

УДК 577.113:541.49

К.А. Рыбакова, ст. преподаватель, канд. физ.-мат. наук

Севастопольский национальный технический университет

ул. Университетская, 33, г. Севастополь, 99053

E-mail: Kri88@yandex.ru

**АНАЛИЗ ВКЛАДОВ ВАН-ДЕР-ВААЛЬСОВЫХ, ГИДРОФОБНЫХ И
ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ЭНЕРГЕТИКУ
КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКА НОРФЛОКСАЦИНА С
АРОМАТИЧЕСКИМИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ В
ВОДНОЙ СРЕДЕ**

На основании данных ^1H ЯМР-спектроскопии методом молекулярной динамики исследованы процессы самоассоциации противомикробного хинолонового препарата норфлоксацина и его гетероассоциации с различными ароматическими биологически активными соединениями. Проведен расчет составляющих свободной энергии Гиббса и анализ вклада каждой из составляющих в энергетику межмолекулярного взаимодействия.

Ключевые слова: норфлоксацин, энергетический вклад, комплексообразование, ароматические молекулы

Введение. Антибиотик норфлоксацин (NOR) является одним из наиболее перспективных представителей группы фторхинолоновых антибактериальных препаратов и широко применяется в клинической практике. NOR проявляет выраженный синергизм медико-биологического действия при совместном использовании с другими ароматическими биологически активными соединениями (БАС), в частности, антибиотиками и витаминами. Считается, что одними из вероятных механизмов синергетического действия NOR в присутствии ароматических БАС является интерцепторный и протекторный механизмы, обусловленные гетероассоциацией NOR-БАС и комплексообразованием NOR с ДНК [1]. В работе [2] методом ЯМР-спектроскопии был проведен структурный и термодинамический анализ реакций гетероассоциации с участием NOR, что позволило получить наиболее вероятные структуры 1:1 гетерокомплексов и значения термодинамических параметров (свободная энергия Гиббса, энтальпия, энтропия) гетероассоциации. Главный вывод, который был сделан на основании проведенного методом ЯМР анализа, заключался в том, что стабилизация комплексов ароматических молекул с участием NOR осуществляется за счет стэкинга ароматических хромофоров. При этом дисперсионные ван-дер-ваальсовы и гидрофобные взаимодействия, по-видимому, доминируют в суммарной энергетике ассоциации. Однако сделать суждение об относительном вкладе тех или иных физических взаимодействий в свободную энергию Гиббса только лишь на основании сравнительного анализа термодинамических потенциалов и равновесных констант невозможно. Кроме этого известно, что стабилизация молекулярных комплексов в растворе осуществляется не только за счет ван-дер-ваальсовых и гидрофобных сил, но также и других взаимодействий, дающих вклад в экспериментальные значения термодинамических параметров. Детальный анализ энергетических вкладов от различных взаимодействий является очень важным для понимания природы стабилизирующих молекулярные комплексы сил, однако до сих пор подобный анализ для гетерокомплексов ароматических молекул вообще и антибиотика NOR в частности не проводился.

Таким образом, целью настоящей работы является детальное исследование основных взаимодействий, стабилизирующих димерный комплекс антибиотика норфлоксацина, а также гетерокомплексы NOR с различными ароматическими БАС: кофеином (CAF), витаминами флавиномононуклеотидом (FMN) и никотинамидом (NMD) и противоопухолевыми антибиотиками дауномицином (DAU), ногаламицином (NOG), актиномицином D (AMD) и новатроном (NOV) в водной среде. Проведен расчет ван-дер-ваальсовых, гидрофобных и электростатических составляющих свободной энергии Гиббса и анализ вклада каждой из составляющих в энергетику комплексообразования ароматических соединений.

Методика молекулярного моделирования. Для корректной оценки энергетических вкладов от всех указанных взаимодействий необходимо рассматривать систему в состоянии термодинамического равновесия, для чего проводилось моделирование 1:1 гетерокомплексов исследуемых БАС методом молекулярной динамики (МД) с помощью программы X-PLOR, версия 3.1. Параметры атом-атомных взаимодействий молекул БАС рассчитывались, исходя из типов атомов и групп атомов, а также их химического окружения с использованием пакета XPLO2D. Пространственные структуры всех исследуемых соединений, за исключением норфлоксацина, взяты из банка данных PDB (Protein Data Bank). Распределение зарядов на атомах рассматриваемых молекул определялось квантово-механически с помощью программы GAUSSIAN 03W. При моделировании методом МД использовалось силовое поле

CHARMM27, адаптоване для роботи з пакетом X-PLOR. Водне оточення задавалось явно, в виді водного бокса, що містить 1432 молекули води. Час еволюції системи склав 80 пс, координати атомів записувалися через 1 пс. Аналіз усереднених значень всіх взаємодій проводився за останні 40 пс.

Результати і обговорення.

Розрахунок просторової структури NOR. Для розрахунків методом молекулярного моделювання необхідно мати просторову структуру молекули. Оскільки в базі даних PDB кристалічна структура норфлоксацина відсутня, вона була отримана шляхом формального побудови структури в програмі HyperChem Professional 7 з використанням стандартних довжин хімічних зв'язків і мінімізована за допомогою програмного пакету GAUSSIAN 03W версії 6.0. Мінімізація проводилася з використанням напівемпіричного методу AM1, добре зарекомендувавши себе при геометричній оптимізації молекулярних структур [3] і базисного набору 6-21G, застосованого для елементів 1-3 періоду таблиці Менделєєва. Паралельно проводився розрахунок зарядів атомів NOR з використанням схеми ChelpG Бренемана і Віберга, що визначає потенціали точок, розташованих на поверхнях ван-дер-Ваальсових сфер, і широко застосовується при проведенні розрахунків методом молекулярного моделювання [3]. В даній схемі заряди на атомах підбираються самосогласовано таким чином, щоб індукувати такий же потенціал, який створює вся неперервна зарядова густина молекули. Отримана в результаті оптимізації просторова структура NOR з вказанням парціальних атомних зарядів представлена на рисунку 1 (а, б). Кожен із значень атомних зарядів на рисунку 1 а відповідає сумі заряду розглянутого атома і зарядів зв'язаних з ним атомів водороду.

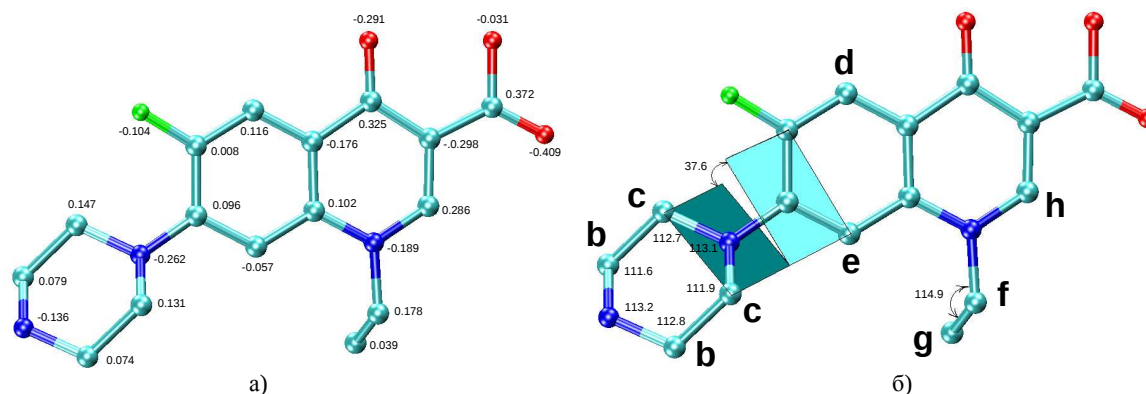


Рисунок 1 – Оптимізована просторова структура антибіотику норфлоксацина з вказанням парціальних атомних зарядів (а) і кута повороту піперазінного кільця відносно площини хромофора молекули (б)

З рисунка 1, б видно, що бокове піперазінне кільце не є плоским і, к тому ж, повернуто відносно площини хромофора на кут $37,6^\circ$, кут між зв'язками атомів Cf і Cg бокової ланцюжки становить $114,9^\circ$, інші атоми знаходяться в одній площині і кути між ними близькі до 120° (на рисунку не вказані).

Отримана оптимізована структура норфлоксацина використовувалася в цій роботі для всіх подальших розрахунків методами молекулярного моделювання.

Аналіз енергетичних складових асоціації NOR-БАС. В цій роботі досліджувалися енергетичні складові, що дають свій внесок в значення вільної енергії Гіббса ΔG реакцій гетероасоціації ароматических БАС. Вільна енергія Гіббса ΔG описує енергетику системи в цілому і включає в себе внесок від основних типів фізических взаємодій – ван-дер-Ваальсових ($\Delta G_{\text{вдв}}$), електростатических ($\Delta G_{\text{ел}}$), гідрофобних ($\Delta G_{\text{гидр}}$) і ентропійних складових ($\Delta G_{\text{др}}$ – в даній роботі не розглядалися):

$$\Delta G = \Delta G_{\text{вдв}} + \Delta G_{\text{ел}} + \Delta G_{\text{гидр}} + \Delta G_{\text{др}}. \quad (1)$$

Необхідно відзначити, що в ΔG (1) дають внесок також водородні зв'язки (між молекулами БАС і водного оточення або міжмолекулярні в 1:1 комплексах). В даній роботі Н-зв'язки враховувалися неявно в процесі моделювання МД і розрахунок енергій, тому енергетика водородних зв'язків частково врахована в складових $\Delta G_{\text{вдв}}$ і $\Delta G_{\text{ел}}$ повної енергії.

Внесок кожного з досліджуваних взаємодій визначається згідно з вираженнями (2) для самоасоціатів і (3) для гетерокомплексів молекул X-Y.

$$\Delta G = G_{\text{димера}} - 2 G_{\text{мономера}}, \quad (2)$$

$$\Delta G = G_{\text{компл}} - (G_X + G_Y). \quad (3)$$

Ван-дер-ваальсовы взаимодействия в исследуемых системах рассчитывались с помощью программы X-PLOr отдельно для молекул 1:1 комплексов ($\Delta G_{\text{вдв}}^{\text{MM}}$) и каждой из молекул БАС с водным окружением ($\Delta G_{\text{вдв}}^{\text{wat}}$). Полученные значения представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Энергетический вклад ван-дер-ваальсовых взаимодействий исследуемых молекул в 1:1 комплексах NOR-БАС при $T = 298 \text{ K}$

Заряд	БАС	Ван-дер-ваальсовы взаимодействия в 1:1 комплексе $G_{\text{вдв}}^{\text{MM}}$, кДж/моль	Ван-дер-ваальсовы взаимодействия БАС с водным окружением $G_{\text{вдв}}^{\text{wat}}$, кДж/моль			Итого $\Delta G_{\text{вдв}}$, кДж/моль
			мономер	1:1 комплекс	$\Delta G_{\text{вдв}}^{\text{wat}}$	
0	NOR	-104,19	-161,56	-241,19	81,92	-22,27
1	DAU	-125,77	-209,57	-266,81	104,32	-21,45
2	NOV	-99,97	-258,51	-338,52	81,54	-18,43
1	NOG	-154,28	-336,43	-364,78	133,21	-21,07
0	AMD	-119,92	-440,81	-495,78	106,59	-13,33
0	CAF	-74,82	-98,09	-208,43	51,21	-23,61
0	NMD	-53,74	-81,68	-205,69	37,55	-16,19
-2	FMN	-114,37	-92,26	-161,90	91,92	-22,45

Из таблицы 1 видно, что составляющие $\Delta G_{\text{вдв}}^{\text{MM}}$ в целом имеют довольно высокие отрицательные значения, в то время как изменение $\Delta G_{\text{вдв}}^{\text{wat}}$ является положительным для всех комплексов. Последнее обусловлено дегидратацией молекул БАС при образовании комплекса. При этом суммарные значения $\Delta G_{\text{вдв}}$ оказываются отрицательными, что позволяет сделать вывод о доминировании взаимодействий между молекулами БАС в суммарном ван-дер-ваальсовом вкладе. Также стоит отметить отсутствие какой-либо значимой корреляции $\Delta G_{\text{вдв}}$ с величиной и знаком заряда на молекуле лиганда.

Для расчета вклада электростатических взаимодействий в энергетику комплексообразования использовалась программа DelPhi V.4, основывающаяся на решении нелинейного уравнения Пуассона-Больцмана (метод НЛПБ), согласно которому полная электростатическая энергия Гиббса $\Delta G_{\text{эл}}$ растворенных в воде молекул в присутствии одновалентных ионов соли может быть записана в виде [4, 5]:

$$\nabla[\varepsilon(\vec{r})\nabla\phi(\vec{r})] - \frac{8\pi e^2 I}{kT} \sinh[\phi(\vec{r})] + \frac{4\pi \rho_f(\vec{r})}{kT} = 0, \quad (4)$$

где ϕ – электростатический потенциал в данной точке в единицах kT/e ; k – постоянная Больцмана; T – абсолютная температура; ε – диэлектрическая постоянная; ρ_f – плотность фиксированного заряда (в единицах заряда протона); I – макроскопическая ионная сила растворителя; $\vec{r}$ – направляющий вектор.

Для любых систем, моделируемых с использованием уравнения НЛПБ показано, что $\Delta G_{\text{эл}}$ определяется как объемный интеграл:

$$\Delta G_{\text{эл}} = \iiint \left\{ \frac{\rho_f \phi_f}{2} + \rho_f \phi_m + \frac{\rho_m \phi_m}{2} - (\rho_m \phi + kTc[2 \cosh(\phi) - 2]) \right\} dV, \quad (5)$$

где ϕ_f и ϕ_m – потенциалы, представляющие вклады от неподвижных (f) и подвижных (m) зарядов так, что $\phi_f + \phi_m = \phi$; c – объемная концентрация соли; ρ_m – плотность подвижного заряда, так что $\rho_f + \rho_m = \rho$.

Для расчета $\Delta G_{\text{эл}}$ с использованием интеграла (5) необходимо найти электростатический потенциал ϕ из уравнения (4) в каждой точке поверхности. На практике для этого используют метод расчета потенциала ϕ , заключенного в некотором объеме (ячейке), имеющем, как правило, кубическую форму и достаточно большие размеры, чтобы ослабить всякое влияние от зарядов, распределенных по границе между растворенным веществом и растворителем. Кроме того, для сведения этого влияния к минимуму применяется аппроксимация потенциала Дебая-Хюккеля эквивалентного диполя [5] или точечного заряда [6]. Полный объем моделируемой системы делится на клетки (элементарные ячейки), достаточно маленькие, чтобы потенциал ϕ каждой такой ячейки был постоянным и определялся с заданной точностью.

С использованием программы DelPhi в настоящей работе получены следующие составляющие полной электростатической энергии: энергия сольватации (энергия взаимодействия атомных зарядов растворенного вещества с индуцированными поверхностными зарядами на границе между растворенными молекулами и растворителем, $\Delta G_{\text{эл}}^{\text{wat}}$) и кулоновская энергия (энергия кулоновского взаимодействия между атомами растворенного вещества, $\Delta G_{\text{эл}}^{\text{MM}}$). При расчете электростатических потенциалов вокруг ароматических молекул и их комплексов в настоящей работе нами использовалась кубическая ячейка со стороной $75 \text{ \AA}$ при разрешении в 2 элементарные ячейки на $1 \text{ \AA}$ [5, 6]. Диэлектрическая константа для растворенных молекул лигандов принималась равной $\varepsilon_i = 4$, и для

молекул растворителя (воды) $\epsilon_e = 80$ [5, 6]. Заданная температура раствора $T = 298$ К. Поверхность растворенных молекул, доступная для растворителя, определялась как геометрическое место центра пробной сферы с радиусом, равным ван-дер-ваальсовому радиусу молекулы кислорода воды (1.4 Å) при ее движении по ван-дер-ваальсовой поверхности растворенного вещества. Для решения нелинейного уравнения Пуассона-Больцмана (4) проводилось 1000 нелинейных итераций. Значения ван-дер-ваальсовых радиусов для атомов исследуемых молекул лигандов в настоящей работе соответствуют силовому полю CHARMM27. Как и в предыдущем случае, рассматривались электростатические взаимодействия как непосредственно между молекулами БАС, так и их комплексов с водой. Расчет составляющих энергии Гиббса проводился в соответствии с (2), (3). Результаты расчетов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Энергетический вклад электростатических взаимодействий исследуемых молекул в 1:1 комплексах NOR-БАС и с водным окружением при $T = 298$ К

Заряд	БАС	Электростатические взаимодействия в 1:1 комплексе $G_{эл}^{mm}$, кДж/моль			$\beta, ^\circ$	Электростатические взаимодействия БАС с водным окружением $G_{эл}^{wat}$, кДж/моль			Итого $\Delta G_{эл}$, кДж/моль
		мономер	1:1компл	$\Delta G_{эл}^{mm}$		мономер	1:1компл	$\Delta G_{эл}^{wat}$	
0	NOR	-237,11	-468,94	5,29	42	-484,49	-968,91	0,06	5,35
1	DAU	-204,00	-435,94	5,18	71	-875,93	-1352,98	7,44	12,62
2	NOV	-237,44	-482,34	-7,79	91	-1062,72	-1533,05	14,16	6,37
1	NOG	-525,83	-757,79	5,16	75	-1271,09	-1748,13	7,45	12,61
0	AMD	-385,06	-621,38	0,79	88	-908,89	-1390,05	3,32	4,11
0	CAF	-150,80	-391,17	-3,26	167	-285,98	-766,41	4,06	0,81
0	NMD	-144,35	-380,52	0,95	77	-286,69	-769,83	1,35	2,30
-2	FMN	-1527,54	-1775,88	-11,23	132	-579,69	-1053,14	11,03	-0,20

Как и в случае рассмотренных выше ван-дер-ваальсовых взаимодействий, энергии электростатического взаимодействия $\Delta G_{эл}^{wat}$ в целом положительны, что объясняется вытеснением растворителя из окрестности взаимодействующих молекул при образовании комплекса и соответствующего снижения энергетически выгодного электростатического контакта с водой. При этом, как и следовало ожидать, имеет место корреляция $\Delta G_{эл}^{wat}$ с величиной полного заряда молекулы БАС: для молекул с зарядом, равным двум, (NOV и FMN) значение $\Delta G_{эл}^{wat}$ максимально, а для незаряженных молекул (NOR, CAF, NMD, AMD) – минимально.

В то же время значения электростатических взаимодействий между молекулами БАС в ассоциатах ($\Delta G_{эл}^{mm}$, см. таблицу 2) мало коррелируют как с величинами зарядов, так и с их знаками. Величина и знак кулоновских взаимодействий в комплексе определяется распределением парциальных зарядов на атомах исследуемых молекул и зависят от взаимной ориентации хромофоров в комплексе, то есть, в конечном счете, от структуры агрегата. Учитывая это, был произведен расчет ориентации дипольных моментов взаимодействующих молекул в составе комплексов (рисунок 2). Направления дипольных моментов получены с помощью программы GAUSSIAN 03W.

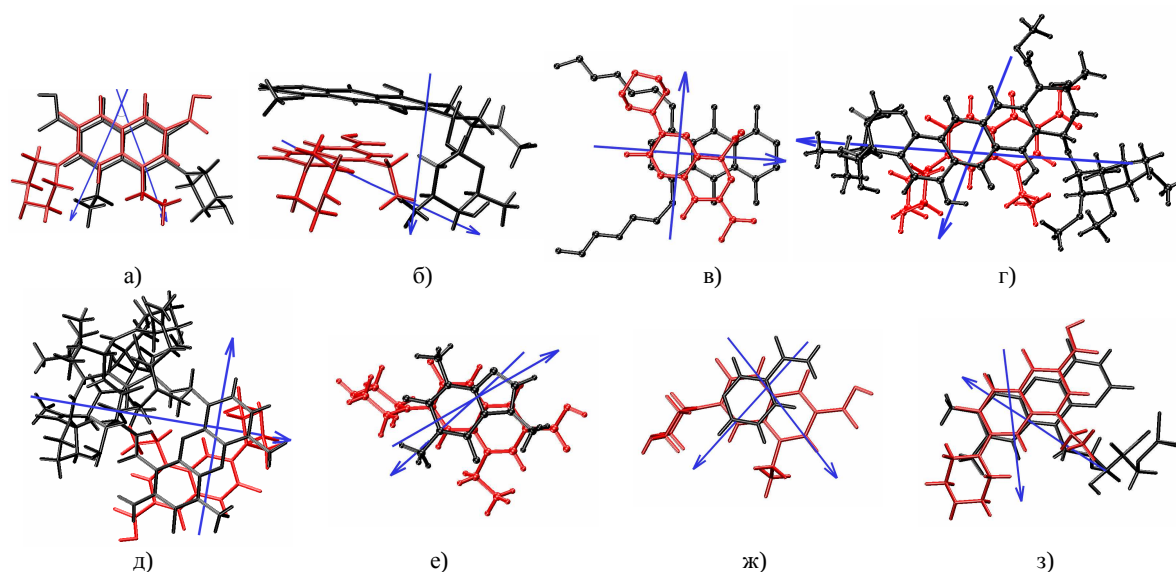


Рисунок 2 – Взаимные ориентации дипольных моментов в системах NOR-NOR (а), NOR-DAU (б), NOR-NOV (в), NOR-NOG (г), NOR-AMD (д), NOR-CAF (е), NOR-NMD (ж) и NOR-FMN (з) показаны стрелками

Из таблицы 2 следует, что значения $\Delta G_{эл}^{MM}$ зависят как от взаимной ориентации дипольных моментов, так и от величин зарядов БАС. Преимущественно антипараллельным ориентациям дипольных моментов (угол между направлениями дипольных моментов $\beta > 90^\circ$) соответствуют отрицательные значения $\Delta G_{эл}^{MM}$ (комплексы NOR-NOV/CAF/FMN). При этом для комплекса NOR с незаряженной молекулой кофеина значение $\Delta G_{эл}^{MM}$ меньше чем в комплексах с заряженными молекулами новатрона и флавиномононуклеотида, несмотря на то, что $\beta_{NOR-CAF} > \beta_{NOR-NOV/FMN}$.

Ортогональная ориентация ($\beta \approx 90^\circ$) приводит к значениям $\Delta G_{эл}^{MM}$, близким к нулю для незаряженных комплексов NOR-AMD/NMD. Однако, при таких же углах β в системах NOR с DAU и NOG, имеющими единичный заряд, $\Delta G_{эл}^{MM}$ характеризуются сравнительно высокими положительными значениями.

И, наконец, для нейтрального комплекса NOR-NOR, характеризующегося преимущественно параллельной ориентацией дипольных моментов ($\beta \approx 40^\circ$), значение энергии взаимодействия положительно, однако практически совпадает со значениями $\Delta G_{эл}^{MM}$ для систем NOR-DAU/NOG.

Наиболее важным, на наш взгляд, результатом, вытекающим из таблицы 2, является то, что суммарный вклад электростатики в энергетику комплексообразования оказывается положительным, то есть электростатические взаимодействия дестабилизируют комплексы NOR-БАС.

Как следует из сравнения $\Delta G_{эл}^{MM}$ и $\Delta G_{эл}^{wat}$, суммарное значение $\Delta G_{эл}$ определяется по знаку именно невыгодным взаимодействием с водным окружением. Необходимо отметить, что дестабилизирующий вклад электростатических взаимодействий, установленный в данной работе, не является специфической особенностью именно систем NOR-БАС. Ранее различными авторами было показано, что электростатические взаимодействия при интеркаляции ароматических лигандов в ДНК также являются в целом дестабилизирующими [7 и ссылки в ней].

Вклад гидрофобных взаимодействий определялся по методу SASA (Solvent Accessible Surface Area) [8] – это быстрый метод неявного учёта растворителя, согласно которому полярные и неполярные вклады каждого атома в свободную энергию растворения принимаются пропорциональными поверхности молекулы, доступной для растворителя:

$$\Delta G_{гидр} = \gamma \cdot \Delta SASA,$$

где γ – микроскопический коэффициент поверхностного натяжения ($\gamma = 0.05$ ккал/моль·Å²), $\Delta SASA$ – изменение площади поверхности молекулы, доступной растворителю, на этапах ассоциации.

Площади поверхностей молекул исследуемых лигандов и их комплексов были рассчитаны в настоящей работе при помощи программы GETAREA V.1.1. Молекула растворителя (воды), как и при проведенном выше расчете электростатических взаимодействий, представлялась в виде сферы радиусом 1.4 Å (величина ван-дер-ваальсового радиуса атома кислорода в молекуле воды). SASA представляет собой площадь геометрического места центра такой пробной сферы при ее движении по ван-дер-ваальсовой поверхности молекулы растворенного вещества или комплекса. В свою очередь, ван-дер-ваальсова поверхность молекулы является совокупностью сфер с центрами, совпадающими с соответствующими атомами и величинами радиусов, равными ван-дер-ваальсовым для данных атомов. Результаты расчетов представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Энергетический вклад гидрофобных взаимодействий исследуемых молекул в 1:1 комплексах NOR-БАС при $T = 298K$

БАС	SASA поверхности, Å ²		$\Delta SASA$, Å ²	$\Delta G_{гидр}$, кДж/моль
	мономер	1:1комплекс		
NOR	548,59	774,78	-322,40	-75,76
DAU	752,16	909,88	-390,87	-91,86
NOV	766,52	1011,85	-303,26	-71,27
NOG	1029,42	1113,71	-464,30	-109,11
AMD	1299,38	1456,1	-391,87	-92,09
CAF	387,75	675,51	-260,83	-61,30
NMD	299,12	636,12	-211,59	-49,72
FMN	707,39	898,7	-357,28	-83,96

Как следует из таблицы 3, наибольший из всех рассмотренных систем гидрофобный вклад характерен для комплекса NOR-NOG, что согласуется с аналогичным выводом, сделанным в [2] качественно на основании анализа данных ЯМР. Также следующее из сравнения $\Delta G_{вдв}/\Delta G_{эл}/\Delta G_{гидр}$ в таблицах 1, 2 и 3 доминирование $\Delta G_{гидр}$ для самоассоциата NOR подтверждает вывод о повышенном гидрофобном вкладе в самоассоциацию антибиотика, сделанный в [1] на основании термодинамического анализа.

В таблице 4, а также в виде диаграмм (рисунок 3), сведены результаты расчета общей энергетики ван-дер-ваальсовых, гидрофобных и электростатических взаимодействий. Визуальное сравнение диаграмм на рисунке 3 позволяет сделать однозначный вывод о том, что для всех без исключения рассматриваемых молекулярных комплексов NOR-БАС ван-дер-ваальсовы и гидрофобные взаимодействия являются стабилизирующими, а электростатические взаимодействия – дестабилизирующими. При этом основной вклад в стабилизацию комплексов NOR-БАС дают гидрофобные силы и меньший вклад – ван-дер-ваальсовы ($|\Delta G_{\text{гидр}}| > |\Delta G_{\text{вдв}}|$). Полученный вывод находится в полном согласии с результатами термодинамического анализа, проведенного нами ранее методом ЯМР-спектроскопии [1, 2], в частности, отрицательный знак экспериментального изменения энтальпии реакций ассоциации NOR-БАС обусловлен именно вкладом составляющей $\Delta G_{\text{вдв}}$.

Интересно отметить, что экспериментальное изменение энтропии реакций ассоциации для всех комплексов NOR-БАС отрицательно, в то время как из таблицы 3 вытекает, что $\Delta G_{\text{гидр}} = -T \Delta S_{\text{гидр}} < 0$, следовательно, $\Delta S_{\text{гидр}} > 0$. Данный результат на первый взгляд может показаться противоречивым, поскольку гидрофобные взаимодействия дают основной вклад именно в энтропию реакций комплексообразования. В связи с этим необходимо отметить, что экспериментальная энтропия реакций комплексообразования не определяется только лишь составляющей $\Delta S_{\text{гидр}}$; полное изменение энтропии также включает в себя отрицательные энтропийные эффекты от потери поступательных и вращательных степеней свободы [9], а также упорядочивания молекул (энтропия смешения) [10] при образовании молекулярных комплексов ($\Delta G_{\text{др}}$ в (1)). К сожалению, до сих пор количественная оценка вкладов указанных составляющих в энтропию реакций ассоциации проведена не была, что не позволяет поставить в соответствие расчетные значения $\Delta G_{\text{вдв}}$, $\Delta G_{\text{эл}}$, $\Delta G_{\text{гидр}}$ с экспериментальными ΔG , ΔH , ΔS .

Заключение. Таким образом, расчет и анализ вкладов ван-дер-ваальсовых, электростатических и гидрофобных взаимодействий в свободную энергию Гиббса ΔG образования комплексов NOR-БАС в водном растворе, выполненный в данной работе, свидетельствует о доминировании гидрофобных и ван-дер-ваальсовых взаимодействий в энергетике образования 1:1 гетерокомплексов, а электростатические взаимодействия в целом дестабилизируют комплексы, что согласуется с результатами термодинамического анализа, проведенного ранее независимо методом ЯМР-спектроскопии. Расчетные значения составляющих свободной энергии Гиббса, полученные в настоящей работе, могут быть в дальнейшем использованы для полного энергетического анализа процессов комплексообразования антибиотика норфлоксацина с ароматическими БАС.

Библіографічний список

1. Evstigneev M.P. Complexation of norfloxacin with DNA in the presence of caffeine / M.P. Evstigneev, K.A. Rybakova, D.B. Davies // Biophys. Chem. — 2006. — V. 121. — P. 84–95.

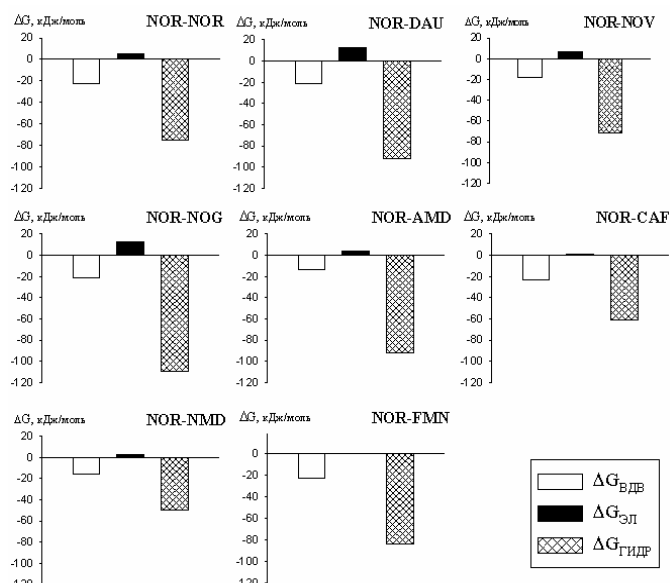


Рисунок 3 – Диаграммы вкладов ван-дер-ваальсовых, электростатических и гидрофобных взаимодействий в энергетику комплексообразования ароматических молекул в водном растворе

Таблица 4 – Результирующие значения составляющих свободной энергии Гиббса исследуемых молекул в 1:1 комплексах при $T = 298 \text{ K}$

БАС	Итого $\Delta G_{\text{вдв}}$, кДж/моль	Итого $\Delta G_{\text{эл}}$, кДж/моль	Итого $\Delta G_{\text{гидр}}$, кДж/моль	Итого $\Sigma \Delta G$, кДж/моль
NOR	-22,27	5,35	-75,76	-92,68
DAU	-21,45	12,62	-91,86	-100,67
NOV	-18,43	6,37	-71,27	-83,33
NOG	-21,07	12,61	-109,11	-117,57
AMD	-13,33	4,11	-92,09	-101,31
CAF	-23,61	0,81	-61,30	-84,10
NMD	-16,19	2,30	-49,72	-63,62
FMN	-22,45	-0,20	-83,96	-106,61

2. Рыбакова К.А. Комплексообразование антибиотика норфлоксацина с ароматическими биологически активными соединениями / К.А. Рыбакова, М.П. Евстигнеев // IV съезд Украинского биофизического общества (УБФО-2006), 19–21 дек. 2006 г.: тезисы докл. — Донецк, 2006. — С. 134–135.
3. Maciel G.S. Charges derived from electrostatic potentials: Exploring dependence on theory and geometry optimization levels for dipole moments / G.S. Maciel, E. Garcia // Chemical Physics Letters. — 2005. — V. 409. — P. 29–33.
4. Honig B. Classical electrostatics in Biology and Chemistry / B. Honig, A. Nicholls. // Science. — 1995. — V. 268. — P. 1144–1149.
5. Misra V.K. On the magnitude of the electrostatic contribution to Ligand-DNA interactions / V.K. Misra, B. Honig // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — V. 92. — P. 4691–4695.
6. Zakrzewska K. Poisson-Boltzmann calculations for nucleic acids and nucleic-acids complexes / K. Zakrzewska, A. Madami., R. Lavery // Chem. Phys. — 1996. — V. 204. — P. 263–269.
7. Electrostatic contribution to the energy of DNA binding with aromatic ligands / V.V. Kostjukov [et al.] // Biopolymers. — 2008. — V. 89. — P. 680–690.
8. Reconciling the magnitude of the microscopic and macroscopic hydrophobic effects / K.A. Sharp [et al.] // Science. — 1991. — V. 252. — P. 106–109.
9. Steinberg I.Z. Entropy changes accompanying association reactions of proteins / I.Z. Steinberg, H.A. Sheraga // J. Biol. Chem. — 1963. — V. 238. — P. 172–181.
10. Garland F. Thermodynamic and kinetic model of sequential nucleoside base aggregation in aqueous solution / F. Garland, S. D. Christian // J. Phys. Chem. — 1975. — V. 79. — P. 1247–1252.

Поступила в редакцию 24.09.2008 г.