

## РОЗРАХУНОК ЕНЕРГЕТИЧНОГО ВНЕСКУ ВТРАТИ СТУПЕНІВ ВІЛЬНОСТІ ПРИ УТВОРЕННІ КОМПЛЕКСІВ АРОМАТИЧНИХ МОЛЕКУЛ

В. В. Костюков, Н. М. Хомутова, М. П. Євстигнєєв  
Севастопольський національний технічний університет  
вул. Університетська, 33, Севастополь, 99053, Україна

(Отримано 2 лютого 2009 р. в остаточному вигляді — 4 вересня 2009 р.)

У статті описано методику розрахунку термодинамічних потенціалів (вільної енергії Гіббса, ентальпії й ентропії) та проаналізовано внеску зміни трансляційних, ротаційних і вібраційних ступенів вільності в енергетику гетероасоціації ароматичних сполук із кофеїном та флавін-мононуклеотидом. Отримано значення зміни енергії Гіббса й ентропії трансляційних, ротаційних і вібраційних ступенів вільності, необхідні для повного енергетичного аналізу реакцій гетероасоціації.

**Ключові слова:** термодинамічні потенціали, трансляційні, ротаційні та вібраційні ступені вільності.

PACS number(s): 34.10.+x, 65.40.Gr, 82.60.Hc, 87.15.Kg

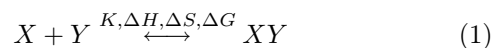
### ВСТУП

На сьогодні час ароматичні сполуки утворюють найважливішу групу фармацевтичних препаратів, що знайшли широке застосування в різних медичних галузях. Як приклад досить навести ароматичні антипухлинні антибіотики антрациклінової серії — дауноміцин, мітоксантрон та ін., які є високоефективними засобами для лікування широкого спектра твердотільних пухлин і лейкемії [1].

Загальним структурним елементом ароматичних молекул є плоский гетероциклічний ароматичний хромофор, утворений спряженням подвійних зв'язків  $C=C$ . У результаті делокалізації  $\pi$ -електронів на зв'язаних атомах вуглецю утворюється ароматичний струм по периметру хромофору, який є джерелом інтенсивних вандерваальсових дисперсійних взаємодій при зближенні ароматичних молекул. У водному середовищі разом з дисперсійними значну роль відіграють також і гідрофобні взаємодії, що виникають унаслідок витиснення води при утворенні комплексу молекул. При комплексоутворенні ароматичних сполук у розчині має характер вертикального стекінгу, тобто “стопкоподібного” розташування хромофорів молекул в агрегаті, що задовольняє одночасно найбільш вигідний вандерваальсовий і гідрофобний контакти молекул у комплексі [2, 3]. У зв'язку з цим розрізняють самоасоціацію (взаємодія однотипних молекул) і гетероасоціацію (взаємодія різнотипних молекул).

Останнім часом гетероасоціація ароматичних молекул привертає до себе велику увагу, зважаючи на медико-біологічну значущість цього процесу, а також можливість застосування в різних ділянках нанотехнології. Зокрема, різні групи авторів показали, що гетероасоціація антипухлинних антибіотиків дауноміцину, мітоксантрону, актиноміцину *D та ін.* — з кофеїном або ароматичним вітаміном В2 (рибофлавіном) істотно знижує токсичність лікарського препарату в клітинній системі (інтерценторна дія

кофеїну або вітаміну) [4–8]. Це дає підставу розглядати гетероасоціацію як технологі. регуляції медико-біологічної активності лікарських сполук при комбінованому використанні [9–13]. Окрім цього, нековалентні взаємодії ароматичних систем також стають об'єктом інтенсивного вивчення в різних галузях нанотехнології, зокрема для створення молекулярних магнітів і нового класу провідників [14, 15]. Найпростішу реакцію нековалентної гетероасоціації ароматичних молекул  $X$  та  $Y$



прийнято характеризувати за допомогою термодинамічних параметрів: рівноважної константи агрегації ( $K$ ), енергії Гіббса ( $G$ ), ентальпії ( $H$ ) й ентропії ( $S$ ). Сьогодні чисельні значення цих параметрів можна одержати з високим ступенем точності різними експериментальними методами [16, 17], проте їх аналіз, як правило, не однозначний. Термодинамічні параметри комплексоутворення молекул у водному середовищі фактично є сумою внесків окремих енергетичних компонент, що включають, окрім указаних вище вандерваальсових та гідрофобних сил, також електростатичні взаємодії та водневі зв'язки. Спробу розділити внески різних фізичних взаємодій у сумарну енергію Гіббса реакції асоціації ароматичних молекул на якісному рівні вперше здійснено в роботі [18] і докладніше — з використанням високорівневого молекулярного моделювання — у праці [19]. Водночас, названі дослідження не повні, оскільки не враховують енергетичних складників, зумовлених утратою трансляційних (поступальних) і ротаційних (обертальних) ступенів вільності, а також зміною вібраційних (коливальних) ступенів вільності при утворенні комплексів молекул. Слід зазначити, що ці складники, як правило, беруть до уваги в енергетичному аналізі аналогічних (1) бімолекулярних реакцій типу “ліганд-ДНК [20]” або “протеїн-ДНК [21]”, проте досі стосовно ге-

терасоціації ароматичних молекул подібного аналізу не проведено.

У цій статті ми запропонували методику розрахунку, зробили розрахунок й аналіз термодинамічних потенціалів ( $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $\Delta S$ ), зумовлених зміною трансляційних, ротаційних і вібраційних ступенів вільності в найпростішій реакції димерної гетероасоціації ароматичних молекул (1). Розрахунок зроблено для двох груп комбінацій ароматичних сполук: кофеїн-ліганд і вітамін-ліганд, для яких раніше була доведена можливість регуляції медично-біологічної активності за рахунок механізму гетероасоціації (див. огляд [13]). У ролі "ліганду" використовували антипухлинні антибіотики: актиноміцин D (AMD), дауноміцин (DAU), доксорубіцин (DOX), ногаламіцин (NOG), норфлорасацин (NOR), новантрон (NOV) і мутагени: акридиновий оранжевий (АО), бромистий етидій (ЕВ), профлавін (PF), йодистий пропидій (PI). Як вітамін використовували аналог вітаміну В2 — флавін-мононуклеотид (FMN). Для всіх розглянутих сполук раніше методом ЯМР-спектроскопії ми одержали чисельні значення термодинамічних параметрів реакції (1) в єдиних експериментальних умовах (див. огляд [13] та посилання в ньому).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

### Розрахунок змін термодинамічних потенціалів, зумовлених утратою трансляційних і ротаційних ступенів вільності

У реакції гетероасоціації (1) початкові компоненти  $X$  і  $Y$  мають по три трансляційні та ротаційні ступені вільності, які зникають при утворенні комплексу молекул. Натомість утворюються три нові трансляційні та ротаційні рухи продукту реакції  $XY$ . Таким чином, у реакції гетероасоціації (1) відбувається втрата трьох трансляційних і трьох ротаційних рухів.

Утворення молекулярних комплексів змінює кількість можливих мікростанів системи, отже енергетичний еквівалент втрати трансляційних,  $\Delta G_{tr}$ , і ротаційних,  $\Delta G_{rot}$ , ступенів вільності має переважно ентропійну природу

$$\begin{aligned} \Delta G_{tr} &= \Delta H_{tr} - T\Delta S_{tr}, \\ \Delta G_{rot} &= \Delta H_{rot} - T\Delta S_{rot}, \end{aligned} \quad (2)$$

де  $\Delta S_{tr}$  та  $\Delta S_{rot}$  — зміна трансляційної й ротаційної ентропій при утворенні комплексу відповідно;  $\Delta H_{tr} = \Delta H_{rot} = -\frac{3}{2}RT$  — ентальпійні еквіваленти втрати трансляційних і ротаційних ступенів вільності відповідно;  $T$  — абсолютна температура;  $R$  — газова стала.

Абсолютне значення ентропії  $S_{tr}$  молекул у мономерному стані можна знайти з рівняння Сакур-Тетроде [22]

$$S_{tr} = R \left[ \frac{5}{2} + \frac{3}{2} \ln \frac{2\pi mkT}{h^2} - \ln \frac{N}{V} \right], \quad (3)$$

яке дає змогу обчислити молярну трансляційну ентропію ідеального газу, що містить  $N = N_A = 6.02 \cdot 10^{23}$  моль<sup>-1</sup> молекул маси  $m$  і займає об'єм  $V = 10^{-3}$  м<sup>3</sup>;  $k$  та  $h$  — сталі Больцмана і Планка відповідно. Обґрунтовано використання цього рівняння в праці [23], при цьому слід зазначити, що, власне кажучи, вираз (3) можна лише умовно застосувати до процесів у водному середовищі. Проте ряд авторів сходиться на думці, що рівняння Сакур-Тетроде з достатнім ступенем точності описує ентропію трансляції розчину низькомолекулярних сполук [24, 25]. На підставі виразу (3) ентропію гетерокомплексу  $XY$  можна записати як

$$S_{tr}^{XY} = R \left[ \frac{5}{2} + \frac{3}{2} \ln \frac{2\pi (m_X + m_Y) kT}{h^2} - \ln \frac{N}{V} \right], \quad (4)$$

де параметри  $N$  та  $V$  відповідають одному молю.

Тоді, з урахуванням (4), зміна трансляційної ентропії в реакції гетероасоціації (1) набере вигляду

$$\begin{aligned} \Delta S_{tr} &= S_{tr}^{XY} - S_{tr}^X - S_{tr}^Y = \\ &= -R \left[ \frac{5}{2} + \frac{3}{2} \ln \frac{2\pi m_X m_Y kT}{(m_X + m_Y) h^2} - \ln \frac{N}{V} \right]. \end{aligned} \quad (5)$$

Вираз для розрахунку ротаційної ентропії молекул у мономерному стані впливає із загальних принципів статистичної термодинаміки [22–24]:

$$S_{rot} = R \left[ \frac{3}{2} + \frac{1}{2} \ln \pi I_x I_y I_z + \frac{3}{2} \ln \frac{8\pi^2 kT}{h^2} - \ln \sigma \right], \quad (6)$$

де  $I_x$ ,  $I_y$ ,  $I_z$  — моменти інерції стосовно головних осей (головні моменти інерції) цього об'єкта (рис. 1)  $\sigma$  — параметр симетрії. Оскільки всі дані молекул і їхні комплекси є фактично несиметричними, необхідно прийняти  $\sigma = 1$ .

На підставі (6) можна записати вираз для ротаційної ентропії гетерокомплексу

$$S_{rot} = R \left[ \frac{3}{2} + \frac{1}{2} \ln \pi I_x I_y I_z + \frac{3}{2} \ln \frac{8\pi^2 kT}{h^2} \right],$$

причому головні моменти інерції гетерокомплексу можна знайти за допомогою теореми Штайнера (див. рис. 1):

$$\begin{aligned} I_x^{XY} &= I_x^X + I_x^Y + (m_x + m_y) \left( \frac{d}{2} \right)^2, \\ I_y^{XY} &= I_y^X + I_y^Y + (m_x + m_y) \left( \frac{d}{2} \right)^2, \\ I_z^{XY} &= I_z^X + I_z^Y, \end{aligned}$$

де  $d$  — відстань між хромофорами молекул у гетерокомплексі.

На підставі даних ЯМР-спектроскопії та результатів структурного моделювання, проведеного раніше (див. посилання у таблиці 2), для всіх ароматичних сполук, що розглядаються в цій роботі, показано, що відстань  $d$  приблизно однакова:  $d \approx 0.34$  нм. Для цих

же сполук у таблиці 1 наведено чисельні значення  $I_x$ ,  $I_y$ ,  $I_z$ , обчислені з використанням пакета молекулярного моделювання X-PLOR [26] на підставі кристалографічних структур молекул, узятих з Protein Data Bank [27]. Остаточно, за аналогією з (5), зміну ротаційної ентропії в реакції гетероасоціації (1) запишемо у вигляді

$$\Delta S_{\text{rot}} = S_{\text{rot}}^{XY} - S_{\text{rot}}^X - S_{\text{rot}}^Y \quad (7)$$

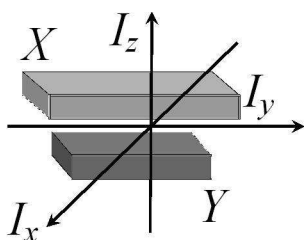


Рис. 1. Система координат для розрахунку головних моментів інерції гетерокомплексу  $I_x$ ,  $I_y$ ,  $I_z$ .

На підставі виразів (2), (5), (7) проведено розрахунок змін енергії Гіббса, ентальпії й ентропії, зумовлених утратою трансляційних і ротаційних ступенів вільності при гетероасоціації різних ароматичних сполук (див. таблицю 2). Із проведених розрахунків випливає позитивний знак складників  $\Delta G_{\text{tr}}$  та  $\Delta G_{\text{rot}}$ , що є цілком очікуваним, урахуваючи ентропійну невигідність процесу гетероасоціації внаслідок втрати

свободи руху взаємодіючих молекул. Важливо при цьому відзначити, що середні значення розрахункових енергій Гіббса за абсолютною величиною значно перевищують ентальпійний внесок  $\Delta G_{\text{tr}} = \Delta G_{\text{rot}} = -\frac{3}{2}RT = -3.72 \text{ кДж/моль}$ , що узгоджується з уявленням про те, що енергетичний ефект втрати трансляційних і ротаційних ступенів вільності має в своїй основі переважно ентропійну природу.

Молекула	$m$ , а.о.м	$I_x$ , а.о.м·Å <sup>2</sup>	$I_y$ , а.о.м·Å <sup>2</sup>	$I_z$ , а.о.м·Å <sup>2</sup>
AMD	1254	20260	28486	31333
AO	266	469	3329	3668
CAF	194	424	657	1082
DAU	528	3500	8145	10536
DOX	544	3668	8673	11181
EB	314	1607	2849	4210
FMN	454	2825	5492	7289
NOG	788	6748	21507	24115
NOR	277	817	3867	4498
NOV	444	4811	7039	11821
PF	210	284	1779	2063
PI	414	2577	5008	6969

Таблиця 1. Розрахункові значення головних моментів інерції ароматичних сполук.

Комплекс	Розрахункові												Експериментальні				
	Трансляційні			Ротаційні			Вібраційні I роду			Вібраційні II роду			Експериментальні				
	$\Delta G^0$	$\Delta H^0$	$-T\Delta S^0$	$\Delta G^0$	$\Delta H^0$	$-T\Delta S^0$	$\Delta G^0$	$\Delta H^0$	$-T\Delta S^0$	$\Delta G^0$	$\Delta H^0$	$-T\Delta S^0$	$\Delta G^0$	$\Delta H^0$	$-T\Delta S^0$	Пос.	
CAF+	AMD	39.8		43.5	34.7		38.4	-16.1	6.59	-22.7	-37.3		-44.7	-13.6	-27.2	13.6	[32]
	AO	38.3		42.0	32.2		36.0	-15.8	9.19	-25.0	-39.0		-46.4	-13.8	-20.4	6.6	[32]
	DAU	39.2		42.9	34.1		37.8	-8.4	5.79	-14.2	-39.8		-47.2	-10.6	-23.5	12.9	[32]
	DOX	39.2		42.9	34.0		37.8	-3.9	4.35	-8.3	-41.0		-48.5	-12.9	-22.0	9.14	[12]
	EB	38.5		42.2	33.1		36.8	-3.8	7.07	-10.9	-42.7		-50.2	-10.2	-22.7	12.5	[32]
	NOG	39.5	-3.72	43.2	34.9	-3.72	38.6	-21.4	6.35	-27.8	-35.2	7.43	-42.6	-12.9	-23.0	10.1	[12]
	NOR	38.5		42.2	32.6		36.3	-19.3	3.71	-23.0	-43.1		-50.6	-8.4	-20.3	11.9	[33]
	NOV	39.0		42.7	34.3		38.0	-4.7	7.45	-12.2	-45.2		-52.7	-13.9	-9.30	-4.60	[34]
	PF	37.9		41.6	31.2		34.9	-8.3	1.25	-9.6	-41.5		-48.9	-12.6	-24.4	11.8	[32]
PI	38.9		42.6	33.6		37.4	-19.0	5.29	-24.2	-39.4		-46.8	-8.25	-21.1	12.8	[32]	
FMN+	AMD	42.3		46.0	40.8		44.5	-14.1	7.92	-22.0	-45.0		-52.4	-16.8	-33.5	16.7	[35]
	CAF	38.9		42.6	33.0		36.7	-7.7	5.1	-12.8	-44.8		-52.2	-12.6	-24.3	11.7	[36]
	DAU	41.2		44.9	38.9		42.6	-32.5	15.4	-47.9	-38.8		-46.2	-15.1	-36.0	20.9	[37]
	EB	40.2		43.9	37.2		40.9	-18.1	3.26	-21.3	-41.5		-49.0	-16.0	-33.0	17.0	[38]
	NOG	41.8	-3.72	45.5	40.7	-3.72	44.4	-18.7	26.3	-45.0	-42.2	7.43	-49.6	-17.0	-30.0	13.0	[13]
	NOR	40.1		43.8	36.7		40.4	-20.1	16.1	-36.2	-42.7		-50.1	-12.9	-26.0	13.1	[39]
	NOV	40.9		44.6	39.1		42.8	-18.3	9.86	-28.2	-45.9		-53.4	-26.7	-55.0	28.3	[40]
	PF	39.2		42.9	34.1		37.8	-10.2	5.2	-15.4	-41.6		-49.0	-17.0	-41.0	24.0	[38]

Таблиця 2. Розрахункові й експериментальні значення термодинамічних параметрів (кДж/моль) зміни трансляційних, ротаційних і вібраційних ступенів вільності при гетероасоціації ароматичних молекул.

Із порівняння з експериментальними значеннями повної енергії гетероасоціації (див. таблицю 2) впливає, що величини  $\Delta G_{tr}$  та  $\Delta G_{rot}$  втричі перевищують за модулем значення  $\Delta G_{експ}$ , що узгоджується з аналогічним співвідношенням цих же енергій для комплексів білок-білок [29], білок-ДНК [21] та ліганд-ДНК [41]. Цей результат не є дивовижним, оскільки, згідно з сучасними уявленнями [21, 28, 29], у біомолекулярних реакціях, що відбуваються у водному середовищі, відносно невисоке значення енергії Гіббса є сумою великих за модулем і протилежних за знаком енергетичних складників від різних за природою фізичних взаємодій, залучених до міжмолекулярної взаємодії. У цій статті не розглядаємо інших фізичних чинників, наприклад, вандерваальсових ( $\Delta G_{VDW}$ ) або гідрофобних ( $\Delta G_{hyd}$ ) взаємодій, що обговорюються докладно в працях [3, 18, 19] і які, як правило, стабілізують комплекси молекул ( $\Delta G_{VDW} + \Delta G_{hyd} < 0$ ). У зв'язку з цим можна очікувати, що сума стабілізуючих ( $\Delta G_{VDW} + \Delta G_{hyd}$ ) і дестабілізуючих ( $\Delta G_{tr} + \Delta G_{rot}$ ) гетерокомплексів енергетичних складників цілком закономірно може привести до відносно невеликих за модулем значень  $\Delta G_{експ}$  (див. докладніше обговорення в роботах [21, 29, 41]). Загальний висновок зі всього сказаного полягає в необхідності обов'язково враховувати енергетичні складники від втрати ступенів вільності при аналізі енергетики реакцій гетероасоціації ароматичних молекул. Водночас внесок  $\Delta G_{tr} + \Delta G_{rot}$  не повинен бути переоцінений: як впливає з таблиці 2, виражена кореляція цих складників з експериментальними значеннями як з ентропії й ентальпії, так і з енергії Гіббса відсутня. Отже, втрата трансляційних і ротаційних рухів не є основним процесом, що визначає характер протікання реакції гетероасоціації ароматичних молекул. Слід також відзначити, що одержані значення потенціалів за порядком величини узгоджуються з аналогічними розрахунками для інших типів біомолекулярних реакцій [20, 21, 23, 29].

#### Розрахунок термодинамічних потенціалів, зумовлених зміною характеру вібрацій хімічних зв'язків

При утворенні комплексів молекул змінюється характер коливань хімічних зв'язків у них, що, як правило, приводить до утворення нових мод коливань. Останнє є еквівалентним появі нових коливальних мір вільності в системі і отже, супроводжується додатковим внеском в енергію Гіббса біомолекулярної реакції (1).

Вирази для розрахунку вібраційної ентропії й ентальпії впливають із загальних принципів статистичної термодинаміки [22]:

$$S_{vib} = \frac{1}{T} \sum_{j=1}^{3N-6} \frac{h\nu_j}{e^{h\nu_j/kT} - 1} - k \ln \left( 1 - e^{-h\nu_j/kT} \right),$$

$$H_{vib} = \sum_{j=1}^{3N-6} \frac{h\nu_j}{e^{h\nu_j/kT} - 1} + \frac{h\nu_j}{2},$$

де  $\nu_j$  — нормальні частоти коливань;  $N$  — кількість атомів у системі. Тоді в реакції гетероасоціації зміни вібраційної ентропії, ентальпії й енергії Гіббса, зумовлені змінами вібрацій хімічних зв'язків (надалі — зміна вібрацій першого роду), можна бути розрахувати як

$$\Delta S_{vib}^I = S_{vib}^{XY} - S_{vib}^X - S_{vib}^Y,$$

$$\Delta H_{vib}^{XY} = H_{vib}^{XY} - H_{vib}^X - H_{vib}^Y,$$

$$\Delta G_{vib}^{XY} = \Delta H_{vib}^{XY} - T \Delta S_{vib}^{XY}.$$

Значення нормальних частот коливань  $\nu_j$  мономерів і комплексів ароматичних молекул у цій праці обчислювали за допомогою пакета молекулярного моделювання HyperChem 8.0 (Hypercube, Inc, Toronto, Canada) у межах напівемпіричного методу РМЗ, який має добру відповідність експериментові [30]. У таблиці 2 наведено результати розрахунку  $\Delta G_{vib}$ ,  $\Delta H_{vib}$  та  $T \Delta S_{vib}$  першого роду для досліджуваних ароматичних сполук.

На відміну від розглянутих вище трансляційних і ротаційних внесків, а також внеску вібрацій другого роду (див. нижче), результати розрахунку  $\Delta G_{vib}^I$  сильно залежать від початкової структури гетерокомплексу, що проявляється у великому розкиді параметрів  $\Delta G_{vib}^I$ ,  $\Delta H_{vib}^I$  і  $T \Delta S_{vib}^I$  (див. таблицю 2). На наш погляд, отриманий розкид параметрів не відображає якоїсь фізичної закономірності в комплексах досліджуваних молекул. Щобільше, враховуючи, що в процесі теплового хаотичного руху відбувається усереднювання за всіма можливими в розчині структурами, на наш погляд, найбільш коректним є аналіз усереднених з досліджених речовин термодинамічних параметрів внесків вібрацій першого роду:  $\langle \Delta G_{vib}^I \rangle = -14.4$  кДж/моль,  $\langle \Delta H_{vib}^I \rangle = 8.1$  кДж/моль,  $\langle T \Delta S_{vib}^I \rangle = 22.5$  кДж/моль.

Із таблиці 2 впливає, що зміна вібрацій першого роду ентальпійно не вигідний, але ентропійно вигідний процес. При цьому в сумі вібрації першого роду сприяють утворенню агрегату ( $\Delta G_{vib}^I < 0$ ) і є переважно ентропійними за природою ( $|\Delta H_{vib}^I| < |T \Delta S_{vib}^I|$ ).

Вібраційна енергія й ентропія першого роду в середньому майже вдвічі менша за абсолютною величиною, ніж відповідні трансляційні та ротаційні складники, що узгоджується з результатами інших авторів для біомолекулярних реакцій типу "білок-білок" і "ДНК-білок" [21, 24, 29]. Проте сумірність з експериментальними значеннями енергії гетероасоціації (див. таблицю 2) свідчить про необхідність урахування цього складника в енергетиці реакцій утворення гетерокомплексів.

**Розрахунок термодинамічних потенціалів, зумовлених утворенням нових вібраційних ступенів вільності**

Значна частка маси ароматичних молекул, що не містять розгалужених бічних ланцюгів, зосереджена в жорсткому гетероциклічному ароматичному хромофорі. Отже, можна очікувати, що при утворенні гетерокомплексів таких сполук, унаслідок нековалентного характеру сил, що стабілізують комплекси, в обох молекулах у комплексі можуть зберігатися залишкові рухи один стосовно до одного, що дають у цілому позитивний внесок у сумарну ентропію реакції. Для бімолекулярних комплексів типу “білок–білок” або “білок–ДНК” подібні рухи розглядають як залишкові трансляційні та ротаційні рухи [31] або як механічні коливання молекул одна щодо одної [23]. Для класу ароматичних сполук розрахункові структури гетерокомплексів, як правило, мають один, рідше два, глобальні мінімуми при мінімізації потенційної енергії системи методами молекулярного моделювання (див. посилання в таблиці 2), отже, залишкові трансляційні та ротаційні рухи в комплексі повинні бути сильно обмежені, якщо взагалі можливі. У зв’язку з цим вібраційна модель залишкових рухів видається нам адекватнішою при описі гетероасоціації ароматичних молекул.

У наближенні малих коливань молекул у гетерокомплексі залежність потенційної енергії взаємодії  $U$  від координати  $x$  однієї молекули при фіксованому положенні іншої молекули має вигляд

$$U = U_0 + K(x - x_0)^2, \quad (8)$$

де  $x_0$  — значення відстані між молекулами в комплексі, яке відповідає глобальному мінімуму енергії,  $K$  — силова константа.

Класичну частоту механічних коливань визначаємо згідно з

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{2K}{m_{\text{нр}}}}, \quad (9)$$

де  $\frac{1}{m_{\text{нр}}} = \frac{1}{m_x} + \frac{1}{m_y}$  — зведена маса молекул, що утворюють гетерокомплекс.

На підставі відомої частоти коливань  $\nu$  можна записати вібраційну статистичну суму

$$Z_{\text{vib}} = \frac{kT}{h\nu}, \quad (10)$$

і виразити хімічний потенціал гетерокомплексу

$$\mu_{\text{vib}} = -RT \frac{\partial}{\partial N} \ln Z_{\text{vib}}^N = -RT \ln \frac{kT}{h\nu}. \quad (11)$$

Із (10), (11) далі можна отримати вирази для розрахунку змін ентальпії, ентропії та енергії Гіббса при утворенні гетерокомплексу, зумовлені залишковими вібраційними рухами мономерів (далі — вібрації другого роду):

$$\begin{aligned} \Delta H_{\text{vib}}^{II} &= 3kT^2 \frac{\partial}{\partial T} \ln Z_{\text{vib}}^N = 3RT, \\ \Delta S_{\text{vib}}^{II} &= -\frac{\partial \mu_{\text{vib}}}{\partial T} = R \ln \frac{kT}{h\nu}, \\ \Delta G_{\text{vib}}^{II} &= \Delta H_{\text{vib}}^{II} - T \Delta S_{\text{vib}}^{II}. \end{aligned} \quad (12)$$

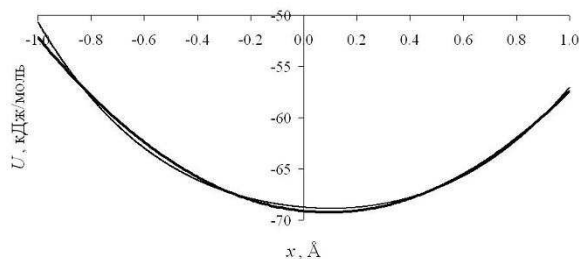


Рис. 2. Розрахункова залежність енергії міжмолекулярних взаємодій  $U$  в комплексі кофеїну з акридиновим оранжевим від зсуву  $x$  уздовж великої осі хромофорів (тонка лінія) та її апроксимація за допомогою виразу (8) (товста лінія).

Комплекс		$K_x$	$K_y$	$K_z$	$\nu_x$	$\nu_y$	$\nu_z$
CAF+	AMD	2.35	27.9	88.1	14.6	50.4	89.4
	AO	4.77	2.12	43.2	25.5	17.0	76.7
	DAU	10.1	5.07	10.4	32.9	23.4	33.5
	DOX	2.56	6.90	9.67	16.5	27.1	32.1
	EB	1.12	3.86	5.91	11.9	22.2	27.4
	NOG	10.8	54.8	50.5	32.6	73.2	70.3
	NOR	1.23	0.499	31.9	12.6	8.04	64.2
	NOV	0.175	0.482	55.2	4.44	7.38	79.0
	PF	0.960	1.79	27.1	12.1	16.5	64.0
	PI	2.02	5.16	55.4	15.3	24.4	80.0
FMN+	AMD	18.6	12.2	28.5	14.6	11.8	18.1
	CAF	0.909	0.579	442	5.73	4.57	126
	DAU	22.8	13.3	788	20.3	15.5	119
	EB	24.3	1.95	290	23.3	6.60	80.6
	NOG	76.6	13.1	28.2	33.7	13.9	20.4
	NOR	3.35	24.3	61.9	8.74	23.5	37.5
	NOV	0.445	2.25	595	2.95	6.62	108
	PF	0.628	0.803	484	4.00	4.53	111

Таблиця 3. Розрахункові значення силових констант  $K$  (Н/м) і власних частот коливань  $\nu$  (ГГц) при малих зсувах мономерів у гетерокомплексах ароматичних молекул.

У формулах (12) фігурує частота механічних коливань, яку, згідно з (9), можна визначити, якщо відома силова константа  $K$ . Значення  $K$  для гетерокомплексів ароматичних молекул розраховували в цій статті за допомогою побудови залежності потенційної енергії системи  $U$  від зсувів хромофорів молекул у складі гетерокомплексу один щодо одного вздовж трьох просторових координат у декартовій системі (див. як приклад графік на рис. 2). Розрахунок потенційної енергії проводили в середовищі молекулярного моделювання X-PLOR. Далі отриману залежність апроксимували виразом (8), що дало змогу оцінити величину силової константи  $K$  і розрахувати частоту коливань  $\nu$  (див. таблицю 3). Результати розрахунку віб-

раційних параметрів другого роду наведено в таблиці 2.

У цілому, аналіз розрахункових параметрів дає змогу зробити якісно аналогічні висновки в порівнянні з розглянутими вище вібраціями першого роду: існування механічних коливань у гетерокомплексі молекул є стабілізуючим чинником переважно ентропійної природи. Внесок вібрацій другого роду також не визначальний, проте повинен обов'язково враховуватися в енергетичному аналізі реакцій гетероасоціації ароматичних молекул.

### ВИСНОВКИ

У цій статті описано методіку розрахунку й аналіз внеску від зміни трансляційних, ротаційних і вібраційних ступенів вільності в енергетику гетероасоціації

ароматичних сполук. Результати розрахунку значень термодинамічних потенціалів ( $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $\Delta S$ ) свідчать про те, що зміна трансляційних і ротаційних ступенів вільності дестабілізує, а зміна вібраційних ступенів вільності — стабілізує гетерокомплекс ароматичних молекул, причому енергетичний внесок від цих рухів має переважно ентропійний характер. Показано, що в цілому енергетика зміни трансляційних, ротаційних і вібраційних ступенів вільності є сумірною з експериментально визначеними термодинамічними потенціалами, що вимагає обов'язкового врахування цих складників в енергетичному аналізі реакцій гетероасоціації ароматичних молекул. Розрахункові значення енергій Гіббса, отримані у цій праці, можна потім використовувати при розв'язуванні задачі оцінки енергетичних внесків від різних фізичних взаємодій у реакцію гетероасоціації ароматичних молекул.

- 
- [1] E. Chu, V. T. DeVita, *Physicians' cancer chemotherapy drug manual* (Jones and Bartlett Publ., London, 2003).
- [2] R. B. Martin, *Chem. Rev.* **96**, 3043 (1996).
- [3] D. B. Davies, L. N. Djimant, A. N. Veselkov, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **92**, 383 (1996).
- [4] F. Traganos, J. Kapuscinsky, Z. Darzynkiewicz, *Cancer Res.* **51**, 3682 (1991).
- [5] R. W. Larsen *et al.*, *Biophys. J.* **70**, 443 (1996).
- [6] K. Ulanowska *et al.*, *Bioorg. Chem.* **33**, 402 (2005).
- [7] A. Ramu *et al.*, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **46**, 449 (2000).
- [8] А. О. Лантушенко *и др.*, *Физика живого* **15**, 18 (2007).
- [9] M. V. Lyles, I. L. Cameron, *Cell Biol. Int.* **26**, 145 (2002).
- [10] J. Kapuscinski *et al.*, *Biochem. Pharm.* **63**, 625 (2002).
- [11] E. Bedner *et al.*, *Cytometry* **43**, 38 (2001).
- [12] M. P. Evstigneev, V. V. Khomich, D. B. Davies, *Eur. Biophys. J.* **36**, 1 (2006).
- [13] M. P. Evstigneev *et al.*, *Biophys. Chem.* **132**, 148 (2008).
- [14] H. Sun *et al.*, *J. Phys. Chem. A* **110**, 10750 (2006).
- [15] D. Small *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* **126**, 13850 (2004).
- [16] A. N. Veselkov, *et al.*, *J. Chem. Phys.* **115**, 2252 (2001).
- [17] M.P. Evstigneev, V.P. Evstigneev, D.B. Davies, *J. Chem. Phys.* **127**, Art No. 154511 (2007).
- [18] V.H. Robinson, A. Loffler, G. Schwartz, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **69**, 56 (1973).
- [19] E. Buisine, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 12122 (2006).
- [20] J. Ren, T. C. Jenkins, J. B. Chaires, *Biochemistry* **39**, 8439 (2000).
- [21] B. Jayaram *et al.*, *J. Comp. Phys.* **151**, 333 (1999).
- [22] A. Maczek, *Statistical Thermodynamics* (Univ. Press, Oxford, 1998).
- [23] I. Z. Steinberg, H. A. Sheraga, *J. Biol. Chem.* **238**, 172 (1963).
- [24] B. Tidor, M. Karplus, *J. Mol. Biol.* **238**, 405 (1994).
- [25] M. K. Gilson *et al.*, *Biophys. J.* **72**, 1047 (1997).
- [26] A. T. Brunger, *X-PLOR. A system for X-ray crystallography and NMR* (Univ. Press, Yale, 1992).
- [27] H. M. Berman *et al.*, *Nucleic Acids Res.* **28**, 235 (2000).
- [28] M. E. Davis, J. A. Mccammon, *Chem. Rev.* **90**, 509 (1990).
- [29] S. Yu. Noskov, C. Lim, *Biophys. J.* **81**, 737 (2001).
- [30] D. M. Seeger, C. Korzeniewski, W. Kowalchuk, *J. Phys. Chem.* **95**, 68 (1991).
- [31] M. S. Searle, D. H. Williams, U. Gerhard, *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 10697 (1992).
- [32] D. B. Davies *et al.*, *Eur. Biophys. J.* **30**, 354 (2001).
- [33] M. P. Evstigneev, K. A. Rybakova, D. B. Davies, *Biophys. Chem.* **121**, 84 (2006).
- [34] М. П. Евстигнеев *и др.*, *Журн. структур. химии* **42**, 928 (2001).
- [35] А. Н. Веселков *и др.*, *Биофизика* **50**, 20 (2005).
- [36] М. П. Евстигнеев *и др.*, *Физ. химия* **79**, 673 (2005).
- [37] М. П. Евстигнеев, Yu. V. Mukhina, D. B. Davies, *Biophys. Chem.* **118**, 118 (2005).
- [38] М. П. Евстигнеев, Yu. V. Mukhina, D. B. Davies, *Mol. Phys.* **104**, 647 (2006).
- [39] М. П. Евстигнеев, К. А. Рыбакова, Д. Б. Дэвис, *Биофизика* **51**, 734 (2006).
- [40] А. Н. Веселков *и др.*, *Биоорг. химия* **31**, 503 (2005).
- [41] V. V. Kostjukov, N. M. Khomytova, M. P. Evstigneev, *Biopolymers* **91**, 773 (2009).

**COMPUTATION OF ENERGETIC CONTRIBUTION OF LOSS OF DEGREES OF  
FREEDOM UPON COMPLEXATION OF AROMATIC MOLECULES**

V. V. Kostjukov, N. M. Khomutova, M. P. Evstigneev  
*National Technical University of Sevastopol*  
*33, Universytetska St., Sevastopol, 99053, Ukraine*

In the present work the method of calculation of thermodynamic potentials (Gibbs free energy, enthalpy and entropy) and analysis of contribution of change of translational, rotational and vibrational degrees of freedom to the energy of heteroassociation of aromatic drug molecules with caffeine and flavin mononucleotide is developed. The obtained values of change of Gibbs energy and entropy of translational, rotational and vibrational degrees of freedom are required for complete energetic analysis of the heteroassociation reactions.