

різної дисперсності (питома поверхня від 50 до 460 м²/г). Встановлено, що в 1 М розчинах соляної та азотної кислот композити набухають інтенсивніше, ніж у воді, — відповідно у 1.5—3 та 2—6 раз. Набухання поліепоксидів у 1 М розчинах азотної та соляної кислот описується немонотонно зростаючою кривою з можливим існуванням точки перегину, яка відповідає ділянці квазінасичення. Інтенсивність набухання посилюється з ростом концентрації кислоти, досягаючи 40—60 % у концентрованій азотній кислоті. Як правило, наповнення аеросилами здатне послабляти набухання у воді та концентрованій азотній кислоті, і посилювати — у 1 М розчинах кислот. Незалежно від типу аеросила існують концентрації, за яких пряма залежність наповнення-набухання порушується (зниження набухання при 5 % мас. та ін.). Методами мікроскопії (СЕМ, АСМ) показано, що вплив аеросилу на набухання може бути пов'язаний із зниженням кількості пор та зміною їх розподілу, а також появою мікроостровків наповнювача в композиті й структур типу “агломерати аеросилу в полімері” і “полімер в агломератах аеросилу”.

SUMMARY. The swelling of 1—20 % wt silica (50—460 м²/g) filled epoxy polymers on a base of DER epoxy-resin were investigated. It is established that in 1 M HCl and HNO₃ swelling occurs more intensively, than in water — accordingly in 1.5—3 and in 2—6 times. Intensity of swelling amplifies with growth of concentration of acid, and reach to 40—60 % in the concentrated nitric acid. Swelling of polyepoxide in 1 M HCl and HNO₃ is described by non-monotonous increasing curve, with the possible point of an excess corresponding to quasisaturation stage. Filling by fumed silica can decrease swell process in water (0 % acide) and concentrated HNO₃, and increase — in 1 M acides. Irrespective of silica type, there are concentration at which direct dependence filling-swelling is broken (at 5 % wt etc). SEM- and ASM-images show that silica influence in polyepoxide matrix can be caused by decrease in quantity of pores, change of their distri-

bution, and also formation structures "SiO₂ in polymer" and "polymer in SiO₂".

1. Зуев Ю.С. Разрушение полимеров под действием агрессивных сред. -М.: Химия, 1972.
2. Воробьева Г.Я. Химическая стойкость полимеров. -М.: Химия, 1981.
3. Гордиенко В.П., Подлесный Р.В., Сичкарь Т.Г. // Пласт. массы. -2008. -№ 6. -С. 14—18.
4. Старокадомский Д.Л. // Там же. -2008. -№ 2. -С. 33—36.
5. Гузеев В.В., Шулаткина Л.А. // Там же. -2008. -№ 4. -С. 23—27.
6. Химия поверхности кремнезема / Под ред. акад. А.А. Чуйко. -Киев: Изд-во ИХП НАНУ, 2004. -Ч. 1,2.
7. Светикова Е.С., Чальчиева И.А., Панова А.Г. // Пласт. массы. -2008. -№ 1. -С. 29—31.
8. Старокадомский Д.Л. // Журн. прикл. химии. -2008. -81, № 12. -С. 2045—2051.
9. Старокадомский Д.Л. // Сб. “Композиционные материалы в промышленности” / Под ред. З.Ю.Главацкой. -Киев; Ялта: Изд-во УНЦ НТИ, 2008. -С. 226—230.
10. Липатов Ю.С. Физикохимия наполненных полимеров. -Киев: Наук.думка, 1991.
11. Білогубка О.Р., Малахова І.В., Шийчук О.В. // Полімер. журн. -2005. -27, № 4. -С. 268—271.
12. Демченко В.Л., Штомпель В.І., Віленський В.О. // Там же. -2009. -31, № 3. -С. 235—243.
13. Мьшак В.Д., Семиног В.В., Гомза Ю.П. и др. // Там же. -2008. -№ 2. -С. 146—153.
14. Krakovsky I., Plesil J., Almsy L. // Polymer. -2006. -47, № 1. -P. 218—226.
15. Lee McKague E.J., Reynolds J.D., Halkias J.E. // J. Appl. Polymer Science. -2003. -22, № 6. -P. 1643—1654.
16. Yim H., Kent M., McNamara W.F. // Macromolecules. -1999. -32, № 23. -P. 7932—7938.
17. Yoshizawa N., Maruyama K., Yamashita T., Akimo A. // Fuel. -2006. -85, № 14—15. -P. 2064—2070.

Институт химии поверхности им. А.А.Чуйко
НАН Украины, Киев

Поступила 09.12.2009

УДК 541.49

В.В. Костюков, Н.М. Хомутова, М.П. Евстигнеев

“КАЛИБРОВКА” ГИДРОФОБНОГО ВКЛАДА В СВОБОДНУЮ ЭНЕРГИЮ РЕАКЦИЙ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ В РАСТВОРЕ

Проведена калибровка значения микроскопического коэффициента поверхностного натяжения (γ) для последнего расчета гидрофобного вклада в свободную энергию реакции ассоциации ароматических молекул в растворе. Коэффициент γ оценен на основании сравнения расчетных (по методу доступной для растворителя

© В.В. Костюков, Н.М. Хомутова, М.П. Евстигнеев, 2010

площади поверхности комплекса) и экспериментальных значений энтропийного вклада в энергию Гиббса реакции димеризации ароматических красителей профлавина и акридинового оранжевого. Результатом анализа является значение γ 278 Дж/(моль·Å²). Процедура верификации подтвердила корректность использованного подхода для расчета гидрофобной энергии.

ВВЕДЕНИЕ. Бимолекулярные реакции нековалентного типа, происходящие в водной среде с участием ароматических соединений, являются предметом исследования во многих химических приложениях, в частности, в химии красящих соединений [1], химии полимеров [2] и, особенно в последнее время, в биохимии [3]. Поскольку рассматриваемые реакции протекают в водной среде, одним из основных вкладов в свободную энергию комплексообразования является гидрофобный вклад ($\Delta G_{\text{гф}}$), обусловленный высвобождением части молекул воды, связанных с молекулами взаимодействующих соединений.

Несмотря на важность учета $\Delta G_{\text{гф}}$ для оценки сродства молекул друг к другу, в настоящее время не существует единого подхода к расчету энергетики гидрофобных взаимодействий. Возможны как минимум два способа оценки их эффективности: вычислительный, с применением молекулярной динамики [4] и вероятностных методов [5], и эмпирический, использующий факт существования корреляции энергии гидрофобного растворения с изменением площади поверхности, доступной растворителю (SASA) [6], либо с изменением теплоемкости (ΔC_p) [7] в реакции комплексообразования. Вычислительный подход является чрезвычайно критичным к ресурсам используемого компьютерного кластера и времени моделирования [4], и в связи с этим не получил пока широкого распространения. Метод корреляции гидрофобной энергии с ΔC_p применим в основном для молекул большой молекулярной массы (ДНК или белки), для которых представляется возможным экспериментальное измерение ΔC_p с достаточной степенью точности [7, 8]. И, наконец, метод корреляции $\Delta G_{\text{гф}}$ и SASA в настоящее время наиболее часто используется при оценке гидрофобного вклада в реакциях бимолекулярного типа.

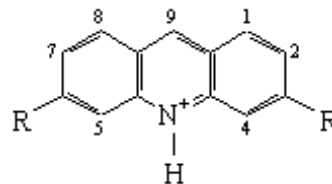
Расчет $\Delta G_{\text{гф}}$ по методу SASA проводится с помощью линейной корреляции вида [6]

$$\Delta G_{\text{гф}} = \gamma \Delta A, \quad (1)$$

где γ имеет физический смысл микроскопического коэффициента поверхностного натяжения; ΔA — изменение SASA при образовании молекулярного комплекса. Основная сложность использования выражения (1) заключается в том, что разными

авторами применяются различные значения коэффициента γ , отличающиеся иногда на порядок (см., например, работы [6, 9]).

В настоящей работе нами предлагается способ "калибровки" коэффициента γ на основании сравнения расчетных и экспериментальных значений изменения энергии Гиббса и энтропии реакции димеризации ароматических красителей акридинового ряда — акридинового оранжевого (АО), $R=N(CH_3)_2$ и профлавина (PF), $R=NH_2$:



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Данные о структурах димеров, а также значения термодинамических параметров самоассоциации АО и PF взяты из работы [10]. Пространственные структуры молекул красителей и их самоассоциатов построены при помощи программы X-PLOR [11] с использованием параметров атом-атомных взаимодействий, соответствующих силовому полю AMBER [12]. Величины ван-дер-ваальсовых радиусов атомов также соответствовали полю AMBER. Водное окружение ароматических молекул моделировалось явно в виде кубического бокса с ребром 35 Å, первоначально содержащем 1423 молекулы воды модели TIP3P [13]. При совмещении центров масс лигандов или их димерных комплексов из водного бокса удалялись все молекулы воды, находившиеся на расстоянии менее 2.7 Å от неводородных атомов молекул красителей [14]. Оптимизация геометрии димеров проводилась путем минимизации полной потенциальной энергии системы комплекс—растворитель методом сопряженных градиентов в два этапа [14]. Первый этап осуществлялся при фиксированных координатах атомов молекул красителей для релаксации водного окружения вокруг комплексов, затем выполнялась минимизация полной энергии взаимодействий в системе без ограничений на движение атомов. Процедура молекулярной динамики (МД) выполнялась также в пакете X-PLOR при постоянной температуре $T=298$ К с моделируемым временем эво-

люции $t=2$ нс, временным шагом $\Delta t=2$ фс и ограничением движений атомов водорода по алгоритму SHAKE [15]. Интегрирование уравнений движения в процессе МД проводилось по алгоритму Verlet [16]. Величины зарядов атомов PF и АО взяты из работы [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Базовая идея процедуры “калибровки” энергии гидрофобных взаимодействий, реализуемая в настоящей работе, заключается в следующем. Самоассоциация акридиновых красителей АО и PF изучена достаточно хорошо различными экспериментальными методами (см. [10] и ссылки в ней), что позволило получить значения термодинамических параметров димеризации (свободная энергия Гиббса, энтальпия и энтропия), а также структуры димеров данных красителей с высокой степенью надежности. На основании структурного и термодинамического анализа в работе [10] было установлено, что различие в энтальпиях самоассоциации АО и PF относительно невелико и соизмеримо с погрешностью оценки термодинамических параметров методом ЯМР, в то время как различие в энтропиях самоассоциации этих молекул достигает 100 %, а равновесные константы самоассоциации различаются на порядок. Учитывая идентичность строения хромофоров молекул этих красителей, а также сходство структур димерных комплексов, наиболее разумное объяснение полученному результату, предложенное в работе [10], сводилось к существенно различным гидрофобным свойствам рассматриваемых молекул: АО содержит две гидрофобные диметильные группы в положениях 3, 6, в то время как PF в этих же положениях имеет гидрофильные аминокгруппы (см. приведенную выше структурную формулу). Поскольку гидрофобные взаимодействия преимущественно энтропийны по своей природе, можно считать, что разница экспериментальных значений $T\Delta S_{\text{эксп}}$ при самоассоциации красителей отражает “в чистом виде” гидрофобный вклад при замене аминокгрупп PF на диметильные группы АО. Эту же разницу $T\Delta S_{\text{эксп}}$ можно оценить по методу SASA (1) и, следовательно, “откалибровать” коэффициент γ : $(T\Delta S_{\text{эксп}})_{\text{АО}} - (T\Delta S_{\text{эксп}})_{\text{PF}} = \gamma(\Delta A_{\text{АО}} - \Delta A_{\text{PF}})$. (2)

Следует отметить, что в таком подходе фактически используется предположение об аддитивности вклада химических групп в суммарную энергию Гиббса. Допущение об аддитивности групп широко распространено в анализе реакций би-

молекулярного типа, в частности, сворачивания и гидратации белков [18] и связывания лигандов с ДНК [19].

Оценка параметра производилась следующим образом. Расчет изменения SASA при димеризации вычислялся как

$$\Delta A = A_{\text{д}} - 2A_{\text{м}}, \quad (3)$$

где $A_{\text{д}}$ и $A_{\text{м}}$ — величины SASA димера и мономера соответственно. Величины $A_{\text{д}}$ и $A_{\text{м}}$ рассчитывали при помощи программы GETAREA1.1 [20]. Молекула растворителя (воды) представлялась в виде сферы с радиусом 1.4 Å (величина ван-дер-ваальсового радиуса атома кислорода в молекуле H₂O [20]). SASA представляет собой площадь поверхности, образованной движением центра пробной сферы по ван-дер-ваальсовой поверхности молекулы растворенного вещества или комплекса [21]. В свою очередь, ван-дер-ваальсовая поверхность молекулы является совокупностью сфер с центрами, совпадающими с центрами соответствующих атомов и величинами радиусов, равными ван-дер-ваальсовым для данных атомов.

В результате для разности $(\Delta A_{\text{АО}} - \Delta A_{\text{PF}})$ было получено значение 48.3 Å². В то же время на основании данных, опубликованных в работе [10], следует, что $(T\Delta S_{\text{эксп}})_{\text{АО}} - (T\Delta S_{\text{эксп}})_{\text{PF}} = 12.8$ кДж/моль. Подставляя полученные числа в уравнение (2), получаем $\gamma = 265$ Дж/моль·Å², которое и является искомой калибровочной величиной, рекомендуемой нами для расчетов гидрофобного вклада с участием ароматических соединений. Данное значение достаточно хорошо согласуется с используемым рядом авторов значением $\gamma = 221$ Дж/моль·Å², учитывающем корректировку на различие в размерах молекул растворителя и растворенного вещества [6, 22].

Дальнейшее использование значения γ в уравнении (1) позволяет получить величину гидрофобной энергии почти в три раза выше, чем величина экспериментальной энергии реакции самоассоциации (таблица). Этот результат не является удивительным, поскольку ранее различными авторами неоднократно указывалось на то, что экспериментальное значение энергии нековалентного комплексообразования образуется суммой больших по величине, но противоположных по знаку энергетических составляющих [23—25].

Таким образом, используемый нами подход для расчета $\Delta G_{\text{Гф}}$ должен быть верифицирован: если расчет по выражению (1) является коррект-

Расчетные значения энергетических составляющих свободной энергии Гиббса (кДж/моль) реакций димеризации профламина и акридинового оранжевого при $T=298$ К

Краситель	$\Delta G_{эл}$		ΔG_B		ΔG_H	$\Delta G_{гф}$	$\Delta G_{трв}$				$\Delta G_{расч}$	$\Delta G_{эксп}$ [10]
	ΔG_k	ΔG_c	ΔG_{BM}	ΔG_{BB}			$\Delta G_{тр}$	$\Delta G_{рот}$	$\Delta G_{вибр1}$	$\Delta G_{вибр2}$		
АО	51	-47	-65	72	0	-59	39	34	-15	-37	-28	-21
PF	51	-46	-50	41	20	-49	38	32	-13	-44	-19	-16

ным, то в результате суммирования $\Delta G_{гф}$ с другими энергетическими составляющими должна быть получена величина, близкая к экспериментальной энергии Гиббса самоассоциации акридиновых красителей.

Нами была проведена верификация метода расчета гидрофобной энергии. Согласно современным представлениям [24, 25], основной вклад в свободную энергию Гиббса реакции нековалентного комплексообразования молекул дают следующие энергетические составляющие:

$$\Delta G_{расч} = \Delta G_{эл} + \Delta G_B + \Delta G_H + \Delta G_{гф} + \Delta G_{трв}, \quad (4)$$

где $\Delta G_{эл}$, ΔG_B — энергии электростатических и ван-дер-ваальсовых взаимодействий соответственно; ΔG_H — энергия водородных связей; $\Delta G_{трв}$ — вклад в свободную энергию от изменения степеней свободы при образовании молекулярного комплекса.

Энергия электростатических взаимодействий $\Delta G_{эл}$ рассчитывалась методом решения нелинейного уравнения Пуассона–Больцмана с использованием программы DelPhi 4.0 [26] и представлялась в виде суммы энергии атом-атомных кулоновских взаимодействий внутри молекул красителей и их димеров ΔG_k и энергии взаимодействия атомных зарядов молекул растворенных веществ с индуцированными зарядами водного окружения (энергии сольватации) ΔG_c :

$$\Delta G_{эл} = \Delta G_k + \Delta G_c, \quad (5)$$

при этом

$$\Delta G_k = G_{k(д)} - 2G_{k(м)}, \quad \Delta G_c = G_{c(д)} - 2G_{c(м)},$$

где $G_{k(д)}$, $G_{k(м)}$, $G_{c(д)}$, $G_{c(м)}$ — значения энергий кулоновских и сольватационных взаимодействий в димерах и мономерах соответственно.

Так же, как и электростатические взаимодействия, ван-дер-ваальсова энергия ΔG_B рассчитывалась как сумма межмолекулярного взаимодействия в димерах ΔG_{BM} и взаимодействия комплекса с водой ΔG_{BB} :

$$\Delta G_B = \Delta G_{BM} + \Delta G_{BB}, \quad (6)$$

причем

$$\Delta G_{BM} = G_{BM(д)}, \quad \Delta G_{BB} = G_{BB(д)} - 2G_{BB(м)},$$

где $G_{BM(д)}$, $G_{BB(д)}$, $G_{BB(м)}$ имеют смысл энергий межмолекулярного взаимодействия в димере, взаимодействия димера и мономера с водой соответственно. Описанные величины энергий ван-дер-ваальсовых взаимодействий вычислялись при помощи программы X-PLOR как усредненные за последние 40 пс МД.

По данным ЯМР-эксперимента [10], в обоих димерах красителей не образуются межмолекулярные водородные связи. В связи с этим под составляющей ΔG_H необходимо понимать изменение среднего числа водородных связей ΔN_H с молекулами воды при образовании димера из мономеров: $\Delta N_H = N_{д} - 2N_{м}$. Величина ΔG_H была рассчитана как

$$\Delta G_H = G_{1H} \Delta N_H, \quad (7)$$

где G_{1H} — энергия одной водородной связи молекулы красителя с водой.

Оценка величины G_{1H} , к сожалению, представляет собой сложную задачу. В обзоре [27] был сделан вывод о том, что энергия Гиббса образования водородной связи в водной среде в среднем близка к 14 кДж/моль. Учитывая, что энергетика водородной связи уже отчасти учитывается в данной работе при расчете электростатической и ван-дер-ваальсовой энергии, целесообразно положить G_{1H} меньше этой величины. Примем в дальнейших расчетах $G_{1H} = 10$ кДж/моль. В настоящей работе количества Н-связей с водой определялись как усредненные за последние 40 пс МД. Наличие водородных связей фиксировалось из расчетных траекторий МД по геометрическим критериям В.И. Полтева [28].

Энергетический вклад от изменения числа степеней свободы $\Delta G_{трв}$ при комплексообразовании молекул обусловлен изменением числа поступате-

льных (трансляционных) $\Delta G_{\text{тр}}$, вращательных (ротационных) $\Delta G_{\text{рот}}$ и колебательных (вибрационных) $\Delta G_{\text{вibr}}$, обусловленных изменением вибраций химических связей и появлением механических колебаний мономеров в комплексе $\Delta G_{\text{вibr}2}$ степеней свободы:

$$\Delta G_{\text{трв}} = \Delta G_{\text{тр}} + \Delta G_{\text{рот}} + \Delta G_{\text{вibr}1} + \Delta G_{\text{вibr}2} \quad (8)$$

Методика расчета $\Delta G_{\text{трв}}$ более подробно изложена в работе [29].

Наиболее важным результатом расчета энергетических вкладов (таблица), является то, что сумма 10 различных по величине и знаку компонент свободной энергии Гиббса дает значение, достаточно близкое к экспериментально измеряемому. Прежде всего, это свидетельствует о корректности использованного подхода для расчета не только $\Delta G_{\text{Гф}}$, но также и остальных составляющих. Однако стоит отметить, что $\Delta G_{\text{экс}}$ определяется суммой больших по модулю, но разных по знаку энергий (таблица). Как указывалось выше, это также имеет место и для комплексов белок—ДНК [23—25] и лиганд—ДНК [30, 31]. Очевидно, что расчет каждой из этих величин сопряжен с погрешностью используемого метода и силовых полей, кроме этого, при расчете энергии Н-связи в работе (7) использовалось оценочное значение $G_{\text{1Н}} = 10$ кДж/моль. В связи с этим отличие расчетной энергии от экспериментальной для АО в таблице на 30 % (и тем более на 20 % для PF) можно считать хорошим совпадением.

Из таблицы следует также, что в целом электростатические взаимодействия дестабилизируют димеры молекул PF и АО ($\Delta G_{\text{эл}} > 0$). Факт энергетической невыгодности электростатических взаимодействий в стабилизации ароматических соединений ранее неоднократно отмечался по отношению к интеркаляции ароматических лигандов и стэкингу азотистых оснований в ДНК [30—32]. Суммарный вклад от изменения числа степеней свободы при агрегации в целом положителен ($\Delta G_{\text{трв}} > 0$) и в основном определяется энтропийной невыгодностью потери трансляционных и ротационных степеней свободы при образовании димеров. Ван-дер-ваальсовы взаимодействия ($\Delta G_{\text{в}}$) в итоге оказываются энергетически выгодными для димера PF и невыгодными для димера АО. Однако гидрофобные взаимодействия ($\Delta G_{\text{Гф}}$) для обоих красителей характеризуются существенно отрицательными энергиями и, по-видимому, дают основной вклад в стабилизацию димеров.

РЕЗЮМЕ. Проведено калібрівку значення мікроскопічного коефіцієнту поверхневого натягу (γ) для наступного розрахунку гідрофобного внеску в вільну енергію реакції асоціації ароматичних молекул у розчині. Коефіцієнт γ оцінено на основі порівняння розрахункових (за методом доступної для розчинника площі поверхні комплексу) і експериментальних значень ентропійного внеску в енергію Гіббса реакції димеризації ароматичних барвників профлавіну та акридінового оранжевого. Результатом аналізу є значення γ 278 Дж/(моль·Å²). Процедура верифікації підтвердила коректність підходу розрахунку гідрофобної енергії.

SUMMARY. The referencing of the magnitude of microscopic surface tension coefficient (γ) for further computation of the hydrophobic contribution to the free energy of association reaction of aromatic molecules in solution was investigated. Estimation of coefficient γ was made on the basis of comparison of calculated (by the method of solvent accessible solvent area of a complex) and experimental values of entropic contribution the the Gibb's energy of the dimerization reaction of aromatic dyes, proflavine and arcidine orange. Such analysis has resulted in $\gamma = 278$ J/(mol·Å²). Verification confirmed a relevancy of the approach used for calculation of hydrophobic energy.

1. Zollinger H. Color chemistry: syntheses, properties and applications of organic dyes and pigments. -New York: VCH, 1991.
2. Ciferri A. Supramolecular polymers. -Boca Raton, USA: Taylor and Francis, 2005.
3. Meyer E., Castellano R.K., Diederich F. // Angew. Chem. Int. Ed. -2003. -**42**. -P. 1210.
4. Kollman P. // Chem. Rev. -1993. -**93**. -P. 2395.
5. Соколов В.Ф., Чувєв Г.Н. // Биофизика. -2006. -**51**. -С. 204.
6. Sharp K.A., Nicholls A., Fine R.F., Honig B. // Science. -1991. -**252**. -P. 106.
7. Dill K.A., Privalov P.L., Gill S.J., Murphy K.P. // Science. -1990. -**250**. -P. 297.
8. Sturtevant J.M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. -1977. -**74**. -P. 2236.
9. Noskov S.Yu., Lim C. // Biophys. J. -2001. -**81**. -P. 737.
10. Davies D.B., Djimant L.N., Veselkov A.N. // J. Chem. Soc. Faraday Trans. -1996. -**92**. -P. 383.
11. Brunger A.T. X-PLOR. A system for X-ray crystallography and NMR. -Yale: Univ. Press., 1992.
12. Cornell W.D., Cieplak P., Bayly C.I. et al. // J. Amer. Chem. Soc. -1995. -**117**. -P. 5179.
13. Jorgensen W., Chandrasekhar J., Madura J.D. et al. // J. Chem. Phys. -1983. -**79**. -P. 926.
14. Reddy S.Y., Leclerc F., Karplus M. // Biophys. J. -2003. -**84**. -P. 1421.
15. Ryckaert J.-P., Ciccotti G., Berendsen H.J.C. // J. Comput. Phys. -1977. -**23**. -P. 327.
16. Verlet L. // Phys. Rev. -1967. -**159**. -P. 98.
17. Cieplak P., Rao S.N., Grootenhuis P.D.J., Kollman

-
- P.A.* // *Biopolymers.* -1990. -**29.** -P. 717.
18. *Ooi T., Oobatake M., Nemethy G., Scheraga H.A.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* -1987. -**84.** -P. 3086.
19. *Cashman D.J., Scarsdale J.N., Kellogg G.E.* // *Nucl. Acids Res.* -2003. -**31.** -P. 4410.
20. *Fraczkiewicz R., Braun W.* // *J. Comp. Chem.* -1998. -**19.** -P. 319.
21. *Lee B., Richards F.M.* // *J. Mol. Biol.* -1971. -**55.** -P. 379.
22. *Sharp K.A., Nicholls A., Friedman R., Honig B.* // *Biochemistry.* -1991. -**30.** -P. 9686.
23. *Gilson M.K., Honig B.* // *Proteins.* -1988. -**4.** -P. 7.
24. *Noskov S.Yu., Lim C.* // *Biophys. J.* -2001. -**81.** P. 737.
25. *Jayaram B., McConnell K.J., Dixit S.B., Beveridge D.L.J.* // *Comp. Phys.* -1999. -**151.** - P. 333.
26. *Rocchia W., Alexov E., Honig B.* // *J. Phys. Chem. B.* -2001. -**105.** -P. 6507.
27. *Makhatadze G.I., Privalov P.L.* // *Adv. Protein Chem.* -1995. -**47.** -P. 307.
28. *Teplukhin A.V., Zhurkin V.B., Poltev V.I.* // *Mol. Biol.* -1996. -**30.** -P. 75.
29. *Костюков В.В., Хомутова Н.М., Евстигнеев М.П.* // *Хим. физика.* -2009. -**28.** -С. 26.
30. *Kostjukov V.V., Khomytova N.M., Davies D.B., Evstigneev M.P.* // *Biopolymers.* -2008. -**89.** -P. 680.
31. *Baginski M., Fogolari F., Briggs J. M.* // *J. Mol. Biol.* -1997. -**274.** -P. 253.
32. *Friedman R.A., Honig B.* // *Biophys. J.* -1995. -**69.** -P. 1528.

Севастопольский национальный технический университет

Поступила 19.03.2009