

Д.А. ГАВРЮШЕНКО,^{1,2} Н. АТАМАСЬ,^{1,3} А.М. ГРИГОР'ЄВ,¹ О.К. МИРОНЕНКО¹¹ Київський національний університет імені Тараса Шевченка

(Просп. Академіка Глушкова, 2, Київ 03022;

e-mails: andgrigoriev@knu.ua, okmyronenko@gmail.com)

² Інститут проблем безпеки атомних електростанцій НАН України

(Вул. Лисогірська, 12, Київ 03028; e-mail: d.a.gavryushenko@knu.ua)

³ Університет BOKU

(Відень 1180, Австрія; e-mail: nataliia.atamas@boku.ac.at)

**СТРУКТУРНО-ДИНАМІЧНА ПОВЕДІНКА
ГІСТАМІНУ У РОЗЧИНІ: РОЛЬ МОДЕЛЕЙ ВОДИ**

УДК 539.2

Методом молекулярної динаміки досліджено сильно розбавлений водний розчин гістаміну за температури $T = 300\text{ K}$ із використанням моделей води TIP3P і SPC/E. Показано, що локальна структура розчину навколо гістаміну визначається локальною кулонівською взаємодією та водневими зв'язками й практично не залежить від вибору моделі води. Динамічний аналіз на основі функцій середньоквадратичного зміщення виявив істотну залежність дифузійної поведінки гістаміну від моделі води. Встановлено, що модель води TIP3P дає дещо завищені значення коефіцієнтів дифузії води й гістаміну, а також зумовлює перехід до дифузійного режиму руху. Виявлено, що в моделі води SPC/E отримуємо повільнішу динаміку компонентів розчину, а значення коефіцієнтів дифузії краще узгоджуються з експериментальними даними. Показано, що динаміка гістаміну є високочутливою до вибору моделі води, причому модель SPC/E коректніше описує динамічні властивості системи "гістамін-вода" за фізіологічних умов.

Ключові слова: імідазольний ліганд, SPC/E модель води, TIP3P модель води, локальна структура розчину, дифузія, гістамін.

1. Вступ

Імідазольні ліганди відіграють ключову роль у координаційній хімії, біохімії та фармакології завдяки здатності брати участь у протонному перенесенні, формуванні водневих зв'язків (ВЗ) і координації іонів перехідних металів. Центральним структурним елементом таких сполук є імідазольне кільце – п'ятичленний гетероцикл із двома атомами азоту, один з яких виявляє виражені σ -донорні властивості. Імідазольні фрагменти є поширеними в активних центрах ферментів і металопротеїнів, де вони беруть участь у каталітичних про-

цесах, перенесенні електронів і стабілізації білкових структур [1, 2]. Висока чутливість імідазольного кільця до протонування робить такі системи особливо залежними від властивостей водного середовища. Зручною модельною молекулою для вивчення поведінки імідазольних лігандів у воді є гістамін $C_5H_9N_3$, що містить імідазольне кільце й первинну аміногрупу. Молекула гістаміну може існувати в кількох протонованих формах. Тому динаміка й конформаційна рівновага в розчині значною мірою визначаються структурою та динамікою гідратаційної оболонки навколо розчиненого у воді гістаміну. Завдяки цим властивостям гістамін широко використовується для дослідження процесів сольватації, динаміки водневих зв'язків і дифузійних характеристик малих біологічно активних молекул [3]. Водночас коректний опис властивостей води є критично важливою умовою коректного молекулярно-динамічного (МД) моделювання систем "ліганд-вода", оскільки

Цитування: Гаврюшенко Д.А., Атамась Н., Григор'єв А.М., Мироненко О.К. Структурно-динамічна поведінка гістаміну у розчині: роль моделей води. *Укр. фіз. журн.* **71**, № 11, 875 (2026).

© Видавець ВД "Академперіодика" НАН України, 2026. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ISSN 2071-0194. *Укр. фіз. журн.* 2026. Т. 71, № 11

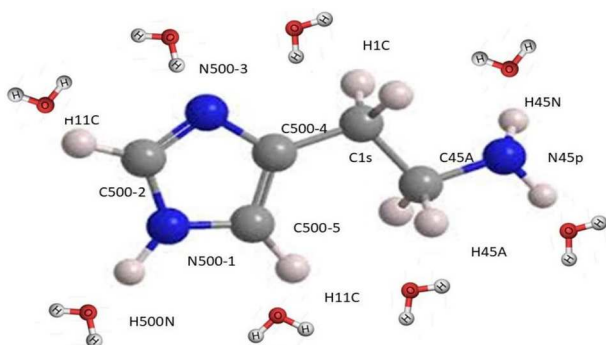


Рис. 1. Моделіне представлення гістаміну ($C_5H_9N_3$)

ки вода є складною асоційованою рідиною з широким спектром часових масштабів релаксації. Тому навіть відносно невеликі відмінності в параметрах моделей води можуть призводити до суттєвих розбіжностей у відтворенні густини, коефіцієнтів самодифузії, діелектричної проникності й часу життя ВЗ, що безпосередньо позначається на результатах опису структурно-динамічної поведінки розчинених у ній лігандів. Серед класичних жорстких моделей води, які широко застосовуються в біомолекулярних МД-розрахунках, особливе місце займають триточкові моделі TIP3P і SPC/E [4]. Попри формальну структурну подібність, ці моделі суттєво по-різному відтворюють експериментальні термодинамічні й динамічні властивості води за фізіологічно релевантної температури $T \approx 300$ К. Сучасні дослідження показують, що вибір моделі води прямо впливає на динамічні властивості лігандів у розчині [5]. Температура $T = 300$ К є фізіологічно релевантною та оптимальною для аналізу відмінностей між моделями води [6], оскільки саме в цьому діапазоні найбільш виразно виявляються розбіжності в динаміці сітки ВЗ, транспортних властивостях розчинника [7]. Для гістаміну, що відіграє важливу роль в імунних реакціях, нейротрансмісії та регуляції судинного тону, коректний опис динаміки гідратації за цієї температури має важливе значення для розуміння його функціональної активності. Попри наявність даних про статичну структуру гідратації гістаміну, динамічні характеристики системи «гістамін–вода» досі недостатньо вивчені, особливо в контексті систематичного порівняння різних моделей води. У цьому контексті дослідження розбавленого розчину гістаміну за $T = 300$ К із використанням моделей TIP3P і

SPC/E дає змогу ізолювати вплив мікроскопічних властивостей розчинника й оцінити, як вибір моделі води позначається на динаміці імідазольного ліганду.

2. Методика дослідження

Метод молекулярної динаміки для дослідження структурно-динамічних властивостей систем вода–гістамін було реалізовано з використанням програмних пакетів DL_POLY_4.06 [8] і DL_FIELD [9]. Пакет DL_FIELD використовувався для генерації параметрів і зарядів молекули гістаміну, яка в межах дослідження описувалася параметрами силового поля OPLS (рис. 1). Взаємодії між молекулами води моделювали за допомогою потенціалу SPC/E або TIP3P. Усі розрахунки було проведено з часовим кроком 2 фс для систем, що складаються з однієї молекули гістаміну та 887 молекул води за температури $T = 300$ К. Подальші молекулярно-динамічні розрахунки проводили з використанням програмного пакета DL_POLY_4.06 у кубічній комірці з періодичними граничними умовами. Об'єм комірки було розраховано на основі експериментальних даних про густину води за $T = 300$ К. Початкова конфігурація досліджуваних систем вода–гістамін була врівноважена в ансамблі NVE протягом $1,5 \cdot 10^6$ кроків, після чого отриману структуру використовували для подальшого врівноваження та розрахунків в ансамблі NVT з термостатом Берендсена протягом $2,0 \cdot 10^6$ кроків. Короткодійчі кулонівські взаємодії враховувалися шляхом присвоєння зарядів кожному атому в молекулі, а далекодійчі електростатичні взаємодії – за допомогою підсумовування за Евальдом.

У досліджуваних системах міжмолекулярні взаємодії описували як суму взаємодій Леннарда-Джонса й сил Кулона [10]:

$$U = U_{L-J} + U_{\text{Coulomb}} = \sum_{i,j} 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}, \quad (1)$$

де параметри σ_{ij} та ε_{ij} відповідають потенціалу Леннарда-Джонса, що описує взаємодії між атомами i та j у молекулі, r_{ij} – відстань між ними, а q_i та q_j – заряди атомів відповідно. Параметри

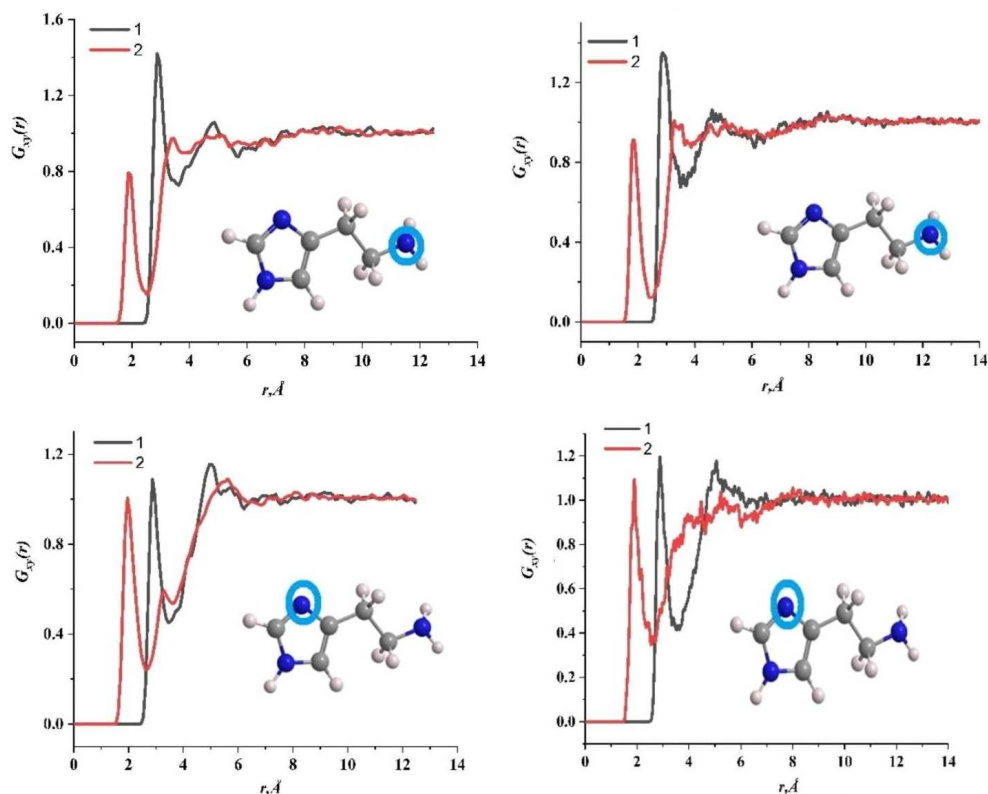


Рис. 2. РФР $G_{XY}(r)$ для систем вода–гістамін за температури $T = 300$ К, у яких воду описано моделлю TIP3P (ліва колонка) та моделлю SPC/E (права колонка): верхня панель – N45r...OW (1), N45r...HW (2); нижня панель – N500-3...OW (1), N500-3...HW (2)

взаємодії між атомами молекули гістаміну й атомами молекул води були розраховані за правилом Лоренца–Бертло.

3. Результати та обговорення

3.1. Локальна структура системи вода–гістамін

Для розуміння міжмолекулярних взаємодій у біологічно значущих системах, таких як вода–гістамін, важливо оцінювати не лише вплив розчиненої речовини (гістаміну) на формування локальної структури розчину, а й роль обраної моделі води, що використовується під час моделювання. З цією метою під час вивчення структурних особливостей системи “вода–гістамін” було використано моделі води SPC/E та TIP3P за температури $T = 300$ К. Крім того, особлива увага приділялася визначенню впливу вибору моделі води на специфіку взаємодії молекул води з атомами імідазольного кільця гістаміну.

Структурний аналіз розчинів проводили на основі функцій радіального розподілу (РФР), які

дають змогу кількісно визначити відстані між молекулами води, відстані між молекулами води й гістаміну, оцінити розмір вільного простору між ними, визначити ймовірність і характеристики ВЗ між гістаміном і водою. Загалом РФР $G_{XY}(r)$ дає ймовірність знаходження частинок типу y поблизу частинок типу x і може бути розрахована за допомогою такого рівняння [10]:

$$G_{XY}(r) = \frac{\langle N_y(r, r + dr) \rangle}{4\pi\rho_y r^2 dr}.$$

У цьому рівнянні чисельник описує середню кількість частинок y у сферичному шарі $(r, r + dr)$, а знаменник нормалізує розподіл таким чином, що $G_{XY}(r) = 1$, коли $N_y = \rho_y$, де ρ_y – густина системи.

На рис. 2 наведено РФР для систем вода–гістамін, у яких воду описано моделлю TIP3P (ліва колонка) або моделлю SPC/E (права колонка). РФР (рис. 2) показують, що молекули води можуть перебувати на відстані $\sim 3,0$ Å від атома N45r унаслідок кулонівської взаємодії між атомом N45r і атомом водню H^w молекули води. Крім то-

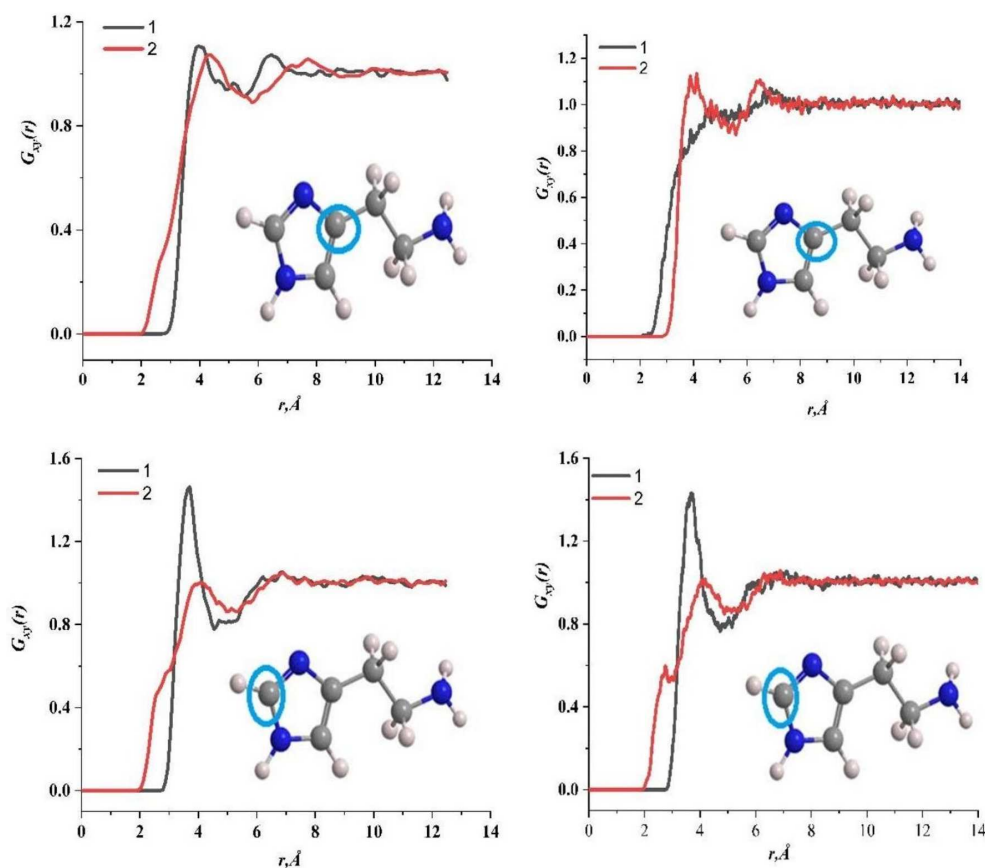


Рис. 3. РФР $G_{XY}(r)$ для систем вода-гістамін за температури $T = 300$ К, в яких воду описано моделлю TIP3P (ліва колонка) та моделлю SPC/E (права колонка): верхня панель – C1s...O^W (1), C1s...H^W (2); нижня панель – C500-2...O^W (1), C500-2...H^W (2)

го, внаслідок кулонівської взаємодії між атомом азоту N45p та атомом кисню O^w молекули води в околі групи NH₂ також спостерігаються молекули води на відстані $\sim 2,8$ Å, що призводить до зміни локальної структури води в області групи NH₂. Згідно з даними РФР (рис. 2), положення чітко вираженого першого мінімуму РФР для взаємодій N500-3...O^W та N500-3...H^W свідчить про формування першої гідратної оболонки розміром до $\sim 2,7$ Å. Розмір другої гідратної оболонки в околі атома N500-3 імідазольного кільця становить $\sim 4,5$ Å. Крім того, РФР показують, що в околі атома N500-1 імідазольного кільця молекули води можуть перебувати на відстані від $\sim 3,9$ до $\sim 4,8$ Å. Аналіз РФР дає змогу встановити, що в околі атома N500-1 формується декілька гідратних оболонок, а радіус першої гідратаційної сфери в околі цього атома становить $\sim 5,7$ Å.

Аналіз РФР (рис. 3) показує, що внаслідок взаємодій атомів C1s, C500-2, C500-4, C500-5 і C45 з атомами молекул води ці молекули можуть пере-

бувати в околі цих атомів вуглецю на відстані від $\sim 3,8$ Å (у випадку атома C500-2) до $\sim 4,0$ Å (у випадку атома C1s). Причому навколо атомів C500-2 і C1s гістаміну формуються перші гідратні оболонки розміром $\sim 4,8$ Å. Друга гідратаційна оболонка навколо цих атомів сягає $\sim 8,0$ Å.

Слід зазначити, що, за даними РФР (рис. 3), вибір моделі для опису взаємодій між молекулами води й гістаміну не впливає на розмір вільного простору між атомами гістаміну й води, який становить в околі атомів вуглецю молекули гістаміну $\sim 4,0$ Å. РФР (рис. 4) показують, що внаслідок взаємодії між атомами кисню молекули води можуть утворюватися ВЗ довжиною $\sim 2,0$ Å та $\sim 3,2$ Å. У свою чергу, взаємодії атомів водню, пов'язаних з атомами вуглецю імідазольного кільця, з відносно малою ймовірністю ($\sim 0,8$) зумовлюють утворення ВЗ без утворення чітко виражених гідратних оболонок навколо них. Унаслідок взаємодії за участю атома N45A групи CH₂ можуть формуватися ВЗ

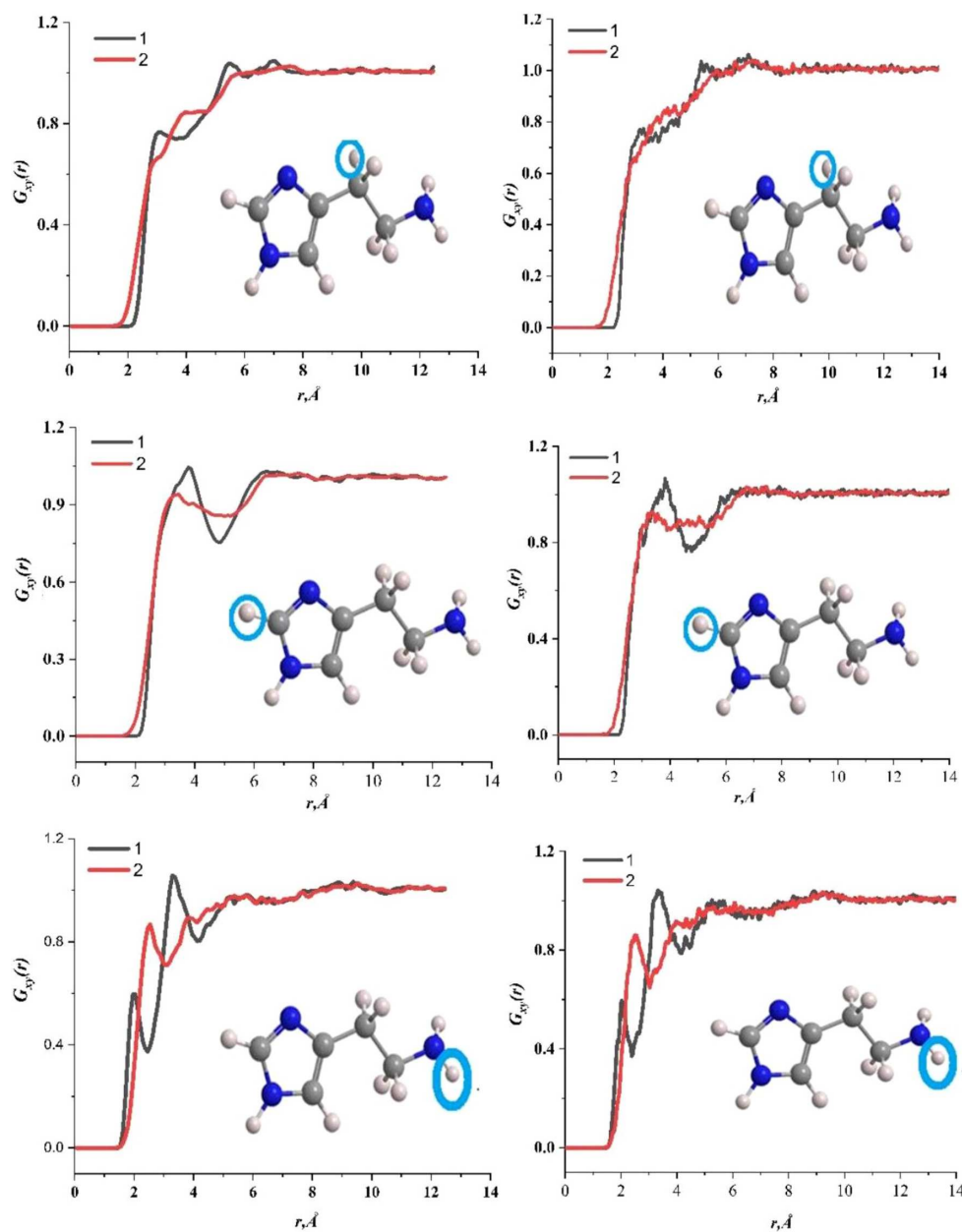


Рис. 4. РФР $G_{XY}(r)$ для систем вода-гістамін за температури $T = 300$ K, в яких воду описано моделлю TIP3P (ліва колонка) та моделлю SPC/E (права колонка): H1C...OW (1), H1C...H^W (2); середня панель – H11C...OW (1), H11C...H^W (2); нижня панель – H45N-2...OW (1), H45N...H^W (2)

з відносно малою ймовірністю ($\sim 0,8$), що також впливає на загальні процеси формування локальної структури розчину. Крім того, РФР (рис. 4) свідчать про можливість утворення ВЗ довжиною $\sim 2,0$ Å унаслідок взаємодії атома водню, пов'язаного з атомом азоту імідазольного кільця, з атомом кисню молекули води. Причому в області цього атома водню фіксується чітко виражена перша

гідратаційна оболонка розміром $\sim 2,8$ Å і друга гідратна сфера розміром $\sim 6,5$ Å, що свідчить про зміну локальної густини води.

Аналіз РФР (рис. 2–4) показує, що вибір моделі води для опису взаємодій між молекулами води й гістаміну не впливає на положення максимумів, ймовірності й форму РФР [11]. Це свідчить про те, що ключові структурні характери-

стики перших сольватаційних оболонок залишаються стабільними незалежно від моделі води. Так, у молекулярно-динамічних траєкторіях системи вода-гістамін перші сольватаційні оболонки, визначені за положеннями максимумів РФР навколо атомів азоту, розташовані на порівнянних відстанях як для моделі TIP3P, так і для моделі SPC/E. Це узгоджується із загальним висновком про те, що різні триточкові моделі води за однакових термодинамічних умов відтворюють схожі положення перших максимумів $g(r)$, хоча висота піків і структурування за межами першої оболонки можуть дещо відрізнятися через різницю в параметризації потенціалів, що добре ілюструється на прикладі чистої води для TIP3P і SPC/E [16]. РФР (рис. 2) показують, що розподіли води навколо атомів азоту гістаміну (наприклад, N45p, N500-1, N500-3) формують чіткі перші піки на характерних відстанях, що відображають першу сольватаційну оболонку; це узгоджується з висновками роботи [12]. Тобто молекули води перебувають на близьких відстанях до ключових функціональних груп гістаміну, а відмінності між моделями виявляються в незначних змінах форми й значень РФР для перших максимумів, але не в їхньому положенні, що узгоджується з висновками роботи [13]. Такий стійкий характер РФР відображає фундаментальні фізико-хімічні принципи сольватації: локальна густина води навколо розчиненої органічної молекули визначається насамперед її геометрією і міжмолекулярними відстанями в рідині, а не деталями конкретної параметризації триточкової моделі води [14]. Отримані дані в сукупності свідчать про те, що вибір моделі води (TIP3P або SPC/E) для опису взаємодій води з гістаміном несуттєво впливає на положення максимумів, ймовірності й форму РФР, що є важливим для порівняння структурних характеристик різних силових полів у молекулярній динаміці.

4. Динаміка системи вода-гістамін

Раніше було встановлено, що використання TIP3P для моделювання властивостей розчинів може давати завищені коефіцієнти дифузії в досліджуваних системах і занижені часи життя водневих зв'язків "розчинена речовина-вода" [15]. Якісно вивчити вплив вибору моделі води на динаміку компонентів розчину гістамін-вода за нескінчен-

ного розбавлення та $T = 300$ К уможливилося аналіз функції середньоквадратичного зміщення (MSD). Ця функція описує зміщення центру мас i -ї молекули за проміжок часу від 0 до t і визначається таким співвідношенням [16]:

$$\langle r^2(t) \rangle = \frac{1}{N} \left\langle \sum_{i=1}^N |\Delta r_i(t)|^2 \right\rangle.$$

Дослідження значень параметра α (рис. 5) у логарифмічній залежності:

$$\log \langle r^2(t) \rangle \sim a \log(t)$$

дає змогу якісно виділити часові інтервали, протягом яких відбувається зміна характеру руху компонентів системи. Такі зміни пов'язані з перебудовою локальної структури розчину й зміною механізмів дифузії. Крім того, систему гістамін-вода можна розглядати як суміш великих (гістамін) і дрібних (вода) частинок з масовим співвідношенням $\alpha_m = \frac{M_{\text{велика}}}{M_{\text{мала}}} = \frac{M_{\text{гістамін}}}{M_{\text{вода}}} > 1$. Згідно з висновками [18], структурна перебудова в розчині гістамін-вода визначається процесами короточасної релаксації та дифузією на малих часових інтервалах. Тому доцільно для дослідження динаміки компонентів розчину та впливу вибору моделі води на динаміку досліджуваної системи обирати для аналізу короткий часовий масштаб ($t < 1000$ пс).

На рис. 5 наведено функції $\langle \langle r^2(t) \rangle \rangle$ для води (верхня панель), описаної моделями SPC/E (рис. 5 (1)) і TIP3P (рис. 5 (2)). Для часових інтервалів, менших за 200 пс, значення $\langle \langle r^2(t) \rangle \rangle$ води для різних моделей збігаються. Для часових інтервалів, що перевищують 200 пс, значення $\langle \langle r^2(t) \rangle \rangle$ функції для води, описаної моделлю SPC/E, перевищують значення $\langle \langle r^2(t) \rangle \rangle$ функції для води, описаної моделлю TIP3P. Однак поведінка функції $\log \langle r^2(t) \rangle$ як для води в моделі SPC/E, так і для води в моделі TIP3P свідчить про однаковість механізмів дифузії води на однакових часових інтервалах. А саме, на малих часових інтервалах вода рухається в уповільненому субдифузійному режимі, який переходить у практично дифузійний режим на відносно великих часових інтервалах. Водночас поведінка функції $\langle \langle r^2(t) \rangle \rangle$ для молекули гістаміну у воді з використанням різних моделей узгоджується з поведінкою відповідних функцій $\langle \langle r^2(t) \rangle \rangle$ води. А саме, функція $\langle \langle r^2(t) \rangle \rangle$ для молекули гістаміну у

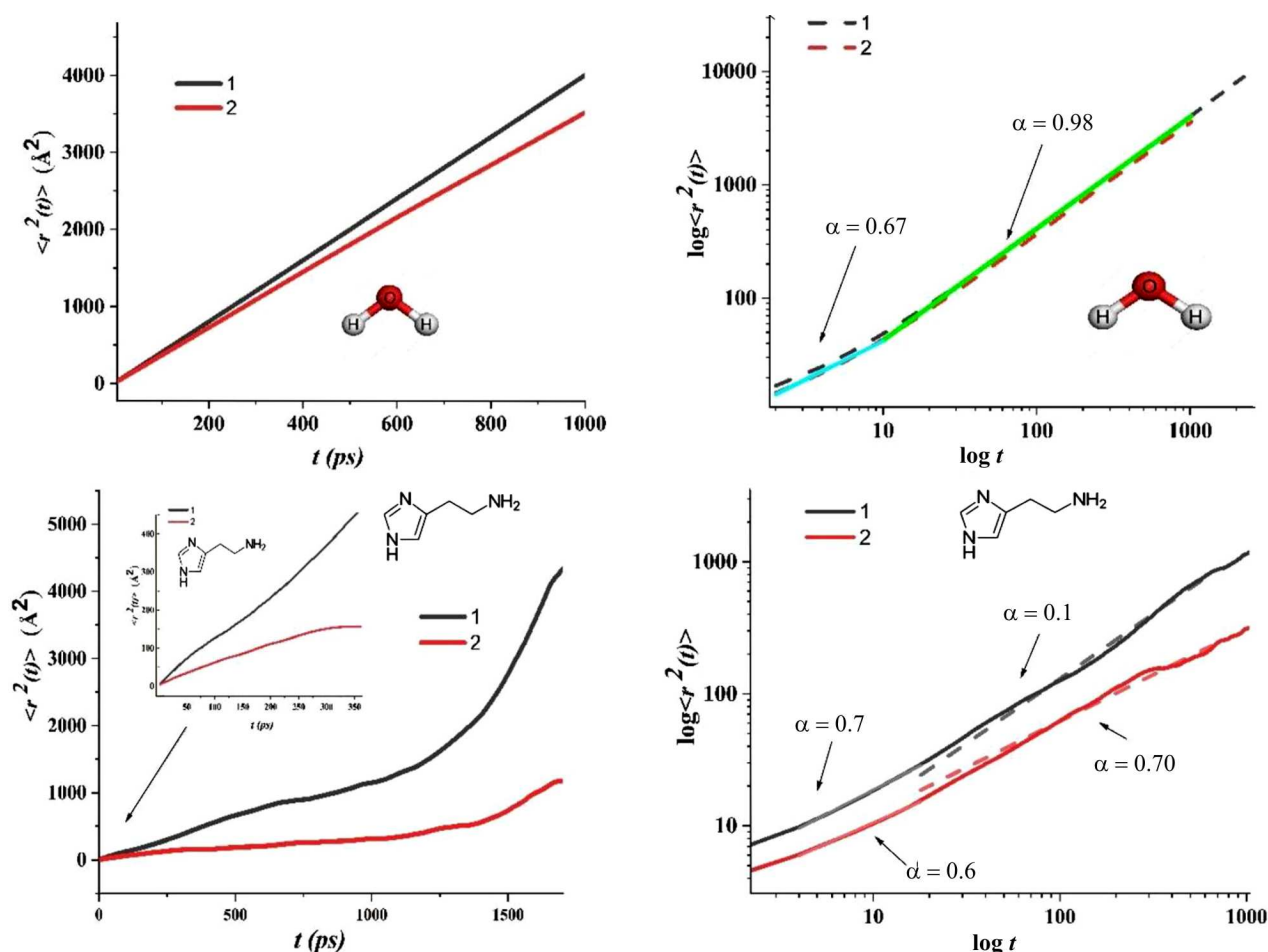


Рис. 5. Часова залежність функції $\langle r^2(t) \rangle$ (а) і функції $\log \langle r^2(t) \rangle$ (б) центра мас молекули води (верхня панель) та молекули гістаміну (нижня панель) у системі гістамін–вода для моделей води (SPC/E (1) і TIP3P (2)) за температури $T = 300$ K

воді, описаній моделлю TIP3P, зростає набагато швидше, ніж відповідна функція $\langle r^2(t) \rangle$ для гістаміну у воді, описаній моделлю SPC/E. На часових інтервалах, менших за 200 пс, механізми руху гістаміну в досліджуваних системах можна описати як повільну субдифузію. На відносно великих часових інтервалах у системі гістамін–вода (модель TIP3P) рух молекули гістаміну переходить від режиму повільної субдифузії до дифузійного режиму. Змін характеру дифузії гістаміну в системі гістамін–вода (модель SPC/E) не спостерігається. Отриманий результат узгоджується з висновками [17, 18], згідно з якими використання моделі TIP3P для опису води призводить до більших значень коефіцієнтів дифузії лігандів у воді, тоді як

використання моделі SPC/E для води дає змогу точніше описувати процеси сольватації.

Підтвердженням цього є розраховані значення коефіцієнтів самодифузії компонентів досліджуваних систем, які можна визначити за допомогою співвідношення Гріна–Кубо, що ґрунтується на інтегруванні автокореляційної функції швидкості (ВАФ) [10]. Ця функція визначається швидкістю $\mathbf{V}(t) = \mathbf{p}/m$ руху трекерної частинки (води або гістаміну) в рідині в напрямку x :

$$Z(t) = \frac{1}{3} \langle \mathbf{V}(0) \mathbf{V}(t) \rangle = \langle V_x(0) V_x(t) \rangle, \quad (2)$$

де $\mathbf{V}(0)$ – компонента швидкості частинки вздовж її початкового напрямку руху, усереднена за поча-

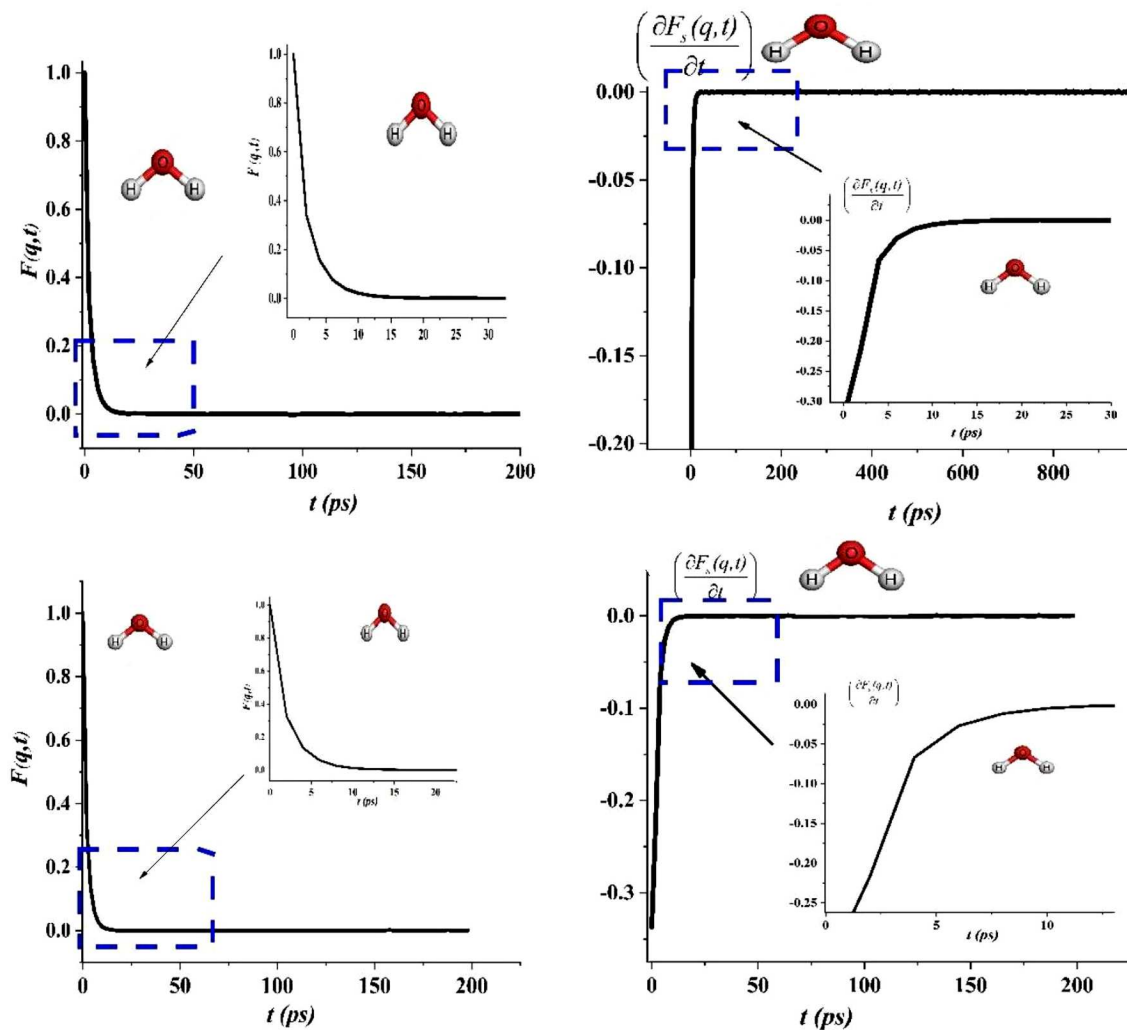


Рис. 6. Часова залежність функції $F_s(q, t)$ і $\left(\frac{\partial F_s(q, t)}{\partial t}\right)$ центра мас води у системі гістамін-вода для різних моделей води за температури $T = 300$ К: ТІРЗР – верхня панель, SPC/E – нижня панель

товими умовами. Коефіцієнти дифузії компонентів досліджуваних систем вода-гістамін розраховано згідно зі співвідношенням Гріна-Кубо:

$$D = \frac{1}{3} \int_0^{\infty} \langle V(t)V(0) \rangle dt.$$

Розраховане значення коефіцієнта дифузії води в системі гістамін-вода (модель SPC/E) становить $2,85 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$, що досить добре узгоджується з експериментальним значенням коефіцієнта дифузії води [19]. Значення коефіцієнта дифузії гістаміну в системі гістамін-вода (модель SPC/E) стано-

вить $0,38 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$. Водночас значення коефіцієнта дифузії води в системі гістамін-вода (модель ТІРЗР) становить $5,94 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$, що значно перевищує експериментальні значення коефіцієнта дифузії води. Значення коефіцієнта дифузії гістаміну в цій системі становить $4,61 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$.

Слід зазначити, що під час дослідження динамічної поведінки системи “вода-гістамін” за температури $T = 300$ К можна вважати, що вода за температури $T < 350$ К [20, 21] є практично гармонійною системою з відносно рідкісними “стрибками” молекул води з одного положення рівноваги до іншого [22]. Водночас, згідно з Френкелем [23], дифузія

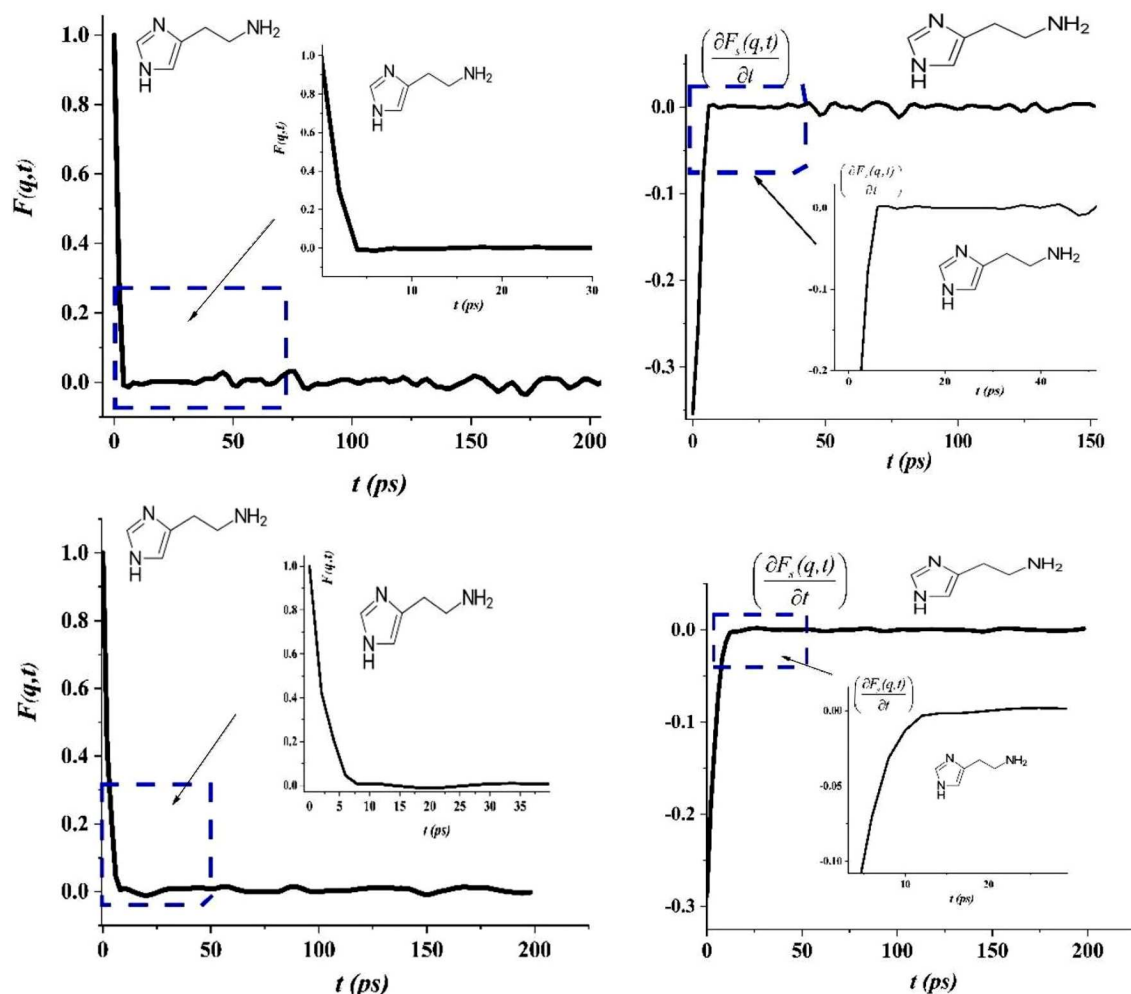


Рис. 7. Часова залежність функції $F_s(q, t)$ та $\left(\frac{\partial F_s(q, t)}{\partial t}\right)$ центру мас гістаміну у системі гістамін-вода за температури $T = 300$ K: TIP3P модель води – верхня панель, SPC/E модель води – нижня панель

компонентів сильно розбавлених водних розчинів може описуватися коливально-стрижковою моделлю дифузії. Згідно з таким модельним підходом частинка в положенні рівноваги може здійснювати одне чи два коливання. Складність опису полягає у відсутності чіткого критерію для поділу суто коливального й коливально-стрижкового механізмів дифузії частинки (води або розчиненої речовини) у разі, коли частинка здійснює лише одне-два коливання між стрибками. Цю проблему можна вирішити, проаналізувавши часову залежність похідної кореляційної функції розсіювання $F_s(q, t)$ [24, 25], що дає змогу визначити характерні моменти часу, за яких у системі змінюються механізми

дифузії. Функцію розсіювання $F_s(q, t)$ можна подати як:

$$F_s(q, t) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \exp[i\mathbf{q} \cdot (\mathbf{r}_j(t) - \mathbf{r}_j(0))],$$

де $\mathbf{r}_j$ – вектор положення j -ї частинки.

Перша точка перегику графіка $\frac{\partial F_s(q, t)}{\partial t}$ для води як у моделі TIP3P, так і в моделі SPC/E фіксується за ~ 5 пс (рис. 6). Друга точка перегику функції $\frac{\partial F_s(q, t)}{\partial t}$ для води фіксується за ~ 8 пс. Часовий інтервал до першої точки перегику $\frac{\partial F_s(q, t)}{\partial t}$ для гістаміну становить ~ 10 пс. Друга точка перегику графіка $\frac{\partial F_s(q, t)}{\partial t}$ для гістаміну фіксується за ~ 15 пс

(рис. 7). На часових інтервалах, менших за ~ 3 пс, функції $\frac{\partial F_s(q,t)}{\partial t}$ для води й гістаміну збігаються.

Це свідчить про те, що на малих часових інтервалах, менших за ~ 3 пс, механізми руху гістаміну й води однакові. Отриманий результат свідчить, що часові інтервали зміни механізмів дифузії не залежать від вибору моделі води, а визначаються фізичними властивостями досліджуваної системи гістамін–вода.

5. Висновки

У роботі методом молекулярної динаміки досліджено структурні характеристики гідратації гістаміну в розбавленому водному розчині за температури $T = 300$ К із використанням двох поширених триточкових моделей води – TIP3P та SPC/E. Аналіз радіальних функцій розподілу дав змогу детально охарактеризувати просторову організацію молекул води навколо ключових атомів гістаміну, зокрема атомів азоту імідазольного кільця та первинної аміногрупи, а також атомів вуглецю молекули. У роботі показано, що гідратація гістаміну має чітко виражений оболонковий характер. Навколо атомів азоту формуються стабільні перші гідратні оболонки з характерними радіусами $\sim 2,7$ – $3,0$ Å. Для атомів імідазольного кільця встановлено існування другої гідратної оболонки, а в окремих випадках – кількох оболонок, що свідчить про складну структуру сольватації. Навколо атомів вуглецю гістаміну перші гідратні оболонки є більш розмитими й локалізуються на більших відстанях ($\sim 3,8$ – $4,8$ Å), що відповідає слабшій специфічній взаємодії з водою. Ключовим результатом роботи є встановлення того, що вибір моделі води (TIP3P або SPC/E) практично не впливає на положення перших максимумів РФР, їх радіуси й загальну топологію перших сольватаційних оболонок гістаміну. Це свідчить про те, що основні структурні характеристики гідратації визначаються геометрією та хімічною природою молекули гістаміну, а не деталями параметризації конкретної триточнової моделі води. Отримані результати демонструють незалежність структури гідратаційної оболонки гістаміну від вибору моделі води й підтверджують коректність використання як TIP3P, так і SPC/E для аналізу структурних властивостей систем типу “імідазольний ліганд–вода”. Динаміка системи описується коливально-стрибковою моделлю ди-

фузії: на малих часових інтервалах рух води й гістаміну має спільний субдифузійний коливальний характер. Показано, що перехід до практично дифузійного режиму руху на відносно великих часових інтервалах спостерігається лише в разі використання моделі води TIP3P, тоді як у системі з моделлю SPC/E рух компонентів все ще є субдифузійним у всьому досліджуваному часовому діапазоні. Така зміна характеру дифузії у разі використання моделі води TIP3P може зумовлювати завищення значень коефіцієнтів дифузії під час моделювання водних розчинів лігандів. Модель SPC/E, навпаки, забезпечує сильнішу сольватацію та фізично коректний опис дифузійної рухливості, узгоджений з експериментальними даними.

Н. Атамась висловлює подяку Університету ВОКУ (Відень, Австрія) за підтримку, що фінансується в рамках проекту MSCA4Ukraine, який фінансується Європейським Союзом.

1. I. Bertini, H.B. Gray, E.I. Stiefel, J.S. Valentine. *Biological Inorganic Chemistry: Structure and Reactivity* (University Science Books, 2007) [ISBN: 1-891389-43-2].
2. Jan Reedijk, K.R. Poeppelmeier. *Comprehensive Inorganic Chemistry II: From Elements to Applications* (Elsevier Science, 2013) [ISBN: 9780080977744].
3. G. Pirc, J. Stare, J. Mavri, R. Vionello. Hydrogen bond dynamics of histamine monocation in aqueous solution: How geometric parameters influence the hydrogen bond strength. *Croatica chemica acta* **87**, 397 (2014).
4. M. Pekka, L. Nilsson. Structure and dynamics of the TIP3P, SPC, and SPC/E water models at 298 K. *J. Phys. Chem. A* **105**, 9954 (2001).
5. P. Florová, P. Sklenovsky, P. Banas, M. Otyepka. Explicit water models affect the specific solvation and dynamics of unfolded peptides while the conformational behavior and flexibility of folded peptides remain intact. *J. Chem. Theory and Comput.* **6**, 3569 (2010).
6. D. Braun, S. Boresch, O. Steinhauser. Transport and dielectric properties of water and the influence of coarse-graining: Comparing BMW, SPC/E, and TIP3P models. *J. Chem. Phys.* **140**, 064107 (2014).
7. Manish Agarwal, Mohammad Parvez Alam, Charusita Chakravarty. Thermodynamic, diffusional, and structural anomalies in rigid-body water models. *J. Phys. Chem. B* **115**, 6935 (2011).
8. W. Smith, T.R. Forester, I.T. Todorov, M. Leslie. *The DL_POLY 2 User Manual*, Version 2.16 (CCLRC, Daresbury Laboratory, 2006).
9. I. Rosbottom, C.W. Yong, D.L. Geatches, R.B. Hammond, I.T. Todorov, K.J. Roberts. The integrated DL_POLY/DL_FIELD/DL_ANALYSER software plat-

- form for molecular dynamics simulations for exploration of the synthonic interactions in saturated benzoic acid/hexane solutions. *Molecular Simulation* **47**, 257 (2021).
10. M.P. Allen, D.J. Tildesley. *Computer Simulation of Liquids* (Clarendon Press, 1986) [ISBN-13: 978-0198556459].
 11. L. Hok, J. Mavri, R. Vianello. The effect of deuteration on the H_2 receptor histamine binding profile: a computational insight into modified hydrogen bonding interactions. *Molecules* **25**, 6017 (2020).
 12. Han Wang, Ch. Junghans, K. Kremer. Comparative atomistic and coarse-grained study of water: What do we lose by coarse-graining? *Europ. Phys. J. E* **28**, 221 (2009).
 13. J. Stare, J. Mavri, J. Grdadolnik, J. Zidar, Z.B. Maksic, R. Vianello. Hydrogen bond dynamics of histamine monocation in aqueous solution: Car-Parrinello molecular dynamics and vibrational spectroscopy study. *J. Phys. Chem. B* **115**, 5999 (2011).
 14. José Guadalupe Rosas Jiménez, Balázs Fábián, Gerhard Hummer. Faster sampling in molecular dynamics simulations with TIP3P-F water. *J. Chem. Theory and Comp.* **20**, 11068 (2024).
 15. Takuma Kikutsuji, Kang Kim, Nobuyuki Matubayasi. Diffusion dynamics of supercooled water modeled with the cage-jump motion and hydrogen-bond rearrangement. *J. Chem. Phys.* **150**, 204502 (2019).
 16. Suvendu Mandal, Th. Franosch, Th. Voigtmann. Glassy relaxation slows down by increasing mobility. *Soft Matter*. **14**, 9153 (2018).
 17. K. Krynicki, Ch.D. Green, D.W. Sawyer. Pressure and temperature dependence of self-diffusion in water. *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **66**, 199 (1978).
 18. M. Spanner, F. Hofling, S.C. Kapfer, K.R. Mecke, G.E. Schroeder-Turk, Th. Franosch. Splitting of the universality class of anomalous transport in crowded media. *Phys. Rev. Lett.* **116**, 060601 (2016).
 19. P. Gallo, *et al.* Water: A tale of two liquids. *Chem. Rev.* **116**, 7463 (2016).
 20. N. Atamas, D. Gavryushenko, K.S. Yablochkova, M.M. Lazarenko, G. Taranyik. Temperature and temporal heterogeneities of water dynamics in the physiological temperature range. *J. Mol. Liq.* **340**, 117201 (2021).
 21. J. Frenkel. *Kinetic Theory of Liquids* (Dover Publications, 1955) [ISBN 13: 8166726261285].
 22. N.A. Atamas, M.M. Lazarenko, K.S. Yablochkova, G. Taranyik. Strongly diluted dimethyl-imidazolium chloride-alcohol solutions: solvents are structurally different but dynamic heterogeneities are similar. *RSC advances* **11**, 37307 (2021).
 23. V.V. Brazhkin, K. Trachenko. Collective excitations and thermodynamics of disordered state: new insights into an old problem. *J. Phys. Chem. B* **118**, 11417 (2014).

Одержано 29.12.25

D.A. Gavryushenko, N.A. Atamas,
A.N. Grigoriev, O.K. Myronenko

STRUCTURAL-DYNAMIC BEHAVIOR OF HISTAMINE IN SOLUTION: THE ROLE OF WATER MODELS

A highly diluted aqueous solution of histamine at $T = 300$ K was studied by molecular dynamics using the TIP3P and SPC/E water models. It was shown that the local structure of the solution around histamine is determined by local Coulomb interactions and hydrogen bonds and is practically independent of the choice of the water model. Dynamic analysis based on the mean square displacement functions revealed a significant dependence of the diffusion behavior of histamine on the water model. It was found that the TIP3P water model leads to overestimated values of the diffusion coefficients of water and histamine and a transition to the diffusion mode of motion. It was found that the SPC/E water model provides slower dynamics of the solution components, and the values of the diffusion coefficients are in better agreement with experimental data. It was shown that the dynamics of histamine is highly sensitive to the choice of the water model, and the SPC/E model is more suitable for the correct description of the dynamic properties of the "histamine-water" system under physiological conditions.

Keywords: imidazole ligand, SPC/E water model, TIP3P water model, local solution structure, diffusion, histamine.