

КВАНТОВАЯ ХИМИЯ
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 539.192:541.64

ФРАКТАЛЬНЫЕ ГИБРИДНЫЕ ОРБИТАЛИ
В БИОПОЛИМЕРНЫХ ЦЕПЯХ

© 2000 г. Ф. Торренс

Университет Валенсии, Испания

Структура и форма полипептидной цепи белков определяется гибридизованными состояниями атомных орбиталей в молекулярной цепи. Вклад s -орбиталей в sp^n -гибридные орбитали (величина s) вычислен из фрактальных размерностей (D) 81 белка. Проанализированы третичные структуры восьми белков четырех структурных классов. Установлено, что белки β -структурного класса количественно отличаются от других классов: они показывают более высокую величину s для $sp^{2.10}$ -гибридов, как и для плоских sp^2 -гибридов. Сравнение белков с гауссовой цепью проведено в терминах стерического отталкивания. Железосодержащие белки сравнены с моделью случайных блужданий без повторений (self-avoiding random walk, SAW); выделены два класса: ферригемопротеины и железосодержащие белки. Рассмотрено удивительное явление – белок имеет $sp^{0.5}$ -орбитали. Получена зависимость фрактальной размерности гибридных орбиталей от ионной силы.

Большой интерес с биологической точки зрения вызывает фрактальная размерность структуры белков [1]. До недавнего времени для анализа структур чаще всего использовали евклидову и дифференциальную геометрию, ограниченные изучением таких форм как круг, эллипс, парабола, сфера и дифференциальные кривые или поверхности. Для неправильных форм эти геометрии не могут быть использованы. В этом случае может быть применена теория фракталов. Теория рассматривает неправильные формы и дает количественные методы выделения регулярности из кажущейся нерегулярной формы.

В этой работе мы обсудим применение модели фрактальной размерности гибридных орбиталей для 81 белка. Ниже мы определим фрактальную размерность третичной структуры белка и опишем метод ее измерения. Согласно определению, фрактальная размерность относится к связанному состоянию атомных орбиталей, и могут быть вычислены фрактальные гибридные орбитали. Затем показано применение модели для анализа третичной структуры четырех структурных классов белков.

ФРАКТАЛЬНАЯ РАЗМЕРНОСТЬ БЕЛКОВ

Мандельброт [2–4] впервые применил фрактальную геометрию [5, 6]. Фундаментальное соотношение фрактальной геометрии предсказывает, что число мономерных сегментов N длины ϵ связано со средней длиной L биополимерной цепи [7–11]

$$N = (L/\epsilon)^D,$$

где D – фрактальная размерность. Для того чтобы вычислить D для биополимера, необходимо определить число мономеров $N(L)$ как функцию радиального расстояния L от произвольного начала координат и подогнать $N(L)$ до L^D . Для белков можно использовать рентгеноструктурные кристаллографические координаты [12] α -углеродов для обозначения положения мономеров. Мы определяем длину белка L как функцию измеряемой величины ϵ следующим образом (см. рис. 1). Мы делим белковую цепь на m равных сегментов и используем получающиеся равноудаленные внутренние α -углероды как начала координат. Процедура выполняется для каждой величины ϵ – варьируемого параметра. Фрактальная размерность определяется по наклону зависимости в двойных логарифмических координатах.

В этой работе мы использовали VABEL-программу, которая реализует основные операции

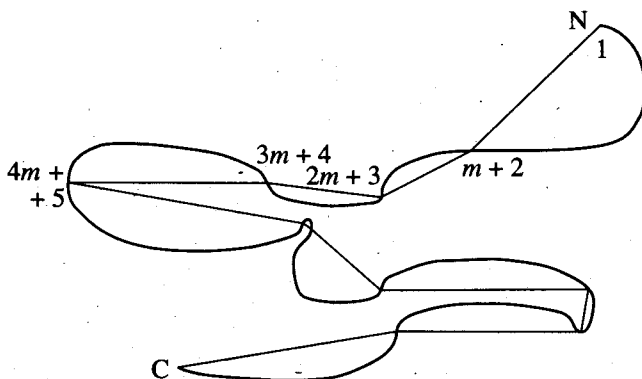


Рис. 1. Измерение длины белка.

Таблица 1. Вклад s -орбитали в sp^n -гибридные орбитали, определенный из фрактальной размерности доступной для растворителя поверхности некоторых белков (N_r – номер остатка)

Вторичная структура	Белок	N_r	D [35]	s	n
α -Спираль	гемоглобин	141	1.40	0.26	2.9
	миоглобин из спермы кита	153	1.42	0.25	3.1
β -Слой	иммуноглобулин	208	1.26	0.33	2.0
	трипсин (рН 8)	223	1.30	0.31	2.2
	лизоцим (из белка куриных яиц)	129	1.42	0.25	3.1
α -Спирали и β -слои в отдельных участках	рибонуклеаза А	124	1.33	0.29	2.4
	аденилаткиназа (из свиньи)	194	1.36	0.28	2.6
Чередующиеся участки α -спиралей и β -слоев	фосфоглицераткиназа	408	1.33	0.29	2.4
	среднее	198	1.34	0.29	2.5
	Гауссова цепь	–	1.50	0.21	3.8

между 37 файлами, используемыми при молекулярном моделировании [13]. Мы записали версию этой программы, названную VABELPDB, для анализа информации базы данных PDB. Алгоритм для выявления водородных связей реализован в ТОРО-программе [14–19].

ФРАКТАЛЫ ГИБРИДНЫХ ОРБИТАЛЕЙ В МОДЕЛЯХ БЕЛКОВ

Концепция фракталов недавно была применена для исследования ряда свойств белков [19]. Белок является полипептидной цепочкой, образованной аминокислотными остатками с помощью пептидных связей. Энзим – тип белка с каталитически активной и длинной цепочкой; его структура и форма определяются гибридованными состояниями атомных орбиталей в молекулярной цепи.

Полипептидная цепь белков и энзимов похожа на кривую Кох, форма и конформация которой связана с углом связи атомных орбиталей [20–25]. Угол связи может быть рассмотрен как генератор. В предположении, что $AO = OB$, $\angle AOB = \theta$, число интервалов $N = 2$, отношение подобия $\gamma = 1/[2(1 - \cos\theta)]^{1/2}$, фрактальная размерность дается формулой

$$D = \ln N / \ln(1/\gamma) = 2 \ln 2 / \ln[2(1 - \cos\theta)].$$

Для данной молекулярной цепи, в соответствии с принципами ортогональности гибридных молекулярных орбиталей, угол связи θ_{ij} между орбиталями ψ_i и ψ_j дается формулой

$$\cos \theta_{ij} = -[s_i s_j / (1 - s_i)(1 - s_j)]^{1/2}, \quad (1)$$

где s_i и s_j – вклады s -орбитали в гибридные орбитали ψ_i и ψ_j соответственно. Уравнение (1) может быть упрощено:

$$\cos \theta = -s / (1 - s).$$

Для эквивалентных гибридных орбиталей ($s_i = s_j = s$), следовательно, имеем

$$D_{ij} = 2 \ln 2 / \ln[2(1 + \{s_i s_j / [(1 - s_i)(1 - s_j)]\}^{1/2})] \text{ и} \\ D = 2 \ln 2 / \ln\{2[1 + s/(1 - s)]\}.$$

Очевидно, величина D зависит от связанного состояния атомных орбиталей, т.е. $D = 1.262$ для sp^2 -гибридизации.

Связь гибридизации со структурными свойствами [26–29], такими как константа связывания углерод–водород, определенная методом ^{13}C ЯМР, обсуждалась ранее [30]. Версия фрактальной модели гибридных орбиталей была реализована в ТОРО-программе [14–18] для теоретического представления формы молекул. Другая версия алгоритма реализована в GEPOLE-программе [31–34] для вычисления объема и поверхности молекул.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫЧИСЛЕНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Третичная структура 43 белков выбрана таким образом, чтобы охватить пять структурных классов белковых молекул, проанализированных авторами [35]. Их данные о фрактальной размерности суммированы в табл. 1, где выбраны восемь белков, которые охватывают четыре структурных класса. В среднем фрактальная размерность составляет 1.34. Эту величину можно сравнить с полученной для идеальной гауссовой цепи (1.50). Различие сравниваемых величин может быть объяснено тем, что указанные белки более вытянуты, чем случайная цепь, благодаря стерическому отталкиванию между ближайшими атомами. В частности, белки β -структурного класса характеризуются более низкой структурной размерностью.

Величина вклада s -орбитали в sp^n -гибридные орбитали (s), вычисленная из фрактальной размерности, показана на рис. 2.

Таблица 2. Величина s в гибридных орбиталях, определенная из фрактальной размерности доступной для растворителя поверхности железосодержащих белков

Белок	N_r	I , моль/л	D [23, 24]	s	n
Ферригемопротейны					
Миоглобин. H ₂ O спермы кита	153	кристалл	1.54 ± 0.04	0.19 ± 0.02	4.3 ± 0.5
Миоглобин. OH спермы кита	153	~0.25	1.61 ± 0.05	0.15 ± 0.02	5.5 ± 1.0
Миоглобин. N ₃ спермы кита	153	—	1.55 ± 0.05	0.18 ± 0.02	4.5 ± 0.7
Цитохром С тунца	103	кристалл	1.59 ± 0.05	0.16 ± 0.02	5.1 ± 0.9
Цитохром С лошади	103	0.1/кристалл	1.67 ± 0.03	0.13 ± 0.01	6.8 ± 0.8
Цитохром С-551 <i>P. aeruginosa</i>	82	кристалл	1.42 ± 0.04	0.25 ± 0.02	3.1 ± 0.3
Цитохром С-551 <i>P. aeruginosa</i>	82	1.1	1.43 ± 0.09	0.24 ± 0.05	3.1 ± 0.8
Цитохром С-551 <i>P. aeruginosa</i>	82	0.1	0.78 ± 0.13	0.66 ± 0.10	0.5 ± 0.2
Цитохром Р-450 <i>P. putida</i>	414	0.2	1.64 ± 0.03	0.14 ± 0.01	6.1 ± 0.7
Среднее*	155	—	1.56 ± 0.05	0.18 ± 0.02	4.8 ± 0.7
Железосеросодержащие белки (Fe₂S₂ · Cys₄)					
Ферредоксин <i>S. platensis</i>	98	кристалл	1.41 ± 0.05	0.25 ± 0.03	3.0 ± 0.4
Ферредоксин <i>S. maxima</i>	98	~0.005	1.34 ± 0.06	0.29 ± 0.03	2.5 ± 0.4
Путидаредоксин <i>P. putida</i>	106	1.04	1.34 ± 0.03	0.29 ± 0.02	2.5 ± 0.2
Путидаредоксин <i>P. putida</i>	106	0.04	1.11 ± 0.03	0.43 ± 0.02	1.3 ± 0.1
Среднее	102	—	1.30 ± 0.04	0.31 ± 0.03	2.3 ± 0.3
Среднее по таблице*	138	—	1.47 ± 0.05	0.23 ± 0.03	4.0 ± 0.6

* За исключением третьего значения для цитохрома С-551 *P. aeruginosa*.

Наибольшая величина s находится в области 0.25–0.3333, соответствующей орбиталям между плоской sp^2 и тетраэдрической sp^3 . Среднее значение 0.29 предсказывает $sp^{2.5}$ -гибридные орбитали – промежуточные между плоской sp^2 - и тетраэдрической sp^3 -орбиталями. Несмотря на малое количество исследованных белков, могут быть прослежены некоторые общие тенденции. В частности, белки α -спиральной конформации показывают низшую величину s , которая предсказывает тетраэдрические sp^3 -гибридные орбитали. Примечательно, что белки с β -слоистой структурой имеют величину s , которая предсказывает $sp^{2.1}$ -орбитали, довольно близкие к плоским sp^2 -орбиталям.

Особая группа белков – железосодержащие белки. Они являются электрически заряженными. Фрактальная модель была применена авторами [23, 24] для шести железосодержащих белков. Их результаты для фрактальной размерности четырех ферригемопротейнов и двух Fe₂S₂ · Cys₄-белков приведены в табл. 2. Некоторые вычисления были проведены при различных значениях ионной силы. Величина D предполагает, что эти глобулярные белки могут быть моделированы структурой, подобной представленной моделью случайных блужданий (self-avoiding random walk (SAW)) [2–4].

Величина D в SAW-модели аппроксимируется методами теории ренорм-групп [37, 38], численными методами [39, 40], дающими значение 5/3 [41]. В частности, фрактальная размерность для цитохрома Р-450 из *P. putida* согласуется с этим. Для

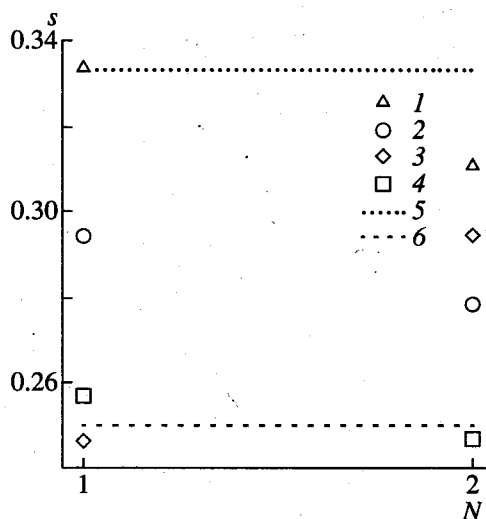


Рис. 2. Величина s в sp^n -гибридных орбиталях, соответствующих некоторым белкам, выбранным так, чтобы охватить пять структурных классов третичных структур: 1 – β -слой, 2 – чередующиеся участки α -спиралей и β -слоев, 3 – отдельные α -спирали и β -слои, 4 – α -спираль; 5 и 6 – sp^2 - и sp^3 -гибридные орбитали соответственно (N – номер белка).

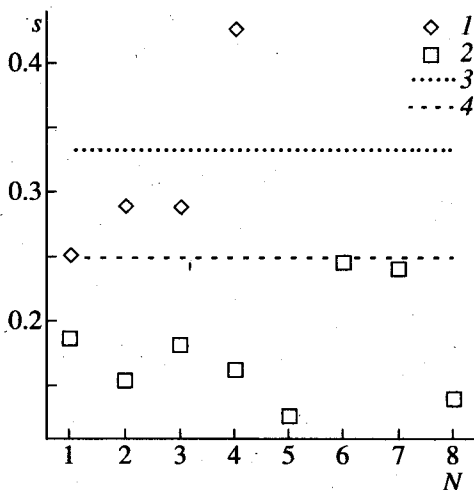


Рис. 3. Величина s в sp^n -гибридных орбиталях железосодержащих белков: 1 – железосеросодержащие белки, 2 – ферригеомпротеины; 3 и 4 – sp^2 - и sp^3 -гибридные орбитали.

наибольшего из исследованных белков Р-450 получена оценка $D = 1.64 \pm 0.03$. Это совпадает с фрактальной размерностью в SAW-модели. Причина в том, что указанный белок более сжат в компактном агрегате благодаря силам притяжения между остатками. Напротив, цитохром С-551 с отличающейся структурой дает более низкую фрактальную размерность.

Данные для $Fe_2S_2 \cdot Cys_4$ – ферредоксина из *S. maxima* [42], однако, дают величину D , которая ниже полученной для гемопротеинов. Она меньше, чем для идеальной гауссовой цепи ($1.34 < 1.50$). Это объясняется тем, что данный белок более вытянут, чем случайная цепь благодаря стерическому отталкиванию между ближайшими атомами. Оба источника (из морской водоросли) дают ферредоксин, отличающиеся только четырьмя аминокислотными остатками [43]. Широкая область значений фрактальной размерности ($0.78 \leq D \leq 1.67$) указывает на то, что в этом показателе заключена более специфическая структурная информация.

Третья величина для цитохрома С-551 *P. aeruginosa* представляет исключение. Анализ результатов при низкой ионной силе I дает только оценку D , которая предсказывает нижний предел величины. Зависимость фрактальной размерности от I водных растворов белка получена в [23, 24]. Показано, что фрактальная размерность цитохрома С-551 увеличивается с ростом ионной силы растворителя. С увеличением концентрации соли до 1.1 M NaCl значение D возрастает от 0.78 ± 0.13 до 1.43 ± 0.09 , последняя величина находится в согласии с полученной из рентгеноструктурных данных.

Отметим, что подобные результаты получены для путидаредоксина. Определены фрактальные размерности для двух замороженных растворов, которые отличались только составом растворителя. Как и для С-551, значения D для путидаредоксина увеличиваются с ростом ионной силы растворителя. При увеличении концентрации соли до 1.04 M NaCl значение D растет от 1.11 ± 0.03 до 1.34 ± 0.03 , последняя величина согласуется с вычисленной фрактальной размерностью для ферредоксина.

Структура и форма полипептидной цепи железосодержащих белков определяются гибридными состояниями атомных орбиталей в молекулярной цепи. В соответствии с этими представлениями, два класса железосодержащих белков различаются между собой количественно:

1) для ферригеомпротеинов среднее значение $D = 1.56 \pm 0.05$ предсказывает $s = 0.18 + 0.02$ и $sp^{4.8 \pm 0.7}$ -гибридные орбитали, выше тетраэдрической sp^3 ;

2) для железосеросодержащих белков среднее значение $D = 1.30 \pm 0.04$ дает $s = 0.31 \pm 0.03$ и $sp^{2.3 \pm 0.3}$ -орбитали, между плоской sp^2 - и тетраэдрической sp^3 -орбиталями. Эти два класса четко разделены на рис. 3 линией $s = 0.25$, соответствующей тетраэдрическим sp^3 -орбиталям.

В среднем железосодержащие белки показывают фрактальную размерность $D = 1.47 \pm 0.05$, которая предсказывает $s = 0.23 \pm 0.03$ и $sp^{4.0 \pm 0.6}$ -орбитали, выше тетраэдрических sp^3 -орбиталей. Из этих средних величин должна быть исключена третья величина для цитохрома С-551 *P. aeruginosa* вследствие ее большой статистической неопределенности. Зависимость фрактальной размерности гибридных орбиталей от ионной силы растворителя наблюдается для цитохрома С-551 и путидаредоксина.

Авторы [24] также применили фрактальную модель для 60 белков, охватывающих различные структурные классы белковых молекул. Их результаты для фрактальной размерности суммированы в табл. 3. Величина D заключена между 1 и 2. Область значений D : 1.19 - 1.82. Обычно статистическая неопределенность составляет ± 0.04 [24]. В среднем $D = 1.48$. Эта величина близка к полученной для идеальной гауссовой цепи (1.48–1.50). Соответствующая интерпретация – существует равновесие между силами притяжения и стерическим отталкиванием. Вычисленная средняя величина s в sp^n -гибридных орбиталях составляет 0.22 и предсказывает $sp^{3.6}$ -гибридные орбитали, выше тетраэдрических sp^3 . Значение n лежит в довольно широкой области.

Таблица 3. Величина s в гибридных орбиталях, определенная из фрактальной размерности доступной для растворителя поверхности некоторых белков

Белок	N_r	$D [22]$	s	n	Белок	N_r	$D [22]$	s	n
Цитохром С2	112	1.69	0.12	7.4	Парвальбумин	108	1.50	0.21	3.8
Цитохром С тунца 3 СУТ	103	1.60	0.16	5.3	Лизоцим Т4	164	1.67	0.13	6.8
Цитохром С тунца 4 СУТ	103	1.57	0.17	4.8	Лизоцим куриный	129	1.73	0.10	8.8
Цитохром С-550	134	1.61	0.15	5.5	Аглютининлектин	164	1.82	0.07	14.1
Цитохром С-551 351С	82	1.42	0.25	3.1	Гексокиназа	457	1.81	0.07	13.3
Цитохром С-551 451С	82	1.42	0.25	3.1	Фосфоглицераткиназа лошади	408	1.69	0.12	7.4
Цитохром В5	87	1.45	0.23	3.3	Аденилаткиназа	194	1.49	0.21	3.7
Цитохром В5	85	1.46	0.23	3.4	Алкогольдегидрогеназа	374	1.70	0.12	7.7
Миоглобин спермы кита	153	1.54	0.19	4.3	Маладегидрогеназа	325	1.69	0.12	7.4
Гемоглобин лошади α/β	141	1.50	0.21	3.8	Лактадегидрогеназа	329	1.63	0.15	5.9
Гемоглобин лошади α/β	146	1.50	0.21	3.8	Глицеральдегид 3Р, дегидрогеназа	333	1.49	0.21	3.7
Гемоглобин миноги	148	1.48	0.22	3.6	Флаводоксин	138	1.38	0.27	2.7
Леггемоглобин	153	1.49	0.21	3.7	Роданаза	293	1.52	0.20	4.1
Гемэритрин <i>T. fuscritum</i>	113	1.43	0.24	3.1	Субтилизин	275	1.70	0.12	7.7
Гемэритрин <i>P. gouldii</i>	113	1.41	0.25	3.0	Актинидин	218	1.64	0.14	6.1
Железосодержащие белки с высоким потенциалом	85	1.48	0.22	3.6	Папаин	212	1.66	0.13	6.6
Ферредоксин <i>P. aerogenes</i>	54	1.31	0.31	2.3	Термолизин 3ТLN	316	1.62	0.15	5.7
Ферредоксин <i>P. aerogenes</i>	98	1.41	0.25	3.0	Термолизин 4ТLN	316	1.63	0.15	5.9
IGG FAV тяжелый	220	1.26	0.33	2.0	Карбоксипептидаза В	299	1.54	0.19	4.3
IGG FAV легкий	208	1.19	0.38	1.7	Карбоксипептидаза А 3СРА	307	1.59	0.16	5.1
Димер Бенс-Джонса тяжелых мономеров	216	1.24	0.35	1.9	Карбоксипептидаза А 4СРА	307	1.53	0.19	4.2
Димер Бенс-Джонса легких мономеров	216	1.20	0.37	1.7	Трипсин 3РТN	223	1.48	0.22	3.6
Преальбумин	228	1.25	0.34	1.9	Трипсин 2РТN	223	1.48	0.22	3.6
Конкавалин А лектин 3СNA	237	1.28	0.32	2.1	Эластаза	240	1.43	0.24	3.1
Конкавалин А лектин 2СNA	237	1.26	0.33	2.0	α -Химотрипсин 2СНА	236	1.44	0.24	3.2
Рибонуклеаза S	104	1.31	0.31	2.3	α -Химотрипсин 3СНА	236	1.42	0.25	3.1
Супероксиддисмутаза	151	1.32	0.30	2.3	Протеаза <i>S. griseus</i>	185	1.36	0.28	2.6
Тиоредоксин	103	1.41	0.25	3.0	Ингибитор субтилизина	107	1.28	0.32	2.1
Карбоангидраза С	257	1.45	0.23	3.3	Панкреатический ингибитор трипсина	58	1.23	0.35	1.8
Карбоангидраза В	256	1.52	0.20	4.1	Среднее	196	1.48	0.22	3.6
Стафилококковая нуклеаза	141	1.43	0.24	3.1	Среднее по табл. 1-3	186	1.46	0.23	4.1

Подобная структурная интерпретация величин s и n затруднена для белков с несколькими типами вторичной структуры. Например, вторичная структура лизоцима яичного белка имеет четыре спирали, включающие 37 остатков, антипараллельный β -слой охватывает 14 остатков и дисульфидный мостик между Cys-6 и Cys-127, соединяющий концы. Фрактальная размерность $D = 1.73$ предсказывает $s = 0.10$ и $sp^{8.8}$ -гибридные орбитали.

Средняя фрактальная размерность всех белков в табл. 1–3 составляет 1.46. Для 81 белка вычисленная величина $s = 0.23$ предсказывает $sp^{4.1}$ -гибридные орбитали, выше тетраэдрических sp^3 -орбиталей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структура и форма полипептидной цепи белков определяются гибридованными состояниями атомных орбиталей в молекулярной цепи. Величина s для sp^n -гибридных орбиталей вычислена из фрактальной размерности для 81 белка. Из изложенного могут быть сделаны следующие выводы.

1. Продемонстрировано, что принципы, определяющие сворачивание локальной и глобальной структур остова, могут быть охарактеризованы в терминах представлений фрактальной теории. Сравнение фрактальной размерности белковых молекул, гауссовой цепи и SAW-модели выявило некоторые особенности этих принципов.

2. Оценки D для 81 белка получены методом, который идентифицирует геометрическое и статистическое самоподобие координат α -углеродов; область величин $1 \leq D \leq 2$ является хорошим тестом структуры и коррелирует с главными элементами вторичной структуры.

3. Белки структурных классов α - и β -типов в этом представлении различаются от других классов количественными характеристиками.

4. Вычислена фрактальная размерность третичных структур некоторых железосодержащих белков; два класса железосодержащих белков различаются количественными характеристиками: ферригемопротеины и железосеросодержащие белки. Обсуждено удивительное явление – белок имеет $sp^{0.5}$ -гибридные орбитали. Зависимость фрактальной размерности и фрактальных гибридных орбиталей от ионной силы растворителя установлена для цитохрома C-551 и путидаредоксина.

5. Проанализирована фрактальная размерность третичной структуры других 60 белков, охватывающих различные классы белковых молекул, вычислен показатель n для белков, его значение лежит в довольно широкой области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jou D, Llebot J.E. Introducción a la Termodinamica de Procesos Biologicos. Barcelona: Labor, 1989. P. 157–160.
2. Mandelbrot B.B. Fractals: Form, Chance, and Dimension. San Francisco: Freeman, 1977.
3. Mandelbrot B.B. The Fractal Geometry of Nature. San Francisco: Freeman, 1982.
4. Mandelbrot B.B. Multifractals and 1/F Noise. Berlin: Springer-Verlag, 1998.
5. Gardner M. // Sci. Am. 1978. V. 238. № 4. P. 16.
6. McDermott J. // Smithsonian. 1983. V. 14. P. 110.
7. Havlin S., Ben-Avraham D. // J. Phys. A. 1982. V. 15. P. L311.
8. Havlin S., Ben-Avraham D. // Ibid. 1982. V. 15. P. L317.
9. Havlin S., Ben-Avraham D. // Ibid. 1982. V. 15. P. L321.
10. Torrens F., Sánchez-Marín J., Nebot-Gil I. // J. Mol. Graphics Mod. In press.
11. Tanford C. Physical Chemistry of Macromolecules. N.Y.: Wiley, 1961. P. 152–154.
12. Bernstein F.C., Koetzle T.F., Williams G.J.B. et al. // J. Mol. Biol. 1977. V. 112. P. 535.
13. Walters P., Stahl M. Program BABEL. Tucson: University of Arizona, 1994.
14. Torrens F., Orti E., Sánchez-Marín J. // J. Chim. Phys. Phys.-Chim. Biol. 1991. V. 88. P. 2435.
15. Torrens F., Sánchez-Marín J., Nebot-Gil I. // J. Mol. Graphics. 1996. V. 14. P. 245.
16. Torrens F. // J. Mol. Catal. A. 1997. V. 119. P. 393.
17. Torrens F., Sánchez-Marín J., Nebot-Gil I. // J. Mol. Struct. (Tehochem). 1998. V. 426. P. 105.
18. Torrens F., Sánchez-Marín J., Nebot-Gil I. // J. Mol. Graphics Mod. In press.
19. Vicsek T. Fractal Growth Phenomena. Singapore: World Scientific, 1989.
20. Li H.O., Li Y., Zhao H.M. Personal communication.
21. Stapleton H.J., Allen J.P., Flynn C.P. et al. // Phys. Rev. Lett. 1980. V. 45. P. 1456.
22. Allen J.P., Colvin J.T., Stinson D.G. et al. // Biophys. J. 1982. V. 38. P. 299.
23. Wagner G.C., Colvin J.T., Allen J.P., Stapleton H.J. // J. Amer. Chem. Soc. 1985. V. 107. P. 5589.
24. Colvin J.T., Stapleton H.J. // J. Chem. Phys. 1985. V. 82. P. 4699.
25. Li H.O., Zhao H.M. // Nature J. (Shanghai). 1989. V. 12. P. 894.
26. Mosher M.D., Ojha S. // J. Chem. Educ. 1998. V. 75. P. 888.
27. Friebolin H. Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy. Weinheim: VCH, 1993. P. 95.
28. Laszlo P., Stang P. Organic Spectroscopy. N.Y.: Harper and Row, 1971.
29. Williams D.H., Fleming I. Spectroscopic Methods in Organic Chemistry. L.: McGraw-Hill, 1980. P. 125–127.
30. Torrens F. // IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed. (submitted for publication).
31. Pascual-Ahuir J.L., Silla E., Tomasi J., Bonaccorsi R. // J. Comput. Chem. 1987. V. 8. P. 778.

32. Pascual-Ahuir J.L., Silla E. // *Ibid.* 1990. V. 11. P. 1047.
33. Silla E., Tuñón I., Pascual-Ahuir J.L. // *Ibid.* 1991. V. 12. P. 1077.
34. Silla E., Villar F., Nilsson O. et al. Molecular volumes and surfaces of biomacromolecules via GEPOL: A fast and efficient algorithm. *J. Mol. Graphics.* 1990. V. 8. P. 168.
35. Isogai Y., Itoh T. // *J. Phys. Soc. Jpn.* 1984. V. 53. P. 2162.
36. Vila A.J. Personal communication.
37. De Gennes P.G. // *Phys. Lett. A.* 1972. V. 38. P. 339.
38. Le Gillou J.C., Zinn-Justin J. // *Phys. Rev. Lett.*, 1977. V. 39. P. 95.
39. Kremer K., Baumgartner A., Binder K. // *Z. Phys. B.* 1981. B. 40. S. 331.
40. Barr R., Brender C., Lax M. // *J. Chem. Phys.* 1980. V. 72. P. 2702.
41. Flory P.J. *Principles of Polymer Chemistry.* Ithaca: Cornell University Press, 1953.
42. Gayda J.P., Bertrand P., Deville A. et al. // *Biochem. Biophys. Acta.* 1979. V. 581. P. 15.
43. Matsubara H., Hase T., Wakabayashi S., Wada K. // *The Evolution of Protein Structure and Function.* / Ed. by D.S. Sijman, M.A.B. Branzier. N.Y.: Acad. Press, 1980. P. 245–266.