

УДК 544.353.3:544.272

**СТРУКТУРА ДИМЕРОВ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ВОДЕ  
И ИХ КОМПЛЕКСОВ С ХОЛЕСТЕРИНОМ.  
МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ****М.В. Зеликман<sup>1,2</sup>, А.В. Ким<sup>1,2</sup>, Н.Н. Медведев<sup>1,2</sup>, О.Ю. Селютина<sup>1,2</sup>, Н.Э. Поляков<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Новосибирский государственный университет, Россия<sup>2</sup>Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, Новосибирск, Россия

E-mail: nikmed@kinetics.nsc.ru

*Статья поступила 16 мая 2014 г.*

Проведено молекулярно-динамическое моделирование димеров глицирризиновой кислоты (ГК), возникающих при спонтанной встрече двух молекул ГК в воде. Показано, что молекулы в димере располагаются достаточно плотно друг к другу, между ними нет места, куда могла бы поместиться другая молекула (в том числе молекула воды). Обнаружены относительно устойчивые структуры димеров, характеризующиеся определенными значениями углов между терпеновыми остовами молекул ГК и сахарными хвостами. За счет тепловых движений происходят спонтанные переходы между этими структурами. Добавление молекулы холестерина в раствор показало, что образующиеся ассоциаты из двух молекул ГК и одной молекулы холестерина представляют собой, как правило, один из устойчивых димеров ГК с присоединенной к нему молекулой холестерина.

**Ключевые слова:** молекулярно-динамическое моделирование, водные растворы, глицирризиновая кислота, холестерин, структура ассоциатов, механизм гость—хозяин.

**ВВЕДЕНИЕ**

Глицирризиновая кислота (тритерпеновый сапонин из экстракта корней солодки) обладает широким спектром биологической активности и с давних пор используется для лечения и профилактики различных заболеваний [ 1 ]. К настоящему времени накоплено большое количество экспериментальных данных, указывающих, что, кроме собственной биологической активности, ГК способна усиливать биодоступность других лекарственных препаратов при совместном применении и увеличивает растворимость многих гидрофобных лекарственных соединений [ 2, 3 ]. Молекулярный механизм такого действия ГК до сих пор не известен несмотря на множество физико-химических исследований. Экспериментально установлено, что благодаря наличию гидрофильной и гидрофобной частей молекулы ГК способны образовывать прочные комплексы со многими органическими молекулами [ 3—12 ]. Константа стабильности этих комплексов превышает константы стабильности для аналогичных комплексов циклодекстринов. Известно также, что ГК проявляет свойства, типичные для мицеллообразующих веществ [ 11—17 ]. Она способна образовывать самоассоциаты в водных и водно-спиртовых растворах [ 3, 11 ], строение которых зависит от концентрации ГК. Однако структура этих агрегатов и механизм их образования также неизвестны. Есть указания, что стехиометрия комплексов ГК с различными веществами при низких концентрациях обычно составляет 2:1 или 4:1 (ГК:молекула-гость). Кроме того, ранее было высказано предположение, что важную роль в механизме биологиче-

ской активности ГК может играть ее связывание с мембранным холестерином [18]. Образование комплексов ГК с холестерином в растворе было доказано методом ЯМР-релаксации [18].

Мы исследовали растворы ГК методом молекулярной динамики. В литературе мало работ по моделированию глицирризиновой кислоты. Молекулярно-динамическое моделирование использовано в работе [19]. Там молекула ГК рассматривается как ингибитор Ку-белка, отвечающего за репарацию ДНК (данный белок потенциально применим в качестве антиопухолевого агента). Исследования показали, что глицирризин (а также македонозид С) лучше всего (из целого банка данных веществ традиционной китайской медицины) подходит для реакционного центра данного белка. Моделирование взаимодействия белок—лиганд проводили в *NVE*-ансамбле в течение 10 нс. Оказалось, что комплекс за это время не распадается, а, наоборот, стабилизируется. В работе [20] исследуются ассоциаты молекул ГК с помощью квантово-химических расчетов. Показано, что в вакууме (без учета растворителя) наиболее энергетически выгодный бимолекулярный комплекс ГК имеет структуру типа "голова—хвост". Он стабилизирован водородными связями между молекулами ГК. Авторы отмечают наличие внутренней полости в данной структуре, пригодной для включения соразмерных молекул-гостей. Для оценки влияния растворителя авторы добавили шесть молекул воды, которые встраиваются внутрь полости. К сожалению, из такого моделирования трудно говорить о структуре комплекса в растворе. Влияние окружающей воды на структуру бимолекулярного ассоциата может быть намного больше, чем рассчитанное в работе [20] взаимодействие между молекулами ГК. Также рассмотрен кластер, состоящий из шести молекул ГК, организованных в 6-членные кольца. Внутри такого кластера имеется широкая внутренняя полость. Однако это, опять же, не означает, что в растворе будут существовать такие специфические кластеры.

В нашей работе мы моделировали спонтанное образование димеров ГК в воде, а также ее ассоциатов состава 2:1 с холестерином и детально исследовали их строение.

#### МОДЕЛИРОВАНИЕ

Мы проводили классическое молекулярно-динамическое моделирование, используя пакет Gromacs [21]. Равновесные траектории исследуемых моделей получены в *NPT*-ансамбле при давлении 1 бар и температуре 300 К. Использовали термостат Нозе—Хувера [22] в комбинации с баростатом Парринелло—Рамана [23]. Электростатическое взаимодействие рассчитывали при помощи быстрого метода суммирования Эвальда [24] с интерполяцией четвертого порядка. Шаг моделирования равнялся 2 фс. Для структурного анализа сохранялись конфигурации модели через каждые 2 пс. Мы не нашли в литературе готового молекулярно-динамического представления молекулы ГК. Для получения файла топологии молекулы ГК использовали программу АТВ (Automatic topology builder) [25] с использованием поля сил GROMOS. АТВ проводит многостадийный процесс оптимизации параметров, включающий квантово-механические расчеты для нахождения распределения зарядов на молекуле. Координаты стартовой конфигурации ГК были взяты из базы PDB. Готовую молекулу холестерина взяли из базы данных АТВ [26]. Для воды использовали модель Tip4p-Ew.

Модель раствора ГК в воде представляет собой модельный бокс с двумя молекулами ГК в окружении примерно 7000 молекул воды. Модель раствора ГК и холестерина содержит также две молекулы ГК и одну молекулу холестерина в окружении примерно 6970 молекул воды в модельном боксе примерно такого же размера. Мы провели по 30 независимых прогонок длительностью 30 нс для каждой модели. Как оказалось, в наших расчетах слипшиеся молекулы больше не расходятся. Для подтверждения этого некоторые прогонок продолжались более 100 нс. Каждую из прогонок начинали со своей независимой исходной конфигурации, где растворенные молекулы были разнесены на возможно далекое расстояние, а ориентации молекул выбирались случайно (рис. 1).

В результате диффузионного движения молекулы могли встретиться и образовать ассоциат. Для модели раствора ГК в двадцати прогонках из тридцати образовался димер, а в остальных десяти прогонках молекулы не успели встретиться за время моделирования. Для модели раствора ГК с холестерином в двадцати пяти прогонках образовались агрегаты состава 2:1,

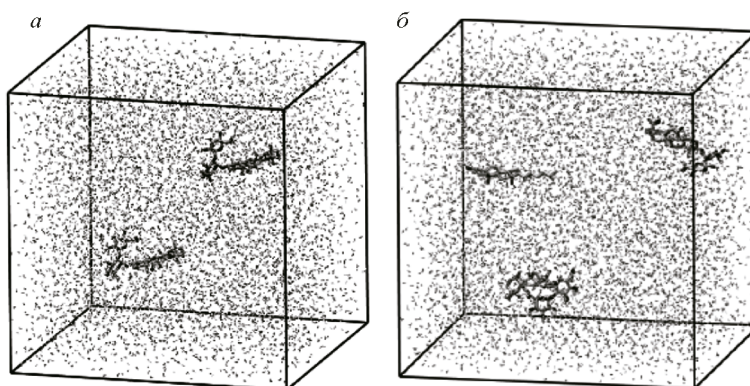


Рис. 1. Примеры исходных конфигураций: модель с двумя молекулами ГК (показаны скелеты молекул) в окружении молекул воды (показаны точками) (а); модель с двумя молекулами ГК и одной молекулой холестерина (б)

а в оставшихся пяти образовались только бимолекулярные ассоциаты: в трех случаях возникли димеры ГК, и в двух — агрегат, состоящий из молекулы ГК с холестерином, см. ниже.

#### ОБНАРУЖЕНИЕ ДИМЕРА

Момент образования димера хорошо фиксируется по величине ван-дер-ваальсова взаимодействия между молекулами ГК. В пакете Gromacs предусмотрена возможность вычислять энергию взаимодействия между заданными группами атомов. В данном случае рассчитывали энергию леннард-джонсовых взаимодействий  $E_L$  между всеми атомами молекул ГК, не связанными ковалентными связями. Эта энергия не включает взаимодействие молекул с водой, а также электростатическое взаимодействие между молекулами и водой, однако она оказывается хорошей мерой для установления момента слипания молекул. Величина  $E_L$  испытывает резкий скачок при встрече молекул, см. верхнюю кривую на рис. 2. (Заметим, что  $E_L$  немного отлича-

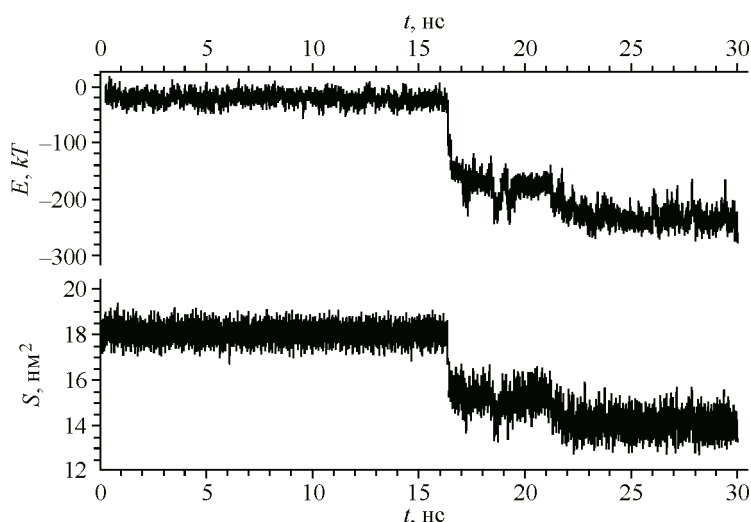


Рис. 2. Установление момента возникновения димера ГК в одной из прогонок модели с двумя молекулами ГК. Сверху — энергия леннард-джонсова взаимодействия  $E_L$ , см. текст. Внизу для той же модели — суммарная площадь поверхности доступной для растворителя (для обеих молекул ГК). Кривые испытывают скачок примерно на 16 нс, который указывает, что молекулы встретились. Дополнительный скачок при 21 нс означает, что установился более оптимальный контакт молекул

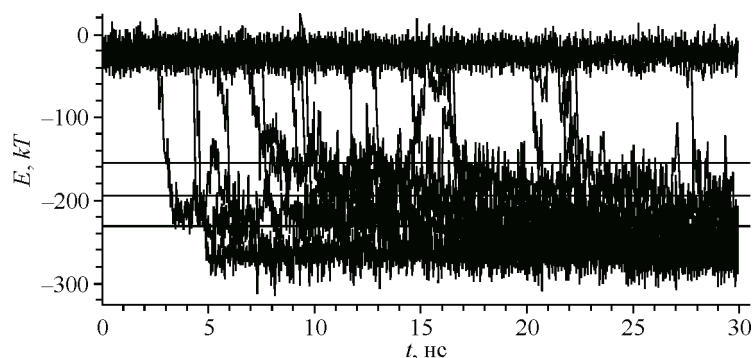


Рис. 3. Изменения энергии  $E_{LJ}$  со временем для всех тридцати прогонок модели с двумя молекулами ГК. Горизонтальные линии выделяют уровни энергии 170, 210 и 250  $kT$

ется от энергии леннард-джонсова взаимодействия между разными молекулами ГК, поскольку при таком расчете Gromacs учитывает также леннард-джонсово взаимодействие между удаленными (по связям) атомами одной молекулы. В случае сильного изгибания молекулы такие атомы могут сближаться и давать вклад в рассчитываемую энергию. Однако в нашем случае он является несущественным).

Возникновение димера можно также установить с помощью площади поверхности, доступной растворителю (SAS) [27], суммарной для обеих молекул. Естественно, что для слипшихся молекул она должна быть меньше, чем для двух изолированных. Как оказалось, эта характеристика способна установить момент объединения молекул в той же мере, что и значение  $E_{LJ}$  (см. рис. 2). В дальнейшем мы используем только  $E_{LJ}$ .

На рис. 3 показана зависимость  $E_{LJ}$  от времени сразу для всех тридцати прогонок модели с двумя молекулами ГК. В двадцати случаях наблюдается резкое падение энергии, в разное время и на разную величину. В оставшихся прогонках молекулы так и не встретились за время моделирования.

К концу моделирования значение  $E_{LJ}$  для большинства димеров лежит в интервале от  $-200 kT$  до  $-280 kT$ . В некоторых случаях они образовались с такой энергией практически сразу, а в других прогонках энергия понижалась в несколько этапов. Это говорит о сложной динамике слипания молекул.

Сравнительно большие значения  $E_{LJ}$  получаются из-за того, что молекулы ГК при встрече приобретают большое число ван-дер-ваальсовых контактов. С другой стороны, как показали наши дополнительные расчеты, эта величина не превышает масштаб флуктуаций полной энергии всей модели.

#### ВЗАИМНАЯ ОРИЕНТАЦИЯ МОЛЕКУЛ В ДИМЕРЕ

Для анализа взаимного расположения молекул ГК мы предлагаем использовать векторы, связанные с молекулой (рис. 4), и рассчитывать углы (косинусы углов) между этими векторами. Таким образом, димер можно характеризовать следующими углами:

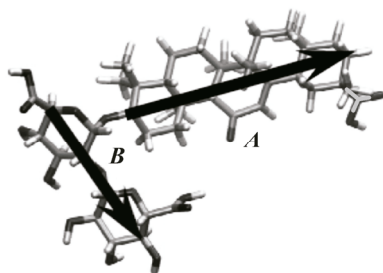


Рис. 4. Молекула глицирризиновой кислоты и связанные с ней векторы: вектор *A* характеризует ориентацию терпенового остова (соединяет удаленные атомы углерода в крайних кольцах остова); вектор *B* характеризует ориентацию сахарной части (соединяет удаленные атомы в сахарных кольцах)

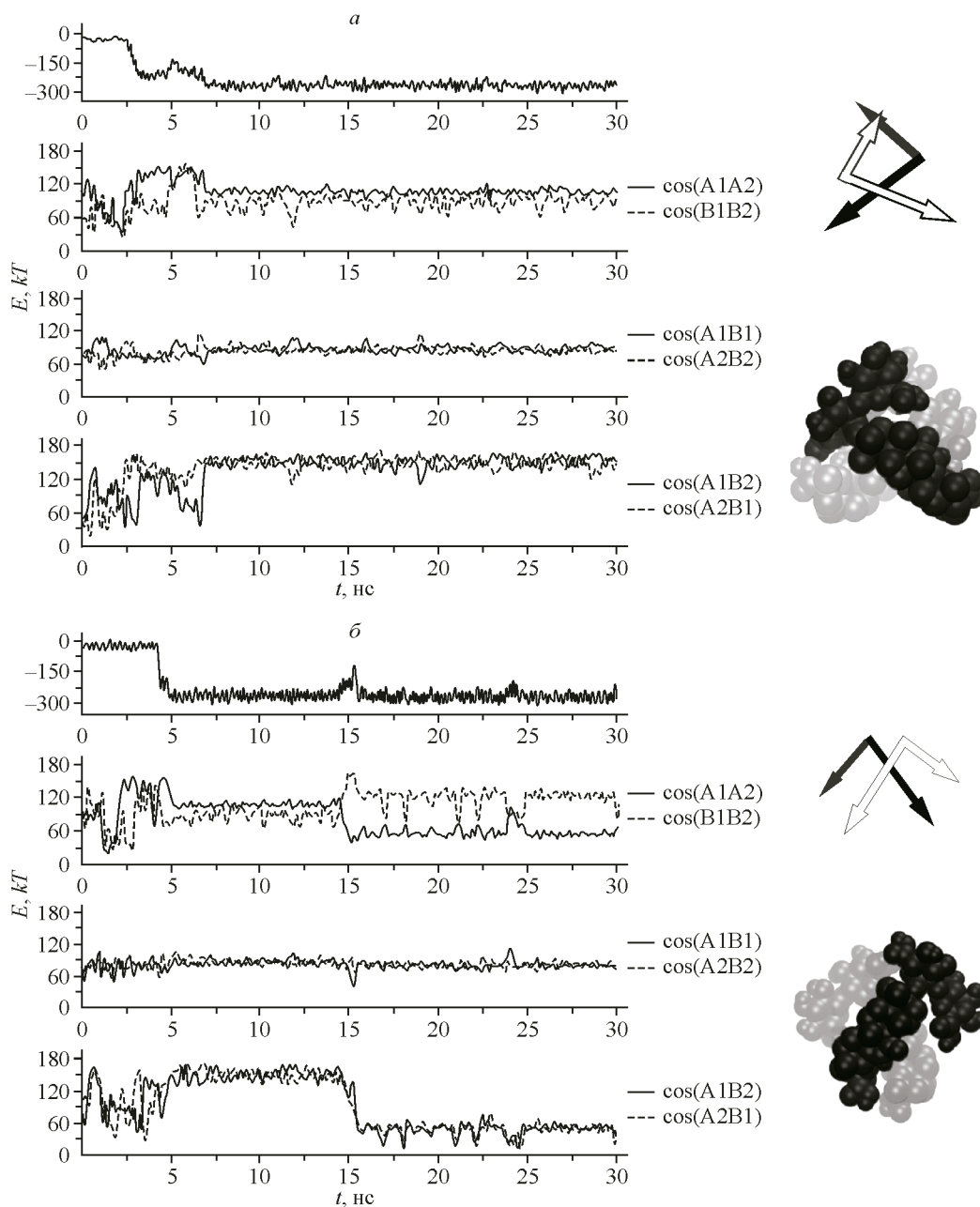


Рис. 5. Энергия  $E_{LJ}$  и углы между векторами молекулы для прогонки № 1 и схема стабильного димера и его конфигурация, извлеченная из молекулярно-динамической модели (а); энергия  $E_{LJ}$  и углы между векторами для прогонки № 2 и структура димера, возникшего после 15 нс моделирования (б)

- угол (A1A2) между векторами **A** двух молекул ГК, он определяет взаимную ориентацию терпеновых остовов;
- угол (B1B2) между векторами **B** сахарных хвостов молекул;
- углы (A1B1) и (A2B2), характеризующие взаимную ориентацию остова и сахарного хвоста внутри каждой молекулы;
- углы (A1B2) и (A2B1) — перекрестные углы, представляющие дополнительную информацию о взаимном расположении молекул.

На рис. 5, а и б показано поведение указанных углов на примере двух разных прогонок. В первом случае (прогонка № 1) молекулы ГК встретились и начали слипаться через 5 нс после



начала моделирования. Это видно по скачку энергии  $E_{LJ}$ , которая также приведена на рисунках. Затем в течение последующих 5 нс молекулы подстраивались друг к другу. Наконец возникла конфигурация, которая больше не менялась до конца моделирования.

Энергия и все углы в ней остаются практически постоянными, видны только небольшие температурные флуктуации. Получившаяся конфигурация имеет энергию  $E_{LJ} \approx -265 \text{ kT}$ . Угол (A1A2) флуктуирует в узком диапазоне ( $100\text{--}110^\circ$ ), составляя в среднем примерно  $105^\circ$ . Внутримолекулярные углы (A1B1) и (A2B2) равны примерно  $90^\circ$  для обеих моделей. Перекрестные углы (A1B2) и (A2B2) также примерно одинаковы и составляют примерно  $160^\circ$ . Это означает, что обе молекулы в этом димере имеют одинаковую форму и расположены симметрично. На рис. 5, а также показана схема этого димера с помощью векторов и конфигурация, извлеченная из модели.

В прогонке № 2 через 5 нс сразу возник димер с той же структурой, что и в прогонке № 1. Однако здесь он прожил всего 10 нс, после чего произошла перестройка, длившаяся пару наносекунд. На это, в частности, указывает небольшой пик на кривой  $E_{LJ}$ , означающий, что леннард-джонсово взаимодействие между молекулами в этот момент ослабло. Как показал детальный анализ, за это время произошел поворот молекул (в плоскости молекул) примерно на  $150^\circ$ . В результате, угол (A1A2) стал равен примерно  $50^\circ$ , а угол (B1B2) —  $120^\circ$ . Внутренние углы для обеих молекул остались прежними,  $90^\circ$ . Перекрестные углы также одинаковые, но теперь после поворота составляют примерно  $40^\circ$ . Получившаяся структура также является симметричной (см. рис. 5, б). Обратим внимание на выбросы на кривой для угла (B1B2). Их можно объяснить тем, что в данной структуре нет препятствий для вращательных движений молекулы вокруг оси, совпадающей с терпеновым остовом. Окружающая вода, воздействуя на сахарные хвосты, может инициировать такие случайные движения.

Итак, используя векторы, связанные с молекулой ГК, удастся характеризовать структуру димеров. Она изменится, однако имеются характерные типы димеров, существующие продолжительное время.

### АНСАМБЛЬ ДИМЕРОВ

Детальное изучение димеров и структурных переходов между ними требует специального исследования. В данной работе мы ограничились выделением характерных типов в ансамбле димеров, получившихся в нашем моделировании.

Чтобы исключить конфигурации модели, где димер еще не образовался, мы дискриминируем молекулярно-динамическую траекторию по энергии  $E_{LJ}$ , учитывая только те конфигурации, для которых  $E_{LJ} < -170 \text{ kT}$  (см. рис. 3). Условие  $E_{LJ} < -210 \text{ kT}$  отсекает сомнительные конфигурации, выделяя основную массу получившихся димеров, а более жесткое условие  $E_{LJ} < -250 \text{ kT}$  оставляет наиболее "выгодные" структуры. Выполнение этой работы потребовало специальных усилий, поскольку мгновенные значения  $E_{LJ}$  сильно флуктуируют. Мгновенные значения  $E_{LJ}$  вычислялись через каждые 0,05 пс. По этим данным были рассчитаны скользящие средние по 100 соседним значениям. Полученные сглаженные зависимости  $E_{LJ}$  от времени использовались для дискриминации молекулярно-динамических конфигураций. Если для данного момента времени значение  $E_{LJ}$  удовлетворяет выбранному условию, то данная конфигурация принимается к рассмотрению. Мы использовали мгновенные значения углов. Они флуктуируют незначительно, поскольку отражают движение молекул целиком.

На рис. 6, а для каждой отобранной группы димеров ГК показаны распределения косинуса угла (A1A2). Приведенная кривая включает все 20 прогонок данной модели, где образовались димеры. Самые выгодные димеры ( $E_{LJ} < -250 \text{ kT}$ ) характеризуются всего лишь тремя характерными значениями косинусов углов:  $-0,9$ ,  $-0,3$  и  $0,6$ , что близко к  $150$ ,  $105$  и  $55^\circ$  соответственно. Заметим, что последние два угла были реализованы в прогонках № 1 и № 2, обсуждаемых на рис. 5, а и б. Основной набор ( $E_{LJ} < -210 \text{ kT}$ ) включает большее количество конфигураций. Интенсивность отмеченных пиков увеличилась, но также появились новые в области острых углов: при значении косинуса примерно  $0,8$  ( $40^\circ$ ) и вблизи единицы (нулевой угол).

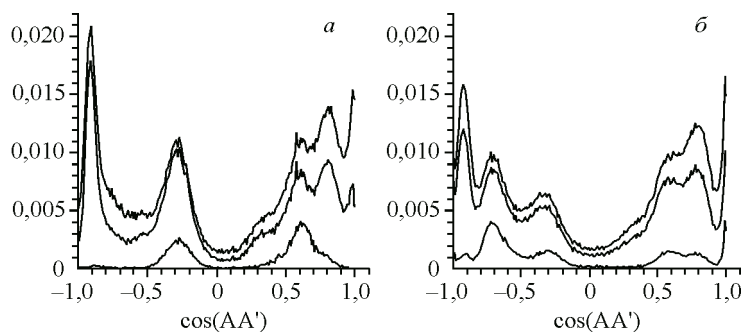


Рис. 6. Распределение косинуса угла ( $A1A2$ ) в димерах ГК для модели с двумя молекулами ГК. Разные кривые соответствуют разным граничным значениям  $E_{LJ}$ , используемым для выделения димеров, сверху вниз:  $E_{LJ} < -170 \text{ kT}$ ,  $E_{LJ} < -210 \text{ kT}$ ,  $E_{LJ} < -250 \text{ kT}$  (а); то же самое для модели с добавленной молекулой холестерина. Для выбора ассоциатов использовали леннард-джонсову энергию взаимодействия всех трех молекул. Разные кривые соответствуют условиям:  $E_{LJ} < -330 \text{ kT}$ ,  $E_{LJ} < -390 \text{ kT}$  и  $E_{LJ} < -430 \text{ kT}$  (б)

Расширяя набор конфигураций ( $E_{LJ} < -170 \text{ kT}$ ), мы не получаем новых пиков. Однако возникает дополнительный фон. Другими словами, молекулы ГК в "неустойчивых" димерах не имеют четкой структуры. Однако можно отметить, что остовы молекул в таких димерах расположены скорее коллинеарно или антиколлинеарно, чем ортогонально.

Для более детального представления преимущественных структур димеров мы построили двумерные диаграммы, где по одной оси отложен косинус угла ( $A1A2$ ), а по второй — косинус угла ( $B1B2$ ). На рис. 7, а показана такая диаграмма, демонстрирующая карту населенности димеров основного набора, т.е. соответствующего средней кривой на рис. 6.

Пятна, помеченные цифрами 1, 2, 3, соответствуют основным пикам распределения на рис. 6. Пик при  $\cos(A1A2) = 0,8$  соответствует пятну 4, а пик при  $\cos(A1A2) = 1$  — пятно 5, расположенное в самом углу диаграммы. Заметим, что рассмотренный выше димер из прогонки № 1 (см. рис. 5, а) относится к первому пятну, а димер из прогонки № 2 — ко второму.

На рис. 8, а нарисованы димеры (взяты из молекулярно-динамической модели), соответствующие пятнам 1—4. Видно, что каждый из них представляет собой тесно слипшуюся пару молекул. Между ними нет пустот, где могла бы поместиться какая-либо молекула.

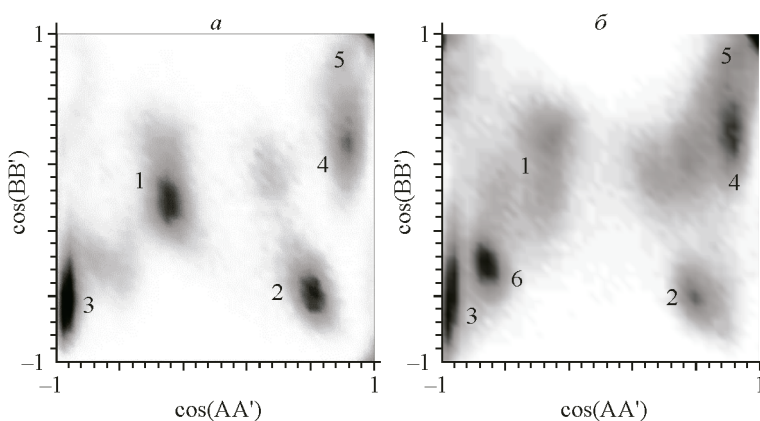


Рис. 7. Распределение димеров ГК (а) и ассоциатов 2:1 (б) в координатах  $\cos(A1A1)$ — $\cos(B1B2)$

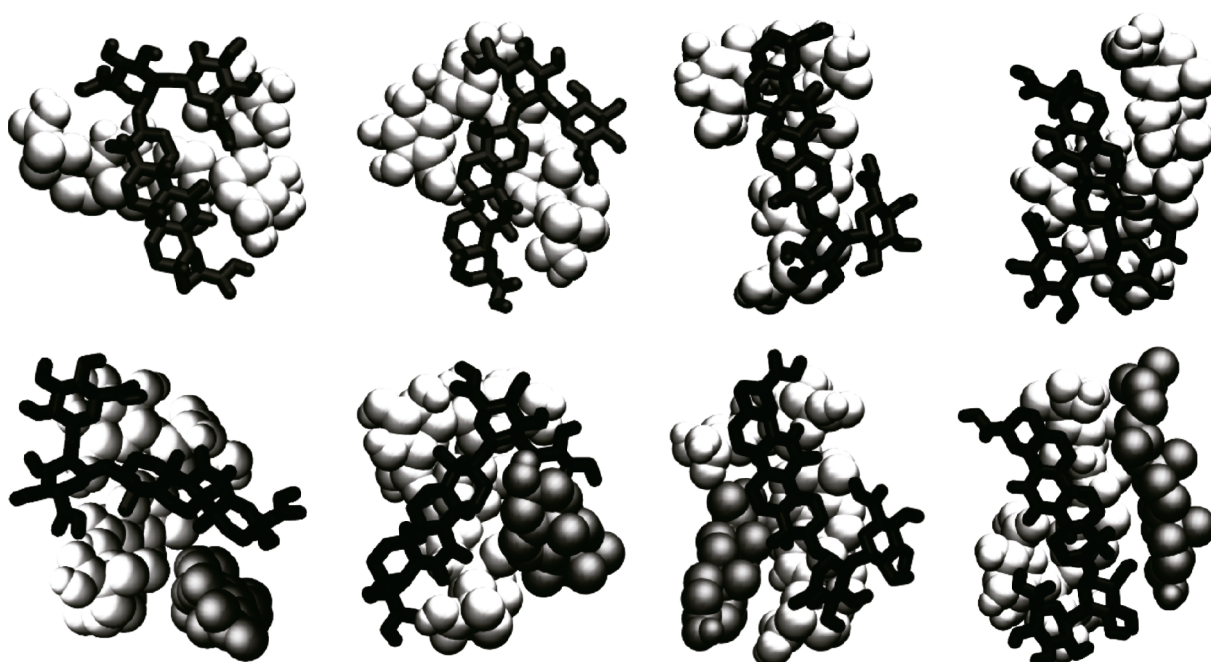


Рис. 8. Димеры ГК, соответствующие пятнам 1—4 на рис. 7, *а*. Для ясности, одна из молекул ГК показана ван-дер-ваальсовыми атомами (светло-серые), а другая скелетом (*а*). Кластеры 2:1 из соответствующих пятен на рис. 7, *б*. Молекула холестерина показана темно-серым

#### АССОЦИАТЫ С ХОЛЕСТЕРИНОМ

При работе со второй моделью (две молекулы ГК и одна молекула холестерина) мы выделяли ассоциаты с помощью суммарной энергии леннард-джонсово взаимодействия  $E_{LJ}$  для всех трех молекул (рис. 9). Условие  $E_{LJ} < -330 \text{ kT}$  выделяет все ассоциаты 2:1, включая те, которые еще не пришли к равновесию, условие  $E_{LJ} < -390 \text{ kT}$  определяет основной набор, а условие  $E_{LJ} < -430 \text{ kT}$  соответствует самым низкоэнергетичным ассоциатам.

Структуру ассоциатов мы характеризуем также с помощью векторов, связанных с молекулой ГК. На рис. 6, *б* показано распределение косинуса угла ( $A1A2$ ) между молекулами ГК в ассоциате 2:1. Полученные кривые похожи на кривые для димеров без холестерина (слева). Имеется только одно существенное различие — дополнительный пик при  $\cos(A1A2) = -0,73$ . Положения других пиков совпадают, т.е. взаимная ориентация молекул ГК в ассоциатах примерно такая же, как в димерах. На диаграммах рис. 7 также видно, что основные пятна располагаются в тех же местах, но появилось одно новое пятно, отмеченное цифрой 6.

Это означает, что ассоциаты 2:1 являются, как правило, димерами ГК, а молекула холестерина располагается рядом. Наглядное подтверждение этому показано на рис. 8, *б*, где изображены ассоциаты, извлеченные из молекулярно-динамических траекторий. Конфигурации, соответствующие пятну 6, имеют аналогичное строение. На рис. 10 показан такой ассоциат, выделенный из молекулярно-динамической модели. Он также представляет собой тесную пару молекул ГК и прилипшую к ним молекулу холестерина.

Указанная конфигурация молекул ГК не является характерным димером в нашем моделировании. Тем не менее, на рис. 8 (слева) видна ненулевая населенность в области, соответствующей пятну 6. Можно думать, что появление четкого пятна 6 на рис. 8 (справа) является результатом стабилизации соответствующих конфигураций холестерином. Очевидно, что молекула холестерина как-то влияет на взаимное расположение соседних молекул ГК. Однако возможна другая причина возникновения пятна 6. Мы допускаем, что наше моделирование недостаточно репрезентативно, т.е. 30 независимых прогонок недостаточно, чтобы выявить все



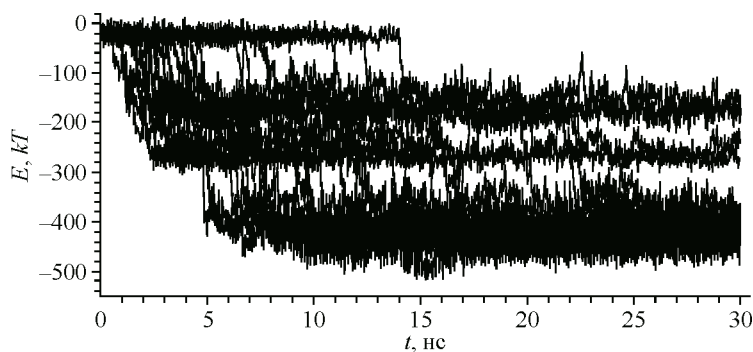


Рис. 9. Поведение суммарной энергии  $E_{LJ}$  для всех 30 прогонок модели с двумя молекулами ГК и одной молекулой холестерина. Уровень  $E_{LJ} \approx -170 \text{ kT}$  соответствует образованию ассоциата из одной молекулы ГК и холестерина, уровень  $E_{LJ} \approx -270 \text{ kT}$  соответствует димеру ГК без холестерина. В остальных прогонках образовался агрегат 2:1 (кривые, лежащие ниже  $-330 \text{ kT}$ )

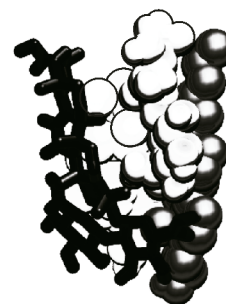


Рис. 10. Структура ассоциата 2:1 из пятна 6 на рис. 8 (справа). Молекула холестерина расположена справа

характерные димеры и правильно оценить их населенность. В следующих прогонках могут проявиться и другие типы димеров ГК. В связи с этим отметим, что конфигурации молекул ГК в пятнах, помеченных цифрой 1, несколько различаются величиной угла между сахарными хвостами (B1B2). Это может быть вызвано как влиянием холестерина на структуру известного димера, так и появлением димеров с несколько иной структурой. Выяснение таких вопросов требует дополнительной вычислительной работы и не является целью данной статьи.

В данной работе мы отмечаем, что ассоциат 2:1 можно понимать как тесную пару молекул ГК (как правило, соответствующую одному из характерных димеров) с присоединенной к нему молекулой холестерина. При этом следует подчеркнуть, что пара молекул ГК в водном растворе не образует "кольца", способного охватить молекулу холестерина.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено молекулярно-динамическое моделирование водных растворов ГК, содержащих в модельном боксе две молекулы ГК, и растворов с добавкой молекулы холестерина. Изучены димеры ГК и ассоциаты 2:1, состоящие их двух молекул ГК и одной молекулы холестерина. Образующиеся димеры и ассоциаты достаточно устойчивы: за время моделирования мы ни разу не наблюдали случая, чтобы объединившиеся молекулы разошлись. Вместе с тем, молекулы в кластере остаются подвижными и могут менять взаимную ориентацию.

Выделены относительно устойчивые типы димеров, различающиеся взаимным расположением терпеновых остовов и сахарных хвостов. Преимущество таких структур объясняется более выгодными гидрофобными контактами между молекулами ГК. Молекулы ГК всегда располагаются в димере компактно, т.е. между ними нет места, куда могла бы поместиться другая молекула, в том числе молекула воды. Ассоциаты 2:1 представляют собой тесную пару молекул ГК, которая, как правило, соответствует одному из характерных димеров, а молекула холестерина присоединяется к этой паре, располагаясь рядом.

Следует подчеркнуть, что рассчитанная в настоящей работе система (две молекулы ГК в боксе) моделирует ситуацию низких концентраций ГК. Как показано в многочисленных физико-химических исследованиях [3—12] и испытаниях на лабораторных животных [2], именно предмицеллярные агрегаты ГК образуют наиболее прочные комплексы с малорастворимыми лекарственными соединениями и оказывают наибольший терапевтический эффект. На основании полученных в настоящей работе результатов можно предположить, что наблюдаемые эффекты связаны с увеличением растворимости лекарственных соединений в комплексе с ГК.

Работа выполнена при поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований № 12-03-31183-мол и № 12-03-00654а, а также гранта RUC-7067-NO-12 от U.S. Civilian Research & Development Foundation (CRDF Global).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстиков Г.А., Болтина Л.А., Кондратенко Р.М. и др. Солодка: биоразнообразие, химия и применение в медицине. – Новосибирск: НП Академическое изд-во "Гео", 2007.
2. Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Bryzgalov A.O. // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2009. – **9**. – P. 1317 – 1328.
3. Polyakov N.E., Leshina T.V. // *The Open Conf. Proc. J.* – 2011. – **2**. – P. 64 – 72.
4. Vavilin V.A., Salakhutdinov N.F., Ragino Yu.I., Polyakov N.E., Taraban M.B., Leshina T.V., Stakhneev E.M., Lyakhovich V.V., Nikitin Yu.P., Tolstikov G.A. // *Biomed. Chem.* – 2008. – **54**. – P. 301 – 313.
5. Ragin Yu.I., Vavilin V.A., Salakhutdinov N.F., Makarov S.I., Stakhneva E.M., Safronova O.G., Nikitin Yu.P., Tolstikov G.A. // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2008. – **145**. – P. 285 – 287.
6. Polyakov N.E., Khan V.K., Taraban M.B. // *J. Phys. Chem. B.* – 2005. – **109**. – P. 24526 – 24530.
7. Polyakov N.E., Leshina T.V., Salakhutdinov N.F. et al. // *J. Phys. Chem. B.* – 2006. – **110**. – P. 6991 – 6998.
8. Polyakov N.E., Leshina T.V., Salakhutdinov N.F. et al. // *Free Rad. Biol. Med.* – 2006. – **40**. – P. 1804 – 1809.
9. Polyakov N.E., Khan V.K., Taraban M.B. et al. // *J. Phys. Chem. B.* – 2008. – **112**. – P. 4435 – 4440.
10. Polyakov N.E., Magyar A., Kispert L.D. // *J. Phys. Chem. B.* – 2013. – **117**, N 35. – P. 10173 – 10182.
11. Kornievskaya V.S., Kruppa A.I., Polyakov N.E., Leshina T.V. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2007. – **60**. – P. 123 – 130.
12. James K.C., Stanford J.B. // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1962. – **5**. – P. 445 – 450.
13. Gilbert R.J., James K.C. // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1964. – **16**. – P. 394 – 399.
14. Azaz E., Segal R. // *Pharm. Acta Helv.* – 1980. – **55**. – P. 183 – 186.
15. Kondo M., Minamino H., Okiyama G. // *J. Soc. Cosmet. Chem.* – 1986. – **37**. – P. 177 – 189.
16. Maskan M. // *J. Food Process Eng.* – 1999. – **39**. – P. 389 – 393.
17. Romanenko T.V., Murinov Yu.I. // *J. Phys. Chem.* – 2001. – **75**. – P. 1601 – 1604.
18. Gluschenko O.Yu., Polyakov N.E., Leshina T.V. // *Appl. Magn. Res.* – 2011. – **41**. – P. 283 – 294.
19. Chang T.-T., Sun M.-F., Chen K.-C. et al. // *Molec. Simulat.* – 2011. – **37**, N 9. – P. 804 – 811.
20. Лекарь А.В., Милов А.А., Борисенко С.Н. и др. // *Вестн. Южного научн. центра РАН.* – 2012. – **8**, N 2. – С. 18 – 26.
21. Van der Spoel D., Lindahl E., Hess B., Groenhof G., Mark A.E., Berendsen H.J.C. // *J. Computat. Chem.* – 2005. – **26**, N 16. – P. 1701 – 1718.
22. Hoover W.G. // *Phys. Rev. A.* – 1985. – **31**. – P. 1695 – 1697.
23. Parrinello M., Rahman A. // *J. Appl. Phys.* – 1981. – **52**. – P. 7182.
24. Essmann U., Perera L.M., Berkowitz L., Darden T.A., Lee H., Pedersen L.G. // *J. Chem. Phys.* – 1995. – **103**. – P. 8577 – 8593.
25. Malde A.K., Zuo L., Breeze M., Stroet M., Poger D., Nair P.C., Oostenbrink C., Mark A.E. // *J. Chem. Theory Comput.* – 2011. – **7**, N 12. – P. 4026 – 4037.
26. <http://www.compbio.biosci.uq.edu.au/atb/>
27. Richards F.M. // *Methods Enzymol.* – 1985. – **115**. – P. 440.