



## Термодинамический спектр взаимодействия фуросемида с белковыми молекулами в водной среде

А.А. Бондарев<sup>1</sup>, И.В. Смирнов<sup>1</sup>, П.С. Постников<sup>2</sup>, В.Д. Филимонов<sup>2</sup>,  
В.В. Удут<sup>3</sup>, В.Н. Каркищенко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>–Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

<sup>2</sup>–Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

<sup>3</sup>–НИИ Фармакологии ТНЦ СО РАМН, Томск

<sup>4</sup>–Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

Контактная информация: gc\_ivan@mail.ru д.м.н., профессор Удут Владимир Васильевич

Проведен квантово-химический расчет термодинамики взаимодействия функциональных групп молекулы фуросемида с олигопептидами в водной среде. Полученный термодинамический спектр позволяет оценить потенциальные возможности молекул, в частности молекулы фуросемида, в процессе комплексообразования с белковым субстратом. Что позволяет оценить величину максимально возможного аффинитета. Для фуросемида он оказался равен -39,5 кДж/моль при взаимодействии центров фуросемида с олигопептидами.

**Ключевые слова:** спектр, фуросемид, фармакодинамика, лекарство, термодинамика.

Целью работы, было определение основных термодинамических параметров процесса комплексообразования между молекулой фуросемида и олигопептидами в водной среде. Затем с помощью рассчитанных значений энергий Гиббса построить энергетический спектр возможных комплексов фуросемида с белковым субстратом. При расчетах необходимо учитывать что эти молекулы имеют прочные сольватные оболочки, и в процессе образования комплекса происходит их частичное изменение и замещение молекул растворителя, молекулами, вступающими во взаимодействие.

Существует множество методов, позволяющих оценить энергию взаимодей-

ствия молекул лекарственного вещества с биологическими мишенями. Наиболее перспективными и точными на сегодняшний день являются расчеты ab initio [4, 5, 6, 7, 8, 9].

Оценка термодинамики таких процессов играет ключевую роль в понимании биологической активности органических молекул, которые способны взаимодействовать с белковыми молекулами, образуя прочные комплексы, изменять пространственную и электронную структуру субстрата. Такой формальный подход, без учета конкретной структуры мишеней, позволяет оценить потенциальные возможности конкретных молекул, в частности, какова максимально

возможная прочность комплексов с белковыми молекулами в водной среде. Эта характеристика влияет на эффективную дозировку, чем прочнее комплексы, тем в меньшей концентрации будут наблюдаться биологическая активность препарата.

Также такой подход позволяет определить, какие функциональные группы обеспечивают прочность комплекса, а каким выгоднее взаимодействовать с молекулами растворителя и не вступать во взаимодействие с функциональными группами белкового субстрата. Эти величины важны при целенаправленном проектировании различных модификаций исходного вещества [3, 4].

Величины энергий комплексов, и количество этих линий в спектре позволяет оценить, сколько данное вещество может иметь побочных действий, кроме основного вида биологической активности. Разница в энергиях и количество соответствующих белков мишеней позволит провести анализ заселенностей молекул по этим энергетическим уровням и оценить количественно величину основного и побочных действий, при определенной дозировке и при температуре 310К.

### Материалы и методы

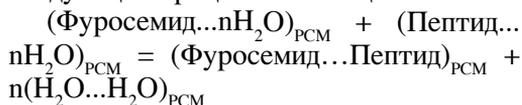
Квантово-химические расчеты структур молекул проводились с использованием метода функционала плотности DFT B3LYP с использованием базиса 6-31G++ (d,p). Использование дополнительных р-функций в базисе необходимо для корректного расчета параметров водородной связи. Для оптимизированной геометрии был проведен расчет инфракрасного спектра, отсутствие отрицательных частот доказывает стабильность найденных структур. Термодинамические параметры рассчитывали с учетом поправок, рассчитанных для газовой фазы.

Квантово-химический расчет выполнен с помощью программного комплекса

PC GAMESS (Firefly), версия 7.1.C., разработанная группой под руководством профессора Грановского А.А., в лаборатории химической кибернетики МГУ [1, 2].

На первом этапе были оптимизированы геометрии образующихся комплексов фуросемида с олигопептидами. Образование таких структур происходит за счет одной или нескольких водородных связей. Затем, исходя из конечных структур комплексов, были построены исходные системы, таким образом, чтобы молекулы растворителя образовывали межмолекулярные водородные связи, подобные связям в структурах образующихся комплексов. Одним из требований, предъявляемых к рассматриваемым системам, является равенство числа водородных связей в исходных супермолекулах и в результирующем комплексе, так как в водной среде при температуре 298К все водородные связи насыщены. Таким образом, производился учет специфической сольватации. Для учета общей сольватации все системы, включая молекулы растворителя, были рассчитаны с использованием модели Томази (PCM). В ходе процесса комплексообразования молекула фуросемида замещает молекулы воды в сольватационной оболочке олигопептида, и наоборот молекула олигопептида замещает молекулы воды в оболочке лекарственного вещества. Таким образом, при образовании комплексов происходит частичное замещение молекул воды в сольватных оболочках. Высвобождаемые молекулы воды также образуют водородные связи с молекулами растворителя.

С учетом всех этих факторов для оценки прочности комплексов были рассчитаны термодинамические параметры следующих процессов замещения:



## Результаты и их обсуждение

### 1. Структура образуемых комплексов

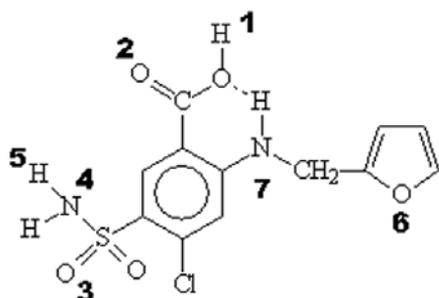
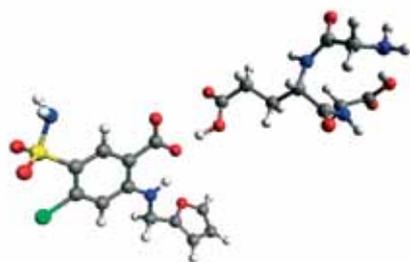
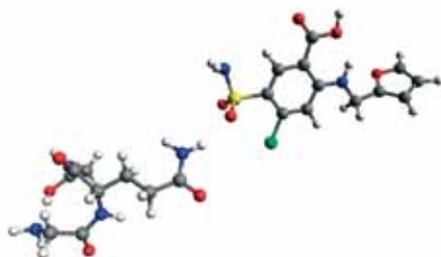


Рис. 1. Активные центры молекулы фурсемида

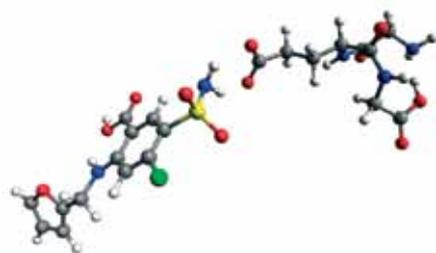
Проведены расчеты всех вариантов взаимодействия молекулы фурсемида с олигопептидами строения Gly-X-Gly, моделирующими остатки аминокислот в пептиде. В качестве X – аминокислоты, способные образовывать водородные связи с молекулой фурсемида и молекулами воды (рис. 1, 2). Для всех систем был рассчитан ИК спектр и термодинамические поправки для 298 К. Во всех структурах имеются одна или несколько межмолекулярных водородных связей.



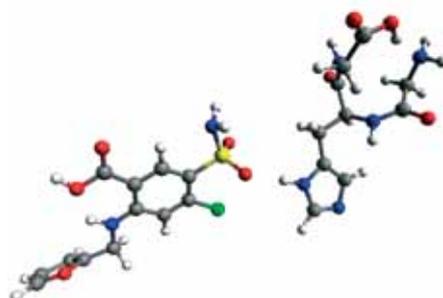
Fur-1+Glu-1



Fur-3+Gln-1



Fur-55+Glu-11



Fur-3+His-1

Рис. 2. Структура наиболее прочных комплексов фурсемида с олигопептидами

### 2. Термодинамические параметры замещения

Для всех вариантов взаимодействия были рассчитаны термодинамические параметры процесса комплексообразования,

с замещением молекул воды в сольватной оболочке (табл. 1). Рассчитаны значения констант прочности образующихся комплексов при 298° К.

**Термодинамика процессов образования комплексов с использованием  
комбинированной модели (специфическая сольватация и РСМ)**

Процесс	$\Delta E$	$\Delta S$	$\Delta H$	$\Delta G$	$\Delta E_{pcm}$	$\Delta H_{pcm}$	$\Delta G_{pcm}$
$(Arg-2+H_2O) + (Fur-2+H_2O) = (Arg-2+Fur-2) + (2H_2O)$	-8,08	-97,46	-12,74	16,32	10,12	5,46	34,52
$(Arg-2+H_2O) + (Fur-3+H_2O) = (Arg-2+Fur-3) + (2H_2O)$	-28,41	-85,73	-31,86	-6,30	16,80	13,36	38,92
$(Arg-3+2H_2O) + (Fur-67+2H_2O) = (Arg-3+Fur-67) + (4H_2O)$	-21,02	-164,31	-29,26	19,73	-12,58	-20,81	28,18
$(Asn-12+2H_2O) + (Fur-12+2H_2O) = (Asn-12+Fur-12) + (4H_2O)$	-2,63	-31,58	-4,99	4,42	-0,77	-3,13	6,29
$(Asn-12+2H_2O) + (Fur-45+2H_2O) = (Asn-12+Fur-45) + (4H_2O)$	11,32	-28,04	7,38	15,74	6,33	2,39	10,75
$(Asp-1+H_2O) + (Fur-1+H_2O) = (Asp-1+Fur-1) + (2H_2O)$	-45,36	-54,24	-57,08	-40,91	11,60	-0,12	16,05
$(Asp-1+H_2O) + (Fur-5+H_2O) = (Asp-1+Fur-5) + (2H_2O)$	-5,84	-23,52	-8,67	-1,66	4,95	2,11	9,13
$(Gln-112+2H_2O) + (Fur-245+2H_2O) = (Gln-112+Fur-245) + (4H_2O)$	-16,16	-74,16	-19,63	2,48	-9,48	-12,95	9,16
$(Gln-12+2H_2O) + (Fur-12+2H_2O) = (Gln-12+Fur-12) + (4H_2O)$	-3,85	-41,80	-6,62	5,84	-5,76	-8,53	3,93
$(Gln-1+H_2O) + (Fur-2+H_2O) = (Gln-1+Fur-2) + (2H_2O)$	0,92	-77,88	-1,07	22,15	-2,55	-4,53	18,69
$(Gln-1+H_2O) + (Fur-3+H_2O) = (Gln-1+Fur-3) + (2H_2O)$	4,15	112,14	14,37	-19,06	-3,04	7,19	-26,25
$(Gln-1+H_2O) + (Fur-6+H_2O) = (Gln-1+Fur-6) + (2H_2O)$	0,02	-101,67	-3,36	26,95	-4,89	-8,27	22,04
$(Gln-2+H_2O) + (Fur-1+H_2O) = (Gln-2+Fur-1) + (2H_2O)$	9,33	-59,14	4,97	22,60	3,79	-0,58	17,06
$(Gln-2+H_2O) + (Fur-5+H_2O) = (Gln-2+Fur-5) + (2H_2O)$	-5,94	-32,14	-5,76	3,82	-0,95	-0,77	8,81
$(Glu-11+2H_2O) + (Fur-55+2H_2O) = (Glu-11+Fur-55) + (4H_2O)$	4,38	19,22	2,85	-2,88	3,93	2,41	-3,32
$(Glu-1+H_2O) + (Fur-1+H_2O) = (Glu-1+Fur-1) + (2H_2O)$	-67,69	-106,57	-82,91	-51,13	-21,33	-36,55	-4,78
$(His-1+H_2O) + (Fur-2+H_2O) = (His-1+Fur-2) + (2H_2O)$	-6,21	-42,94	-5,78	7,03	-3,31	-2,88	9,92
$(His-1+H_2O) + (Fur-3+H_2O) = (His-1+Fur-3) + (2H_2O)$	-7,39	38,75	-5,25	-16,80	0,21	2,35	-9,21
$(His-1+H_2O) + (Fur-4+H_2O) = (His-1+Fur-4) + (2H_2O)$	15,89	-85,10	15,42	40,79	9,85	9,38	34,76
$(His-1+H_2O) + (Fur-6+H_2O) = (His-1+Fur-6) + (2H_2O)$	14,23	-52,91	12,48	28,26	0,92	-0,83	14,94
$(His-2+H_2O) + (Fur-1+H_2O) = (His-2+Fur-1) + (2H_2O)$	-25,02	-86,39	-30,08	-4,32	-8,01	-13,07	12,69
$(His-2+H_2O) + (Fur-5+H_2O) = (His-2+Fur-5) + (2H_2O)$	-22,14	-34,20	-18,57	-8,38	-6,03	-2,46	7,74
$(Lys-1+H_2O) + (Fur-2+H_2O) = (Lys-1+Fur-2) + (2H_2O)$	-10,53	-51,69	-10,52	4,89	11,65	11,66	27,07

$(\text{Lys-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-3}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Lys-1}+\text{Fur-3}) + (2\text{H}_2\text{O})$	-53,35	-90,60	-56,18	-29,17	12,04	9,21	36,22
$(\text{Lys-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-7}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Lys-1}+\text{Fur-7}) + (2\text{H}_2\text{O})$	4,78	54,90	11,21	-5,16	23,53	29,96	13,59
$(\text{Ser-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-2}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Ser-1}+\text{Fur-2}) + (2\text{H}_2\text{O})$	-7,80	10,30	-5,36	-8,43	-7,82	-5,38	-8,45
$(\text{Ser-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-3}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Ser-1}+\text{Fur-3}) + (2\text{H}_2\text{O})$	-6,51	-40,57	-8,68	3,42	-0,12	-2,29	9,80
$(\text{Ser-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-4}+\text{H}_2\text{Ox}) =$ $(\text{Ser-1}+\text{Fur-4}) + (2\text{H}_2\text{O})$	9,83	-101,61	6,44	36,74	4,78	1,39	31,69
$(\text{Ser-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-6}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Ser-1}+\text{Fur-6}) + (2\text{H}_2\text{O})$	11,55	-48,34	7,44	21,85	6,91	2,80	17,21
$(\text{Ser-2}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-1}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Ser-2}+\text{Fur-1}) + (2\text{H}_2\text{O})$	-1,56	-84,07	-4,99	20,07	7,89	4,46	29,53
$(\text{Ser-2}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-5}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Ser-2}+\text{Fur-5}) + (2\text{H}_2\text{O})$	-7,05	-79,67	-9,50	14,26	2,32	-0,13	23,63
$(\text{Thr-12}+2\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-12}+2\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Thr-12}+\text{Fur-12}) + (4\text{H}_2\text{O})$	11,46	8,38	13,33	10,83	-31,38	-29,52	-32,02
$(\text{Thr-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-2}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Thr-1}+\text{Fur-2}) + (2\text{H}_2\text{O})$	-8,04	33,55	-0,79	-10,80	-2,24	5,01	-4,99
$(\text{Thr-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-3}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Thr-1}+\text{Fur-3}) + (2\text{H}_2\text{O})$	-6,60	23,53	-0,84	-7,86	1,27	7,02	0,01
$(\text{Thr-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-4}+\text{H}_2\text{Ox}) =$ $(\text{Thr-1}+\text{Fur-4}) + (2\text{H}_2\text{O})$	13,35	-39,20	17,14	28,83	11,76	15,54	27,23
$(\text{Thr-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-6}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Thr-1}+\text{Fur-6}) + (2\text{H}_2\text{O})$	13,19	-107,71	9,06	41,17	9,86	5,73	37,84
$(\text{Thr-2}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-1}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Thr-2}+\text{Fur-1}) + (2\text{H}_2\text{O})$	0,02	-95,25	-7,29	21,11	4,40	-2,91	25,49
$(\text{Thr-2}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-5}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Thr-2}+\text{Fur-5}) + (2\text{H}_2\text{O})$	-5,52	-93,28	-10,04	17,77	8,83	4,30	32,11
$(\text{Trp-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-2}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Trp-1}+\text{Fur-2}) + (2\text{H}_2\text{O})$	-7,44	-50,92	-6,21	8,98	-1,23	0,00	15,19
$(\text{Trp-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-3}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Trp-1}+\text{Fur-3}) + (2\text{H}_2\text{O})$	-6,13	-35,31	-5,31	5,22	-0,85	-0,03	10,50
$(\text{Trp-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-4}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Trp-1}+\text{Fur-4}) + (2\text{H}_2\text{O})$	10,34	-112,77	6,53	40,15	-1,17	-4,99	28,63
$(\text{Trp-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-6}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Trp-1}+\text{Fur-6}) + (2\text{H}_2\text{O})$	7,94	-79,39	3,70	27,37	160,02	155,77	179,44
$(\text{Tyr-12}+2\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-12}+2\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Tyr-12}+\text{Fur-12}) + (4\text{H}_2\text{O})$	-10,89	-6,17	-6,81	-4,97	3,06	7,14	8,98
$(\text{Tyr-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-3}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Tyr-1}+\text{Fur-3}) + (2\text{H}_2\text{O})$	-2,26	1,06	0,49	0,17	6,90	9,64	9,33
$(\text{Tyr-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-4}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Tyr-1}+\text{Fur-4}) + (2\text{H}_2\text{O})$	21,55	-88,77	19,68	46,15	15,78	13,92	40,38
$(\text{Tyr-1}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-6}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Tyr-1}+\text{Fur-6}) + (2\text{H}_2\text{O})$	13,84	-24,99	14,00	21,45	10,35	10,51	17,96
$(\text{Tyr-2}+\text{H}_2\text{O}) + (\text{Fur-5}+\text{H}_2\text{O}) =$ $(\text{Tyr-2}+\text{Fur-5}) + (2\text{H}_2\text{O})$	2,10	-131,92	-4,71	34,62	-6,12	-12,93	26,40

Из всех видов взаимодействия способны увеличивать прочность лишь некоторые типы взаимодействия. Всего таких видов взаимодействия шесть: Fur-3-Gln-1, Fur-55-Glu-11, Fur-1-Glu-1, Fur-3-His-1, Fur-2-Ser-1, Fur-2-Thr-1 (табл. 2).

Таблица 2

**Энергия Гиббса для видов взаимодействия, способных увеличить прочность комплекса**

Name	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G$ (pcst), кДж/моль
Fur-3 - Arg-2	-6,297	38,917
Fur-1 - Asp-1	-40,907	16,048
Fur-3 - Gln-1	-19,060	-26,249
Fur-55 - Glu-11	-2,881	-3,324
Fur-1 - Glu-1	-51,133	-4,778
Fur-3 - His-1	-16,799	-9,206
Fur-1 - His-2	-4,322	12,693
Fur-5 - His-2	-8,375	7,738
Fur-3 - Lys-1	-29,168	36,222
Fur-7 - Lys-1	-5,156	13,590
Fur-2 - Ser-1	-8,426	-8,446
Fur-2 - Thr-1	-10,796	-4,994
Fur-3 - Thr-1	-7,859	0,006
Fur-12 - Tyr-12	-4,973	8,975

У фуросемида есть 7 центров способных образовывать водородные связи с субстратом, их взаимодействие с различными аминокислотными остатками дает набор возможных энергий взаимодействия и прочностей комплексов. Этот набор возможных значений образует термодинамический спектр (рис. 3).

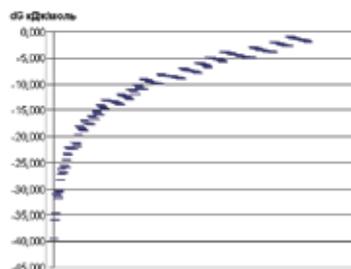


Рис. 3. Термодинамический спектр взаимодействия фуросемида с пептидами в водной среде (модель pcst)

**Линии в термодинамическом спектре фуросемида имеющие наибольшие значения констант прочности с белковым субстратом**

$\Delta G$ , кДж/моль	Fur-1	Fur-2	Fur-3	Fur-4	Fur-5	Fur-6	Fur-7
-39,473	Glu-1	Ser-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-36,021	Glu-1	Thr-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-34,695	H <sub>2</sub> O	Ser-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-31,027	Glu-1	H <sub>2</sub> O	Gln-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-31,243	H <sub>2</sub> O	Thr-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-31,735	Glu-1	Ser-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	His-2	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-30,348	Glu-1	Ser-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	Asp-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-30,662	Glu-1	Ser-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	Gln-2	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-28,283	Glu-1	Thr-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	His-2	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-27,210	Glu-1	Thr-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	Gln-2	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-26,249	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	Gln-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-26,896	Glu-1	Thr-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	Asp-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-26,957	H <sub>2</sub> O	Ser-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	His-2	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-25,570	H <sub>2</sub> O	Ser-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	Asp-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-25,883	Glu-1	Ser-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	Lys-1
-25,884	H <sub>2</sub> O	Ser-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	Gln-2	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-24,530	Glu-1	Ser-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	His-1	H <sub>2</sub> O
-23,289	Glu-1	H <sub>2</sub> O	Gln-1	H <sub>2</sub> O	His-2	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-23,505	H <sub>2</sub> O	Thr-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	His-2	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-22,002	His-2	Ser-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-22,118	H <sub>2</sub> O	Thr-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	Asp-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-22,216	Glu-1	H <sub>2</sub> O	Gln-1	H <sub>2</sub> O	Gln-2	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-22,262	Glu-1	Ser-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	Ser-1	H <sub>2</sub> O
-22,430	Glu-1	Ser-1	His-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-22,431	Glu-1	Thr-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	Lys-1
-22,432	H <sub>2</sub> O	Thr-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	Gln-2	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-21,078	Glu-1	Thr-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	His-1	H <sub>2</sub> O
-21,105	H <sub>2</sub> O	Ser-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	Lys-1
-21,108	Glu-1	His-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
-21,514	Glu-1	Ser-1	Gln-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	Тыр-1	H <sub>2</sub> O
-21,902	Glu-1	H <sub>2</sub> O	Gln-1	H <sub>2</sub> O	Asp-1	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O

Используя рассчитанный спектр, можно на основе распределения Гиббса оценить вероятность реализации этих микросостояний. То есть, оценить заселенность уровней в этом энергетиче-

ском спектре. Результаты представлены в табл. 4 и на рис. 4. Из приведенных данных можно определить, что лишь 17 наиболее низких по энергии уровней имеют заселенность более 0,1% . Это позволя-



семида лишь 17 из 296352 возможных состояний имеют заселенность выше 0,1%.

Полученный спектр описывает потенциальные возможности молекулы, однако не все эти состояния реализуются в реальных условиях. В реальном спектре возможны запрещенные состояния, когда в организме нет белковых молекул, обладающих необходимой структурой. Также возможны и вырожденные состояния, при разных видах взаимодействия имеющих равные энергией взаимодействия, это должно быть характерно для молекул имеющих несколько одинаковых функциональных групп. Идентификация линий в спектре и знание количества этих белковых молекул позволит провести анализ заселенностей и количественно рассчитать активность в отношении каждой мишени при определенной температуре и дозировке вещества.

Термодинамический спектр должен иметь отражение и в фармакологическом спектре данного вещества. Он является основой, определяющей биологическую активность молекул.

### Список литературы

1. **Granovsky A. A.** PC GAMESS / Firefly version 7.1.C, www <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>
2. **Schmidt M.W., Baldrige K.K. et al.** // J.Comput.Chem., 14, 1347-1363, 1993.
3. **Бондарев А.А., Смирнов И.В., Удут В.В.** Термодинамические основы фармакодинамики. Томск, 2005. – 92 с.
4. **Каркищенко Н.Н.** Альтернативы биомедицины в 2-х т. – М.: Изд-во ВПК, 2007.
5. **Хельтье Х.Д., Зиппель В., Роньян Д., Фолькерс Г.** Молекулярное моделирование. Теория и практика. М.: Бинном, 2009. – 318 с.
6. **Vedani A., Zbinden P., et al.** Pseudoreceptor Modeling: The Construction of Three-Dimensional Receptor Surrogates // J. Am. Chem. Soc. 1995,117, 4987-4994.
7. **Beachy M. D., Chasman D., Murphy R.B. et al.** Accurate ab Initio Quantum Chemical Determination of the Relative Energetics of Peptide Conformations and Assessment of Empirical Force Fields // J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 5908-5920.
8. **Nakao K., Fujikawa M., Shimizu R., Akamatsu M.** QSAR application for the prediction of compound permeability with in silico descriptors in practical use // J Comput Aided Mol Des, 2009, 23:309–319.
9. **Zhang D.W., Zhang J.Z.H.** Molecular fractionation with conjugate caps for full quantum mechanical calculation of protein–molecule interaction energy // J. Chem. Phys., 2003, Vol. 119, 3559-3605.