

10. Altunbas C., Uygun M., Uygun D.A., Akgol S., Denizli A. Immobilization of inulinase on concanavalin A-attached super macroporous cryogel for production of high-fructose syrup. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 2013, vol. 170, no. 8, pp. 1909-1921.
11. de Oliveira Kuhn G., Rosa C.D., Silva M.F., Treichel H., de Oliveira D., Oliveira J.V. Synthesis of fructooligosaccharides from *Aspergillus niger* commercial inulinase immobilized in montmorillonite pretreated in pressurized propane and LPG. *Appl Biochem Biotechnol.*, 2013, vol. 169, no. 3, pp. 750-760.
12. Santa G.L., Bernardino S.M., Magalhaes S., Mendes V., Marques M.P., Fonseca L.P., Fernandes P. From inulin to fructose syrups using sol-gel immobilized inulinase. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 2011, vol. 165, no. 1, pp. 1-12.
13. Kovaleva T.A., Kholyavka M.G., Takha A.S. Study on a few characteristics on immobilized inulinase from *Kluyveromyces marxianus* as a perspective catalyst for inulin hydrolysis. *Biotechnology in Russia*, 2009, no. 2, pp. 73-80.
14. Kovaleva T.A., Holyavka M.G., Bogdanova S.S. Inulinase immobilization on macroporous anion-exchange resins by different methods. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2009, vol. 148, no. 1, pp. 39-41.
15. Pouyez J., Mayard A., Vandamme A.M., Roussel G., Perpete E.A., Wouters J., Housen I., Michaux C. First crystal structure of an endo-inulinase, INU2, from *Aspergillus ficuum*: discovery of an extra-pocket in the catalytic domain responsible for its endo-activity. *Biochimie*, 2012, vol. 94, pp. 2423-2430.
16. Kovaleva T.A., Kholyavka M.G., Takha A.S. Development of a heterogenous biocatalyst on the basis of immobilized inulinase preparation from *Kluyveromyces marxianus*. *Biotechnology in Russia*, 2007, no. 3, pp. 106-116.
17. Holyavka M.G., Kovaleva T.A., Grechkina M.V., Ostankova I.V., Artyukhov V.G. Inulinases from various producers: the features of their permolecular organization. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 2014, vol. 50, no. 1, pp. 10-16.
17. Kholyavka M.G., Kovaleva T.A., Khrupina E.A., Volkova S.A., Artyukhov V.G. design of a heterogeneous enzymatic preparation on the basis of immobilized inulinase from *Helianthus tuberosus*. *Biotechnology in Russia*, 2012, no. 6, pp. 31-41.
19. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Faar A.L., Randall R.J. Protein measurement with folin-phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951, vol. 193, pp. 265-275.
20. Holyavka M.G., Kovaleva T.A., Karpov S.I., Seredin P.V., Artyukhov V.G. Investigation of mechanisms of interaction between inulinase from *Kluyveromyces marxianus* and the matrices of ion-exchange resins and fiber. *Biophysics*, 2014, vol. 59, no. 2, pp. 222-228.

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ КРАСИТЕЛЕЙ

Барановский С.Ф.¹, Чернышев Д.Н.¹, Бучельников А.С.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет»

ул. Университетская, 33, г. Севастополь, 299053, Россия

² ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия

e-mail: sfbar@yandex.ru

Аннотация. Методом спектрофотометрии изучена ассоциация разнородных молекул красителей в водном растворе и предложена схема оценивания структурных параметров молекулярных комплексов. Проведено разложение спектра поглощения смеси красителей на индивидуальные компоненты.

Ключевые слова: ассоциация, поглощение, краситель, димер, структурные параметры, квантовая механика.

STUDY OF THE ASSOCIATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE DYES MOLECULES

Baranovskiy S.F.¹, Chernyshev D.N.¹, Buchelnikov A.S.^{1,2}

¹ Sevastopol National University

Universitetskaya str., 33, Sevastopol, 299053, Russia

² Belgorod National Research University

Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russia

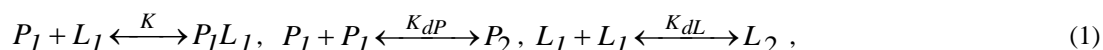
Abstract. The association of heterogeneous dye molecules in aqueous solution has been studied by means of spectrophotometry. Using the method of structural parameters of molecular complexes is suggested. The absorption spectrum of dye mixture was decomposed onto individual components.

Keywords: association, absorption, dyes, dimer, structural parameters, quantum mechanics.

Многие биологически активные гетероциклические молекулы способны образовывать в водном растворе однородные и разнородные светопоглощающие ассоциаты, в частности, димеры с абсорбционными свойствами, отличными от свойств молекул в мономерном состоянии. Одним из наиболее чувствительных методов исследования нековалентного связывания молекул является электронная спектроскопия, позволяющая оценить структурные параметры образующихся ассоциатов [1-5].

В работе изучена ассоциация молекул профлавина (ПФ) и акридинового оранжевого (АО) в водном растворе методами спектрофотометрии и численного анализа. Красители (Sigma, США) использовали без дополнительной очистки. Электронные спектры поглощения исследуемых растворов регистрировали на спектрофотометре UNICO UV-Vis 4802 в видимой области спектра. Содержание АО в растворе поддерживали постоянным ($2.01 \cdot 10^{-6}$ моль/л), а концентрацию ПФ изменяли в интервале $10^{-6} \dots 4 \cdot 10^{-5}$ моль/л. В связи с чувствительностью к световому воздействию взвешивание препаратов и приготовление их растворов проводились в затемненном помещении. Все исследуемые растворы готовились на основе бидистиллированной воды (pH 6.86) непосредственно перед измерениями. Измерения проводили в одноразовых пластиковых кюветах с длиной оптического пути 1 см при комнатной температуре.

Динамическое равновесие в растворе моделировали схемой:



где K , K_{dP} и K_{dL} – равновесные константы гетероассоциации и димеризации молекул ПФ и АО; P_1 и P_2 – мономеры и димеры молекул ПФ; L_1 и L_2 – мономеры и димеры молекул АО; P_1L_1 – гетерокомплекс.

Интенсивность и положение полос поглощения красителей очень чувствительны к ассоциации их молекул. Они существенно зависят от взаимного расположения мономеров в димерных комплексах, поэтому, изучая спектры поглощения ассоциатов, можно получить количественную информацию о структуре димеров и её взаимосвязи с фотоэнергетикой.

Экспериментально наблюдаемое поглощение исследуемых растворов описывали выражением:

$$A = A_1 + A_2. \quad (2)$$

Оптические плотности свободных и связанных молекул красителей – профлавина A_1 и акридинового оранжевого A_2 имеют вид [6]:

$$A_1 = (\varepsilon_m^P [P_1] + 2\varepsilon_d^P K_{dP} [P_1]^2 + \varepsilon_k^P K [P_1][L_1]) \ell, \quad A_2 = (\varepsilon_m^A [L_1] + 2\varepsilon_d^A K_{dA} [L_1]^2 + \varepsilon_k^A K [P_1][L_1]) \ell \quad (3)$$

где ε_m^P , ε_d^P – коэффициенты молярного поглощения ПФ в свободном и димерном состояниях; ε_m^A , ε_d^A – коэффициенты молярного поглощения АО в свободном и димерном состояниях; ε_k^P , ε_k^A – коэффициенты молярного поглощения ПФ и АО в составе гетерокомплекса; $[P_1]$ и $[L_1]$ – равновесные молярные концентрации мономеров ПФ и АО.

Для оценки структурных параметров димеров красителей их спектры в составе пяти компонентов (двух мономерных и трех димерных) выделяли из экспериментальных спектров (см. рис. 1). Индивидуальные составляющие (ε_{mi}^P , ε_{mi}^A , ε_{di}^P , ε_{di}^A , ε_{ki}) получали при совместной обработке экспериментальных спектров с использованием числовых значений равновесных констант K , K_{dP} и K_{dL} [7-9] путем минимизации функционала:

$$S = \sum_j \sum_i (A_{ji}^e - (\varepsilon_{mi}^P [P_{1j}] + 2\varepsilon_{di}^P K_{dP} [P_{1j}]^2 + \varepsilon_{mi}^A [L_{1j}] + \varepsilon_{ki} K [P_{1j}][L_{1j}] + 2\varepsilon_{di}^A K_{dA}) \ell)^2, \quad (4)$$

где A_{ji}^e – экспериментальные значения оптической плотности; j – номера спектров (концентраций); i – номера оптической плотности (коэффициентов экстинкции), соответствующие λ_i . Равновесные концентрации $[P_1]$ и $[L_1]$ определяли из решения системы уравнений материального баланса [7]:

$$2K_{dP} [P_1]^2 + K [P_1][L_1] + [P_1] - [P_0] = 0, \quad 2K_{dL} [L_1]^2 + K [P_1][L_1] + [L_1] - [L_0] = 0, \quad (5)$$

где $[P_0]$, $[L_0]$ – исходные молярные концентрации ПФ и АО.

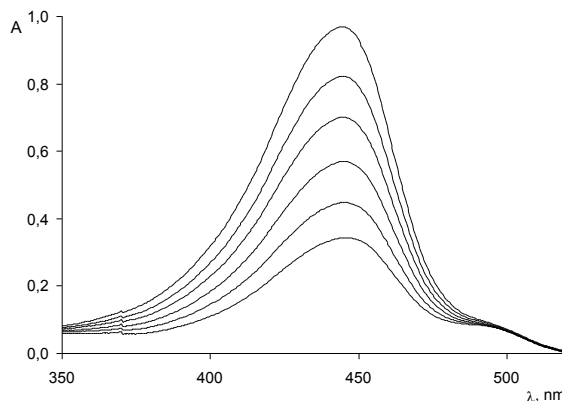


Рисунок 1 – Спектры поглощения водных растворов смесей красителей акридинового оранжевого ($[L_0] = 2.01 \cdot 10^{-6}$ М = const) и профлавина, при различных концентрациях ПФ: $9.19 \cdot 10^{-6}$, $1.22 \cdot 10^{-5}$, $1.53 \cdot 10^{-5}$, $1.91 \cdot 10^{-5}$, $2.25 \cdot 10^{-5}$, $2.65 \cdot 10^{-5}$, $3.11 \cdot 10^{-5}$ М

При выполнении вычислительной процедуры обработки экспериментальных спектров исходную многомерную задачу минимизации функционала (4) заменяли несколькими задачами меньшей размерности. Спектральные характеристики раствора, согласно их физическому смыслу, объединяли в три группы параметров. Первой и второй группой описывали поглощение молекул в свободной форме ε_{mi}^P , ε_{mi}^A , а третьей – в ассоциированной ε_{ai} . Минимизацию функционала выполняли варьированием параметров каждой группы в отдельности до стабилизации их значений и достижения наилучшего значения суммы (4) при фиксированных параметрах остальных групп. Затем, для уточнения положения оптимума (S) во многомерном пространстве, ввели до-полнительные составляющие. Спектральные характеристики, обобщенно отражающие ассоциацию молекул ε_{ai} , представили тремя группами параметров (ε_{ki} , ε_{di}^P и ε_{di}^A), описывающими поглощение молекул в составе следующих димеров: P1L1, P2 и L2. Исходную задачу заменили пятью подзадачами. Поиск спектральных параметров «крупным шагом, состоящим из решения пяти подзадач минимизации функционала», много раз повторялся, пока не была достигнута заданная точность решения задачи. Полученному значению минимума функционала соответствует набор спектральных (индивидуальных) составляющих экспериментального спектра.

Из сопоставления экспериментальных и расчетных данных следует, что при разнородной ассоциации происходит сдвиг полос поглощения красителей, образующих гетерокомплекс. Максимум спектра поглощения ПФ, входящего в состав гетерокомплекса, смещен относительно полосы свободных молекул ПФ (445 нм) в коротковолновую сторону на 2,5 нм, а максимум поглощения АО – относительно полосы мономеров АО (490,5 нм) в длинноволновую сторону на 4,5 нм (см. рис. 2, 1б). Полосы поглощения ПФ и АО в составе гетерокомплекса более раздвинуты по сравнению с максимумами поглощения свободных молекул красителей. Поглощение однородных ассоциатов – димеров (ε_{di}^P , ε_{di}^A) – менее интенсивно по сравнению с мономерами красителей (ε_{mi}^P , ε_{mi}^A) (см. рис. 2), при этом спектр димеров, например, ПФ, имеет две полосы, как результат расщепления первого синглетного возбужденного уровня молекулы ПФ (см. рис. 2, 2б).

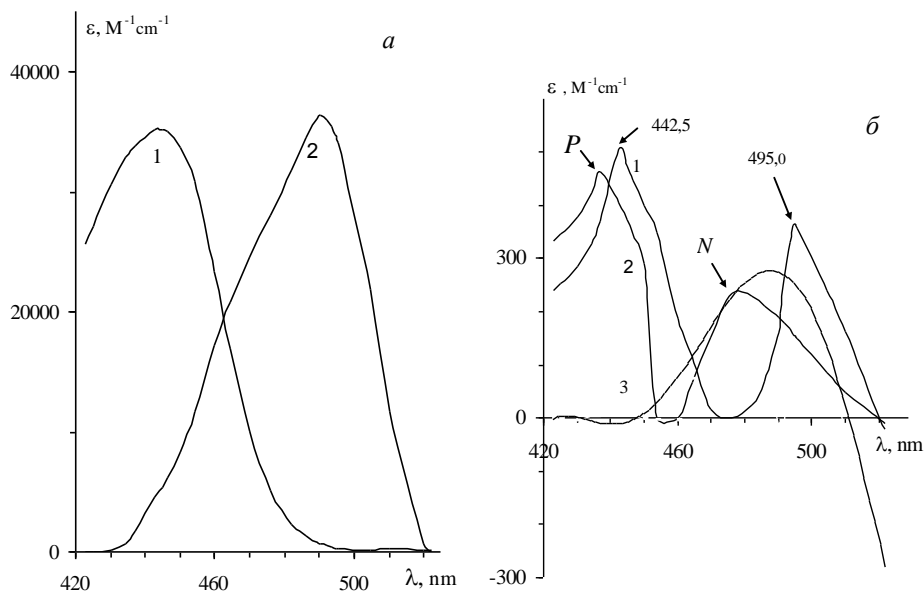


Рисунок 2 – Отдельные компоненты спектра поглощения смеси профлавина и акридинового оранжевого в водном растворе ($[L_0] = 2.01 \cdot 10^{-6}$ моль/л; $[P_0] = 1.53 \cdot 10^{-5}$ моль/л): 1а – спектр мономеров ПФ; 2а – спектр мономеров АО; 1б – спектр разнородных димеров АО + ПФ; 2б – спектр однородных димеров ПФ; 3а – спектр однородных димеров АО

Согласно квантово-механическому рассмотрению диполь – дипольного взаимодействия разнородных молекул (мономеры предполагаются нейтральными), длины волн полос поглощения ПФ ($\lambda_1 = 442,5$ нм) и АО ($\lambda_2 = 495,0$ нм) в составе гетерокомплекса можно представить в виде [10-12]:

$$\lambda_1 = \frac{hc}{\frac{hc}{\lambda_{\text{ПФ}}} + \frac{2\lambda_{\text{ПФ}}^2 \lambda_{\text{АО}} \mu_{\text{ПФ}}^2 \mu_{\text{АО}}^2 G^2}{hc(\lambda_{\text{АО}}^2 - \lambda_{\text{ПФ}}^2)}}, \quad \lambda_2 = \frac{hc}{\frac{hc}{\lambda_{\text{АО}}} + \frac{2\lambda_{\text{АО}}^2 \lambda_{\text{ПФ}} \mu_{\text{АО}}^2 \mu_{\text{ПФ}}^2 G^2}{hc(\lambda_{\text{ПФ}}^2 - \lambda_{\text{АО}}^2)}}, \quad (6)$$

где $\mu_{ПФ}$ и $\mu_{АО}$ дипольные моменты переходов мономеров красителей на длинах волн $\lambda_{ПФ}$ и $\lambda_{АО}$, соответствующих максимумам поглощения молекул ПФ и АО в свободном состоянии. Величина G выражает взаимодействие молекул в диполь - дипольном приближении:

$$G = \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon R^3} (\cos \varphi - 3 \cos \theta_{АО} \cos \theta_{ПФ}), \quad (7)$$

где φ – угол между дипольными моментами переходов молекул ПФ и АО в составе гетерокомплекса; R – расстояние между точечными дипольными моментами переходов молекул ПФ и АО; $\theta_{ПФ}$, $\theta_{АО}$ – углы между вектором \vec{R} , соединяющим $\vec{\mu}_{ПФ}$ и $\vec{\mu}_{АО}$, и векторами этих дипольных моментов; ϵ_0 , ϵ – электрическая постоянная и диэлектрическая проницаемость среды.

При разнородной ассоциации коротковолновая полоса (λ_1) испытывает гиперхромный эффект, а длинноволновая (λ_2) – гипохромный (см. рис. 2, 1б). Интенсивности полос у ПФ – f_1 и АО – f_2 в составе гетерокомплекса, могут быть получены из выражений [10-12]:

$$\frac{f}{f_{ПФ}} = 1 + \frac{4}{hc} \cdot \frac{\lambda_{ПФ}^2 \lambda_{АО} \mu_{АО}^2 G}{\lambda_{АО}^2 - \lambda_{ПФ}^2} \cdot \cos \varphi, \quad \frac{f}{f_{АО}} = 1 + \frac{4}{hc} \cdot \frac{\lambda_{АО}^2 \lambda_{ПФ} \mu_{ПФ}^2 G}{\lambda_{ПФ}^2 - \lambda_{АО}^2} \cdot \cos \varphi, \quad (8)$$

где f_1 , f_2 – силы осцилляторов электронного перехода молекул ПФ и АО на длинах волн максимумов поглощения ПФ и АО в составе гетерокомплекса; $f_{ПФ}$, $f_{АО}$ – силы осцилляторов электронного перехода молекул ПФ и АО на длинах волны $\lambda_{ПФ}$ и $\lambda_{АО}$.

Квантово-механическое рассмотрение положения и интенсивности полос поглощения гетерокомплекса позволяет выразить важный фактор взаимодействия мономеров в димере: угол между моментами электронных переходов ПФ и АО:

$$\varphi = \arccos \left[\left(\frac{f_1}{f_{ПФ}} - 1 \right) \cdot \frac{\mu_{ПФ}}{\mu_{АО}} \sqrt{\frac{1}{8} \left(\frac{\lambda_{АО}}{\lambda_{ПФ}} - \frac{\lambda_{ПФ}}{\lambda_{АО}} \right) \frac{\lambda_1}{\lambda_{ПФ} - \lambda_1}} \right]. \quad (9)$$

Молекулы в димерах стремятся занять положения, соответствующие минимуму их потенциальной энергии, определяемому дипольными моментами $\vec{\mu}_{ПФ}$ и $\vec{\mu}_{АО}$, расстоянием R между ними, ориентацией $\vec{\mu}_{ПФ}$ и $\vec{\mu}_{АО}$ по отношению к вектору \vec{R} (углы $\theta_{ПФ}$ и $\theta_{АО}$) и взаимной ориентацией диполей (угол φ). Выражение (7), характеризующее дипольную энергию, при фиксированном расстоянии между диполями является функцией угловых переменных $G(\theta_{ПФ}, \theta_{АО}, \varphi)$. Зная φ , и приравняв нулю частные производные по переменным $\theta_{ПФ}$ и

$$\theta_{АО}: \frac{\partial G}{\partial \theta_{ПФ}} = 0, \quad \frac{\partial G}{\partial \theta_{АО}} = 0 \quad \text{можно найти числовые значения } \theta_{ПФ} \text{ и } \theta_{АО}.$$

Соотношение интенсивностей длинноволновой (f_2) и коротковолновой (f_1) полос поглощения (см. рис. 2, 1б), определяющееся структурой димера, позволяет предположить, что молекулы красителей образуют, в основном, стопочные ассоциаты [12] и оценить, используя формулы (6)-(8), расстояние между взаимодействующими дипольными моментами переходов мономеров в гетерокомплексе:

$$R = \sqrt[3]{\frac{\mu_{ПФ}^2 \lambda_1 \lambda_{ПФ} (f_1 - f_{ПФ})}{8\pi\epsilon_0\epsilon hc (\lambda_{ПФ} - \lambda_1)}}. \quad (10)$$

Оценочные значения параметров гетерокомплекса, полученные с использованием составляющих экспериментального спектра и формул (6 - 10), равны: $\theta_{ПФ} = \theta_{АО} = \pi/2$, $\varphi = 31^\circ$, $R = 5.01 \text{ \AA}$.

На рисунке 2 представлены индивидуальные составляющие экспериментального спектра, из которых видно, что спектр димеров ПФ содержит две полосы поглощения разной интенсивности на длинах волн $\lambda_N = 476 \text{ нм}$ и $\lambda_P = 437 \text{ нм}$, смещенные батохромно и гипсохромно относительно максимума поглощения мономеров ПФ.

В точно-дипольном приближении положение полос зависит от расстояния между мономерами и ориентации их дипольных моментов переходов [13]:

$$\lambda_{PN} = \frac{hc}{\lambda_{ПФ} \pm \frac{(\vec{\mu}_{ПФ1} \vec{\mu}_{ПФ2}) R_{12}^{-3} - 3(\vec{\mu}_{ПФ1} \vec{R}_{12})(\vec{\mu}_{ПФ2} \vec{R}_{12}) R_{12}^{-5}}{4\pi\epsilon_0\epsilon}}}. \quad (11)$$

Первый член в знаменателе – энергия возбужденного состояния свободного мономера ПФ, второй – энергия взаимодействия между молекулами димера, расположенными на расстоянии R_{12} и имеющими дипольные моменты переходов $\vec{\mu}_{ПФ1}$ и $\vec{\mu}_{ПФ2}$; \vec{R}_{12} – вектор, направленный от диполя мономера ПФ₁ к диполу мономера ПФ₂.

Используя результаты разложения экспериментального спектра на составляющие (положение и интенсивность полос P и N в димерном спектре ПФ), можно оценить значение угла φ между векторами $\vec{\mu}_{ПФ1}$ и

$$\vec{\mu}_{ПФ2} [3, 13]: \varphi \approx 2 \arctg \sqrt{\frac{\epsilon_N \lambda_P \delta_N}{\epsilon_P \lambda_N \delta_P}}, \text{ где } \epsilon_P, \epsilon_N - \text{коэффициенты экстинкции максимумов полос } P \text{ и } N, \text{ а}$$

δ_P, δ_N - их полуширина.

Слабая интенсивность длинноволновой полосы N (см. рис. 2), определяемая переходом димера на низший энергетический подуровень, возникающий при расщеплении синглетно-возбужденного уровня молекул ПФ в составе димера, позволяет предположить, что ПФ образует, в основном, стопочные ассоциаты [3, 4, 14, 15], и оценить расстояние между однородными мономерами в димерных комплексах:

$$R \approx \sqrt[3]{\frac{3e^2 f_{ПФ} \cos \varphi \lambda_{ПФ} \lambda_N \lambda_P}{16\pi^3 \epsilon_0 \epsilon m c^2 \Delta \lambda}},$$

где e, m – заряд и масса электрона. Наличие полосы N свидетельствует о небольшом отклонении от параллельного расположения плоскостей моментов перехода молекул, образующих димер.

Расчетные значения параметров φ и R_{12} , определяемые структурой молекул профлафина и условиями эксперимента, для димеров ПФ составляют соответственно $\varphi = 59^\circ$, $R = 3.6 \text{ \AA}$.

Данная методика изучения динамического равновесия молекул в растворе «мономер-димер» позволяет получить количественную информацию о структуре молекулярных комплексов: оценить такие факторы взаимодействия однородных и разнородных молекул красителей, как расстояния и углы между их хромофорами.

Список литературы / References:

1. Левшин Л.В., Салецкий А.М. *Оптические методы исследования молекулярных систем. Молекулярная спектроскопия*. Ч. 1. М.: Изд-во МГУ, 1994, 320 с. [Levshin L.V., Saletsky A.M. *Optical Methods of Investigation of Molecular Systems. Molecular Spectroscopy*. Part 1. Moscow: Moscow State University Press, 1994, 320 p. (In Russ.)]
2. Теренин А.Н. Фотоника молекул красителей. Ленинград: Наука, 1967.- 616с. [Terenin A. N. The Photonics of Dye Molecules. Leningrad: Nauka, 1967. – 616 p. (In Russ.)]
3. Kasha M., Rawls H.R., El-Bayomi M.A. The exciton model in molecular spectroscopy. *Pure Appl.Chem.*, 1965, no. 11, pp. 371-392.
4. Antonov L., Gergov G., Petrov V., Kubista M., Nygren J. UV-Vis spectroscopic and chemometric study on the aggregation of ionic dyes in water. *Talanta*, 1999, vol. 49, no. 1, pp. 99-106.
5. Водолазская И.В., Крашенинников В.В., Салецкий А.М. Спектры поглощения ассоциатов разнородных молекул красителей в полимерных матрицах. *Журн. прикл. спектр.*, 2011, т. 78, № 2, с. 165-170. [Vodolazskaya I.V., Krasheninnikov V.V., Saletsky A.M. Absorption spectra of associates of heterogeneous dye molecules in polymer matrices. *J. Appl. Spectrosc.*, 2011, vol. 78, no. 2, pp. 165-170. (In Russ.)]
6. Bolotin P.A., Baranovsky S.F., Evstigneev M.P. Spectrophotometric investigation of the heteroassociation of Caffeine and thiazine dye in aqueous solution. *Spectrochim. Acta Part A*, 2006, vol. 64, pp. 693-697.
7. Веселков А.Н., Барановский С.Ф., Дымант Л.Н. Исследование ассоциации красителей акридинового ряда методом протонного магнитного резонанса. *Хим. физика*, 1986, т. 5, с. 318-323. [Veselkov A.N., Baranovskiy S.F., Djimant L.N. Study of the association of the acridine dyes by means of proton magnetic resonance. *Russ. J. Phys. Chem.*, 1986, vol. 5, pp. 318-323. (In Russ.)]
8. Веселков А.Н., Дымант Л.Н., Куликов Э.Л. Исследование агрегации молекул акридинового оранжевого методом протонного магнитного резонанса. *Журн. структ. химии*, 1985, т. 26, с. 43-46. [Veselkov A.N., Dymant L.N., Kulikov E.L. Investigation of aggregation of acridine orange dye molecules by means of proton magnetic resonance. *J. Struct. Chem.*, 1985, vol. 26, pp. 43-46. (In Russ.)]
9. Барановский С.Ф., Болотин П.А., Евстигнеев М.П., Чернышев Д.Н. Комплексообразование гетероциклических лигандов с ДНК в водном растворе. *Журн. прикл. спектр.*, 2008, т. 75, № 2, с. 242-249. [Baranovskiy S.F., Bolotin P.A., Evstigneev M.P., Chernyshev D.N. Complexation of heterocyclic ligands with dna in aqueous solution. *J. Appl. Spectrosc.*, 2008, vol. 75, no. 2, pp. 242-249. (In Russ.)]

10. Tinoco J. Hypochromism in polynucleotides. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, vol. 82, pp. 4785-4790.
11. Rhodes W. Hypochromism and other spectral properties of helical polynucleotides. *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, vol. 83, pp. 3609-3617.
12. *Физические методы исследования белков и нуклеиновых кислот* (ред.: Ю.С. Лазуркин). М.: Наука, 1967, 323 с. [*Physical methods of investigation of proteins and nucleic acids* (ed.: Yu.S. Lazurkin). Moscow: Nauka, 1967, 323 p. (In Russ.)]
13. Кантор Ч., Шиммель П. *Биофизическая химия*, т. 2. М.: Мир, 1984, 493 с. [Cantor C., Schimmel P. *Biophysical Chemistry*. Part 2. Moscow: Mir, 1984, 493 p. (In Russ.)]
14. Южаков В.И. Ассоциация молекул красителей и её спектроскопическое проявление. *Успехи химии*, 1979, № 11, с. 207-233. [Yuzhakov V. I. Association of Dye Molecules and Its Spectroscopic Manifestation. *Russ Chem Rev*, 1979, vol. 48, no. 11, pp. 207-233. (In Russ.)]
15. Patil K.J., Pawar R.B., Talap P.D. Self-aggregation of Methylene Blue in aqueous medium and aqueous solutions of Bu₄NBr and urea. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2000, vol. 2, pp. 4313-4317.

СТАТИСТИКО-ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЙ БАЗИС ТЕОРИИ ИНТЕРЦЕПТОРНО-ПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ КОМБИНАЦИЙ ДНК-СВЯЗЫВАЮЩИХСЯ ПРЕПАРАТОВ

Бучельников А.С.¹, Мосунов А.А.², Головченко И.В.², Евстигнеев В.П.²,
Костюков В.В.², Лантушенко А.О.², Пашкова И.С.², Евстигнеев М.П.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, РФ;

² ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет»
ул. Университетская, 33, г. Севастополь, 299053, РФ
e-mail: andrewmosunov@gmail.com

Аннотация. Биологический синергизм, возникающий при введении в биосистему комбинаций биологически активных соединений (БАС), составляет основу некоторых режимов современной химиотерапии онкологических заболеваний. В связи с этим управляемость и предсказуемость отклика биосистемы на комбинации БАС является чрезвычайно важным для стимулирования дальнейшего прогресса в данной области медицинских исследований.

Одними из наиболее изученных групп БАС, демонстрирующих биологический синергизм при совместном использовании, являются ароматические соединения ДНК-направленного действия, механизм биологического действия которых связывают с процессами нековалентного комплексообразования: гетероассоциации препаратов и/или конкуренции за места посадки на ДНК. Если молекулярное комплексообразование лежит в основе наблюдаемого в эксперименте биологического синергизма, то должна существовать количественная взаимосвязь биологических и физико-химических параметров. В явном или неявном виде поиск этой взаимосвязи проводился многими исследователями, что в итоге позволило обнаружить некоторые важные корреляции биологических и физико-химических параметров в различных частных системах, и заложить основы теории интерцепторно-протекторного действия (ИПД).

Целью настоящей работы является построение статистико-термодинамического базиса обобщенной теории интерцепторно-протекторного действия в многокомпонентных системах ДНК-связывающихся БАС.

Ключевые слова: теория интерцепторно-протекторного действия, биологически активные соединения.

STATISTICAL-THERMODYNAMIC BASIS OF INTERCEPTOR-PROTECTOR THEORY FOR COMBINATIONS OF DNA-BINDING DRUGS

Buchelnikov A. S.¹, Mosunov A. A.², Golovchenko I.V.², Evstigneev V. P.²,
Kostjukov V.V.², Lantushenko A. O.², Pashkova I.S.², Evstigneev M. P.^{1,2}

¹ Belgorod National Research University
Pobedy st., 85, Belgorod, 308015, Russia

² Sevastopol State University
Universitetskaya St., 33, Sevastopol, 299053, Russia
e-mail: andrewmosunov@gmail.com

Abstract. The biological synergism arising when administered in biosystem combinations of biologically active compounds (BAC) is the basis of some modes of modern chemotherapy of cancer. In this regard, manageability and predictability of response of biological systems on a combination of BAC is extremely important to promote further progress in the field of medical research.

One of the most studied groups of BACs showing its biological synergies when used together, are aromatic compounds of DNA-directed action. Their mechanism of biological action is associated with the processes of non-covalent complexation: heteroassociation of drugs and/or competition for DNA landing site. If the molecular complexation is the basis for the observed in the experiment biological synergy, there must be a quantitative relationship between biological and physico-chemical parameters. In either explicitly or implicitly search of this relationship held by