



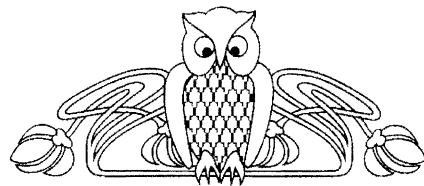
УДК 582.28:57.083

# КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И QSAR-СВОЙСТВА АРОМАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-СЕЛЕНПЕНТАН-ДИОНА-1,5: ПРЕДПОСЫЛКИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С УГЛЕВОДСВЯЗЫВАЮЩИМИ БЕЛКАМИ

А.Н. Панкратов, О.М. Цивилева\*, Б.И. Древкин\*\*, В.Е. Никитина\*

Институт химии Саратовского государственного университета  
E-mail: PankratovAN@info.sgu.ru\* Учреждение Российской академии наук Институт биохимии  
и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов  
E-mail: tsivileva@ibppm.sgu.ru

\*\* ЗАО «Сульфат», Саратов



Выяснена роль пространственной и электронной структуры, гидрофобных свойств и концентрации селенорганических соединений при их взаимодействии с грибными метаболитами, углеводсвязывающими белками - внеклеточными лектинами высшего гриба шиитаке. Гибридным методом теории функционала плотности на уровне теории B3LYP/6-31G(d,p) изучена пространственная и электронная структура молекул 1,5-ди(4-R-фенил)-3-селенпентандионов-1,5. Посредством оценки QSAR-свойств по атомно-связево-аддитивным схемам показаны различия в гидрофобности указанных соединений. Полученные теоретические характеристики использованы при интерпретации экспериментальных данных об увеличении активности лектинов шиитаке в присутствии 1,5-ди(4-R-фенил)-3-селенпентандионов-1,5 и наиболее высокой эффективности этокси-производного.

**Ключевые слова:** теория функционала плотности, QSAR-свойства, 1,5-ди(4-R-фенил)-3-селенпентандионы-1,5, лектины, грибок шиитаке.

**Quantum Chemical Study and QSAR Properties of 3-Selenopentanediones-1,5 Aromatic Derivatives: Prerequisites for Interaction with the Carbohydrate-Binding Proteins**

A.N. Pankratov, O.M. Tsivileva, B.I. Drevko, V.E. Nikitina

The role of spatial and electronic structure, hydrophobic properties and concentration of organoselenium compounds on their interaction with fungal metabolites - carbohydrate-binding proteins, extracellular lectins of *Lentinula edodes* (shiitake mushroom) has been considered. By the hybrid density functional theory method at the B3LYP/6-31G(d,p) theory level, spatial and electronic structure of the 1,5-di(4-R-phenyl)-3-selenopentanediones-1,5 molecules has been studied. By means of the QSAR properties evaluation by the atomic-bonding-additive schemes, the distinct hydrophobicity of these compounds has been demonstrated. The theoretical characteristics thus obtained have been used for interpreting the experimental data on the lectin activity enhancement in the presence of 1,5-di(4-R-phenyl)-3-selenopentanediones-1,5, as well as on the greatest efficiency of ethoxy derivative.

**Key words:** density functional theory, QSAR properties, 1,5-di(4-R-phenyl)-3-selenopentanediones, lectins, shiitake mushroom.

Литературные данные свидетельствуют о непосредственном активном участии микроэлемента селена в биохимических и физиологических процессах. В настоящее время

очевидно, что суммарное содержание селена – совершенно недостаточный показатель для всесторонней оценки потенциальных биологических эффектов его в биообъекте, обогащенном селеном [1]. Отмечается отсутствие достаточно обоснованных сведений о механизмах действия селена, особенно селенорганических соединений. Крайне мало информации о селенсодержащих веществах животных тканей. Требуется более детальная характеристика соединений селена в растениях и грибах, особенно представляющих биотехнологический интерес. Использование наиболее современных экспериментальных приемов, а особенно опирающихся на теоретические и расчетные методы исследования, позволит устранить указанные пробелы.

Повышенный интерес ученых вызывают углеводсвязывающие белки – лектины, найденные в том числе в высших грибах [2]. Привлекательными биохимическими объектами исследований являются обнаруженные нами внеклеточные лектины базидиомицета *Lentinus edodes* (шиитаке).

В связи с вышесказанным нами была поставлена задача изучения активности внеклеточных лектинов этого базидиомицета при различных условиях взаимодействия препаратов лектинов с некоторыми соединениями ряда 1,5-ди(4-R-фенил)-3-селенпентандионов-1,5, а также теоретической трактовки предпосылки взаимодействия названных селенсодержащих соединений с углеводсвязывающими белками с позиций квантовой химии и методологии QSAR.

## Материалы и методы исследования

Штамм F-249 базидиомицета *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler [*Lentinus edodes* (Berk.) Singer], использованный в работе, был получен из коллекции высших базидиальных грибов кафедры микологии и альгологии Московского государственного университета. При глубинном культивировании *L. edodes* использовали синтетические среды с источником углерода D-глюкоза (концентрация 300 ммоль/л по углероду); мольное соотношение углерод : азот в среде составляло 15 : 1.

Гемагглютинирующую (ГА) активность жидких сред определяли реакцией гемагглютинации с самопроизвольным оседанием эритроцитов, используя 2%-ную суспензию трипсинизированных кроличьих эритроцитов в серии последовательных разведений лектина [3]. Титр гемагглютинации (ТГА) выражали как наибольшее разведение раствора, вызывающее агглютинацию эритроцитов.

Внеклеточные лектины (L1 и L2) культуры *L. edodes* F-249 были выделены и очищены методом, разработанным и описанным нами ранее [4].

В ходе экспериментальных и теоретических исследований, описанных в настоящей работе, рассмотрены соединения селена (табл. 1), относящиеся к ряду 1,5-ди(4-R-фенил)-3-селенпентандионов-1,5.

В качестве растворителя селенорганических соединений служила смесь диметилсульфоксид (ДМСО): H<sub>2</sub>O (4 : 1, v/v). Растворы

селенорганических соединений I, III, IV в ДМСО использовали в таких максимальных концентрациях (C1), при которых собственная ГА активность ни ДМСО, ни I, III, IV не проявлялась; это также дополнительно контролировалось реакцией гемагглютинации I, III, IV при выбранных концентрациях C1, C2, C3. Минимальная из трех величина C3 равна концентрации соединения I при изучении лектиновой активности культуры, выращенной в присутствии I, в нашем более раннем исследовании [5], а C2 занимает промежуточное положение.

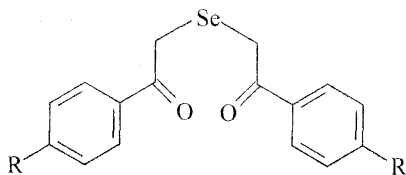
## Результаты и их обсуждение

Ранее нами исследована зависимость лектиновой активности и ростовых характеристик базидиального гриба *Lentinula edodes* от присутствия в жидких и агаризованных средах селенсодержащего компонента ДАФС-25 (1,5-дифенил-3-селенпентандион-1,5 – соединение I). Выяснилось, что стимуляция процесса накопления биомассы происходит при глубинном культивировании в присутствии селеновых добавок; относительно быстрорастущий мицелий более подвержен позитивному влиянию препарата. Выявлено положительное воздействие ДАФС-25 на ростовые показатели *L. edodes* на агаризованных средах, при этом максимальный эффект достигается в случае использования среды с наиболее низкой скоростью роста мицелия. Под воздействием ДАФС-25 лектиновая активность как культуральной жидкости, так и экстрактов из мицелия *L. edodes* в наибольшей степени возрастает в случае синтетической среды, характеризующейся высокой активностью внеклеточных лектинов изучаемой культуры и сравнительно низкой лектиновой активностью экстрактов из мицелия в отсутствие ДАФС-25 [5].

Получение данных по влиянию соединения I на лектиновую активность глубинной культуры *L. edodes* позволило нам перейти к следующему шагу работы, уже с препаратами внеклеточных лектинов. Логично было предположить, что если I проявляет значительный эффект в отношении титра гемагглютинации культуральной жидкости, то окажутся интересными результаты опре-

Таблица 1

Селенсодержащие соединения, рассмотренные в настоящей работе



Соединение	Название	R
I	1,5-Дифенил-3-селенпентандион-1,5	H
II	1,5-Ди(4-метоксифенил)-3-селенпентандион-1,5	OCH <sub>3</sub>
III	1,5-Ди(4-этоксифенил)-3-селенпентандион-1,5	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
IV	1,5-Ди(4-н-октилксифенил)-3-селенпентандион-1,5	n-OC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>



деления указанной биологической активности в реакционных смесях с выделенными и очищенными белками-лектинами. Как и ожидалось, биологическая активность продуктов взаимодействия лектина с селенорганическим соединением оказалась различной в зависимости от стадии очистки белка; структура селенсодержащего компонента реакционных смесей, как и его концентрация, значительно влияет на гемагглютинирующую активность препарата белка.

Нами установлено, что стадия очистки препарата лектина оказывает наибольшее (если сравнивать с такими характеристиками, как концентрация **I**, **III**, **IV**) влияние на дифференциальный характер взаимодействия внеклеточных лектинов шиитакэ с селенорганическими соединениями. Так, в случае вещества **I** при одной и той же концентрации *C1* селенсодержащего соединения титр ГА меняется от 64 до 1024, возрастая по мере степени чистоты препарата лектина *L2*, и почти так же резко снижается (от 1024 до 128 при *C3*) по мере очистки *L1*. Препарат ДАФС-25, таким образом, в гораздо большей степени повышает лектиновую активность очищенного *L2*, чем *L1*, однако для этого требуются относительно высокие концентрации селенового соединения (50 мг/л Se).

Заметно выражено «сродство» неочищенного *L1* к соединению **III**, причем и при самой высокой, и при самой низкой концентрации указанного соединения титр гемагглютинации очень высок (512 и 2048 соответственно). Однако по мере очистки лектина *L1* титр ГА в присутствии тех же концентраций этоксипроизводного (вещество **III**) становится равным 64. Наоборот, очищенный препарат лектина *L2* значительно повышает свою гемагглютинирующую активность при взаимодействии с **III** (до величины ТГА, равной 512 – заметим, до того же значения, что и неочищенный *L1*). И снова для этого требуются высокие концентрации (*C1*) селенового производного **III**. Самая низкая концентрация и ДАФС-25 (как только что говорилось), и вещества **III** несколько не эффективны в отношении стимулирования лектиновой активности очищенного *L2*: титры ГА 16 и 8 соответственно по сравнению с вели-

чиной 32 в отсутствие селенорганических соединений. Не оказывает ингибирующего действия только вещество **IV**: титр ГА – минимум 32, достигает 512 для обоих лектинов после первой стадии очистки. В то же время для **IV** менее всего из селенорганических соединений выражена зависимость его влияния на лектиновую активность от стадии очистки препарата. Это вещество достаточно индифферентно в отношении наличия примесей в препаратах лектинов на всех стадиях их очистки, зато наблюдается оптимальная в обсуждаемом аспекте концентрация **IV**, когда титр ГА равен 512 независимо от степени чистоты лектинов. Подобная неспецифичность взаимодействия *n*-октилоксипроизводного (вещество **IV**) с лектинами при наличии явно выраженной концентрационной зависимости реактанта привела нас к мысли о каком-то едином химизме этих процессов, возможно, гидрофобном взаимодействии с октильным радикалом.

Зависимость лектиновой активности обоих исследуемых белков на всех трех стадиях их очистки от концентрации селенорганических соединений проходит через максимум лишь в единственном случае – при использовании соединения **IV**. Признать возможность мицеллообразования в реакционной среде в данном случае вряд ли правомерно, поскольку после достижения критической концентрации мицеллообразования (ККМ) эффективность взаимодействия, отражаемая параметром ТГА в нашем эксперименте, должна оставаться на постоянном уровне при увеличении концентрации **IV**. Мы этого не наблюдаем, но тем не менее считаем очень вероятным, что вещество **IV**, содержащее *n*-октильный заместитель, более способно к мицеллообразованию по сравнению с **I** или **III**. Необходимы специальные исследования с определением ККМ. Наиболее очевиден тот факт, что явная гидрофобность соединения **IV** по сравнению с остальными изученными селеновыми веществами вносит существенный вклад во взаимодействие с лектинами *L. edodes*.

Как показывает эксперимент, соединение **III** в большей степени повышает лектиновую активность по сравнению с **I**, а при



переходе от III к IV активность лектинов снижается почти до уровня незамещенного ДАФС-25.

Для трактовки вышеописанных тенденций наблюдаемого химического поведения соединений I–IV в процессах их взаимодействия с лектинами *L. edodes* нами привлечены теоретические методы исследования.

Методом теории функционала плотности (DFT) [6] с использованием гибридного функционала B3LYP, сочетающего трехпараметровый обменный функционал Бекке [7, 8] и корреляционный функционал LYP [9], и базисного набора 6-31G(*d,p*) [10] нами рассчитана пространственная и электронная структура молекул 1,5-дифенил-3-селенпентандиона-1,5 (препарата ДАФС-25) (I), 1,5-ди(4-метоксифенил)-3-селенпентандиона-1,5 (II) и 1,5-ди(4-этоксифенил)-3-селенпентандиона-1,5 (III). Некоторые результаты расчетов приведены в табл. 2.

Таблица 2

Некоторые пространственные параметры и заряды на атомах молекул I–III по данным расчетов на уровне теории B3LYP/6-31G(*d,p*)

Параметр структуры	I	II	III
Длина связи C-Se, Å	1.984 и 1.990	1.983 и 1.989	1.989 и 1.990
Валентный угол C-Se-C, град	99.692	99.600	96.616
Расстояние между атомами углерода двух карбонильных групп, Å	5.142	5.135	5.628
Расстояние между атомами кислорода двух карбонильных групп, Å	7.050	7.027	6.904
Заряд на атоме Se*	0.048	0.043	0.029
Заряды на атомах углерода группы CH <sub>2</sub> *	-0.352 и -0.355	-0.351 и -0.355	-0.344 и -0.357
Заряды на атомах углерода карбонильных групп*	0.384 и 0.403	0.380 и 0.402	0.377 и 0.397
Заряды на атомах кислорода карбонильных групп*	-0.449 и -0.455	-0.451 и -0.457	-0.452 и -0.457

\* Заряды по Малликену.

Оказалось, что молекулы I–III очень близки по электронному и пространственному строению. Следовательно, различие во

влиянии селенсодержащих веществ на гем-агглютинирующую способность определяется не остовом молекул (включающим атом селена и фрагмент CH<sub>2</sub>COAr), а заместителем в положении 4 ароматического кольца. Поэтому возрастание ТГА при переходе от I к III может быть связано с тем, что неподеленная электронная пара атома кислорода этокси группы участвует в образовании водородной связи с подвижным атомом водорода OH-группы гликоконъюгата, присутствующего на поверхности эритроцита в реакции ГА.

При этом положительный заряд на атоме селена свидетельствует о том, что в процессах, в которых селен проявляет себя как антиоксидант, он является электрофильным центром и может взаимодействовать с электроноизбыточными частицами, например молекулами кислорода O<sub>2</sub>, пероксида водорода H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, супероксидным анион-радикалом O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, тиолами RSH и др. [11, 12]. Примечательная особенность селена состоит в его способности окислять тиолы в восстановительных условиях [11, 13–15].

На окислении тиолов следует остановиться особо. Можно выделить ряд общих свойств лектинов [3, 16–18]. К ним относятся сравнительно высокая гидрофобность молекул; участие гидрофобных аминокислот в связывании углеводов; совместная или близкая локализация в молекулах углеводсвязывающих участков, гидрофобных участков и катионсвязывающих участков; стабилизация углеводсвязывающих участков дисульфидными мостиками -S-S- и двухзарядными катионами металлов. То есть дополнительное образование дисульфидных мостиков в молекулах исследуемых лектинов вполне может способствовать посредством стабилизации углеводсвязывающих участков этих белков усилению способности последних к взаимодействию с углеводными структурами эритроцитов, иными словами, увеличению титров ГА.

Кроме того, что касается эффекта положительного заряда на атоме селена в отношении изучаемой биологической активности, мы предполагаем, что некоторые органические соединения, подобно исследуемым (I–III), включены в распознавание углеводных структур (гликоконъюгатов) либо опо-



средованно, путем модифицирования углеводсвязывающих участков, либо посредством прямого связывания углевода с органическим соединением.

Для выявления других возможных факторов, влияющих на химическое поведение селенорганических соединений при взаимодействии с лектинами, нами рассчитаны QSAR-свойства [19–27] молекул **I–III**, а также 1,5-ди(4-*n*-октилоксифенил)-3-селенпентандиона-1,5 (**IV**) (табл. 3).

Таблица 3

Некоторые QSAR-свойства молекул **I–IV**

Соединение	Ван-дер-ваальсова поверхность, Å <sup>2</sup>		Объем, Å <sup>3</sup>	lgP***	Рефракция***, Å <sup>3</sup>	Поляризуемость, Å <sup>3</sup>
	*	**				
<b>I</b>	389.90	481.28	789.53	1.97	71.20	29.86
<b>II</b>	512.52	560.59	940.80	1.47	84.12	34.80
<b>III</b>	583.02	631.70	1055.54	2.15	93.62	38.47
<b>IV</b>	1015.59	1000.50	1694.71	7.05	148.68	60.49

\* Приближенный подход [19, 20].

\*\* Grid-метод [21, 22].

\*\*\* Атомно-связево-аддитивная схема не включает параметра для атома селена.

При переходе от ДАФС-25 (**I**) к его метокси- (**II**), этокси- (**III**) и *n*-октилокси- (**IV**) производным закономерно возрастают ван-дер-ваальсова поверхность [19–22] и объем [21] молекул, а также рефракция [24, 25] и поляризуемость [26].

Индекс гидрофобности (липофильности) lgP [23–25, 27] (*P* – коэффициент распределения в системе 1-октанол – вода, служащий общепринятой мерой гидрофобности) при переходе от **I** к **II** несколько снижается, что связано с вхождением в молекулу двух гидрофильных атомов кислорода в составе группы ОСН<sub>3</sub>. Компенсирующий вклад в lgP имеет место при переходе от **II** к **III** вследствие введения в молекулу двух достаточно гидрофобных метиленовых звеньев СН<sub>2</sub>.

Как показывают значения lgP, вещества **I–III** занимают среднее положение в ряду гидрофобности ввиду наличия в молекулах как неполярных гидрофобных ароматических и алкильных фрагментов, так и сильнополярных карбонильных групп и эфирных атомов кислорода. К сожалению, атом селена в соответствующей атомно-связево-аддитивной

схеме [23–25, 27] не учтен. Для сравнения отметим, что в случае явно гидрофобных гексана и 1-октанола величины lgP составляют 2.88 и 2.53 соответственно, для гидрофильного метанола lgP = –0.27, а для воды lgP = –0.51.

Напротив, соединение **IV** является явно гидрофобным, что обусловлено присутствием длинноцепочечных углеводородных заместителей *n*-С<sub>8</sub>H<sub>17</sub>.

Возможно, различие в реакционной способности селенсодержащих молекул в некоторой степени связано с их дифференциальной гидрофобностью.

Из общих свойств лектинов разного происхождения следует, что углеводы взаимодействуют с лектинами посредством водородных связей, координирования металлов, ван-дер-ваальсова, гидрофобного взаимодействия [18]. Несмотря на преобладающий гидрофильный характер углеводов, гидрофобное взаимодействие играет важную роль в их распознавании лектинами. Особенно примечательно взаимодействие между ароматическими фрагментами аминокислот и галактозой в углеводсвязывающих участках галактозоспецифических лектинов, что приписывается взаимодействию между частично заряженными алифатическими протонами на поверхности кольца гексозы и частичным отрицательным зарядом π-электронов ароматической системы [18].

Участки гидрофобного связывания вообще очень характерны для лектинов. К ним относят и липидсвязывающие фрагменты, хорошо изученные в случае бактериальных лектинов (адгезинов и токсинов) [16]. Повидимому, липидсвязывающие участки присутствуют и в лектинах растений и животных, специфичность к липидам и гликолипидам которых была исследована. На примере некоторых бактериальных и вирусных лектинов показано, что липидсвязывающие участки характеризуются выраженными гидрофобными свойствами. Кроме того, можно предположить и особую роль ароматического кольца в структуре исследованных нами селенорганических соединений; наличие этого кольца могло бы оказать дополнительный положительный эффект в отношении углеводов



связывающих свойств лектинов *L. edodes*. Так, на примере лектинов бобовых показано, что гидрофобные пептиды в составе гидрофобной полости на поверхности лектиновых молекул участвуют во взаимодействии с фенильными и метильными производными сахаридов, поскольку такие пептиды располагаются в непосредственной близости от углеводсвязывающих участков [3, 17].

Если, согласно [3, 17], принять ключевую роль ароматических фрагментов молекул I–IV в связывании с лектинами, то ясно, что остальная часть молекулы по-разному, из очевидных пространственных соображений, влияет на «арил-лектиновое» взаимодействие с результирующим разным ТГА реакционной смеси. Вероятно, значительное увеличение длины углеводородной цепи в *n*-октилпроизводном (IV) может отчасти экранировать участвующий во взаимодействии с гликоконъюгатами эритроцитов арильный участок молекулы IV. Этому способствует гидрофобное взаимодействие, стремящееся уменьшить поверхность контакта между гидрофобной частью молекулы (ароматическим фрагментом и углеводородной цепью) и водой. При этом алкильная цепь может частично «обволакивать» атомы ароматического кольца, стерически экранируя его и препятствуя тем самым взаимодействию с лектином.

Таким образом, изменение активности внеклеточных лектинов *L. edodes* при различных условиях взаимодействия их препаратов с соединениями – представителями ряда 1,5-ди(4-*R*-фенил)-3-селенпентандионов-1,5 – в зависимости от структуры селенсодержащего компонента реакционных смесей, его концентрации, от стадии очистки белков позволяет выявить влияние электрофильных свойств реагента и гидрофобного взаимодействия в химических процессах с участием лектинов.

#### Библиографический список

1. Whanger P.D. Selenocompounds in Plants and Animals and Their Biological Significance // J. Amer. Coll. Nutr. 2002. Vol.21, №3. P.223–232.
2. Mikiashvili N., Elisashvili V., Wasser S.P., Nevo E. Comparative Study of Lectin Activity of Higher Basidiomycetes // Int. J. Med. Mushrooms. 2006. Vol.8, Iss.1. P.31–38.
3. Луцук М.Д., Панасюк Е.Н., Луцук А.Д. Лектины. Львов, 1981. 156 с.

4. Цивилева О.М., Никитина В.Е., Лоцинина Е.А. Выделение и характеристика внеклеточных лектинов *Lentinus edodes* (Berk.) Sing // Биохимия. 2008. Т.73, №10. С.1438–1446.
5. Цивилева О.М., Никитина В.Е., Панкратов А.Н., Древоко Б.И., Лоцинина Е.А., Гарибова Л.В. Влияние селенсодержащего препарата ДАФС-25 на рост и лектиновую активность *Lentinus edodes* // Биотехнология. 2005. №2. С.56–62.
6. Кон В. Электронная структура вещества – волновые функции и функционалы плотности // УФН. 2002. Т.172, №3. С.336–348.
7. Becke A.D. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior // Physical Review A. 1988. Vol.38, №6. P.3098–3100.
8. Becke A.D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange // J. Chem. Phys. 1993. Vol.98, №7. P.5648–5652.
9. Lee C., Yang W., Parr R.G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density // Physical Review B. 1988. Vol.37, №2. P.785–789.
10. Ditchfield R., Hehre W.J., Pople J.A. A Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules // J. Chem. Phys. 1971. Vol.54, №2. P.724–728.
11. Blessing H., Kraus S., Heindl P., Bal W., Hartwig A. Interaction of selenium compounds with zinc finger proteins involved in DNA repair // Eur. J. Biochem. 2004. Vol.271, №15. P.3190–3199.
12. Jacob C., Maret W., Vallee B.L. Selenium redox biochemistry of zinc-sulfur coordination sites in proteins and enzymes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol.96, №5. P.1910–1914.
13. Turan B., Fliss H., Desilets M. Oxidants increase the intracellular free Zn<sup>2+</sup> concentration in rabbit ventricular myocytes // Amer. J. Physiol. 1997. Vol.272, №5 (Pt.2). P.2095–2106.
14. Ganther H.E. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase // Carcinogenesis. 1999. Vol.20, №9. P.1657–1666.
15. Jacob C., Giles G.I., Giles N.M., Sies H. Sulfur and selenium: the role of oxidation state in protein structure and function // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2003. Vol.42, №39. P.4742–4758.
16. Лахтин В.М. Биотехнология лектинов // Биотехнология. 1989. Т.5, №6. С.676–691.
17. Лахтин В.М. Молекулярная организация лектинов // Молекулярная биология. 1994. Т.28, вып.2. С.245–273.
18. Elgavish S., Shaanan B. Lectin-Carbohydrate Interactions: Different Folds, Common Recognition Principles // Trends Biochem. Sci. 1997. Vol.22, №12. P.462–467.
19. Hasel W., Hendrickson T.F., Still W.C. A Rapid Approximation to the Solvent-Accessible Surface Areas of Atoms // Tetrahedron Computer Methodology. 1988. Vol.1, №2. P.103–116.
20. Still W.C., Tempezyk A., Hawley R.C., Hendrickson Th. Semianalytical Treatment of Solvation for Molecular Mechanics and Dynamics // J. Amer. Chem. Soc. 1990. Vol.112, №16. P.6127–6129.



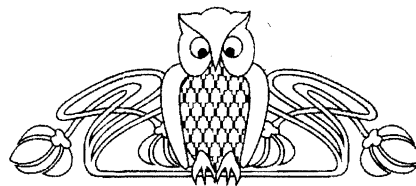
21. Bodor N., Gabanyi Z., Wong Chu-Kuok. A New Method for the Estimation of Partition Coefficient // J. Amer. Chem. Soc. 1989. Vol.111, №11. P.3783–3786.
22. Gavezotti A. The Calculation of Molecular Volumes and the Use of Volume Analysis in the Investigation of Structured Media and of Solid-State Organic Reactivity // J. Amer. Chem. Soc. 1983. Vol.105, №16. P.5220–5225.
23. Ghose A.K., Crippen G.M. Atomic Physicochemical Parameters for Three-Dimensional Structure-Directed Quantitative Structure – Activity Relationships. I. Partition Coefficients As a Measure of Hydrophobicity // J. Comput. Chem. 1986. Vol.7, №4. P.565–577.
24. Ghose A.K., Crippen G.M. Atomic Physicochemical Parameters for Three-Dimensional-Structure-Directed Quantitative Structure – Activity Relationships. 2. Modelling Disperse and Hydrophobic Interactions // J. Chem. Inf. and Comput. Sci. 1987. Vol.27, №1. P.21–35.

25. Viswanadhan V.N., Ghose A.K., Revankar G.N., Robins R.K. Atomic Physicochemical Parameters for Three Dimensional Structure Directed Quantitative Structure – Activity Relationships. 4. Additional Parameters for Hydrophobic and Dispersive Interactions and Their Application for an Automated Superposition of Certain Naturally Occurring Nucleoside Antibiotics // J. Chem. Inf. and Comput. Sci. 1989. Vol.29, №3. P.163–172.
26. Miller K.J. Additivity Methods in Molecular Polarisability // J. Amer. Chem. Soc. 1990. Vol.112, №23. P.8533–8542.
27. Ghose A.K., Pritchett A., Crippen G.M. Atomic Physicochemical Parameters for Three Dimensional Structure Directed Quantitative Structure – Activity Relationships III. Modelling Hydrophobic Interactions // J. Comput. Chem. 1988. Vol.99, №1. P.80–90.

УДК 546.65-38

## ТЕРМОДИНАМИКА ПРОЦЕССА КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ В СИСТЕМЕ РЗЭ – О-ФТАЛЕВАЯ КИСЛОТА

Г.Н. Макушова, Е.Е. Воронщикова

Институт химии Саратовского государственного университета  
E-mail: zacharova\_tv@mail.ru

Потенциометрическим методом исследовано комплексообразование редкоземельных элементов (РЗЭ) La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm и Yb с о-фталевой кислотой при  $\mu = 0.2(\text{KCl})$  в интервале температур 298–328 К. В области pH = 3.8–5 обнаружено существование комплексной частицы состава  $\text{LnL}^+$ , где Ln – РЗЭ, L –  $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_4^{2-}$ . По зависимости констант устойчивости комплексных частиц от температуры рассчитаны термодинамические функции образования комплексов  $\Delta G$ ,  $\Delta H$  и  $\Delta S$ . Положительные величины  $\Delta H$  и  $\Delta S$  позволили предположить значительные разрушения гидратных оболочек и образование внутрисферных комплексов. Высокие положительные значения  $\Delta S$  свидетельствуют о том, что фталевая кислота является бидентатным лигандом.

**Ключевые слова:** комплексная частица, редкоземельные элементы, раствор, термодинамические функции.

### Thermodynamics of Complex Formation in the System of Rare-Earth Elements – Phthalic Acid

G.N. Makushova, E.E. Voronschikova

Using the method of rating potentials we researched the problem of interaction between rare-earth elements – La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb and o-phthalic acid and forming complexes in condition that  $\mu = 0.2(\text{KCl})$  and a range of temperatures 298–328 K. As a result of our experiments, we ascertained the existence of a complex particle –  $\text{LnL}^+$  where Ln – rare-earth elements, L –  $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_4^{2-}$ . According to the dependence of constants of stability of complex particles from the temperatures thermodynamic functions of forming complexes ( $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $\Delta S$ ) were calculated. We think, that positive quantities  $\Delta H$  and  $\Delta S$  suppose significant destructions of hydrated envelopes and formation of first sphere complexes. High values  $\Delta S$  indicate phthalic acid to be a ligand.

**Key words:** complex particle, rare-earth elements, solution, thermodynamic functions.

В работе [1] исследовано комплексообразование РЗЭ с о-фталевой кислотой при температуре 298 К. Обнаружено существование комплексных частиц состава  $\text{MHA}^{2-}$  и  $\text{MA}^+$ , где M – РЗЭ, A –  $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_4^{2-}$ . Определены области pH существования комплексов и константы их устойчивости. Данная работа является продолжением этих исследований. В ней исследовано комплексообразование РЗЭ с о-фталевой кислотой в политермическом режиме 298–328 К в водных растворах. По зависимости констант устойчивости комплексных частиц от температуры рассчитаны термодинамические функции образования комплексов.

Для исследования процесса комплексообразования было проведено pH-метрическое титрование систем хлоридов РЗЭ с о-фталевой кислотой при соотношении металл – лиганд 1:1 раствором щелочи (KOH) и ионной силе раствора  $\mu = 0.2$  (KCl). Исходные концентрации компонентов равны  $5 \cdot 10^{-3}$  моль/л.

В литературе имеются значения констант диссоциации о-фталевой кислоты только при температуре 298 К, кроме того не указаны условия определения [2]. Поэтому нами были определены константы диссоциации