(ω_3)	0.0165			
14	Циклопропан (ϕ)	0.0048	0.0144	6	0.0024
15	Циклобутан	0.0372	0.149	8	0.0186
16	Циклопентан	0.174	0.872	10	0.0872
17	Циклогексан	0.0973	0.584	12	0.0487
18	Кубан	0.0124	0.149	354	0.00042
19	Призман (ω_1)	0.0139	0.1095	6	0.0183
	Призман (ω_2)	0.0113			
20	Тетраедран	0.0146	0.0876	12	0.0073
21	Адамантан	0.024	0.288	18	0.016
22	Дифеніл (ω_1)	0.429	—	4	—
23	2,6,2',6'-тетраметил-дифеніл (ω_1)	0.132	—	4	—
24	Хінуклідон (ω_1)	0.120	—	2	—
25	Азаадамантанон (ω_1)	0.0523	—	2	—
26	1,4-Гексадієн (ω_1)	1	2.125	2	1.063
	(ω_2)	0.0625			

* Частина розрахунків торсійних енергій обрано з (Карпенко, & Пивоваренко, 2012)

** Номер сполуки відповідає формулі:



Рис. 5. Індекси структурної гнучкості та конформаційної доступності сегментів органічних молекул (розташовані в порядку зростання їхнього числового значення)

Структурна жорсткість супрамолекулярних комплексів. Наведені вище розрахунки силових і просторових характеристик стосуються ізольованих у вакуумі молекул. Проте вже за таких умов можна помітити, що просторові перешкоди приводять до збільшення структурної жорсткості молекули, що є наслідком збільшеної дестабілізації молекули – деформації валентних кутів і збільшення міжатомних відстаней. Наприклад, просторовий конфлікт метильних груп у бутані та у 2,6,2',6'-тетраметилдифенілі в 2–3 рази збільшує структурну жорсткість відповідних сегментів (табл. 2).

Супрамолекулярні комплекси тримаються за рахунок міжмолекулярних взаємодій, які є слабшими за ковалентні зв'язки. Принцип комплементарності міжмолекулярних взаємодій приводить до утворення комплексу найбільшої міцності, коли зближені атоми двох молекул розташовуються на оптимальній відстані. Звідси наслідок: деформація комплексу приводить до збільшення окремих міжатомних відстаней, а з цим і до послаблення

міцності комплексу, аж до його повної дисоціації. Отже, енергія стабілізації міжмолекулярного комплексу є величиною, яка відповідає за збільшення його структурної жорсткості та конформаційної обмеженості (див. формулу 3). Звідси загальне правило: **усі міжмолекулярні комплекси мають вищу структурну жорсткість і конформаційну обмеженість, аніж окремі їхні компоненти у вакуумі.**

Таблиця 3 демонструє, як збільшується частка стабільнішого конформеру міжмолекулярного комплексу зі стехіометрією 1:1 із посиленням суми міжмолекулярних взаємодій на ΔE . За ΔE більше нуля в суміші домінує міцніший комплекс. Проте, якщо комплекс типу АВ має загальну міцність у 6 ккал/моль (як комплекси середньої міцності), то вже розрив одного водневого зв'язку у ньому (мінус 5 ккал/моль) призводить до розпаду 15 % популяції. Одночасно втрата міцності такого комплексу в розробленій шкалі означає зменшення його структурної жорсткості та конформаційної обмеженості.

Таблиця 3

Заселеність конформерів комплексу двох молекул

ΔE		$K_{\text{рівноваги}}$	Частка стабільного
ккал/моль	кДж/моль	($T = 298 \text{ K}$)	конформера ($T = 298 \text{ K}$)
0	0	1.0	0.5
0.24	1	1.5	0.6
0.48	2	2.2	0.69
0.72	3	3.5	0.77
0.96	4	5.0	0.83
1.2	5	7.5	0.88
2.4	10	57	0.98
3.6	15	430	0.998
4.8	20	3200	0.9997
12	50	$5.8 \cdot 10^8$	0.9999998

Структурна жорсткість і конформаційна обмеженість ланцюгових молекул. Аспекти зростання структурної жорсткості й конформаційної обмеженості у супрамолекулярному комплексі, які розглядалися вище, стосуються також ланцюгових молекул, коли їхні окремі сегменти є зближеними у просторі так, що працюють міжмолекулярні взаємодії. Особливо виразно ці аспекти проявляються для великих ланцюгів полімерних молекул, зокрема – білків, де водневі зв'язки й інші взаємодії між окремими сегментами цементують просторову будову. У зв'язку з цим для ланцюгових молекул можна стверджувати, що тут структурна жорсткість і конформаційна обмеженість кожного сегменту залежить від конформації ланцюга. Для випрямленого ланцюга ці параметри можна розрахувати на основі даних ізольованих сегментів, тоді як для структур із просторовим контактом сегментів розрахунок варто проводити для всієї ланцюгової молекули в цілому. Наочним прикладом різної жорсткості ланцюга є поведінка ниток: у розгорненому вигляді вони є надзвичайно пластичними. У вигляді клубка їхня пластичність змінюється і залежить від щільності пакування. Найбільшу структурну жорсткість має найщільніше впакований клубок. Спірально сформована нитка має різну жорсткість у напрямках скручування й розкручування. Така властивість є результатом хіральності конформації.

Урешті, якщо проаналізувати конформації молекул відомих полімерів, то можна дійти висновку, що більше 99.9 % з них є хіральними, тобто для них симетричні конформації не є заселеними. У такому разі параметри структурної жорсткості та конформаційної обмеженості молекули характеризуються однаковими числовими значеннями в розроблених шкалах ($k = 1$).

Отже, у роботі вдосконалено опубліковані раніше (Пивоваренко, & Карпенко, 2011) шкали параметрів структурної жорсткості та конформаційної обмеженості,

що базуються на аналізі числа заселених молекулою конформацій. Заселеність молекулою за заданої температури конформацій отримують з обчислених енергій торсійної деформації окремих сегментів молекули чи міжмолекулярного комплексу. Такий алгоритм дає найбільш точні кількісні характеристики вказаних параметрів. Зокрема він позбавлений похибок, які є характерними для нині найбільш поширених алгоритмів напівкількісного розрахунку (наприклад, Von der Lieth, Stumpf-Nothof, & Prior, 1996). До того ж, наш алгоритм розрахунку демонструє фізичну природу цих параметрів, експоненційно пов'язану з енергією та ентропією, а також зв'язок і відмінності між просторовою та силовою характеристиками молекул. Зокрема, конформаційна доступність безпосередньо пов'язана із простором, із стехіометрією молекули, тоді як структурна жорсткість – зі здатністю молекули протистояти механічним деформаціям. Додатково запропонований алгоритм дозволяє розрахувати числові індекси структурної гнучкості та конформаційної доступності як обернені до значень параметрів структурної жорсткості та конформаційної обмеженості. Такий підхід значно спрощує сприйняття всіх чотирьох шкал, бо в логарифмічному вимірі вони попарно розміщуються на одній осі координат симетрично до її початку. Показано, що за таким алгоритмом розрахунку структурна жорсткість і конформаційна обмеженість окремих сегментів молекули зростає під час утворення міжмолекулярних комплексів та в оточенні полімеру.

Подяки, джерела фінансування. Автор висловлює подяку PhD пані Юлії Карпенко – за участь у виконанні квантово-хімічних розрахунків.

Список використаних джерел

Карпенко, Ю. А., & Пивоваренко, В. Г. (2012). Числові індекси структурної гнучкості – жорсткості та конформаційної доступності – обмеженості органічних молекул. *Ж. Орг. Фарм. Хім.*, 10, 60–65.

- Ковтуненко, В. О. (2023). *Загальна стереохімія*. Кондор.
- Пивоваренко, В. Г., & Карпенко, Ю. А. (2011). Метод кількісного описання структурної гнучкості – жорсткості та конформаційної доступності – обмеженості органічних молекул. *Ж. Орг. Фарм. Хім.*, 9, 78–83.
- Bhattacharai, A., & Emerson, I. A. (2020). Dynamic conformational flexibility and molecular interactions of intrinsically disordered proteins. *J. Biosci.*, 45, 29. <https://doi.org/10.1007/s12038-020-0010-4>
- Chen, X., Bayard, F., Gonzalez-Sanchis, N., Pamungkas, K. K. P., Sakai, N., & Matile, S. (2023). Fluorescent Flippers: Small-Molecule Probes to Image Membrane Tension in Living Systems. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 62, e202217868. <https://doi.org/10.1002/anie.202217868>
- Clark, D., Willet, P., & Kenny, P. (1993). Pharmacophoric pattern matching in files of three-dimensional chemical structures: Implementation of flexible searching. *J. Mol. Graphics*, 11, 146–156. <https://doi.org/10.1021/ci00017a026>
- de Sena, M. Pinheiro, P., Rodrigues, D. A., do Couto Maia, R., Thota, S., & Fraga, C. A. M. (2019). The Use of Conformational Restriction in Medicinal Chemistry. *Curr. Top. Med. Chem.*, 19(19), 1712–1733. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190712205025>
- Fang, Z., Song, Y., Zhan, P., Zhang, Q., & Liu, X. (2014). Conformational restriction: an effective tactic in 'follow-on'-based drug discovery. *Future Med. Chem.*, 6(8), 885–901. <https://doi.org/10.4155/fmc.14.50>
- Feller, S. E., Gawrisch, K., & MacKerell, A. D. (2002). Polyunsaturated Fatty Acids in Lipid Bilayers: Intrinsic and Environmental Contributions to Their Unique Physical Properties. *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 318–326. <https://doi.org/10.1021/ja0118340>
- Fisanick, W., Cross, K., & Rusinko, A. (1992). Similarity Searching on CAS Registry Substances. 1. Global Molecular Property and Generic Atom Triangle Geometric Searching. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 32, 664–674. <https://doi.org/10.1021/ci00010a013>
- Grygorenko, O. O., Radchenko, D. S., Volochnyuk, D. M., Tolmachev, A. A., & Komarov, I. V. (2011). Bicyclic conformationally restricted diamines. *Chem. Rev.*, 111(9), 5506–68. <https://doi.org/10.1021/cr100352k3>
- Jacobsen, E. N. (Ed.). (1999). *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Heidelberg, Springer. <https://link.springer.com/book/9783540005544>
- Karpenko, Y. A., & Pivovarenko, V. G. (2012). Numerical indices of structural flexibility – rigidity and conformational accessibility – limitation of organic molecules. *J. Org. Pharm. Chem.*, 10, 60–65.
- Kier, L. B. (1985). Shape Index from Molecular Graphs. *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 4, 109–116. <https://doi.org/10.1002/qsar.19850040303>
- Kier, L. B. (1986). Shape Indexes of Orders One and Three from Molecular Graphs. *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 5, 1–7. <https://doi.org/10.1002/qsar.19860050102>
- Kier, L. B. (1989). An Index of Molecular Flexibility from Kappa Shape Attributes. *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 8, 218–221. <https://doi.org/10.1002/qsar.19890080307>
- Kier, L. B., & Hall, L. H. (2006). Structural Information and a Flexibility Index from the Molecular Connectivity χ_p Index. *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 2, 55–59. <https://doi.org/10.1002/qsar.19830020202>
- Koča, J. (1993). Potential energy hypersurface and molecular flexibility. *J. Mol. Struct.*, 291, 255–269. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(93\)85049-Z](https://doi.org/10.1016/0022-2860(93)85049-Z)
- Koča, J. (1998). Travelling through conformational space: an approach for analyzing the conformational behaviour of flexible molecules. *Progr. Biophys. Molec. Biol.*, 70, 137–173. [https://doi.org/10.1016/s0079-6107\(98\)00029-7](https://doi.org/10.1016/s0079-6107(98)00029-7)
- Kulshrestha, A., Maurya, S., Gupta, T., Roy, R., Punathanam, S. N., & Ayappa, K. G. (2023). Conformational Flexibility Is a Key Determinant for the Lytic Activity of the Pore-Forming Protein, Cytolysin A. *J. Phys. Chem. B*, 127(1), 69–84. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.2c05785>
- Law, N. A., Dietzsch, W., & Duffy, N. V. (2003). A multinuclear (^1H , ^{13}C , ^{15}N) NMR study of cis-halonitrosylbis(dithiocarbamate)iron(II) complexes: effect of replacement of S by Se. *Polyhedron*, 22, 3423–3432.
- Luisi, P. (1977). Molecular Conformational Rigidity: An Approach to Quantification. *Naturwissenschaften* 64, 569–574. <https://doi.org/10.1007/BF00450635>
- Mikhailiuk, P. K., Afonin, S., Chernega, A. N., Rusanov, E. B., Platonov, M. O., Dubinina, G. G., Berditsch, M., Ulrich, A. S., & Komarov, I. V. (2006). Conformationally rigid trifluoromethyl-substituted α -amino acid designed for peptide structure analysis by solid state ^{19}F -NMR. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 5659–5661. <https://doi.org/10.1002/anie.200600346>
- Mizutani, T., Ema, T., & Ogoshi, H. (1995). Restricted Internal Rotation of Amino Acid Esters. Quantitative Evaluation of Rigidity of a Molecule in terms of Internal Rotational Entropy. *Tetrahedron*, 51, 473–484. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(94\)00909-E](https://doi.org/10.1016/0040-4020(94)00909-E)
- Peng, C., Zhu, Z., Shi, Y., Wang, X., Mu, K., Yang, Y., Zhang, X., Xu, Z., & Zhu, W. (2020). Computational Insights into the Conformational Accessibility and Binding Strength of SARS-CoV-2 Spike Protein to Human Angiotensin-Converting Enzyme. *J. Phys. Chem. Lett.*, 11, 10482–10488.
- Jaenicke, R. (2020). Computational Insights into the Conformational Accessibility and Binding Strength of SARS-CoV-2 Spike Protein to Human Angiotensin-Converting Enzyme 2. *J. Phys. Chem. Lett.*, 11(24), 10482–10488. <https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.0c02958>
- Pivovarenko, V. G., & Karpenko, Y. A. (2011). A Method of Quantitative characterization of structural flexibility – rigidity and conformational accessibility – limitation of organic molecules. *J. Org. Pharm. Chem.*, 9, 78–83.
- Stahl, M., & Schopfer, U. (1997). Understanding conformer equilibria in solution with the aid of calculated ^{13}C NMR spectra. A density functional and molecular mechanics study. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2, 905–908.
- Stewart, J. J. P. MOPAC2007. Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs. <http://OpenMOPAC.net>
- Tanaka, A., & Nishizaki, T. (2003). The Newly Synthesized Linoleic Acid Derivative FR236924 Induces a Long-Lasting Facilitation of Hippocampal Neurotransmission by Targeting Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 1037–1040. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(03\)00089-1](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(03)00089-1)
- Tsvetkov, V. N., Andreeva, L. N., Bushin, S. V., Mashoshin, A. I., Cherkasov, V. A., Edlinski, Z., & Sek, D. (1984). Conformational properties of aromatic polyesters of terephthalic acid. *Eur. Polym. J.*, 20, 371–376. [https://doi.org/10.1016/0014-3057\(84\)90062-4](https://doi.org/10.1016/0014-3057(84)90062-4)
- Von der Lieth, C.-W., Stumpf-Nothof, K., & Prior, U. (1996). A Bond Flexibility Index Derived from the Constitution of Molecules. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 36, 711–716. <https://doi.org/10.1021/ci9501204>
- Vologodskii, A. V., Levene, S. D., Klenin, K. V., Frank-Kamenetskii, M., & Cozzarelli, N. R. (1992). Conformational and thermodynamic properties of supercoiled DNA. *J. Mol. Biol.*, 227, 1224–1243. <https://doi.org/10.1146/annurev.bb.23.060194.003141>
- Yamamoto, Y., Yokoyama, S., Miyazawa, T., Watanabe, K., & Higuchi, T. S. (1983). NMR analyses on the molecular mechanism of the conformational rigidity of 2-thioribothymidine, a modified nucleoside in extreme thermophile tRNAs. *FEBS Lett.*, 157, 95–99.

References

- Bhattacharai, A., & Emerson, I. A. (2020). Dynamic conformational flexibility and molecular interactions of intrinsically disordered proteins. *J. Biosci.*, 45, 29. <https://doi.org/10.1007/s12038-020-0010-4>
- Chen, X., Bayard, F., Gonzalez-Sanchis, N., Pamungkas, K.K.P., Sakai, N., & Matile, S. (2023). Fluorescent Flippers: Small-Molecule Probes to Image Membrane Tension in Living Systems. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 62, e202217868. <https://doi.org/10.1002/anie.202217868>
- Clark, D., Willet, P., & Kenny, P. (1993). Pharmacophoric pattern matching in files of three-dimensional chemical structures: Implementation of flexible searching. *J. Mol. Graphics* 11, 146–156. <https://doi.org/10.1021/ci00017a026>
- de Sena, M. Pinheiro, P., Rodrigues, D. A., do Couto Maia, R., Thota, S., & Fraga, C. A. M. (2019). The Use of Conformational Restriction in Medicinal Chemistry. *Curr. Top. Med. Chem.*, 19(19), 1712–1733. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190712205025>
- Fang, Z., Song, Y., Zhan, P., Zhang, Q., & Liu, X. (2014). Conformational restriction: an effective tactic in 'follow-on'-based drug discovery. *Future Med. Chem.*, 6(8), 885–901. <https://doi.org/10.4155/fmc.14.50>
- Feller, S. E., Gawrisch, K., & MacKerell, A. D. (2002). Polyunsaturated Fatty Acids in Lipid Bilayers: Intrinsic and Environmental Contributions to Their Unique Physical Properties. *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 318–326. <https://doi.org/10.1021/ja0118340>
- Fisanick, W., Cross, K., & Rusinko, A. (1992). Similarity Searching on CAS Registry Substances. 1. Global Molecular Property and Generic Atom Triangle Geometric Searching. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 32, 664–674. <https://doi.org/10.1021/ci00010a013>
- Grygorenko, O. O., Radchenko, D. S., Volochnyuk, D. M., Tolmachev, A. A., & Komarov, I. V. (2011). Bicyclic conformationally restricted diamines. *Chem. Rev.*, 111(9), 5506–68. <https://doi.org/10.1021/cr100352k3>
- Jacobsen, E. N. (Ed.). (1999). *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Heidelberg, Springer. <https://link.springer.com/book/9783540005544>
- Karpenko, Y. A., & Pivovarenko, V. G. (2012). Numerical indices of structural flexibility – rigidity and conformational accessibility – limitation of organic molecules. *J. Org. Pharm. Chem.*, 10, 60–65.
- Kier, L. B. (1985). Shape Index from Molecular Graphs. *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 4, 109–116. <https://doi.org/10.1002/qsar.19850040303>
- Kier, L. B. (1986). Shape Indexes of Orders One and Three from Molecular Graphs. *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 5, 1–7. <https://doi.org/10.1002/qsar.19860050102>
- Kier, L. B. (1989). An Index of Molecular Flexibility from Kappa Shape Attributes. *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 8, 218–221. <https://doi.org/10.1002/qsar.19890080307>
- Kier, L. B., & Hall, L. H. (2006). Structural Information and a Flexibility Index from the Molecular Connectivity χ_p Index. *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 2, 55–59. <https://doi.org/10.1002/qsar.19830020202>
- Koča, J. (1993). Potential energy hypersurface and molecular flexibility. *J. Mol. Struct.*, 291, 255–269. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(93\)85049-Z](https://doi.org/10.1016/0022-2860(93)85049-Z)
- Koča, J. (1998). Travelling through conformational space: an approach for analyzing the conformational behaviour of flexible molecules. *Progr. Biophys. Molec. Biol.*, 70, 137–173. [https://doi.org/10.1016/s0079-6107\(98\)00029-7](https://doi.org/10.1016/s0079-6107(98)00029-7)
- Kulshrestha, A., Maurya, S., Gupta, T., Roy, R., Punathanam, S. N., & Ayappa, K. G. (2023). Conformational Flexibility Is a Key Determinant for the Lytic Activity of the Pore-Forming Protein, Cytolysin A. *J. Phys. Chem. B*, 127(1), 69–84. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.2c05785>
- Law, N. A., Dietzsch, W., & Duffy, N. V. (2003). A multinuclear (^1H , ^{13}C , ^{15}N) NMR study of cis-halonitrosylbis(dithiocarbamate)iron(II) complexes: effect of replacement of S by Se. *Polyhedron*, 22, 3423–3432.
- Luisi, P. (1977). Molecular Conformational Rigidity: An Approach to Quantification. *Naturwissenschaften*, 64, 569–574. <https://doi.org/10.1007/BF00450635>
- Mikhailiuk, P. K., Afonin, S., Chernega, A. N., Rusanov, E. B., Platonov, M. O., Dubinina, G. G., Berditsch, M., Ulrich, A. S., & Komarov, I. V. (2006). Conformationally rigid trifluoromethyl-substituted α -amino acid designed for peptide structure analysis by solid state ^{19}F -NMR. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 5659–5661. <https://doi.org/10.1002/anie.200600346>

Mizutani, T., Ema, T., & Ogoshi, H. (1995). Restricted Internal Rotation of Amino Acid Esters. Quantitative Evaluation of Rigidity of a Molecule in terms of Internal Rotational Entropy. *Tetrahedron*, 51, 473–484. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(94\)00909-E](https://doi.org/10.1016/0040-4020(94)00909-E)

Peng, C., Zhu, Z., Shi, Y., Wang, X., Mu, K., Yang, Y., Zhang, X., Xu, Z., & Zhu, W. (2020). Computational Insights into the Conformational Accessibility and Binding Strength of SARS-CoV-2 Spike Protein to Human Angiotensin-Converting Enzyme. *J. Phys. Chem. Lett.*, 11, 10482–10488.

Jaenicke, R. (2020). Computational Insights into the Conformational Accessibility and Binding Strength of SARS-CoV-2 Spike Protein to Human Angiotensin-Converting Enzyme 2. *J. Phys. Chem. Lett.*, 11(24), 10482–10488. <https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.0c02958>

Pivovarenko, V. G., & Karpenko, Y. A. (2011). A Method of Quantitative characterization of structural flexibility – rigidity and conformational accessibility – limitation of organic molecules. *J. Org. Pharm. Chem.*, 9, 78–83.

Stahl, M., & Schopfer, U. (1997). Understanding conformer equilibria in solution with the aid of calculated ^{13}C NMR spectra. A density functional and molecular mechanics study. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2, 905–908.

Stewart, J. J. P. MOPAC2007. Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs. <http://OpenMOPAC.net>

Tanaka, A., & Nishizaki, T. (2003). The Newly Synthesized Linoleic Acid Derivative FR236924 Induces a Long-Lasting Facilitation of Hippocampal

Neurotransmission by Targeting Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 1037–1040. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00089-1](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00089-1)

Tsvetkov, V. N., Andreeva, L. N., Bushin, S. V., Mashoshin, A. I., Cherkasov, V. A., Edlinski, Z., & Sek, D. (1984). Conformational properties of aromatic polyesters of terephthalic acid. *Eur. Polym. J.*, 20, 371–376. [https://doi.org/10.1016/0014-3057\(84\)90062-4](https://doi.org/10.1016/0014-3057(84)90062-4)

Von der Lieth, C.-W., Stumpf-Nothof, K., & Prior, U. (1996). A Bond Flexibility Index Derived from the Constitution of Molecules. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 36, 711–716. <https://doi.org/10.1021/ci9501204>

Vologodskii, A. V., Levene, S. D., Klenin, K. V., Frank-Kamenetskii, M., & Cozzarelli, N. R. (1992). Conformational and thermodynamic properties of supercoiled DNA. *J. Mol. Biol.*, 227, 1224–1243. <https://doi.org/10.1146/annurev.bb.23.060194.003141>

Yamamoto, Y., Yokoyama, S., Miyazawa, T., Watanabe, K., & Higuchi, T. S. (1983). NMR analyses on the molecular mechanism of the conformational rigidity of 2-thioribothymidine, a modified nucleoside in extreme thermophile tRNAs. *FEBS Lett.*, 157, 95–99.

Отримано редакцію журналу / Received: 11.02.24

Прорецензовано / Revised: 21.02.24

Схвалено до друку / Accepted: 23.02.24

Vasyl PIVOVARENKO, DSc(Chem.), Prof.

ORCID ID: 0000-0002-6652-2333

e-mail: vpyvovarenko@knu.ua

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

QUANTITATIVE SCALES OF STRUCTURAL RIGIDITY AND CONFORMATIONAL RESTRICTION OF SEGMENTS AND MOLECULES AS A WHOLE BASED ON CALCULATED ENTHALPIES OF CONFORMER FORMATION: CONSTRUCTION ALGORITHM AND TYPICAL EXAMPLES

Background. In chemical and biological research, there is often a need for a more accurate description of individual properties of molecular objects, in particular, a comparison of their spatial and mechanical characteristics. However, scales for the quantitative description of the parameters mentioned in the title still do not exist.

Methods. Quantum-chemical calculation (AM1) of enthalpies E of formation of conformers of molecules.

Results. Based on the calculated enthalpy differences ΔE , an improved algorithm was proposed and combined logarithmic scales of structural rigidity – flexibility and conformational restriction – accessibility of molecules were created. Examples of calculations for characteristic structures and their results for chain, cyclic and skeleton molecules are given. The developed algorithm demonstrates the physical nature of the mentioned parameters, exponentially related to energy and entropy. It also demonstrates connection and differences between the spatial and force characteristics of molecules. The relationship of conformational accessibility, directly related to space, with the symmetry of the molecule, and structural rigidity, related to the ability of the molecule to undergo mechanical deformations, is quantitatively related. In addition, the proposed algorithm allows to calculate the numerical indices of structural flexibility and conformational accessibility as the inverse of the values of the parameters of structural stiffness and conformational restriction. This approach greatly simplifies the perception of all four scales, because in the logarithmic dimension they are placed in pairs on one coordinate axis symmetrically to its origin.

Conclusions. The proposed algorithm makes it possible to quantitatively compare the above-mentioned calculated parameters of selected molecules as a whole and their individual segments, and, if necessary, molecular complexes.

Keywords. structural rigidity, structural restriction, conformational flexibility, conformational limitation, conformational accessibility, scales, molecules

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів. Спонсори не брали участі в розробленні дослідження; у зборі, аналізі чи інтерпретації даних; у написанні рукопису; в рішенні про публікацію результатів.

The author declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; in the decision to publish the results.