

УДК 577.3

А.С. Бучельников, студент

В.П. Евстигнеев, мл. науч. сотрудник

Севастопольский национальный технический университет

ул. Университетская 33, г. Севастополь, Украина, 99053

E-mail: vald_e@rambler.ru

МОДЕЛИРОВАНИЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО РАВНОВЕСИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

Проведено сравнение существующих теоретических моделей многокомпонентного равновесия ароматических молекул в водном растворе. Предложена обобщенная матричная модель для анализа многокомпонентной гетероассоциации ароматических молекул в водном растворе на основании данных произвольного спектроскопического эксперимента (ЯМР спектроскопия, УФ-/видимая спектрофотометрия и др.). Проведена численная верификация матричной модели на предмет корректности ее использования при описании данных ЯМР эксперимента на примере двухкомпонентной гетероассоциации в системе EB-CAF.

Ключевые слова: ассоциация, многокомпонентный раствор, модель, ароматические молекулы

Введение. Большинство ДНК-связывающихся ароматических биологически активных соединений (БАС) осуществляют свое биологическое действие путем взаимодействия с биополимерами, в частности, молекулой ДНК. Модификация ДНК при взаимодействии с различными лекарственными препаратами, канцерогенными и мутагенными веществами, оказывает сильное влияние на клеточный метаболизм, замедляя, а в некоторых случаях прекращая рост и деление клеток [1-3]. Наиболее интересная особенность ароматических БАС проявляется при их совместном использовании, что приводит к выраженным синергетическим медико-биологическим эффектам: детоксификации или интоксификации клеточной системы. Эти эффекты находят свое применение в клинической практике при комбинированной химиотерапии с использованием различных смесей ароматических препаратов. В связи с этим любые научные изыскания в области многокомпонентных взаимодействий ароматических соединений в растворе актуальны и могут иметь непосредственное внедрение в различных медицинских приложениях.

Исследования многокомпонентных смесей ароматических БАС с числом различных компонент в растворе больше двух практически отсутствуют в мировой практике вследствие ограниченности экспериментальных методик, не позволяющих разделить сигналы от разных составляющих динамического равновесия в растворе. На сегодняшний день методика ЯМР эксперимента позволяет преодолеть объективные ограничения большинства спектроскопических методов. Однако для анализа экспериментальных данных необходим единый теоретический подход, который позволит оценить параметры динамического равновесия в растворе с произвольным числом компонент с учетом различной специфики комплексообразования между молекулами растворенных веществ.

Обзор существующих методик теоретического анализа многокомпонентных смесей ароматических БАС.

К настоящему моменту существуют две теоретические модели, позволяющие производить полноценный анализ N -компонентных смесей ароматических БАС. В работе [4] был предложен комбинаторный способ описания многокомпонентных взаимодействий, характеризующийся громоздкостью конечных соотношений. Основная идея предлагаемой авторами модели заключается в представлении произвольного физического комплекса длиной L в виде математического вектора $\mathbf{H} = (I_L, I_{L-1}, \dots, I_i, \dots, I_1)$, каждая составляющая I_i которого может принимать значения $I \in (0 \dots N-1)$ и обозначает тип i -й компоненты комплекса. Нахождение концентрации комплекса $\mathbf{H}$ в соответствии с законом действующих масс и последующее бесконечное суммирование концентраций по L позволяет учесть вклад в равновесное перераспределение от всех возможных типов агрегатов, произвольных по составу и длине. На основе этой модели был создан вычислительный алгоритм, который осуществляет суммирование вкладов от мономерных форм молекул и вплоть до агрегатов максимальной фиксированной длины, задаваемой пользователем. Строго говоря, вычисления на основе этого алгоритма заведомо обладают ошибкой, связанной с ограничением допустимой длины агрегатов.

В работе [5] был предложен альтернативный матричный способ описания многокомпонентных взаимодействий, однако не лишенный недостатков. В рамках данной модели предлагается ввести следующий математический объект-матрицу:

$$\mathbf{M} = \mathbf{K} \times \Delta_c, \quad (1)$$

где $\mathbf{K}=[K_{xy}]$ – матрица $N \times N$, состоящая из элементов, равных равновесной константе связывания x -й мономерной формы с y -й; Δ_c – диагональная матрица равновесных концентраций мономерных молекулярных форм. На основании закона действующих масс и, исходя из аддитивности химического сдвига, выражение для закона сохранения массы x -го компонента равновесной смеси и наблюдаемого экспериментально химического сдвига записываются в виде:

$$T_x = C_x^{-1} \left(\mathbf{1}^T (\Delta_c^{-1} - \mathbf{K})^{-1} \mathbf{1}_x \right)^2, \quad (2)$$

$$\delta_{Hx} = \chi_x^{\text{free}} \delta_{Hx}^{\text{free}} + \chi_x^{\text{to } x} \delta_{Hx}^{\text{xx}} + \sum_{y \neq x} \chi_x^{\text{to } y} \delta_{Hx}^{\text{xy}}, \quad (3)$$

где $\mathbf{1}^T = (1 \dots 1 \dots 1)$, $\mathbf{1}_x^T = (0 \dots 1 \dots 0)$ – вектора, необходимые для приведения элементов матриц к скалярному суммированию; χ_x^{free} , $\chi_x^{\text{to } x}$, $\chi_x^{\text{to } y}$ – равновесные мольные доли сайтов вещества X в свободном состоянии и в связанном при агрегации с одинаковым типом мономера или с другим типом, соответственно; $\delta_{Hx}^{\text{free}}$, δ_{Hx}^{xx} , δ_{Hx}^{xy} – наблюдаемый химический сдвиг сайта вещества X в свободном состоянии и в связанном при агрегации с одинаковым типом мономера или с другим типом, соответственно.

Несмотря на кажущуюся универсальность модели и степень ее обобщенности, следует отметить несколько существенных недостатков этого теоретического подхода. Формула (2) предполагает суммирование по всем равновесным комплексам, которые могут образоваться при агрегировании молекул; другими словами, каждый элемент суммы должен описывать вклад комплекса, физически отличающегося от всех остальных. Без потери общности, рассмотрим частичную сумму, вытекающую из формулы (2) для случая трехкомпонентной системы XYZ :

$$T_x = C_x K_{xy} C_y K_{yz} C_z + C_z K_{zy} C_y K_{yx} C_x. \quad (4)$$

Исходя из выше указанного условия, слагаемые частичной суммы (4) описывают вклад физически различных агрегатов, что возможно при условии: $K_{xy} \neq K_{yx}$ и $K_{yz} \neq K_{zy}$, которое справедливо для многомеров, обладающих свойством направленности синтеза. В большинстве случаев, по крайней мере, для ароматических систем, «зеркальные» или «отраженные» комплексы, представленные в (4), являются физически неразличимыми, а частичные суммы вида (4) являются избыточными и могут участвовать в уравнении (2) только в виде $\frac{1}{2}T_x$ [6,7].

Второй немаловажный недостаток предложенной модели, связан с физической обоснованностью формулы, предлагаемой авторами для расчета экспериментально наблюдаемого химического сдвига (3). Анализируя математические выкладки авторов и апробацию на конкретных системах, можно сделать вывод о том, что в данной работе протонный химический сдвиг определяется характером связи на текущем этапе ассоциирования комплекса и не зависит от химического окружения этой связи. Фактически это допущение связано с пренебрежением «краевыми эффектами», которые были исследованы в работах [6,7]. Такой подход сводит применение формулы (3) только к некоторым частным системам с горизонтальным стэкинг-взаимодействием и неприменим, в общем случае, для вертикального агрегирования, т.е. для большинства ароматических систем.

Подводя итог обзору существующих моделей, следует отметить, что матричный подход к решению задачи о многокомпонентных взаимодействиях имеет преимущество перед комбинаторным, связанное с представлением конечных аналитических выражений, удобных для вычислительных экспериментов и статистических исследований поведения многокомпонентных систем ароматических БАС. Однако, как было показано выше, данный подход обладает рядом недостатков, исключающим возможность использования его результатов в широкой научной практике, в частности, применительно к ароматическим соединениям. В данной работе предлагается новая модифицированная методика теоретического анализа многокомпонентных смесей на основе существующих моделей.

Результаты и обсуждение.

Обобщенное матричное представление закона сохранения массы для некооперативных многокомпонентных взаимодействий ароматических соединений в растворе.

Предположим, что многокомпонентный раствор содержит N типов ароматических соединений. Характер их взаимодействия, в общем случае, предполагает образование агрегатов произвольной длины и состава. Для описания динамического равновесия в системе введем следующие математические объекты:

$$\Delta_C = \begin{pmatrix} C_1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & C_N \end{pmatrix} \quad C = \begin{pmatrix} C_1 \\ \vdots \\ C_N \end{pmatrix} \quad \Delta_{C^0} = \begin{pmatrix} C_1^0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & C_N^0 \end{pmatrix} \quad C^0 = \begin{pmatrix} C_1^0 \\ \vdots \\ C_N^0 \end{pmatrix}$$

$$K = \begin{pmatrix} K_{11} & \cdots & K_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ K_{N1} & \cdots & K_{NN} \end{pmatrix} \quad K_S = \begin{pmatrix} K_{11} & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & K_{NN} \end{pmatrix}$$

$$M = K \times \Delta_C = \begin{pmatrix} K_{11}C_1 & \cdots & K_{1N}C_N \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ K_{N1}C_1 & \cdots & K_{NN}C_N \end{pmatrix} \quad M_d = \begin{pmatrix} K_{11}^2 C_1^2 & \cdots & K_{1N}^2 C_N^2 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ K_{N1}^2 C_1^2 & \cdots & K_{NN}^2 C_N^2 \end{pmatrix}$$

где C_i^0 , C_i – исходная и мономерная концентрации i -го вещества в n -компонентном растворе; K_{ij} – равновесные константы ассоциации ($i \neq j$ соответствует образованию гетеростыка; $i = j$ – образованию гомостыка).

Рассмотрим агрегат длины L , каждый k -й компонент которого является мономерной формой молекулы H_k -го типа ($H_k \in \{1..N\}$). Процесс удлинения молекулярного комплекса математически выражается в последовательном умножении концентрации комплекса длины $k-1$ на $K_{H_{k-1}H_k}C_{H_k}$:

$$C_H = C_{H_1} K_{H_1 H_2} \cdots C_{H_{k-1}} K_{H_{k-1} H_k} C_{H_k} = C_{H_1} \left(\prod_{k=2}^L K_{H_{k-1} H_k} C_{H_k} \right) = C_{H_1} \prod_{k=2}^L M_{H_{k-1} H_k}. \quad (5)$$

Согласно [5] концентрация всех агрегированных форм ассоциатов длиной L , отличающихся друг от друга составом (т.е. последовательностью и типом мономерных молекул), может быть рассчитана путем суммирования (5) по всем возможным вариантам комплексов:

$$C_L = \sum_{H_1=1}^N \cdots \sum_{H_k=1}^N \left(C_{H_1} \prod_{k=2}^L M_{H_{k-1} H_k} \right). \quad (6)$$

Авторами работы [5] было предложено преобразовать (6) к матричному виду:

$$\tilde{T}_C^{(L)} = C^T \times M^{L-1}, \quad (7)$$

где $\tilde{T}_C^{(L)}$ – $1 \times N$ вектор-строка, i -я компонента которого содержит сумму концентраций всех комплексов длины L , начинающихся с молекулы i -го типа; функционал M^{L-1} содержит информацию о всех возможных сочетаниях L мономерных молекул ароматических соединений, формирующих ассоциат. В этой формулировке авторы работы проводят аналогию между последовательным формированием комплекса и марковскими процессами.

Действительно, процесс последовательного удлинения агрегированного комплекса можно рассмотреть с точки зрения марковских процессов. Присоединение нового мономера к комплексу зависит от типа одной из фланкирующих молекул. В таком случае состав и длина уже образованного комплекса за исключением концевой молекулы не имеет существенного значения, следовательно, настоящее состояние системы не зависит от ее предыдущих состояний. Данное условие соответствует определению простой цепи Маркова [8]. Все возможные переходы системы между соседними стадиями (шагами) процесса комплексообразования достигаются одним и тем же способом: путем присоединения одного мономера к комплексу, при этом соответствующая вероятность перехода не зависит от номера стадии (шага). Это позволяет отнести рассматриваемый процесс к однородным марковским цепям [8]. Вероятность последовательного перехода системы из одного состояния (длина комплекса $k-1$) в другое (длина комплекса k) пропорциональна константе взаимодействия $K_{H_{k-1}H_k}$ и мономерной концентрации C_{H_k} . Таким образом, матрица M – эквивалентна матрице марковских переходов, а M^{L-1} характеризует реализацию всех возможных путей развития системы вплоть до достижения конечного состояния – образование комплекса длиной L .

Однако физика комплексообразования ароматических молекул накладывает существенные ограничения на совокупность возможных переходов. С точки зрения рассмотренной цепи Маркова, пути развития системы, изображенные на рисунке 1, являются

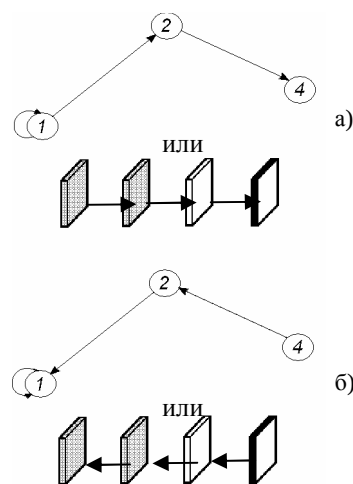
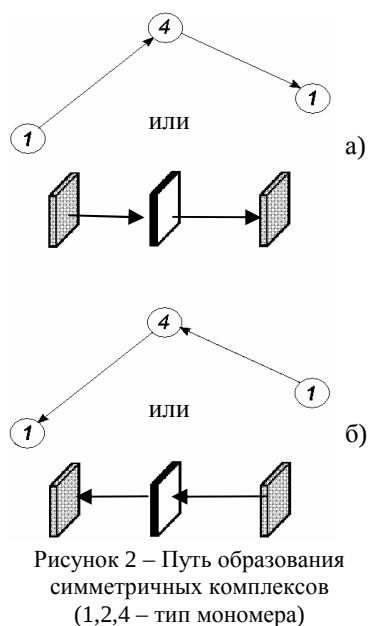


Рисунок 1 – Путь образования комплекса (1,2,4 – тип мономерной молекулы)



неразличимых с точки зрения марковских процессов ($\Delta T_c^{(L)}$). Тогда корректировка (7) может быть осуществлена по схеме:

$$\frac{\tilde{T}_c^{(L)} + \Delta T_c^{(L)}}{2} = T_c^{(L)}, \quad (8)$$

где $T_c^{(L)}$ – вектор-строка, содержащая физически адекватные суммарные концентрации в растворе всех типов комплексов длиной L .

Особенностью симметричных комплексов, обсуждаемых выше, является палиндромная последовательность элементов и наличие «ядра» симметрии двух типов, отмеченные на рисунке 3.

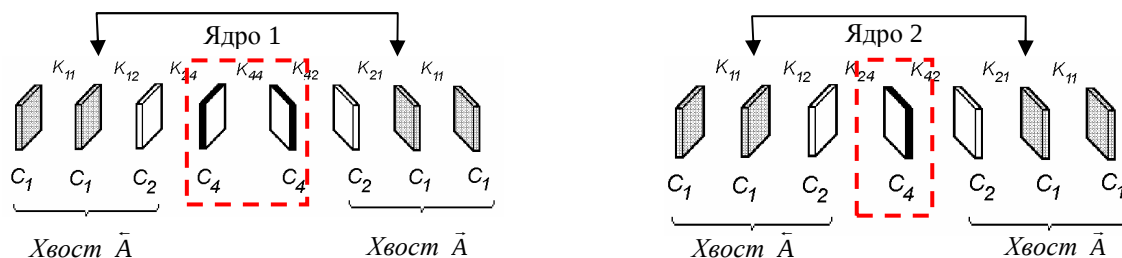


Рисунок 3 – Пример симметричных комплексов

«Хвосты» комплексов $\bar{A}$ и $\bar{A}$ представляют собой последовательности марковских переходов, являющиеся обратными или «отраженными» друг по отношению к другу (см. рисунок 3). Физически эти последовательности идентичны, а общее количество мономеров в комплексе с ядром 1-го типа всегда четное число, с ядром 2-го типа – всегда нечетное. Тогда последовательности $\bar{A}$ ($\bar{A}$) характеризуются величинами $\mathbf{M}^k$ в случае ядер 1-го типа ($L = 2k + 2$) и $\mathbf{M}^m$ в случае ядер 2-го типа ($L = 2m + 1$). Совместное существование двух «хвостов» в комплексе может быть в полной мере выражено функционалами $\mathbf{M}_d^k$ и $\mathbf{M}_d^m$, соответственно. В свою очередь, «ядра» удобно преобразовать к матричному виду: $\mathbf{C}^T \mathbf{K}_S \Delta_C$ (1-й тип) и $\mathbf{C}^T$ (2-й тип). Таким образом, все физически возможные варианты симметричных комплексов длиной L могут быть представлены в более развернутом математическом виде:

$$\Delta T_c^{(L)} = \mathbf{C}^T \mathbf{K}_S \Delta_C \mathbf{M}_d^k + \mathbf{C}^T \mathbf{M}_d^m. \quad (9)$$

С учетом корректировки (9) перепишем (8):

$$2T_c^{(L)} = \mathbf{C}^T (\mathbf{M}^{L-1} + \mathbf{K}_S \Delta_C \mathbf{M}_d^k + \mathbf{M}_d^m). \quad (10)$$

Суммируя (10) по длине комплексов L , изменяющейся вплоть до бесконечности, можно получить выражение, описывающее реализацию всех возможных типов комплексов в растворе:

$$2T_C = C^T \left(\sum_{L=1}^{\infty} M^{L-1} + K_S \Delta_C \sum_{k=0}^{\infty} M_d^k + \sum_{m=0}^{\infty} M_d^m \right).$$

Используя соотношения, известные из матричной алгебры [9], получим:

$$2T_C = C^T \left[(I - M)^{-1} + (I + K_S \Delta_C)(I - M_d)^{-1} \right], \quad (11)$$

при условии, что собственные числа матриц $\mathbf{M}$ и $\mathbf{M}_d$ удовлетворяют условию:

$$|\lambda_i| < 1, \quad |\lambda_{d_i}| < 1, \quad i = \overline{1, N}.$$

Таким образом, (11) содержит информацию о концентрации всех комплексов в растворе. Разработанная методика может быть использована для получения обобщенного матричного представления

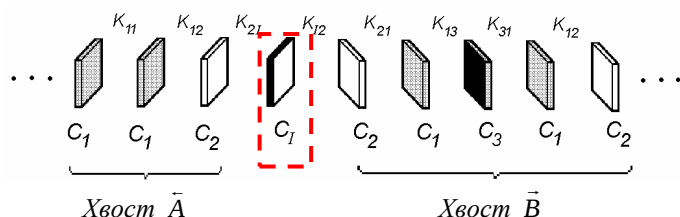


Рисунок 4 – Молекулярный комплекс, содержащий молекулу типа I

закона *сохранения массы* (з.с.м), непосредственно используемом в вычислительных экспериментах. Для этого необходимо идентифицировать каждую молекулу выбранного типа в комплексах. Обозначим через I тип искомого молекулярного комплекса, k -м компонентом которого является молекула типа I :

Как и раньше, «хвосты» комплекса $\bar{A}$ и $\bar{B}$ эквивалентны последовательностям марковских переходов, однако уже не являющиеся обязательно «отраженными» друг по отношению к другу. Математически эти последовательности характеризуются функционалами $T_A^{(k)} = \Delta_C M^{k-1}$ и $T_B^{(k)} = M^{L-k}$ ($L \geq k$), соответственно, которые содержат информацию о всех возможных вариантах «хвостов» комплексов длины L , k -ю позицию в которых занимает молекула I -го типа. Для дальнейших преобразований воспользуемся тем, что каждый элемент матриц $\|T_A^{(k)}\|_{ij}$ и $\|T_B^{(k)}\|_{xy}$ характеризуют такие «хвосты» молекулярных комплексов, фланкирующие молекулы которых относятся к ароматическим веществам типа i и j (x и y). В таком случае, требованием существования рассматриваемых физических комплексов можно считать произведение $\|T_A^{(k)}\|_{iI} \cdot \|T_B^{(k)}\|_{Iy}$ при $i = \overline{1, N}$ и $y = \overline{1, N}$.

Рассмотрим матричное произведение в форме:

$$\tilde{T}_k^{(L)} = (T_A^{(k)})^T \mathbf{1} \cdot \mathbf{1}^T (T_B^{(k)})^T, \quad (12)$$

где $\mathbf{1}^T = (1 \dots 1)$ – $N \times 1$ вектор, состоящий из единиц. Результатом операции (12) будет, очевидно, $N \times N$ матрица, I -й диагональный элемент которой представлен суммой:

$$\|\tilde{T}_k^{(L)}\|_{II} = \sum_{i=1}^N \sum_{y=1}^N \|T_A^{(k)}\|_{iI} \cdot \|T_B^{(k)}\|_{Iy},$$

т.е. описывает суммарную концентрацию молекулярных комплексов длиной L , в составе которых на k -й позиции располагается молекула вещества I . Общая концентрация $\tilde{T}^{(L)}$ мономеров веществ разных типов в комплексах L может быть записана в форме:

$$\tilde{T}^{(L)} = \sum_{k=1}^L \tilde{T}_k^{(L)} = \sum_{k=1}^L (T_A^{(k)})^T \mathbf{1} \cdot \mathbf{1}^T (T_B^{(k)})^T = \sum_{k=1}^L (M^T)^{k-1} \Delta_C \mathbf{1} \cdot \mathbf{1}^T (M^T)^{L-k-1}. \quad (13)$$

Далее, суммирование (13) по L , очевидно, позволит учесть все возможные варианты молекулярных комплексов, произвольных по составу и длине:

$$\tilde{T} = \sum_{L=1}^{\infty} \tilde{T}^{(L)} = \sum_{L=1}^{\infty} \sum_{k=1}^L (M^T)^{k-1} \Delta_C \mathbf{1} \cdot \mathbf{1}^T (M^T)^{L-k-1} = \sum_{k=1}^{\infty} (M^T)^{k-1} \Delta_C \mathbf{1} \cdot \mathbf{1}^T \sum_{m=0}^{\infty} (M^T)^m. \quad (14)$$

По аналогии с (11) можно значительно упростить выражение (14):

$$\tilde{T} = (I - M^T)^{-1} \Delta_C \mathbf{1} \cdot \mathbf{1}^T (I - M^T)^{-1}. \quad (15)$$

Формула (15) является основой для построения матричного представления з.с.м, однако она имеет все тот же недостаток, связанный с избыточным суммированием физически неразличимых комплексов. Для его устранения необходимо откорректировать (15), аналогичным образом, как это было сделано ранее (8):

$$\frac{\tilde{T} + \Delta T}{2} = T, \quad (16)$$

где ΔT – матричное представление суммарных концентраций симметричных комплексов.

В первой части работы был продемонстрирован способ описания симметричных комплексов. Из рисунка 3 ясно, что первому типу «ядра» таких комплексов соответствуют четные L (количество мономеров в агрегате); второму – нечетные L . При первых же попытках идентификации молекул определенного типа в агрегате становится очевидным, что расположение молекулы не зависит от выбранного способа условного разбиения комплекса на «части», другими словами, она может находиться как в «хвостах», так и в «ядре». Тогда, как было показано на примере формулы (15), суммарные концентрации мономеров разных типов характеризуются выражениями:

$$2(I - M_d^T)^{-1} \Delta_C K_S \Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M_d^T)^{-1} - \text{молекула находится в комплексах, соответствующих четным } L;$$

$$2(I - M_d^T)^{-1} \Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M_d^T)^{-1} - \text{молекула находится в комплексах, соответствующих нечетным } L.$$

Удвоение каждого слагаемого связано с расположением в комплексе молекул одинакового типа на позициях, симметричных относительно «ядра» (см. рисунок 3). Однако «ядро» 2-го типа представлено одной молекулой (см. рисунок 3б). Удвоение в этом случае, вообще говоря, приведет к ошибочной оценке. Зная концентрации симметричных комплексов с «ядром» 2-го типа, можно исключить возможность подобной ошибки:

$$-\Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M_d^T)^{-1} - \text{молекула находится в «ядре» 2-го типа, соответствующих нечетным } L.$$

Таким образом, вид корректировки ΔT примет следующую математическую запись:

$$\Delta T = \left[2(I - M_d^T)^{-1} (I + \Delta_C K_S) - I \right] \Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M_d^T)^{-1}. \quad (17)$$

Подставив выражения (15) и (17) в (16), получим окончательное выражение для суммарных концентраций мономеров в различных комплексах:

$$2T = (I - M^T)^{-1} \Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M^T)^{-1} + \left[2(I - M_d^T)^{-1} (I + \Delta_C K_S) - I \right] \Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M_d^T)^{-1}. \quad (18)$$

В выражении учтены все физически возможные комбинации молекул в комплексах, поэтому (18) является матричным аналогом закона сохранения массы, где $N \times N$ матрица T обладает физическим смыслом, заключенным в том, что каждый диагональный элемент матрицы $\|T\|_{II}$ содержит суммарную концентрацию мономеров I -го типа, равную исходной концентрации I -го ароматического соединения в растворе ($I = 1, N$):

$$\|\Delta_{C^0}\|_{II} = \|T\|_{II}. \quad (19)$$

Обобщенное матричное представление для наблюдаемого параметра в спектроскопическом эксперименте.

В общем случае некоторый измеряемый в эксперименте параметр системы взаимодействующих ароматических соединений ξ может быть представлен в виде:

$$\xi_I = \eta(A, B), \quad (20)$$

где A – ненаблюдаемые параметры, которые, как правило, могут быть оценены в стандартной процедуре аппроксимации набора экспериментальных точек теоретической кривой; B – набор контролируемых параметров, известных исследователю; I – тип молекул, параметр которых наблюдается в эксперименте ($I = 1, N$). Наблюдаемый параметр ξ_I в спектроскопическом эксперименте обладает свойством аддитивности, предполагающим учет независимого вклада в отклик системы со стороны отдельных видов комплексов с соответствующим весовым коэффициентом в виде мольной доли данного типа комплекса [4]:

$$\xi_I = \sum_H \xi_I^H \cdot \frac{C_H(K, C^0)}{\|C^0\|_I}. \quad (21)$$

Следовательно, ненаблюдаемыми параметрами в спектроскопическом эксперименте являются набор равновесных констант взаимодействия K и внутренних параметров ξ_I^H , характеризующих собственный вклад каждого вида комплекса в общий наблюдаемый параметр; к контролируемым параметрам можно отнести исходные концентрации C^0 ароматических соединений многокомпонентного раствора. Электромагнитные взаимодействия между электронными системами хромофоров

ароматических молекул, входящих в состав агрегатов, влияют на внутренний экспериментальный параметр этих молекул [4]. Таким образом, параметр ξ_I можно представить в виде:

$$\xi_I = \sum_H (\xi_I^m - \Delta \xi_I^H) \cdot \frac{C_H(K, C^0)}{\|C^0\|_I} = \xi_I^m - \sum_H \Delta \xi_I^H \cdot \frac{C_H(K, C^0)}{\|C^0\|_I}, \quad (22)$$

где ξ_I^m – наблюдаемый параметр всех молекул типа I в предположении отсутствия химического окружения; $\Delta \xi_I^H$ – индуцированный вклад, обусловленный влиянием химического окружения на молекулу I в составе комплекса. Однако данные взаимодействия являются короткодействующими, другими словами, молекула в агрегате «ощущает» влияние только лишь ближайших молекул – т.н. модель «ближайшего соседа». При вертикальном стэкинге ароматических молекул в стопках число соседних молекул, оказывающих влияние на экспериментальный параметр, равно двум; при горизонтальном стэкинге, очевидно, одна смежная молекула оказывает отличительный индуцированный вклад. Следовательно, целесообразно ввести некоторый характерный параметр $t = \overline{1,2}$, отражающий число «ближайших» молекул в комплексе.

Введем в рассмотрение матрицы

$$\chi = \begin{pmatrix} M_{11}\Delta\xi_{11} & \cdots & M_{1N}\Delta\xi_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ M_{N1}\Delta\xi_{N1} & \cdots & M_{NN}\Delta\xi_{NN} \end{pmatrix} \quad \chi_d = \begin{pmatrix} M_{d11}\Delta\xi_{11} & \cdots & M_{d1N}\Delta\xi_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ M_{dN1}\Delta\xi_{N1} & \cdots & M_{dNN}\Delta\xi_{NN} \end{pmatrix} \quad \chi_s = \begin{pmatrix} M_{11}\Delta\xi_{11} & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & M_{NN}\Delta\xi_{NN} \end{pmatrix},$$

характеризующие индуцированный вклад молекул ароматических соединений при всевозможных видах гомо- и гетеростыков в составе комплексов. Величины $\Delta \xi_{ij}$ соответствуют индуцированному вкладу j -й молекулы в наблюдаемый параметр i -й молекулы.

Для расчета наблюдаемого в спектроскопическом эксперименте параметра фактически следует использовать методику, разработанную при выведении матричного представления закона сохранения массы. Исключение составляет необходимость перебора не позиций молекул в комплексе, а стыков между ними. Матричное представление для индуцированного вклада $\tilde{T}_\chi$ во всех возможных комплексах может быть определено как

$$\tilde{T}_\chi = \Delta_{C^0}^{-1} (I - M^T)^{-1} \Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M^T)^{-1} \chi^T. \quad (23)$$

Как и ранее, необходимо произвести корректировку (23). С учетом этой операции и в контексте модели «ближайшего соседа» матричное представление для *общего спектроскопического наблюдаемого параметра* примет форму (24):

$$T_\chi = \chi^m - t \frac{(\tilde{T}_\chi + \Delta T_\chi)}{2}, \quad (24)$$

где ΔT_χ – матричное представление индуцированного вклада в общий наблюдаемый параметр ароматических молекул, находящихся в составе симметричных комплексов; χ^m – диагональная матрица, хранящая экспериментально наблюдаемый параметр мономерных форм молекул типа I при условии отсутствия химического окружения ($\|\chi^m\|_I = \xi_I^m$).

Учитывая наличие стыков в «хвостах» и «ядрах» симметричных комплексов, введем в рассмотрение следующие слагаемые:

$(I - M_d^T)^{-1} (I + \Delta_C K_S) \Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M_d^T)^{-1} \chi_d^T$ – стыки между рассматриваемой молекулой I и одной из двух соседних молекул в «хвостах» комплексов;

$\bar{\chi}_d^T (I - M_d^T)^{-1} (I + \Delta_C K_S) \Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M_d^T)^{-1}$ – стыки между рассматриваемой молекулой I и второй соседней молекулой в «хвостах» комплексов ($\bar{\chi}_d^T = \|M_{dij} \cdot \Delta \xi_{ji}\|$);

$\Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M_d^T)^{-1} \chi_S^T$ – молекула находится в «ядре» 1-го типа комплексов, соответствующих четным L .

Таким образом, суммарный индуцированный вклад в общий наблюдаемый параметр ароматических молекул, находящихся в составе симметричных комплексов, преобразуется к виду:

$$\Delta T_\chi = \Delta_{C^0}^{-1} \left[\begin{aligned} & (I - M_d^T)^{-1} (I + \Delta_C K_S) \Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M_d^T)^{-1} \chi_d^T + \\ & \bar{\chi}_d^T (I - M_d^T)^{-1} (I + \Delta_C K_S) \Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M_d^T)^{-1} + \\ & \Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M_d^T)^{-1} \chi_S^T \end{aligned} \right]. \quad (25)$$

Подставляя (23) и (25) в (24), получим, в конечном итоге, матричное представление T_χ для наблюдаемого экспериментального параметра:

$$T_\chi = \chi^m - \Delta_{C^0}^{-1} \frac{t}{2} \begin{bmatrix} \chi^T (I - M^T)^{-1} \Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M^T)^{-1} + \\ + (I - M_d^T)^{-1} (I + \Delta_C K_S) \Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M_d^T)^{-1} \chi_d^T + \\ \bar{\chi}_d^T (I - M_d^T)^{-1} (I + \Delta_C K_S) \Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M_d^T)^{-1} + \\ \Delta_C 1 \cdot 1^T (I - M_d^T)^{-1} \chi_S^T \end{bmatrix}. \quad (26)$$

Матрица T_χ обладает физическим смыслом, выражаемым в том, что каждый I -й компонент ее главной диагонали $\|T_\chi\|_{II}$ содержит общий экспериментальный параметр для молекул вещества I -го типа ($I = \overline{1, N}$):

$$\xi_I = \|T_\chi\|_{II}. \quad (27)$$

Верификация полученных аналитических выражений.

Для оценки корректности выведенных соотношений была проведена численная верификация на примере данных ^1H ЯМР эксперимента. В работах [10,11] методом ^1H ЯМР спектроскопии были исследованы процессы самоассоциации и двухкомпонентной гетероассоциации в системе ароматических соединений бромистого этидия (ЕВ) и кофеина (CAF). Авторами цитируемых работ были получены расчетные значения параметров комплексообразования на основании концентрационных и температурных зависимостей химических сдвигов необменивающихся протонов ароматических молекул. В условиях быстрого молекулярного обмена химический сдвиг, как экспериментально наблюдаемый параметр, обладает свойством аддитивности.

Для процедуры верификации полученных аналитических соотношений нами были использованы экспериментальные концентрационные зависимости химического сдвига протонов бромистого этидия в системе ЕВ-CAF и параметры само- и гетероассоциации (таблица 1).

Таблица 1 – Значения равновесных констант само- и гетероассоциации (л/моль) ароматических БАС ($T = 298 \text{ K}$, $pD = 7.1$, $I \approx 0.1 \text{ M}$)

	ЕВ	CAF
ЕВ	305 [11]	62 [10]
CAF	62 [10]	11.8 [10]

Следует отметить, что в вышеуказанных работах расчетные значения параметров были получены с достаточной степенью точности, но с использованием более простой базовой модели. В таком случае подстановка этих значений в обобщенную матричную модель многокомпонентного равновесия позволит получить теоретическую аппроксимационную кривую, близкую к экспериментальным точкам, что качественно может свидетельствовать об адекватности предлагаемого подхода к описанию экспериментальных данных. На рисунке 5,а представлены экспериментальные концентрационные зависимости химических сдвигов ЕВ и теоретические кривые, полученные указанным выше способом по матричной модели многокомпонентного равновесия.

На рисунке 5,б представлена аналогичная теоретическая кривая, полученная по матричной модели, предложенной в работе [5]. Ход кривой явным образом не соответствует экспериментальным данным, что свидетельствует о некорректности применения модели к системам ароматических соединений в сравнении с полученной в настоящей работе.

Выводы

Обобщенные матричные представления для закона сохранения массы (18) и наблюдаемого в спектроскопическом эксперименте параметра (26) имеют более компактную математическую запись, позволяющую ее использовать в дальнейших теоретических исследованиях (например, анализ комплексообразования ароматических БАС и ДНК в водном растворе).

Матричные объекты позволяют эффективно использовать эти выражения в вычислениях на ЭВМ, поскольку существующий подход циклического суммирования [4] связан с заданием максимально допустимой для расчетов длины комплекса, в то время как точность и скорость расчетов по предложенным в данной работе формулам напрямую связана с точностью и скоростью алгоритмов матричных преобразований.

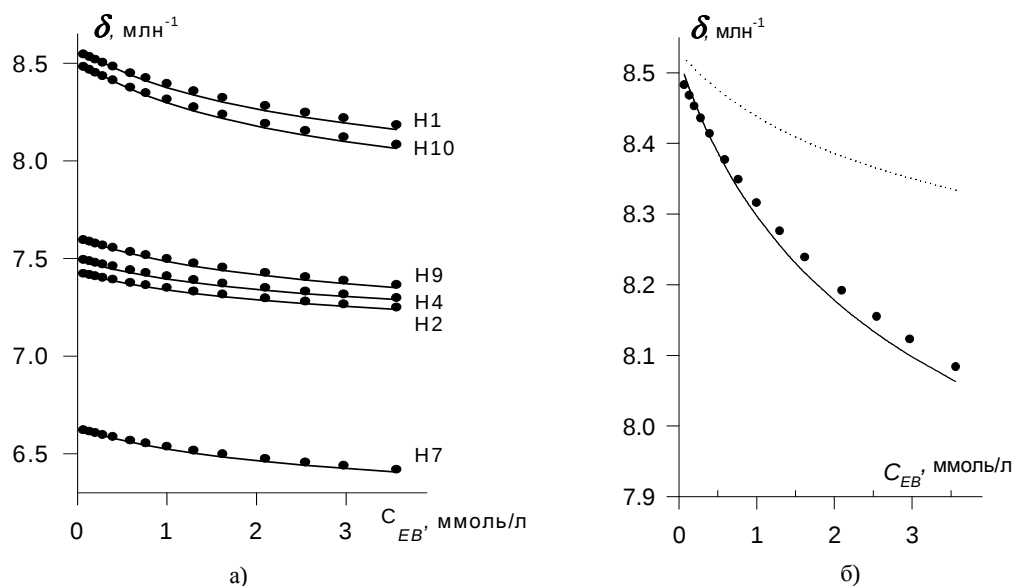


Рисунок 5 – Концентрационные зависимости хим.сдвигов протонов бромистого этидия (а) и отдельно его протона Н10 (б) при $T = 298\text{ K}$ и $C_{CAF} = 2\text{ mM}$ [10] в смешанном растворе $EB + CAF$, а также теоретические кривые: ———— ур.(27) и - - - - - ур.(3)

Обобщенная форма выражения (26) открывает перспективу создания методики более глубокого статистического анализа погрешностей оценивания параметров комплексообразования (равновесные константы комплексообразования и индуцированный наблюдаемый параметр $\Delta\zeta$ ароматических соединений в комплексе) при аппроксимации экспериментальных зависимостей теоретической кривой, применительно к любому известному спектроскопическому эксперименту и произвольному набору исследуемых ароматических соединений.

Бібліографічний список

1. Waring M.J. DNA modification and cancer / M.J. Waring // *Annu. Rev. Biochem.* — 1981. — V. 50. — P. 159–192.
2. The molecular basis of antibiotic action / [Gale E.F., Cundliffe E. , Reynolds P.E. [et al]]; –[2nd ed.]. — L.: John Wiley, 1981. — 500 p.
3. Neidle S. The molecular basis for the action of some DNA-binding drugs / S. Neidle // *Prog. Med. Chem.* — 1979. — V. 16. — P. 151–221.
4. Evstigneev M.P. A method for analysis of multicomponent systems of interacting aromatic molecules in solution / M.P. Evstigneev, V.P. Evstigneev, D.B. Davies // *J. Chem. Phys.* — 2007. — V. 127, № 1. — P. 1–7.
5. Odille F.G.J. On the Characterization of Dynamic Supramolecular Systems: A General Mathematical Association Model for Linear Supramolecular Copolymers and Application on a Complex Two-Component Hydrogen-Bonding System / F.G.J. Odille [et al.] // *Chem. Eur. J.* — 2007. — V. 13. — P. 9617–9636.
6. Veselkov A.N. A generalized NMR-derived statistical-thermodynamical model of hetero-association of aromatic molecules in aqueous solution / A.N. Veselkov, M.P. Evstigneev, D.A. Veselkov, D.B. Davies // *J. Chem. Phys.* — 2001. — Vol. 115, № 5. — P. 2252–2266.
7. Веселков Д.А. Обобщенная статистико-термодинамическая модель гетероассоциации ароматических молекул в водном растворе для анализа данных ЯМР-спектроскопии / Д.А. Веселков [и др.] // *Биополимер. клетка.* — 2001. — Т. 17, № 6. — С. 501–511.
8. Гнеденко Б.В. Курс теории вероятностей / Б.В. Гнеденко. — М.: Наука, 1988. — 448 с.
9. Тихонов В.И. Марковские процессы / В.И. Тихонов, М.А. Миронов. — М.: Советское радио, 1977. — 488 с.
10. Davies D.B. Hetero-association of caffeine and aromatic drugs and their competitive binding with a DNA oligomer / D.B. Davies, D.A. Veselkov, L.N. Djimant, A.N. Veselkov // *Eur. Biophys. J.* — 2001. — Vol.30. — P. 354 – 366.
11. Davies D.B. ^1H NMR investigation of self-association of aromatic drug molecules in aqueous solution. Structural and thermodynamical analysis / D.B. Davies, L.N. Djimant, A.N. Veselkov // *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* — 1996. — Vol. 92, № 3. — P. 383–390.

Поступила в редакцию 23. 06.2009 г.