УДК: 577

Модель комплексообразования фуллерена C₆₀ с биологически активными веществами Воронин Д.П.^{*1}, Бучельников А.С.², Евстигнеев М.П.¹

¹Севастопольский государственный университет ²Санкт-Петербургский государственный университет

Аннотация. Предложены различные модельные подходы для описания равновесного комплексообразования ароматических биологически активных соединений с молекулами фуллерена С₆₀, на основании которых получены равновесные константы комплексообразования для различных по структуре биологически активных соединений в водной среде. Предложены модели непрерывной и дискретной агрегации молекул С₆₀, учитывающие полидисперсную природу растворов фуллерена. Модель непрерывной агрегации рассматривает последовательный рост агрегатов при добавлении мономеров фуллерена С₆₀ к уже существующим агрегатам, при этом равновесная константа самоассоциации фуллерена K_F одинакова для всех стадий агрегации. Дискретная модель учитывает наличие отдельных стабильных агрегатов и формирование высших агрегатов из агрегатов фуллерена С₆₀ фрактального типа. Это достигается путем использования простейшей двухуровневой иерархии распределения кластеров BO фрактальной серии 1-4-7-13, известной из литературных данных. Модель непрерывной агрегации отражает классический подход, используемый повсеместно для описания агрегации малых молекул, в то время как модель дискретной агрегации может быть применена только для фуллеренов. Результаты, полученные в настоящей работе, позволяют сделать вывод о том, что фуллерен С₆₀ может образовывать устойчивые комплексы с ароматическими противоопухолевыми препаратами, что открывает возможность применения этих субстратов в будущем в терапии рака.

Ключевые слова: ароматические лиганды, фуллерен, комплексообразование.

введение

В последнее десятилетие наблюдается рост интереса к исследованиям взаимодействия углеродных наноструктур с биологическими системами на различных уровнях организации [1], что стимулировало ряд исследований их физико-химических свойств в водных растворах [2–4]. В частности, была исследована роль фуллеренов и их модификаций при разработке медицинских биотехнологий для совершенствования методов лечения различных заболеваний, включая рак [5, 6]. В большинстве случаев механизмы действия фуллерена на биосистемы остаются неизвестными, что создает проблемы для дальнейших исследований в этой области.

Несмотря на то, что остается ряд проблем в понимании биологических и физикохимических свойств фуллеренов, структуры этих молекул хорошо известны и представляют собой сферическую поверхность, состоящую из разного количества сопряженных углеродных колец в зависимости от типа фуллерена [7]. Наличие такой поверхности предполагает возможность эффективного взаимодействия путем π -

^{*}voronindp@mail.ru

ВОРОНИН и др.

стэкинга с ароматическими фрагментами белков, основаниями нуклеиновых кислот, антибиотиками ароматическими витаминами, И другими соединениями, присутствующими в биосистеме. Следовательно, нековалентное комплексообразование фуллеренов с биорецепторами и ароматическими лекарственными препаратами может в некоторой степени дать вклад в наблюдаемые биологические эффекты на клеточном и организменном уровне. Косвенное обоснование этого предположения может основываться на широко известном факте, что некоторые клеточные эффекты действия ароматических биологически активных соединений могут быть объяснены как следствие их комплексообразования в физиологической среде [8]. Недавно появилась информация, подтверждающая гипотезу о сильном биологическом взаимодействии фуллерена С₆₀ с ароматическим противоопухолевым препаратом доксорубицином при их совместном введении [9]. Таким образом, знание того, как взаимодействуют молекулы фуллерена с ароматическими лекарственными препаратами, важно для понимания механизма медико-биологического действия фуллеренов.

Имеющиеся в настоящее время данные о структуре и термодинамике взаимодействия немодифицированных фуллеренов и ароматических молекул являются недостаточными и ограничиваются в основном системами, исследованными в неполярных растворах [10, 11]. Комплексообразование молекул ароматических лекарственных препаратов с фуллеренами в водных растворах ранее не изучалось. С целью получения представлений об энергетике этого процесса, а также для определения сродства связывания различных препаратов с фуллереном, в настоящей работе рассмотрено комплексообразование С₆₀ в водном растворе с тремя типичными ароматическими соединениями, а именно, с противоопухолевым антибиотиком доксорубицином (DOX), фенотиазиновым красителем метиленовым голубым (MB), используемым в настоящее время в фотодинамической терапии злокачественных опухолей человека, и мутагеном профлавином (PF). Структуры ароматических лигандов и фуллерена С₆₀ приведены на рисунке 1. Главной целью данной работы явилось построение модели комплексообразования и получении на основании нее равновесной константы комплексообразования K_L.



Рис. 1. Структурные формулы молекул: a) доксорубицина (R = OH); б) профлавина, в) метиленового голубого; г) фуллерена С₆₀.

458

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Информация о равновесных константах связывания K_L , как правило, может быть получена из экспериментальных кривых титрования, поэтому точность определения равновесных констант ограничена качеством этих кривых. Следовательно, стратегия эксперимента для получения кривых титрования базировалась на двух нижеследующих основных условиях.

1. Ароматические лиганды должны давать пики поглощения либо в видимой области спектра, либо в УФ-области, которые должны перекрываться со спектром водного раствора фуллерена в УФ области. В видимой области концентрационная зависимость оптической плотности чистого водного раствора фуллерена практически линейна при всех длинах волн, что указывает на то, что молярное поглощение молекул фуллерена не зависит от концентрации и степени их агрегации, и можно спектр фуллерена вычесть из спектра смеси лиганд– C_{60} в растворе. Следовательно, видимая область спектра более подходит для определения K_L . Отсюда следует, что получение кривых титрования должно быть проведено при фиксированной концентрации лиганда на длине волны, соответствующей максимальному поглощению.

2. Точность определения K_L определяется кривыми титрования, полученными в достаточно широком диапазоне концентраций, в том числе, охватывающем область поглощения. Следовательно, в данной работе стартовая концентрация молекул фуллерена соответствует пределу растворимости C_{60} в водном растворе.

Спектры поглощения были получены методом спектрофотометрии с помощью двулучевого спектрофотометра SQ-4082 (UNICO, США) с полиметилакрилатными кюветами, имеющими длину оптического пути 1 см (Испания), что дало возможность проводить измерения в области длин волн 280–800 нм. Температура поддерживалась постоянной при 300 К.

На рисунке 2 в качестве примера представлены электронные спектры поглощения смешанных растворов фуллерена C₆₀ с лигандом DOX.



Рис. 2. Электронные спектры поглощения смешанных растворов фуллерена C_{60} с DOX при различных концентрациях фуллерена: **a**) спектр лиганда в воде; **б**) спектр лиганда в смеси с фуллереном.

На рисунке 3 приведены экспериментальные зависимости оптической плотности A в максимуме поглощения лигандов как функции концентрации фуллерена F_0 с вычитанием спектра раствора фуллерена без лиганда в кювете сравнения (для исключения фонового рассеяния от кластеров фуллеренов).



Рис. 3. Точками показана экспериментальная зависимость разностного поглощения (разность между оптическими плотностями чистых растворов C_{60} и тех же растворов, содержащих лиганд) от концентрации фуллерена C_{60} при максимальной оптической плотности лиганда (DOX, 479.5 нм; MB, 664.5 нм; PF, 444.0 нм). Сплошными линиями показана теоретическая зависимость оптической плотности при максимуме поглощения лиганда от концентрации фуллерена C_{60} , рассчитанная по модели (3)–(5).

Анализ рисунков 2 и 3 позволяет сделать выводы, что появление спектральных изменений при добавлении молекул C₆₀ свидетельствует о существовании взаимодействия между лигандами и фуллереном и дает физическое обоснование для построения моделей комплексообразования.

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПОСТРОЕНИЮ МОДЕЛИ

При разработке модели комплексообразования в настоящей работе рассмотрены два основных момента:

1) АСМ исследование водного раствора фуллерена [12] указывает на полидисперсный характер водного раствора молекул C_{60} , содержащего отдельные молекулы фуллерена и их агрегаты различного диаметра. В настоящей работе мы имеем дело с концентрацией фуллерена, варьируемой в широком диапазоне, поэтому распределение различных агрегированных форм и комплексов молекул C_{60} должно быть учтено в модели.

2) Некоторые авторы сообщают о существовании дискретных стабильных агрегатов молекул C_{60} в водном растворе при высоких концентрациях [13, 14], что также должно быть учтено в анализе.

Нами были рассмотрены две различные модели агрегации:

1) модель непрерывной агрегации, протекающей путем последовательного роста агрегатов при добавлении мономеров фуллерена C_{60} к уже существующим агрегатам, при этом равновесная константа самоассоциации фуллерена K_F одинакова для всех стадий агрегации;

2) дискретная модель, учитывающая наличие отдельных стабильных агрегатов и формирование высших агрегатов из агрегатов фуллерена С₆₀.

Похожий подход был ранее использован для описания кинетики агрегации фуллерена в неполярных растворах [15]. Также стоит отметить, что модель (1) является классическим подходом, используемым повсеместно для описания агрегации малых молекул [16], в то время как модель (2) может быть применена только для фуллеренов.

Модели комплексообразования различных типов ароматических молекул в растворе – процесса, называемого гетероассоциацией, – в настоящее время детально

разработаны [17]. Основное различие между стандартными моделями гетероассоциации ароматических молекул и комплексообразованием в системе лиганд- C_{60} заключается в том, что мономер C_{60} или агрегат, состоящий из нескольких молекул С₆₀, могут связываться с конечным числом молекул лиганда в зависимости от размеров агрегата. Следовательно, ключевым моментом в разработке моделей комплексообразования фуллерена является оценка числа лигандов, связывающихся с произвольно заданным агрегатом фуллерена. Такую оценку можно дать, если предположить, что агрегаты фуллерена имеют сферическую форму, подобный подход используется в большинстве работ по агрегации фуллерена [13, 15].

Модель комплексообразования с непрерывной агрегацией фуллерена С60

Предположим, что форма агрегатов фуллерена близка к шару. Такая форма характеризуется минимальной площадью поверхности, доступной для растворителя, по сравнению с любыми другими геометрическими формами такого же объема и, как следствие, наиболее благоприятным гидрофобным состоянием агрегата в растворе. Обозначим через V_1 объем одной молекулы C_{60} , D_1 – ее диаметр; их взаимосвязь имеет вид: $V_1 = \frac{\pi D_1^3}{6}$. Следовательно, совокупность из *j* фуллеренов может быть примерно описана как сфера с объемом, равным сумме объемов *j* фуллеренов: $V_j = jV_1 = \frac{j\pi D_1^3}{6}$. Следовательно, диаметр и площадь поверхности *S* любого агрегата фуллерена C_{60} определяются, как $D_j = D_1 j^{1/3}$ и $S_j = \pi D_j^2 = \pi D_1^2 j^{2/3}$ соответственно. Если на поверхности одной молекулы C_{60} может расположиться N_1 молекул лиганда, то на поверхности S_j агрегата, состоящего из *j* молекул C_{60} , может разместиться, в первом приближении, $N_j = N_1 \frac{S_j}{S_1}$ молекул. Последнее утверждение приводит к следующему соотношению:

$$N_{j} = \left[N_{1} \cdot j^{\frac{2}{3}} \right], \tag{1}$$

где квадратные скобки обозначают целую часть числа.

Уравнение (1) является ключевым для дальнейшей оценки комплексообразования в системе лиганд–С₆₀. С его помощью можно на микроскопическом уровне описать связывание лиганда с любым агрегатом молекул фуллерена. Общее число различных способов распределения лигандов по N_j участкам, доступным для связывания на произвольном агрегате молекул С₆₀, определяется следующим выражением: $C_{N_j}^i = \frac{N_j!}{i!(N_j - i)!}$. Следовательно, концентрация комплекса типа *i*:*j* (т.е. *i* лигандов связаны с агрегатом, состоящим из *j* молекул С₆₀) может быть записана в виде:

связаны с агрегатом, состоящим из *f* молекул C₆₀) может оыть записана в виде: $x_{i:j} = C_{N_j}^i K_F^{j-1} F^j (K_L L)^i$, где *F* и *L* – концентрации мономеров фуллерена и лиганда соответственно. С учетом этого можно записать закон сохранения масс:

$$\begin{cases} L_{0} = L + \sum_{j=1}^{\infty} \sum_{i=1}^{N_{j}} i C_{N_{j}}^{i} K_{F}^{j-1} F^{j} (K_{L}L)^{i} \\ F_{0} = F + \sum_{j=1}^{\infty} \sum_{i=1}^{N_{j}} j C_{N_{j}}^{i} K_{F}^{j-1} F^{j} (K_{L}L)^{i} \end{cases},$$
(2)

где F_0 и L_0 – общие концентрации молекул С₆₀ и лиганда соответственно.

461

ВОРОНИН и др.

Учитывая, что $iC_{N_j}^i = N_j C_{N_j-1}^{i-1}$ и $\sum_{i=0}^{N_j} C_{N_j}^i (K_L L)^i = (1 + K_L L)^{N_j}$, (2) можно преобразовать

к виду:

$$\begin{cases} L_0 = L + L \frac{K_L}{K_F} \sum_{j=1}^{\infty} N_j (K_F F)^j (1 + K_L L)^{N_j - 1} \\ F_0 = \frac{1}{K_F} \sum_{j=1}^{\infty} j (K_F F)^j (1 + K_L L)^{N_j} \end{cases}$$
(3)

Оптическую плотность смеси лиганда и фуллеренов на разностном спектре (т.е. без учета вклада фуллерена) можно записать в виде:

$$A = \left(\varepsilon_m - \varepsilon_c\right)L + \varepsilon_c L_0, \tag{4}$$

где ε_m , ε_c – коэффициенты молярного поглощения (экстинкции) лиганда в мономерном и связанном с фуллереном состояниях соответственно. Значения ε_m взяты из литературы (табл. 1).

Таблица 1. Расчетные параметры комплексообразования ароматических лигандов с фуллереном C₆₀

Лиганд	Модель	Параметры			
		N_1	$K_L,$ M^{-1}	$\epsilon_c,$ (M·cm) ⁻¹	$\epsilon_m,\ (\mathrm{M}\!\cdot\!\mathrm{cm})^{\!-\!1}$
DOX	непрерывной агрегации	3	46 000	9 400	11 688 [18]
	дискретной агрегации		61 900	9 723	
MB	непрерывной агрегации	5	7 300	37 175	61 413 [19]
	дискретной агрегации		6 660	37 237	
PF	непрерывной агрегации	7	12 800	24 950	30 335 [19]
	дискретной агрегации		16 440	26 100	

Решение системы (3) относительно F и L в каждой экспериментальной точке позволяет аппроксимировать экспериментальные кривые на рисунке 3 уравнением (4) и определить три неизвестных параметра: K_F , K_L и ε_c . Процедуры для решения системы уравнений и минимизации расхождения между теоретическими и экспериментальными кривыми были реализованы в программном пакете MATLAB.

Параметр N_1 в (1), т.е. максимальное число молекул лиганда, которые могут связаться с фуллереном, можно независимо оценить с помощью методов молекулярного моделирования. Для этого была проведена минимизация потенциальной энергии комплексов лиганд–С₆₀ для разного количества (от 2 до 8) и различных способов распределения молекул лиганда на фуллерене. Исходное размещение лиганда над поверхностью фуллерена было выполнено таким образом, чтобы расстояние между хромофором лиганда и поверхностью молекулы С₆₀ составляло 0.34 нм, что характерно для комплексов ароматических молекул [20]. Для проверки стабильности минимизированных комплексов дополнительно было проведено моделирование в водном боксе. Полученные значения N_1 приведены в таблице 1.

Важным этапом численного анализа с помощью разработанной модели является оценка величины константы агрегации фуллерена K_F . Насколько нам известно, экспериментальная оценка величины K_F с учетом полидисперсной природы водного раствора фуллерена не проводилась до сих пор, за исключением довольно подробно рассмотренных случаев простых комплексообразований 1:1 и 1:2, преимущественно в

органических растворителях [10, 11, 21], и результатов исследований, описанных в работе [12]. Оценка *K_F* была выполнена в настоящей работе следующим образом.

Изменение площади поверхности, доступной для растворителя, ($\Delta SASA$) при образовании димера из двух фуллеренов, рассчитанное с помощью стандартных алгоритмов [22], достигает величины $\Delta SASA = -140$ Å, что близко к типичной величине $\Delta SASA$ при агрегации ароматических молекул в водном растворе [23]. В первом приближении, параметр $\Delta SASA$ в основном определяет вклад ван-дер-ваальсовых и гидрофобных сил в стабилизацию комплексов малых молекул [24, 25]. Таким образом, целесообразно предположить, что значение K_F должно быть близко (по порядку величины) к известным константам для типичных молекул с тремя или четырьмя ароматическими кольцами, которые в большинстве случаев не превышают 5000 M⁻¹ [8]. В то же время, равновесная константа адсорбции C₆₀ в кластер фуллерена, полученная по т.н. «масштабированной модели» [12], составила \approx 50000 M⁻¹. Таким образом, искомая константа самоассоциации K_F должна находиться в диапазоне 5000–50000 M⁻¹.

Модель комплексообразования с дискретной агрегацией фуллерена С60

В рамках данной модели предполагается, что в водном растворе фуллерена образуются стабильные кластеры фрактального типа. Это достигается путем использования простейшей двухуровневой иерархии распределения кластеров в фрактальной серии 1–4–7–13, известной из литературных данных [13], т.е. C_{60} , 4 × C_{60} , $7 \times C_{60}$, $13 \times C_{60}$, $4 \times (C_{60})_{13}$, $7 \times (C_{60})_{13}$, $13 \times (C_{60})_{13}$. При таком подходе образование кластеров из молекул фуллерена происходит с равновесной константой K_{F1}, тогда как образование кластеров из агрегатов (С₆₀)13 происходит при равновесной константе $K_{F2} > K_{F1}$. Основное различие между моделями дискретной и непрерывной агрегации состоит не только в учете дискретного ряда устойчивых агрегатов, но и во введении кооперативного характера агрегации с условием $K_{F2} > K_{F1}$. Следовательно, можно ожидать, что при более высоких концентрациях динамическое равновесие в растворе кооперативно смещается в сторону образования высших агрегатов из агрегатов молекул С₆₀, которое в среднем приведет уменьшению площади поверхности, доступной для связывания лиганда, ПО сравнению с общей площадью неагрегированных молекул С₆₀.

Введение дискретного характера агрегации с конечным числом молекул C₆₀ в любом агрегате требует модификации системы (3) следующим образом:

$$\begin{cases}
L_{0} = L + L \frac{K_{L}}{K_{F1}} \sum_{j} N_{j} (K_{F1}F)^{j} (1 + K_{L}L)^{N_{j}-1} + L \frac{K_{L}}{K_{F2}} \sum_{j} N_{13j} \left(K_{F2} \frac{(K_{F1}F)^{13}}{K_{F1}} \right)^{J} (1 + K_{L}L)^{N_{13J}-1} \\
F_{0} = \frac{1}{K_{F1}} \sum_{j} j (K_{F1}F)^{j} (1 + K_{L}L)^{N_{j}} + \frac{1}{K_{F2}} \sum_{j} 13J \left(K_{F2} \frac{(K_{F1}F)^{13}}{K_{F1}} \right)^{J} (1 + K_{L}L)^{N_{13J}}
\end{cases}, (5)$$

где *j* = 1, 4, 7, 13; *J* = 4, 7, 13.

Система (5) совместно с (1) и (4) позволяет описать экспериментальные кривые на рисунке 3 в рамках численного алгоритма, подобного тому, который использован выше в модели непрерывной агрегации.

Оценку величины параметра K_{F2} можно провести с помощью вышеупомянутой пропорциональности равновесной константы агрегации K_F и площадью контакта фуллеренов в димере. Можно записать соотношение площадей димера из молекул C₆₀ к димеру из агрегатов (C₆₀)₁₃ в виде:

$$\frac{K_{F2}}{K_{F1}} \approx \frac{S_{13}}{S_1} = 13^{\frac{2}{3}} \approx 5.5.$$
 (6)

Это соотношение позволяет определить значения K_{F1} и K_{F2} , которые должны быть установлены для модели дискретной агрегации.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫЧИСЛЕНИЙ

данные были аппроксимированы в рамках Экспериментальные моделей непрерывной и дискретной агрегации молекул С₆₀, описанных выше. Результаты аппроксимации приведены на рисунке 3. В таблице 1 представлены результаты расчета параметров комплексообразования с помощью кривых (рис. 3) по двум моделям рисунка агрегации. Из 3 видно, ЧТО имеет место хорошее совпадение экспериментальных и теоретических кривых в рамках обеих моделей. Однако наиболее важный результат заключается в том, что не наблюдается существенной разницы между этими двумя моделями с точки зрения величины равновесной константы комплексообразования K_L и расхождения между экспериментальными и расчетными результатами. Это свидетельствует о том, что тип агрегации фуллерена (непрерывная дискретная) не столь количественной оценки или важен для параметров комплексообразования лиганда.

Тот факт, что величины равновесных констант комплексообразования слабо зависят от выбора модели, изменения входных параметров и диапазона концентраций при аппроксимации кривых титрования, свидетельствует о том, что величины констант комплексообразования, приведенные в таблице 1, достоверны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Cataldo F., Da Ros T. *Medicinal chemistry and pharmacological potential of fullerenes and carbon nanotubes*. Amsterdam, Netherlands: Springer, 2008.
- Bakry R., Vallant R.M., Najam-ul-Haq M., Rainer M., Szabo Z., Huck C.W., Bonn G.K. Int. J. Nanomed. 2007. V. 2. P. 639–649.
- Turov V.V., Chehun V.F., Krupskaya T.V., Barvinchenko V.N., Chehun S.V., Ugnivenko A.P., Prylutskyy Yu.I., Scharff P., Ritter U. *Chem. Phys. Lett.* 2010. V. 496. P. 152–156. doi: <u>10.1016/j.cplett.2010.07.001</u>
- 4. Mchedlov-Petrossyan N.O. J. Mol. Liq. 2011. V. 161. P. 1–12. doi: <u>10.1016/j.molliq.2011.04.001</u>
- Zhu J., Ji Z., Wang J., Sun R., Zhang X., Gao Y., Sun H., Liu Y., Wang Z., Li A., Ma J., Wang T., Jia G., Gu Y. Small. 2008. V. 4. P. 1168–1175. doi: <u>10.1002/smll.200701219</u>
- 6. Prylutska S.V., Burlaka A.P., Klymenko P.P., Grynyuk I.I., Prylutskyy Yu.I., Schutze C., Ritter U. *Cancer Nano*. 2011. V. 2. P. 105–110. doi: <u>10.1007/s12645-011-0020-x</u>.
- Hirsch A., Brettreich M. Fullerenes Chemistry and Reactions. New York, USA: John Wiley & Sons, 2005.
- 8. Evstigneev M.P. DNA-binding aromatic drug molecules: Physico-chemical interactions and their biological roles. Berlin, Germany: Lambert Academic Publishing, 2010.
- Prylutska S.V., Burlaka A.P., Prylutskyy Yu.I., Ritter U., Scharff P. *Biotechnol*. 2011. V. 4. P. 82–87.
- 10. Boyd P.D.W., Reed C.A. Acc. Chem. Res. 2005. V. 38. P. 235–242. doi: 10.1021/ar040168f
- Hosseini A., Taylor S., Accorsi G., Armaroli N., Reed C.A., Boyd P.D.W. J. Am. Chem. Soc. 2006. V. 128. P. 15903–15913. doi: <u>10.1021/ja066031x</u>
- Prylutskyy Yu.I., Buchelnikov A.S., Voronin D.P., Kostukov V.V., Ritter U., Parkinson J.A., Evstigneev M.P. C₆₀ fullerene aggregation in aqueous solution. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2013. V. 15. P. 9351–9360. doi: <u>10.1039/c3cp50187f</u>

- 13. Bulavin L., Adamenko I., Prylutskyy Yu., Durov S., Graja A., Bogucki A., Scharff P., *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2000. V. 2. P. 1627–1629. doi: <u>10.1039/a907786c</u>
- Prylutskyy Yu.I., Durov S.S., Bulavin L.A., Adamenko I.I., Moroz K.O., Geru I.I., Dihor I.N., Scharff P., Eklund P.C., Grigorian L. Int. J. Thermophys. 2001. V. 22. P. 943–956. doi: <u>10.1023/A:1010791402990</u>
- Eletskii A.V., Okun M.V., Smirnov B.M. Phys. Scr. 1997. V. 55. P. 363–366. doi: 10.1088/0031-8949/55/3/016
- 16. Martin R.B. Chem. Rev. 1996. V. 96. P. 3043–3064. doi: 10.1021/cr960037v
- Buchelnikov A.S., Evstigneev V.P., Evstigneev M.P. Chem. Phys. 2013. V. 134.
 P. 194902. doi: <u>10.1016/j.chemphys.2013.06.006</u>
- Menozzi M., Valentini L., Vannini E., Arcamone F. J. Pharm. Sci. 1984. V. 73. P. 766– 770. doi: <u>10.1002/jps.2600730615</u>
- Baranovskii S.F., Bolotin P.A., Evstigneev M.P., Chernyshev D.N. J. Appl. Spectrosc. 2008. V. 75. P. 251–260. doi: <u>10.1007/s10812-008-9021-x</u>
- Buisine E., de Villiers K., Egan T.J., Biot C. J. Am. Chem. Soc. 2006. V. 128. P. 12122– 12128. doi: <u>10.1021/ja061755u</u>
- Ray A., Santhosh K., Bhattacharya S. J. Phys. Chem. A. 2011. V. 115. P. 9929–9940. doi: <u>10.1021/jp204924z</u>
- 22. Fraczkiewicz R., Braun W. J. Comput. Chem. 1998. V. 19. P. 319–333. doi: 10.1002/(SICI)1096-987X(199802)19:3%3C319::AID-JCC6%3E3.0.CO;2-W
- Kostjukov V.V., Khomytova N.M., Hernandez Santiago A.A., Cervantes Tavera A.-M. Salas Alvarado J., Evstigneev M.P. J. Chem. Thermodyn. 2011. V. 43. P. 1424–1434. doi: 10.1016/j.jct.2011.04.014
- Ooi T., Oobatake M., Nmethy G., Scheraga H.A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1987.
 V. 84. P. 3086–3090. doi: <u>10.1073/pnas.84.10.3086</u>
- 25. Janin J. Structure. 1997. V. 5. P. 473–479. doi: 10.1016/S0969-2126(97)00204-9

Рукопись поступила в редакцию 18.10.2017. Дата опубликования 06.12.2017.