

УДК 53.01

В.П. Евстигнеев, канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник*Севастопольский национальный технический университет**ул. Университетская 33, г. Севастополь, Украина, 99053**E-mail: vald_e@rambler.ru***ОЦЕНКА СРЕДНЕГО ЧИСЛА МОЛЕКУЛ В АССОЦИАТАХ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ СМЕСИ**

Рассмотрен процесс нековалентного взаимодействия ароматических молекул в многокомпонентном растворе с образованием линейных стопочных агрегатов. Аналитически получена функция теоретического распределения комплексов по длине, т.е. по числу молекулярных единиц в составе комплекса. На основании полученной формулы распределения дана оценка среднего числа молекулярных единиц в комплексе.

Ключевые слова: многокомпонентная смесь, матричная модель, агрегация, распределение по длине, гетероассоциация.

Введение

В настоящее время в исследованиях межмолекулярных взаимодействий биологически активных соединений (БАС) особую важность приобретает направление, связанное с изучением их многокомпонентных смесей. В частности, это связано с вопросами комбинированного использования препаратов в химиотерапии, повышения растворимости лекарственных средств в многокомпонентной смеси и пр. В связи с этим необходимо иметь четкое представление о характере динамического равновесия взаимодействующих молекул в многокомпонентном растворе.

Известно, что ароматические молекулы образуют в водном растворе стопки, стабилизированные вертикальными стэкинг-взаимодействиями ароматических хромофоров. В работах [1-3] описаны теоретические подходы, позволяющие проанализировать динамическое равновесие в растворе с произвольным по составу и количеству набором ароматических соединений, при условии их некооперативного взаимодействия. Наиболее полная теоретическая схема, сочетающая в себе преимущества разных методик, представлена в работе [3]. С небольшими модификациями математический аппарат, предложенный в [3], позволяет решить широкий круг теоретических задач и предсказать ряд полезных эффектов, возникающих при совместном использовании ароматических БАС.

Известно [4], что существующие методики экспериментального исследования комплексообразования ароматических БАС чувствительны к концентрационным диапазонам исследуемых веществ. Так, в спектрофотометрии типичными является микромолярный диапазон концентраций, в то время как в ЯМР-спектроскопии необходимая чувствительность достигается при миллимолярных концентрациях исследуемых веществ в растворе. При этом анализ динамического равновесия многокомпонентного раствора может осуществляться при помощи моделей с различной степенью детализации описания молекулярного равновесия: агрегация с образованием только 1:1 гетерокомплексов, бесконечномерная двухкомпонентная гетероассоциация с образованием комплексов с не более чем двумя гетеростыками, полная бесконечномерная схема гетероассоциации для произвольного многокомпонентного раствора.

При выборе надлежащей модели полезным оказывается характеристика степени агрегации молекул в комплексы. Помимо равновесной константы гетероассоциации одной из таких характеристик является среднее число молекул в комплексе или, что то же самое, средняя длина комплекса $\langle L \rangle$. Одним из способов нахождения величины $\langle L \rangle$ является исследование распределения агрегатов БАС в растворе по длине при условии известных параметров комплексообразования и исходных концентраций компонент смеси. Целью настоящей работы является получение статистического распределения агрегатов ароматических молекул по длинам с использованием методики матричного представления динамического равновесия многокомпонентных растворов, предложенной в работе [3].

Результаты и обсуждение

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 помимо исходных C_i^0 и мономерных C_i концентраций компонент смеси используются равновесные константы взаимодействий K_{ij} ($i \neq j$ соответствует образованию гетеростыка; $i = j$ – образованию гомостыка). Эти величины удобно представить в виде матриц:

$$\Delta_C = \begin{pmatrix} C_1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & C_N \end{pmatrix} \quad \Delta_{C^0} = \begin{pmatrix} C_1^0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & C_N^0 \end{pmatrix} \quad K = \begin{pmatrix} K_{11} & \cdots & K_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ K_{N1} & \cdots & K_{NN} \end{pmatrix}.$$

Рассмотрим агрегат длины L , содержащий L мономерных молекул компонент смеси. В соответствии с [1] такому комплексу можно поставить в соответствие вектор $H = (H_L, H_{L-1}, \dots, H_1)$, каждая составляющая которого может принимать значения $H_i \in (0 \dots N-1)$ и обозначает тип i -й молекулы комплекса. Процесс удлинения молекулярного комплекса математически выражается в последовательном умножении концентрации комплекса длины $k-1$ на $K_{H_{k-1}H_k} C_{H_k}$. Составим матрицу $M = K\Delta_C$, с помощью которой выразим концентрацию комплекса H :

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

Концентрация всех комплексов длиной L , отличающихся друг от друга составом (т.е. последовательностью и типом образующих комплекс молекул), может быть рассчитана путем суммирования (1) по всем возможным вариантам комплексов:

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

Согласно работе [2] выражение (2) можно переписать в матричном виде:

$$T_L = \Delta_C M^{L-1}, \quad (3)$$

где T_L – $N \times N$ матрица, ij -я компонента которой содержит сумму концентраций всех комплексов длины L , фланкирующими молекулами которого являются молекулы i -го и j -го типа соответственно. Таким образом, функционал M^{L-1} содержит информацию обо всех возможных сочетаниях L мономерных молекул ароматических соединений, формирующих ассоциат. В этой формулировке авторы работы [2] проводят аналогию между последовательным формированием комплекса и марковскими процессами.

Все возможные переходы системы комплекс-мономер между соседними стадиями (шагами) процесса удлинения агрегата достигаются одним и тем же способом: путем присоединения одного мономера к комплексу. 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.

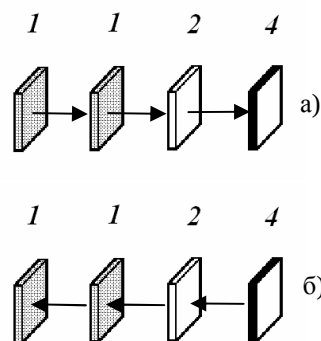


Рисунок 1 – Путь образования комплекса (1,2,4 – тип мономерной молекулы)

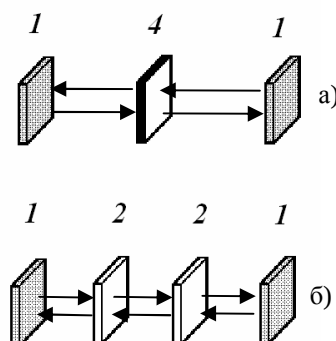


Рисунок 2 – Путь образования симметричных комплексов (1,2,4 – тип мономера)

С точки зрения марковских цепей, пути развития системы, изображенные на рисунке 1, являются различными, поскольку переходы между состояниями типа $i \rightarrow j$ и $j \rightarrow i$, вообще говоря, различны. Поэтому концентрации и первого и второго агрегата будут присутствовать в функционале M^{L-1} . С другой стороны, изображенные на рисунке 1 комплексы 1124 и 4211 являются физически эквивалентными или «отраженными». Вопрос об «отраженных» комплексах обсуждался в работах [1,3]. Их одновременный учет приводит к неверному удвоению концентрации агрегатов длиной L . Простое домножение (3) на $1/2$ не позволит решить проблему, поскольку существуют типы комплексов, неразличимые с точки зрения марковских процессов. Симметричные переходы, пример которых изображен на рисунке 2, описывают один и тот же путь эволюции системы. В матрице T_L в (3) такие пути развития будут описываться только одним слагаемым (например, $C_1 K_{14} C_4 K_{41} C_1$). Особенностью симметричных комплексов, обсуждаемых выше, является палиндромная последовательность элементов и наличие «ядра» симметрии двух типов,

отмеченные на рисунке 3. Таким образом, возникает задача о корректировке (3) с учетом физически эквивалентных переходов.

Для решения задачи о корректировке в [3] была предложена схема:

$$\frac{T_L + \Delta T_L}{2} = T_{corr}, \quad (4)$$

где T_{corr} – откорректированная матрица всех физически возможных комплексов длиной L .

Последовательности элементов A и B , отмеченные на рисунке 3, представляют собой субагрегаты ароматических молекул, являющиеся обратными или «отраженными» друг по отношению к другу. Физически эти последовательности идентичны, а общее количество мономеров в комплексе с «ядром» 1-го типа (см. рисунок 3, а) – всегда четное число, с «ядром» 2-го типа (см. рисунок 3, б) – всегда нечетное. У всех симметричных комплексов независимо от типа «ядра» симметрии субагрегаты A и B имеют одинаковую длину.

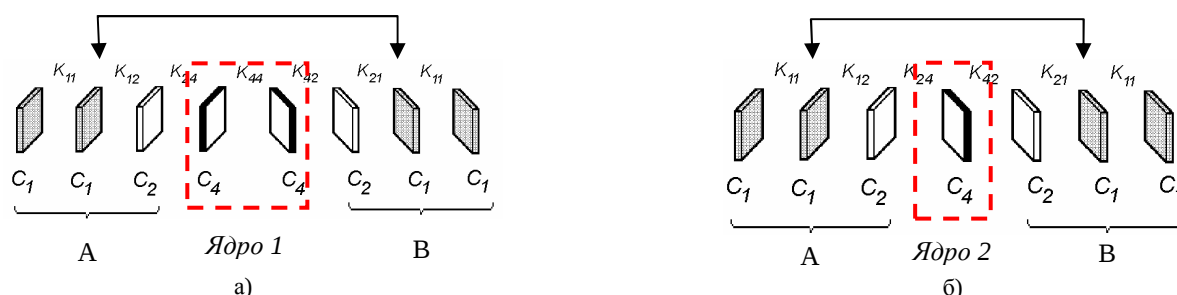


Рисунок 3 – Пример симметричных комплексов

Для рассмотрения процесса формирования A и B достаточно описать образование одного из них, при этом на каждом этапе агрегации домножать каждый элемент матрицы $M_{ij} = K_{ij}C_j$ на зеркально ему отображенный C_jK_{ji} , что позволяет учесть одновременное существование второго субагрегата симметричного комплекса. Процедура фактически соответствует поэлементному умножению матрицы M самой на себя. Матричное поэлементное произведение $(M \circ M)$ известно как произведение Адамара [5]. Таким образом, процесс формирования симметричных комплексов с одновременным существованием субагрегатов A и B может быть описан выражением:

$$\Delta T_L = \begin{cases} \Delta_C (M \circ M)^{\frac{L-1}{2}}, & L = 1, 3, 5, \dots - \text{нечетное} \\ (\Delta_C \circ M)(M \circ M)^{\frac{L-2}{2}}, & L = 2, 4, 6, \dots - \text{четное} \end{cases}, \quad (5)$$

Отметим, что в (5) присутствуют множители Δ_C и $(\Delta_C \circ M)$, которые описывают существование в комплексе «ядер» 1-го и 2-го типов соответственно. Таким образом, с учетом корректировки (4) концентрации всех физически возможных вариантов комплексов длиной L могут быть представлены в виде:

$$2T_{corr} = \begin{cases} \Delta_C M^{L-1} + \Delta_C (M \circ M)^{\frac{L-1}{2}}, & L = 1, 3, 5, \dots - \text{нечетное} \\ \Delta_C M^{L-1} + (\Delta_C \circ M)(M \circ M)^{\frac{L-2}{2}}, & L = 2, 4, 6, \dots - \text{четное} \end{cases} \quad (6)$$

Имея выражение (6) для комплексов длиной L , можно получить аналитическое выражение для общих концентраций всех физически реализуемых комплексов произвольной длины. Для этого достаточно просуммировать (6) по длине L , изменяющейся от 1 вплоть до бесконечности:

$$2T = \sum_{L=1}^{\infty} T_{corr}^{(L)} = \Delta_C \left(\sum_{L=1}^{\infty} M^{L-1} + (I \circ M) \sum_{k=0}^{\infty} (M \circ M)^k + \sum_{m=0}^{\infty} (M \circ M)^m \right), \quad (7)$$

где I – единичная $N \times N$ матрица.

Сворачивая бесконечные суммы по соотношениям, известным из матричной алгебры [4], получим:

$$2T = \Delta_C \left[(I - M)^{-1} + (I + I \circ M)(I - M \circ M)^{-1} \right], \quad (8)$$

при условии, что спектральный радиус матрицы M меньше единицы.

Таким образом, выражениями (6) и (8) в относительно простой матричной форме определены объекты T и T_L , содержащие информацию о концентрации как всех физически возможных комплексах (T), так и о комплексах конкретной длины L (T_L), причем каждый ij -й элемент $N \times N$ матриц содержит

суммарную концентрацию агрегатов, начинающихся с мономера i -го типа ароматического вещества и заканчивающихся мономером j -го типа.

Такая форма представления удобна для получения в аналитическом виде функции статистического распределения комплексов по длине f_L , которая определяет долю всевозможных комплексов длины L , по отношению к общему содержанию всех комплексов произвольной длины. Такая величина, по сути, является теоретической вероятностью того, что в растворе может быть сформирован комплекс фиксированной длины L . Используя определение матричной нормы, теоретическая функция распределения таких вероятностей примет вид:

$$f_L = \frac{\|T_L\|_1}{\|T\|_1}, \quad (9)$$

где $\|\cdot\|_1$ – первая l_1 -норма матрицы, определяемая как $\|A\|_1 = \sum_{i,j=1}^N |a_{ij}|$.

Выше отмечалось, что в некоторых случаях сравнительный анализ агрегации молекул удобно проводить по среднему числу молекул, находящихся в комплексах. Знание вероятностной функции f_L позволяет рассчитать среднее число агрегированных мономерных единиц в комплексе или среднюю длину комплекса $\langle L \rangle$. По определению $\langle L \rangle$ может быть найдена как:

$$\langle L \rangle = \sum_{L=1}^{\infty} L f_L = \sum_{L=1}^{\infty} L \frac{\|T_L\|_1}{\|T\|_1} = \frac{\left\| \sum_{L=1}^{\infty} L T_L \right\|_1}{\|T\|_1}. \quad (10)$$

Подставляя в (10) уравнения (6)–(8), получаем окончательное выражение для средней длины комплекса:

$$\langle L \rangle = \frac{1}{2\|T\|_1} \cdot \left\| \Delta_C \left[(I - M)^{-2} + (I + 2I \circ M)(I - M \circ M)^{-1} + 2(I + I \circ M)(M \circ M)(I - M \circ M)^{-2} \right] \right\|_1, \quad (11)$$

Уравнения (6), (8), (11) легко реализуемы в любом математическом пакете. С использованием пакета Matlab 7.0.1 был создан специальный алгоритм расчета функции распределения вероятностей f_L и средней длины комплекса $\langle L \rangle$. На рисунке 4 представлен пример расчета по формулам (9) и (11) для

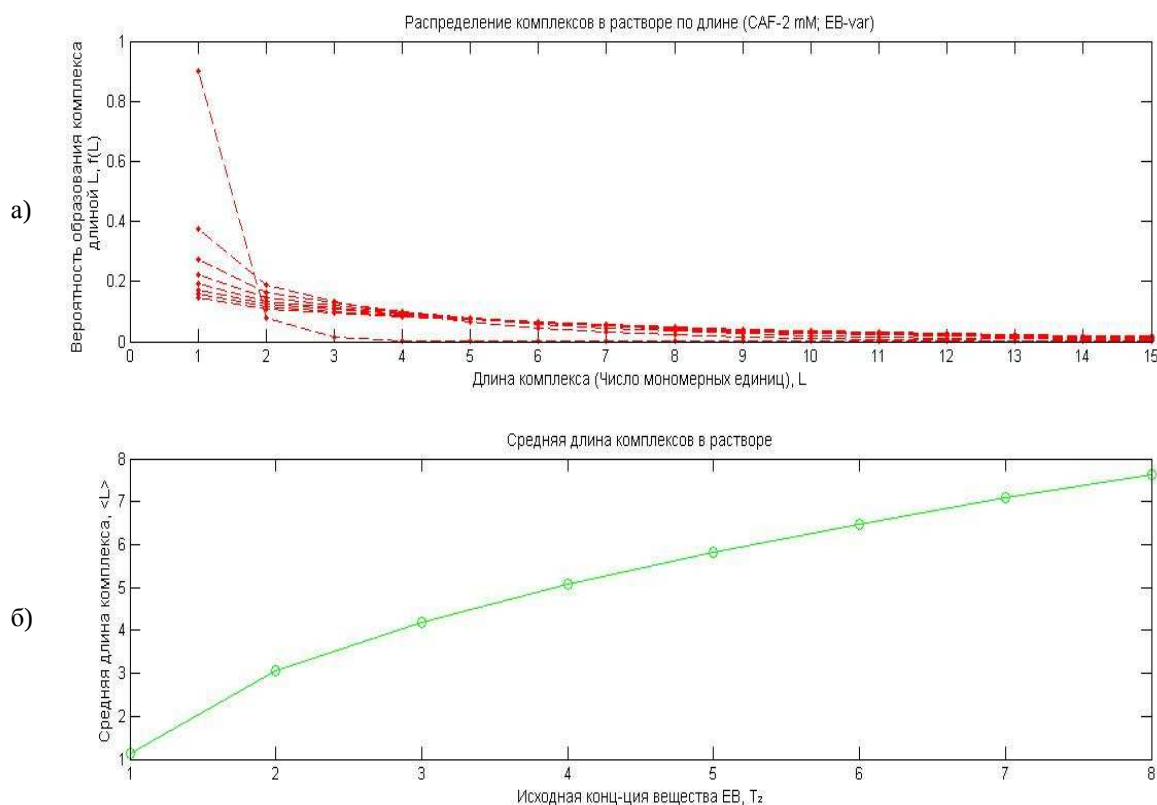


Рисунок 4 – Пример расчета по формулам (9) и (11) для системы CAF(2 mM)+EB:
а) гистограмма распределения вероятностей длин комплексов; б) средняя длина комплекса $\langle L \rangle$

системы ароматических соединений Кофеин (CAF) – Бромистый этидий (ЕВ). Концентрация CAF бралась постоянной 2 mM, концентрация ЕВ менялась в пределах от 1 до 8 mM.

Таким образом, в настоящей работе впервые для случая многокомпонентного раствора ароматических соединений получена теоретическая функция f_L , описывающая распределение комплексов по длине и оценено среднее число мономерных единиц, агрегированных в комплекс. Формулы представлены в аналитическом виде, легко реализуемом в любом доступном математическом пакете. Функция распределения f_L может быть далее использована для сравнения эффективности процессов комплексообразования в многокомпонентных растворах различных составов.

Бібліографічний список використаної літератури

1. 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. — Vol. 127. — № 1. — P. 1–7.
2. 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, S. Jonsson, S. Stjernqvist [et al.] // Chem. Eur. J. — 2007. — Vol. 13. — P. 9617–9636.
3. Бучельников А.С. Моделирование многокомпонентного равновесия биологически активных ароматических молекул в водном растворе / А.С. Бучельников, В.П. Евстигнеев // Вісник СевНТУ. Сер. Фізика і математика. — 2009. — Вип. 99. — С. 1–11.
4. Бешнова Д.А. Оценка среднего числа молекул в ассоциатах ароматических соединений / Д.А. Бешнова, М.П. Евстигнеев // Физ. химия. — 2007. — Т. 81. — № 10. — С. 1–3.
5. Хорн Р. Матричный анализ: пер. с англ. / Р. Хорн, Ч. Джонсон. — М.: Мир, 1989. — 655 с.

Поступила в редакцию 09.10.2010 г.

Євстігнєєв В.П. Оцінка середнього числа молекул у асоціатах ароматичних сполук у багатокомпонентній суміші

Розглянуто процес нековалентної взаємодії ароматичних молекул у багатокомпонентному розчині з утворенням лінійних стопочних агрегатів. Отримано аналітичну функцію теоретичного розподілу комплексів по довжині, тобто по числу молекулярних одиниць у складі комплексу. На підставі формули розподілу також одержано формулу для оцінки середнього числа молекулярних одиниць у комплексі.

Ключові слова: багатокомпонентна суміш, матрична модель, агрегація, розподіл по довжині, гетероасоціація.

Evstigneev V.P. Evaluation of average number of monomeric units in aggregates of aromatic molecules in multi-component systems

Processes of non-covalent non-cooperative interactions of aromatic molecules in multi-component mixture are under investigation. With the assumption of vertical stacking of aromatic molecules to form linear aggregates arranged plane to plane an analytic equation for theoretical distribution of complexes by their length are derived. On the base of theoretical distribution a corresponding expression has been obtained for evaluation of average number of monomeric units in aggregates of aromatic molecules.

Keywords: multicomponent mixture, matrix model, aggregation, distribution by length, hetero-association.