



ОПТИКА И СПЕКТРОСКОПИЯ. ЛАЗЕРНАЯ ФИЗИКА

Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2022. Т. 22, вып. 1. С. 46–61
Izvestiya of Saratov University. Physics, 2022, vol. 22, iss. 1, pp. 46–61
<https://fizika.sgu.ru> <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2022-22-1-46-61>

Научная статья
УДК 539.194:539.196.3:544.174.3

Спектральные проявления межмолекулярного взаимодействия аминокислот из состава иммуноглобулина и фактора некроза опухоли и анализ влияния цианина 7 на это взаимодействие

И. Л. Пластун[✉], А. А. Наумов, П. А. Жулидин, П. Д. Филин

Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю. А., Россия, 410054,
г. Саратов, ул. Политехническая, д. 77

Пластун Инна Львовна, доктор физико-математических наук, профессор кафедры информационной безопасности автоматизированных систем, inna_pls@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1246-8896>

Наумов Анатолий Анатольевич, аспирант кафедры информационной безопасности автоматизированных систем, offhid@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7681-5308>

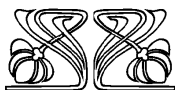
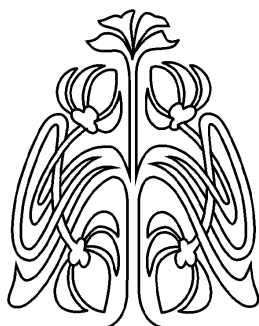
Жулидин Павел Андреевич, аспирант кафедры информационной безопасности автоматизированных систем, zhulidin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6695-5083>

Филин Павел Дмитриевич, аспирант кафедры информационной безопасности автоматизированных систем, filinbox98@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7515-1191>

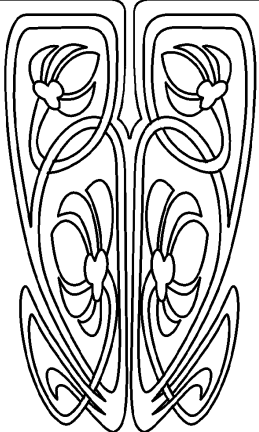
Аннотация Методами квантовохимического моделирования и молекулярной динамики исследовано комплексообразование иммуноглобулина и фактора некроза опухоли, взаимодействие которых составляет основу терапевтического действия иммунодепрессивного препарата этанерцепт. Было рассмотрено влияние красителя цианин 7 на возможности образования водородных связей между аминокислотами фактора некроза опухоли и иммуноглобулина. Анализ степени влияния красителя на комплексообразование фактора некроза опухоли и иммуноглобулина необходим для его использования в качестве флуоресцентной метки этанерцепта при исследовании прохождения этого лекарственного препарата по сосудам и тканям организма *in vivo*. Моделирование было основано на расчете молекулярных структур и ИК спектров по методам теории функционала плотности с последующим анализом параметров образовавшихся водородных связей, а также на исследовании динамики белковой структуры фактора некроза опухоли. Было обнаружено, что цианин 7 слабо влияет на комплексообразование аминокислот и, следовательно, не приводит к снижению лекарственного действия, что делает возможным использование цианина 7 для мечения этанерцепта.

Ключевые слова: ИК спектр, аминокислоты, иммуноглобулин, фактор некроза опухоли, цианин 7, молекулярное моделирование, водородные связи, теория функционала плотности, молекулярная динамика

Благодарности: Авторы статьи выражают благодарность старшему научному сотруднику лаборатории дистанционно управляемых систем для тераностики образовательного института наноструктур и биосистем Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н. Г. Чернышевского кандидату химических наук Оксане Александровне Майоровой и научному сотруднику центра нейробиологии и нейрореабилитации автономной некоммерческой образовательной организации высшего профессионального образования «Сколковский институт науки и технологий» кандидату биологических наук



НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ





Ольге Александровне Синдеевой за предложение интересной и перспективной задачи, имеющей большое практическое значение для медицины и биофизики.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-90250.

Для цитирования: Пластун И. Л., Наумов А. А., Жулидин П. А., Филин П. Д. Спектральные проявления межмолекулярного взаимодействия аминокислот из состава иммуноглобулина и фактора некроза опухоли и анализ влияния цианина 7 на это взаимодействие // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2022. Т. 22, вып. 1. С. 46–61. <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2022-22-1-46-61>

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Spectral manifestations of amino acids from immunoglobulin and tumor necrosis factor composition intermolecular interaction and effect of cyanine 7 on this interaction

I. L. Plastun[✉], A. A. Naumov, P. A. Zhulidin, P. D. Filin

Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, 77 Politechnicheskaya St., Saratov 410054, Russia

Inna L. Plastun, inna_pls@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1246-8896>

Anatoly A. Naumov, offhid@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7681-5308>

Pavel A. Zhulidin, zhulidin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6695-5083>

Pavel D. Filin, filinbox98@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7515-1191>

Abstract. Immunoglobulin and tumor necrosis factor complex formation, which is the basis of immunosuppressive drug etanercept therapeutic action, has been studied using quantum chemical modeling and molecular dynamics. The effect on the possibility of cyanine 7 on hydrogen bonds formation between amino acids from tumor necrosis factor and immunoglobulin has been considered. Analysis of dye effect on tumor necrosis factor and immunoglobulin complexation is caused by need for its use as a fluorescent label of etanercept when studying this drug passing through vessels and tissues of body *in vivo*. Computer simulation was based on molecular structures and IR spectra calculation using the density functional theory methods, followed by an analysis of formed hydrogen bonds parameters, as well as on the study of tumor necrosis factor protein structure dynamics. It has been found that cyanine 7 has a weak effect on amino acids complexation and, therefore, does not lead to therapeutic effect decrease, which makes it possible to use cyanine 7 for labeling etanercept.

Keywords: IR spectrum, amino acids, immunoglobulin, tumor necrosis factor, cyanine 7, molecular modeling, hydrogen bonds, density functional theory, molecular dynamics

Acknowledgements: Authors express their gratitude to the senior researcher of the Laboratory for Theranostics Remotely Controlled Systems in Educational and Scientific Institute of Nanostructures and Biosystems of Saratov State University PhD in chemistry Oksana A. Mayorova and the researcher of the Center for Neurobiology and Neurorehabilitation of the Autonomous non-profit educational organization of higher professional education “Skolkovo Institute of Science and Technology” PhD in biology Olga A. Sindeeva for proposing an interesting and promising task of great practical importance for medicine and biophysics.

The reported study was funded by RFBR according to the research project No. № 20-33-90250.

For citation: Plastun I. L., Naumov A. A., Zhulidin P. A., Filin P. D. Spectral manifestations of amino acids from immunoglobulin and tumor necrosis factor composition intermolecular interaction and effect of cyanine 7 on this interaction. *Izvestiya of Saratov University. Physics*, 2022, vol. 22, iss. 1, pp. 46–61 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2022-22-1-46-61>

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

Фактор некроза опухоли (ФНО), или tumor necrosis factor (*TNF*), представляет собой внеклеточный белок, относящийся к цитокинам, регулирующим межклеточные и межсистемные взаимодействия. Этот белок вырабатывается клетками крови при опухолях и воспалении и обеспечивает согласованность действия нервной, иммунной и эндокринной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия [1, 2]. Главной особенностью *TNF* является способность оказывать цитотоксическое действие на некоторые опухолевые клетки, вызывая их геморрагический некроз в условиях *in vivo*, при этом не повреждая здоровые клетки. В орга-

низме *TNF* выполняет характерные для цитокинов функции [1, 2]: усиливает воспаление, активизирует иммунную защиту, оказывает цитотоксическое действие, вызывает повреждение опухолевых клеток и замедляет их деление, участвует в процессах кроветворения, передает информацию между основными системами организма. Существуют несколько полиморфных модификаций *TNF*, основными из которых являются *TNF* α [3] и *TNF* β .

Терапия с использованием иммунодепрессанта этанерцепт (энбрел) широко применяется в клиническом лечении различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний (см, например, [4, 5]). Основа этого препарата – молекулярный



комплекс *TNF* β с иммуноглобулином. Было выявлено, что структура комплекса *TNF* β с *TNF* человека массой 55 кДа отражает состояние активированного рецептора *TNF* на поверхности клетки [6]. Основной молекулярный механизм действия этанерцепта сводится к супрамолекулярному взаимодействию аминокислот *TNF* β с иммуноглобулином с образованием достаточно устойчивого молекулярного комплекса, что приводит к нейтрализации действия *TNF* на организм и подавлению иммунного ответа [4–6].

Молекулярная структура этанерцепта, взятая из международного банка данных лекарственных препаратов [7], приведена на рис. 1. Химическая формула этанерцепта –

$C_{2224}H_{3475}N_{621}O_{698}S_{36}$. Видно, что данная молекулярная структура содержит более семи тысяч атомов, при этом она состоит из четырёх белковых фрагментов, представляющих собой два молекулярных комплекса, каждый из которых является результатом объединения *TNF* (снизу) и иммуноглобулина (сверху) на основе водородного связывания. В молекуле этанерцепта оба комплекса расположены зеркально симметрично. На рис. 1 обозначены области сопряжения *TNF* и иммуноглобулина, являющиеся предметом исследования в данной статье.

Основную роль в этом сопряжении играют водородные связи, удерживающие аминокислоты *TNF* и иммуноглобулина в едином молекуляр-

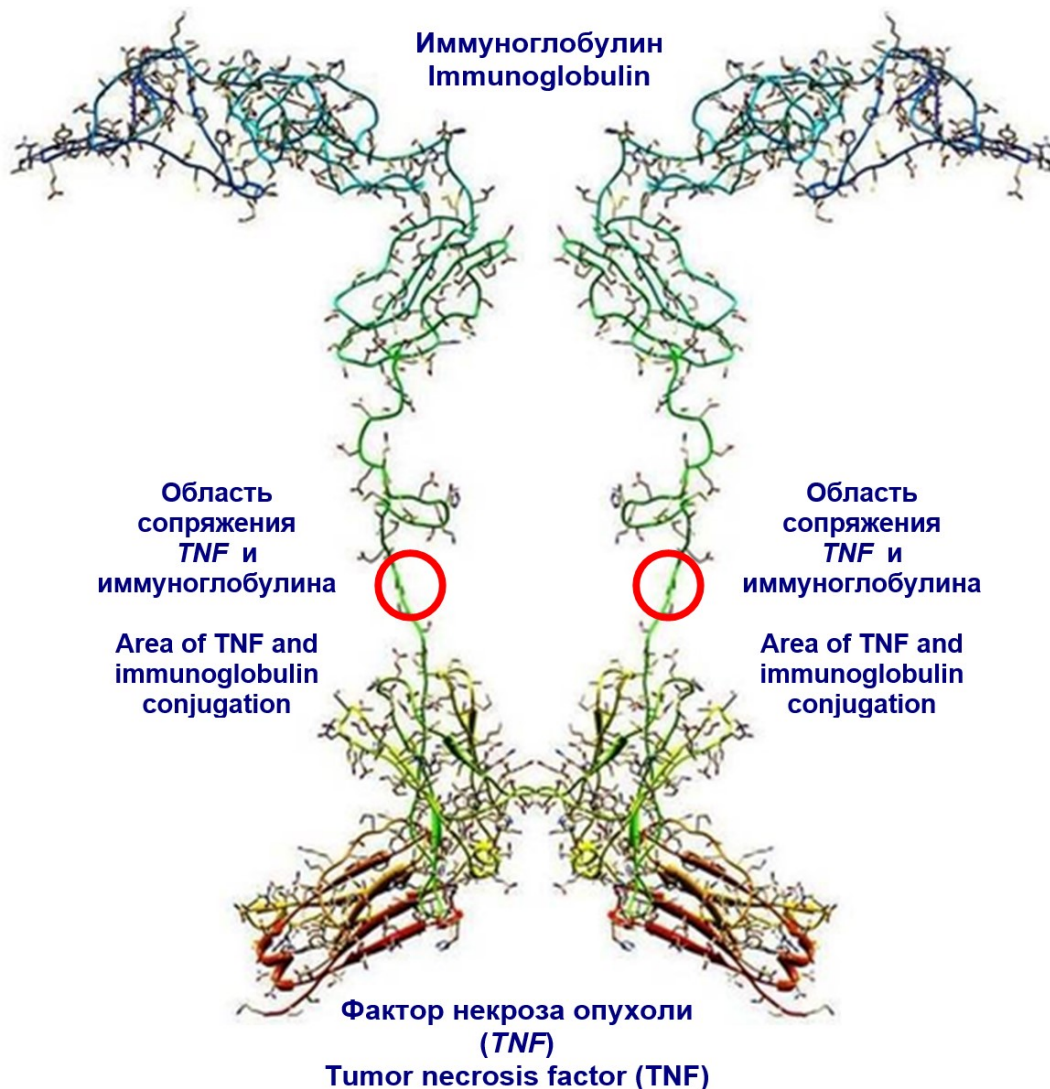


Рис. 1. Молекулярная структура этанерцепта, взятая из международного банка данных лекарственных препаратов [7], с обозначенными областями сопряжения *TNF* и иммуноглобулина

Fig. 1. Etanercept molecular structure, taken from the international drug database [7], with the designated areas of *TNF* and immunoglobulin conjugation



ном комплексе за счёт супрамолекулярного взаимодействия [8], одним из вариантов которого, согласно Ж.-М. Лену [9], является образование супермолекул – чётко обозначенных олигомолекулярных частиц, возникающих в результате межмолекулярной ассоциации нескольких компонентов – рецептора и его субстрата, строящихся по принципу молекулярного распознавания. Нечто подобное можно видеть и в случае образования молекулы этанерцепта, удерживающей свою структуру, как показано в [6], преимущественно за счёт многочисленных водородных связей, возникающих между аминокислотами двух белковых структур.

Важным моментом в исследовании терапии этанерцептом является изучение его транспорта по организму *in vivo*, что может помочь выявить наиболее активные зоны взаимодействия и оптимизировать условия доставки лекарства. Традиционно фармакокинетику лекарственных препаратов *in vivo* исследуют на основе мечения белков сильно флуоресцирующими веществами с последующим изучением флуоресценции, причём одним из наиболее часто используемых флуорофоров является краситель цианин 7. Однако, если мечение цианином 7 будет приводить к ослаблению взаимодействия *TNF* и иммуноглобулина, данный флуорофор использовать крайне нежелательно, поскольку его наличие ослабит лечебный эффект и исказит картину взаимодействия лекарства с организмом.

Уровень взаимодействия *TNF* с иммуноглобулином можно проанализировать на основе квантовохимического анализа водородных связей, возникающих при комплексообразовании этих белковых структур, и на основе их молекулярной динамики. Известно (см., например, [10]), что ведущую роль в водородном связывании белковых структур играют пять азотсодержащих аминокислот: лизин, лейцин, глутамин, серин и пролин. В работе [6] была подробно рассмотрена кристаллическая структура молекулярного комплекса *TNF* β с иммуноглобулином и приведена схема взаимодействия рецептора и лигандов в ходе комплексообразования, но никаких выводов о силе водородных связей и об их количестве сделано не было. Каких-либо иных исследований по анализу степени водородного связывания *TNF* β с рецептором иммуноглобулина человека до настоящего времени не проводилось, что даёт основание говорить об актуальности проводимого в настоящей работе исследования.

1. Молекулярное моделирование

Молекулярное моделирование комплексообразования *TNF* β с иммуноглобулином человека, а также анализ степени влияния на взаимодействие этих белковых структур красителя цианин 7 проводились по двум направлениям – рассмотрение на уровне микровзаимодействий супрамолекулярной химии и макроскопический анализ динамики белковой структуры в целом. Исследование степени и силы комплексообразования было проведено на основе квантовохимического расчёта молекулярных структур и ИК спектров взаимодействующих аминокислот и их комплексов с последующим анализом параметров образующихся водородных связей. Рассмотрение интенсивности образования водородных связей и поведения белковой структуры выполнялось на основе молекулярной динамики.

Квантовохимическое моделирование структуры и расчёт ИК спектров молекул и их комплексов осуществлялись на основе метода теории функционала плотности (ТФП) [11] с использованием функционала B3LYP и базисного набора 6-31G(d) [12].

Процедуры квантовохимического моделирования, включая оптимизацию молекулярных структур и расчёт ИК спектров, были проведены на основе программного комплекса Gaussian [13], широко применяемого для решения задач молекулярного моделирования в различных сферах вычислительной физики и химии, с использованием редактора и визуализатора молекулярных структур Avogadro [14] и авторской программы визуализации ИК спектров [15], строящей ИК спектр по числовым значениям, полученным в Gaussian.

Моделирование молекулярной динамики проводилось при помощи программного комплекса GROMACS [16] с использованием силовых полей OPLS [17] и трехточечного сольвата TIP3P. Аминокислотная последовательность рецептора фактора некроза опухоли 1EXT, позволяющая рассчитать молекулярную структуру *TNF*, была взята из международной базы данных белков RCSB PDB [18]. Поведение макромолекулы *TNF* изучалось на основе анализа среднего радиуса инерции и динамики возникновения водородных связей белкового комплекса.

Необходимо отметить, что в ходе анализа молекулярной динамики крупных белковых структур очень важно корректно задать исходную структуру молекулы. Корректировка молекулярной структуры некоторых пептидов молекулы



TNF была проведена с помощью программы Swiss-PdbViewer [19] путём добавления недостающих в структуре атомов и исключения ионов, не взаимодействующих с молекулой.

В отличие от квантовохимических методов теории функционала плотности, метод молекулярной динамики заключается в решении классических уравнений движения Ньютона. С одной стороны, это дает возможности моделировать системы с большим количеством атомов, порядка ста тысяч. С другой стороны, расчеты идут только на уровне качественной оценки межмолекулярного взаимодействия и движения молекулы, в отличие от квантовой химии, где можно оценить все виды межмолекулярных и внутримолекулярных связей. Отметим, что при моделировании методами молекулярной динамики система исследуется в течение некоторого времени, причем поддерживаются нужные значения давления и температуры, и координаты атомов периодически записываются в выходной файл. Зависимость координат от времени представляет собой траекторию системы.

2. Результаты и их обсуждение

На рис. 2 представлена молекулярная структура фактора некроза опухоли *TNF* с указанием размера молекулы и радиус инерции молекулы *TNF*, рассчитанные при помощи программного комплекса GROMACS. Видно, что длина *TNF* составляет 97.36 нм, а ширина – 48.52 нм. Необходимо отметить, что это только одна четвертая часть молекулы этанерцепта. Буквами обозначены крайние аминокислоты: *THR* – трионин, *LYS* – лизин, *TYR* – тирозин, цифрами указаны номера аминокислот в цепочке. Радиус инерции, или радиус гирации (вращения), является параметром, определяющим размер и форму макромолекул. По сути, радиус инерции представляет собой среднестатистическое расстояние атомов макромолекулы от её центра тяжести (центра масс).

Таким образом, радиус инерции характеризует меру компактности макромолекулы посредством определения удалённости атомов от общего центра масс и фактически определяет пространственное поведение белковой структуры. Было исследовано поведение молекулы *TNF* в те-

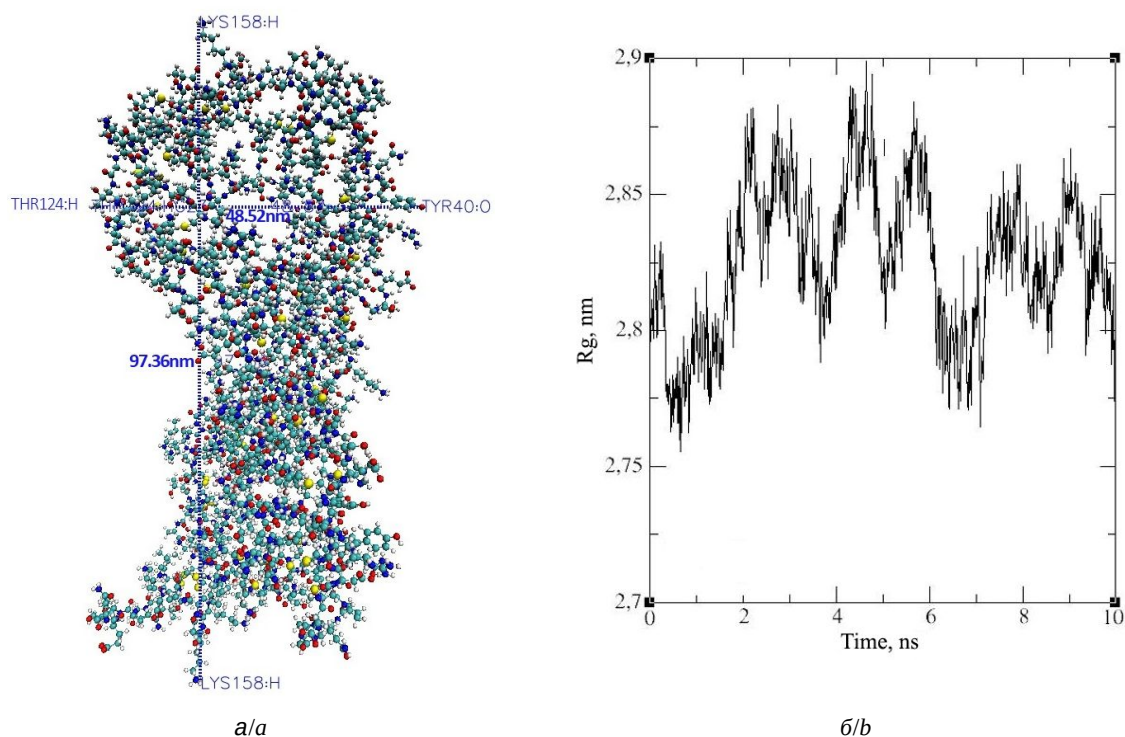


Рис. 2. Рассчитанные молекулярная структура *TNF* с указанием размеров молекулы (а) и радиус инерции (гирации) молекулы *TNF* за период времени 10 нс (б). Обозначение атомов: белый – водород, красный – кислород, синий – азот, голубой – углерод, желтый – сера (цвет online)

Fig. 2. Calculated molecular structure of *TNF* indicating the size of the molecule (a) and the radius of inertia (gyration) of the *TNF* molecule over a time period of 10 ns (b). The designation of atoms: white – hydrogen, red – oxygen, blue – nitrogen, blue – carbon, yellow – sulfur (color online)



чение 10 наносекунд. Это время является вполне достаточным для того, чтобы отследить изменения молекулярной конфигурации, поскольку среднее время существования водородной связи составляет около одной наносекунды.

В результате исследования траектории движения молекулы *TNF* было замечено, что её средний радиус инерции периодически изменялся (см. рис. 2, б). Этот факт может указывать на наличие электростатического взаимодействия, являющегося признаком внутренней синхронизации макромолекулы. Также было рассчитано количество водородных связей, возникающих в молекуле *TNF* в течение рассматриваемого интервала времени (рис. 3).

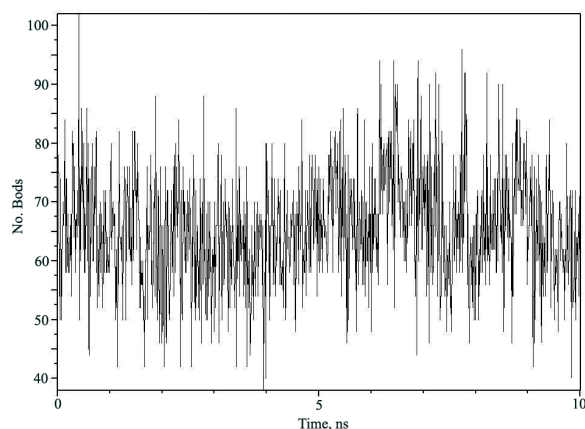


Рис. 3. Зависимость числа водородных связей *TNF* от времени

Fig. 3. Dependence of the number of hydrogen bonds *TNF* on time

Была замечена обратная зависимость количества возникающих водородных связей от радиуса гирации (рис. 4), что может говорить о наличии периодических «пульсаций» молекулы *TNF*, происходящих в соответствии с образующимися и распадающимися водородными связями.

Таким образом, можно сделать вывод об интенсивном водородном связывании в этой белковой структуре. Данный факт необходимо учитывать при анализе комплексообразования с иммуноглобулином и исследовании межмолекулярного взаимодействия этанерцепта с клетками организма.

В ходе квантовохимических вычислений было исследовано межмолекулярное взаимодействие между аминокислотами *TNF* и иммуноглобулина и влияние на него красителя цианин 7. Набор взаимодействующих аминокислот был взят в соответствии со статьей [6], в которой подробно описывается кристаллическая структура

молекулярного комплекса *TNF* и иммуноглобулина и приводится диаграмма взаимодействия всех аминокислот рецептора и лиганда.

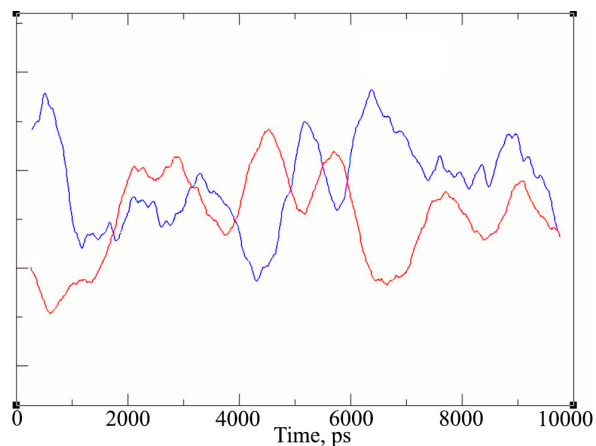


Рис. 4. Временные зависимости радиуса гирации (красный) и среднего числа образующихся водородных связей (синий) (цвет online)

Fig. 4. Time dependences of the radius of gyration (red) and the average number of formed hydrogen bonds (blue) (color online)

Из пяти возможных взаимодействующих азотсодержащих аминокислот для рассмотрения были выбраны две – лизин и глутамин. При исследовании взаимодействия других пар аминокислот результаты были аналогичными.

Были рассчитаны молекулярные структуры и ИК спектры аминокислот, участвующих во взаимодействии, а также структура и спектр молекулы цианина 7. Все рассчитанные ИК спектры показали своё качественное согласие с экспериментальными данными [20–22].

Для анализа степени взаимодействия были рассмотрены структуры и ИК спектры молекулярных комплексов, состоящих из двух аминокислот с добавлением красителя цианин 7 и без него.

На рис. 5 представлены рассчитанные структуры и ИК спектры одиночных молекул исследуемой молекулярной системы и приведено сравнение ИК спектров с экспериментальными данными [20–22], взятыми из международного хранилища спектральных данных SpectraBase.

В рассчитанном ИК спектре лизина (см. рис. 5, б) заметны пики 1–3, соответствующие валентным колебаниям водородных связей N–H (1–2) и O–H (3). Частоты валентных колебаний связей составляют: $\nu_1 = 3319$, $\nu_2 = 3342$, $\nu_3 = 3534 \text{ см}^{-1}$.

ИК спектр глутамина (см. рис. 5, в) содержит хорошо заметные пики 1–4, соответствующие

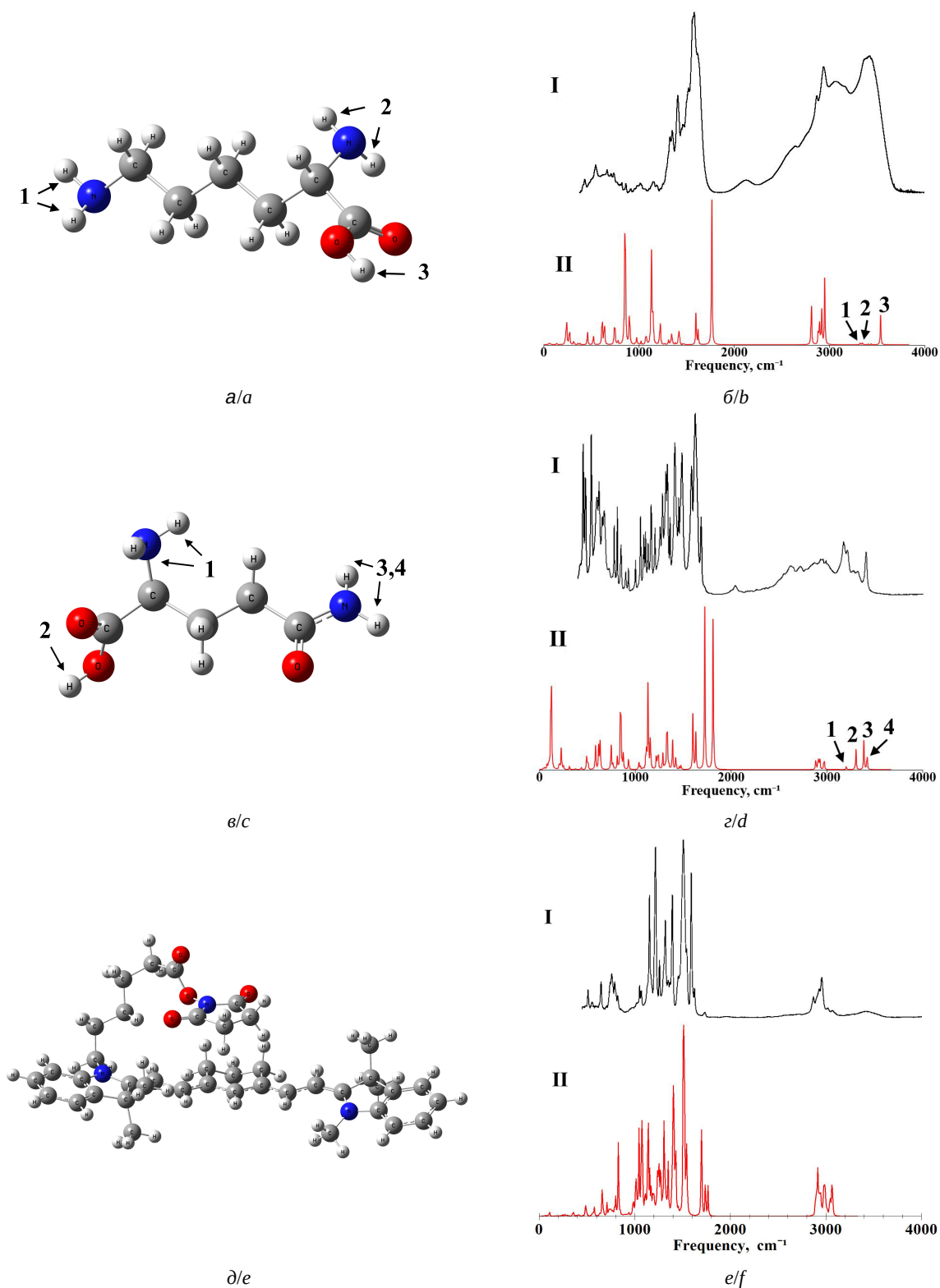


Рис. 5. Рассчитанные структуры (а, в, д) и ИК спектры (экспериментальные I, рассчитанные II) (б, з, е) молекул: а, б – лизина [20], в, з – глутамина [21], д, е – цианина 7 [22]. Экспериментальные спектры взяты из международного хранилища спектральных данных SpectraBase. Цифрами 1–4 отмечены образующиеся водородные связи и соответствующие им пики в рассчитанных ИК спектрах

Fig. 5. Calculated structures (a, c, e) and IR spectra (experimental I, calculated II) of (a, b) lysine [20], (c, d) glutamine [21], (e, f) cyanine 7 [22]. The experimental spectra were taken from the international spectral repository SpectraBase. Numbers 1–4 indicate the formed hydrogen bonds and their corresponding peaks in the calculated IR spectra



валентным колебаниям водородных связей N–H (1,3,4) и O–H (2). Частоты валентных колебаний связей составляют: $\nu_1 = 3201$, $\nu_2 = 3304$, $\nu_3 = 3385$, $\nu_4 = 3422 \text{ см}^{-1}$.

Рассчитанный ИК спектр цианина 7 не содержит спектральных пиков в высокочастотной области, это связано с отсутствием активных точек для образования водородных связей. Как видно из рис. 5, е, в ИК спектре на частотах в области 3000 см^{-1} проявляются только колебания связей -СН групп, не играющих существенной роли в водородном связывании.

Сила образовавшихся водородных связей оценивалась по длине водородного мостика, сдвигу частоты валентных колебаний Н-связей в ИК спектрах молекулярного комплекса относительно ИК спектра отдельных молекул, а также по энергии связи. Как отмечается в [23], общепринятой термодимической мерой энергии водородной связи является приращение энтальпии $-\Delta H$, которая традиционно рассчитывается по эмпирической формуле Иогансена [23, 24]:

$$-\Delta H = 0.3 \cdot \sqrt{\Delta\nu - 40}, \quad (1)$$

где $\Delta\nu$ – величина частотного сдвига для валентных колебаний водородных связей

(ΔH , ккал/моль, $\Delta\nu$, см^{-1}). Таким образом, в наших дальнейших оценках мы будем рассматривать приращение энтальпии $-\Delta H$ как количественное выражение энергии водородной связи.

Сила образующихся водородных связей оценивалась в соответствии с классификацией, приведённой в [8], где сильными водородными связями считаются связи с энергией 14.34–28.65 ккал/моль и длиной водородного мостика 2.2–2.5 Å, энергия средних связей лежит в диапазоне 3.82–14.43 ккал/моль, а длина водородного мостика – 2.5–3.2 Å, у слабых связей энергия менее 2.87 ккал/моль, а длина водородного мостика – 3.2–4.0 Å.

Были рассчитаны различные варианты возможности комплексообразования красителя цианин 7 с аминокислотами из состава TNF и иммуноглобулина. Рассчитанные структуры и ИК спектры для двух вариантов молекулярных комплексов лизин-лизин и цианин 7-лизин-лизин показаны на рис. 6, 7. Вычисленные параметры водородных связей приведены в табл. 1, 2.

Структура и ИК спектры молекулярного комплекса лизин-лизин в двух вариантах показаны на рис. 6, а параметры водородных связей

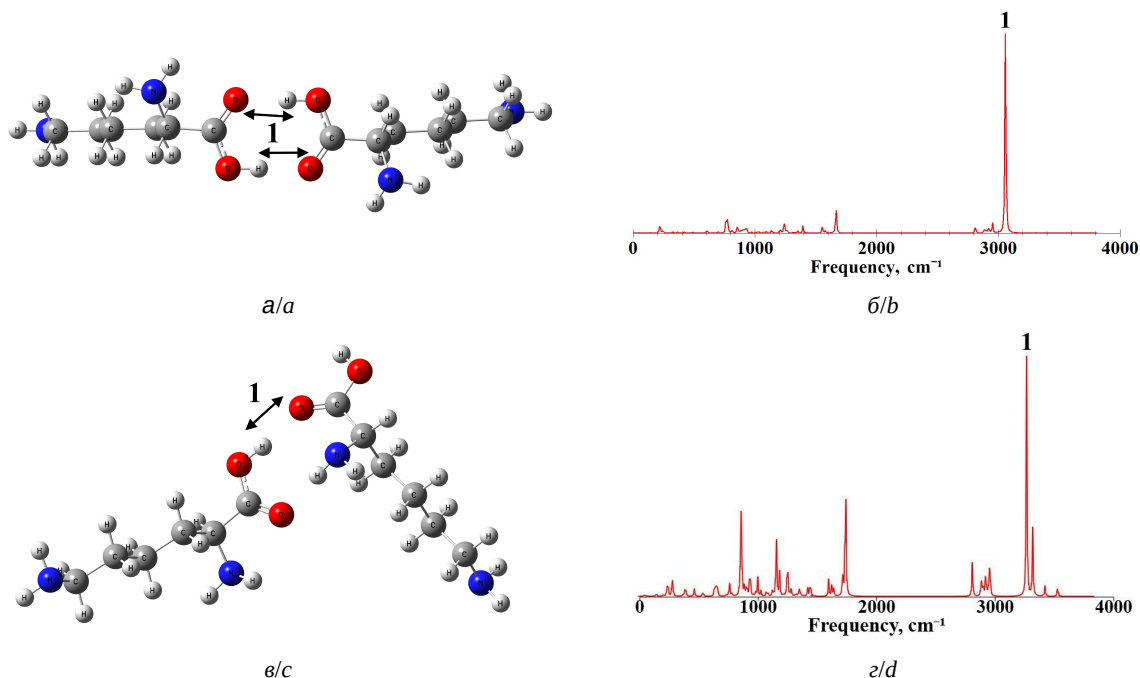


Рис. 6. Рассчитанные структуры (а, в) и ИК спектры (б, г) для двух различных вариантов (вариант 1 – а, б, вариант 2 – в, г) комплексообразования лизин-лизин. Цифрой 1 отмечена образующаяся водородная связь и соответствующий ей пик в рассчитанных ИК спектрах

Fig. 6. Calculated structures (a, c) and IR spectra (b, d) for two variants (case 1 – a, b, case 2 – c, d) of the molecular complex lysine-lysine. Number 1 indicates the formed hydrogen bond and its corresponding peak in the calculated IR spectra

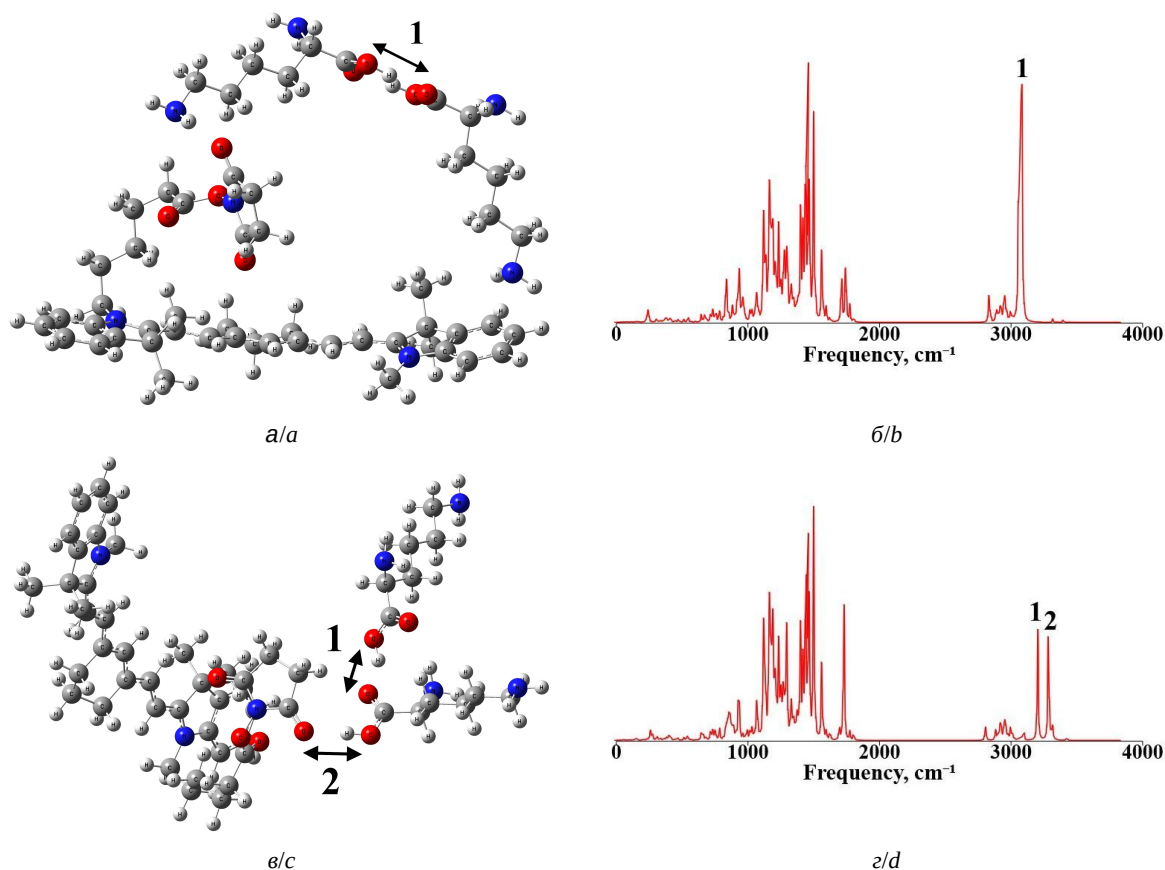


Рис. 7. Рассчитанные структуры (а, в) и ИК спектры (б, г) для двух различных вариантов (вариант 1 – а, б, вариант 2 – в, г) комплексообразования цианин 7-лизин-лизин. Цифрами 1,2 отмечены образующиеся водородные связи и соответствующие им пики в рассчитанных ИК спектрах

Fig. 7. Calculated structures (a, c) and IR spectra (b, d) for two cases (case 1 – a, b, case 2 – c, d) of the molecular complex cyanine 7-lysine-lysine. Numbers 1,2 indicate the formed hydrogen bonds and their corresponding peaks in the calculated IR spectra

указаны в табл. 1. Наиболее сильная является водородная связь О–Н–О (вариант 1), частота валентных колебания связи О–Н составляет $\nu = 3055 \text{ см}^{-1}$. Во втором варианте образуется одна средняя связь на частоте $\nu = 3265 \text{ см}^{-1}$ (см. рис. 6, г, 1).

При анализе водородных связей во взаимодействии цианина 7 с комплексом лизин-лизин

были рассмотрены те же самые два варианта присоединения (рис. 7, табл. 2). Наиболее сильное взаимодействие наблюдается в случае присоединения через О–Н группу.

В первом варианте (см. рис. 7, б, 1) образуется водородная связь практически на той же частоте, что и в комплексе без красителя: $\nu = 3083 \text{ см}^{-1}$. При этом частотный сдвиг со-

Таблица 1 / Table 1

Рассчитанные параметры водородных связей для двух вариантов молекулярного комплекса лизин-лизин
Calculated parameters of hydrogen bonds for two variants of the molecular complex lysine-lysine

| Номер варианта/ Case number/ Номер связи/Bond number | Тип связи/ Bond type | Длина Н-связи R , Å/ H-bond length R , Å | Длина водородного мостика R_b , Å/ Hydrogen bridge length R_b , Å | Частота ν , см^{-1} / Frequency ν , см^{-1} | Частотный сдвиг $\Delta\nu$, см^{-1} / Frequency shift $\Delta\nu$, см^{-1} | Энергия связи $-\Delta H$, ккал/моль/ Bond energy $-\Delta H$, kkal/mol | Интенсивность I_{IR} , км/моль/ Intensity I_{IR} , km/mol |
|--|-------------------------|--|---|--|--|--|--|
| 1/1 | O–H...O | 1.68 | 2.68 | 3055 | 479 | 6.28 | 4856 |
| 2/1 | O–H...O | 1.77 | 2.75 | 3265 | 269 | 4.53 | 1263 |

Рассчитанные параметры водородных связей для двух вариантов молекулярного комплекса цианин 7-лизин-лизин

Calculated parameters of hydrogen bonds for two variants of the molecular complex cyanine 7-lysine-lysine

| Номер варианта/ Case number/ Номер связи/Bond number | Тип связи/ Bond type | Длина Н-связи R , Å/ H-bond length R , Å | Длина водородного мостика R_b , Å/ Hydrogen bridge length R_b , Å | Частота ν , cm^{-1} / Frequency ν , cm^{-1} | Частотный сдвиг $\Delta\nu$, cm^{-1} / Frequency shift $\Delta\nu$, cm^{-1} | Энергия связи $-\Delta H$, ккал/моль/ Bond energy $-\Delta H$, kcal/mol | Интенсивность I_{IR} , км/моль/ Intensity I_{IR} , km/mol |
|--|-------------------------|--|---|--|--|---|--|
| 1/1 | O–H...O | 1.69 | 2.69 | 3083 | 451 | 6.08 | 3823 |
| 2/1 | O–H...O | 1.81 | 2.80 | 3204 | 330 | 5.10 | 1010 |
| 2/2 | O–H...O | 1.76 | 2.69 | 3282 | 252 | 4.36 | 1218 |

ставляет $\Delta\nu = 451 \text{ cm}^{-1}$, интенсивность равна $I_{IR} = 3823 \text{ км/моль}$, а энергия связи $-\Delta H = 6.08 \text{ ккал/моль}$. Это соответствует средней водородной связи, приближающейся к сильной, и говорит о том, что наличие красителя не ослабляет степени супрамолекулярного взаимодействия.

Во втором варианте (см. рис. 7, з, 1, 2) присоединение красителя приводит к расщеплению пика: на частотах $\nu = 3204 \text{ cm}^{-1}$ и $\nu = 3282 \text{ cm}^{-1}$ образуются 2 водородные связи O–H...O с частотными сдвигами $\Delta\nu = 330 \text{ cm}^{-1}$

и $\Delta\nu = 252 \text{ cm}^{-1}$ соответственно. Интенсивности связей примерно равны: $I_{IR} = 1010 \text{ км/моль}$ и $I_{IR} = 1218 \text{ км/моль}$. Энергии связей: $-\Delta H = 5.10 \text{ ккал/моль}$ и $-\Delta H = 4.36 \text{ ккал/моль}$. Образовавшиеся водородные связи соответствуют средней степени силы, но наличие расщепления говорит о добавлении энергии в систему.

Рассчитанные структуры и ИК спектры для двух вариантов молекулярных комплексов глутамин-глутамин и цианин 7-глутамин-глутамин показаны на рис. 8, 9. Вычисленные параметры водородных связей приведены в табл. 3, 4.

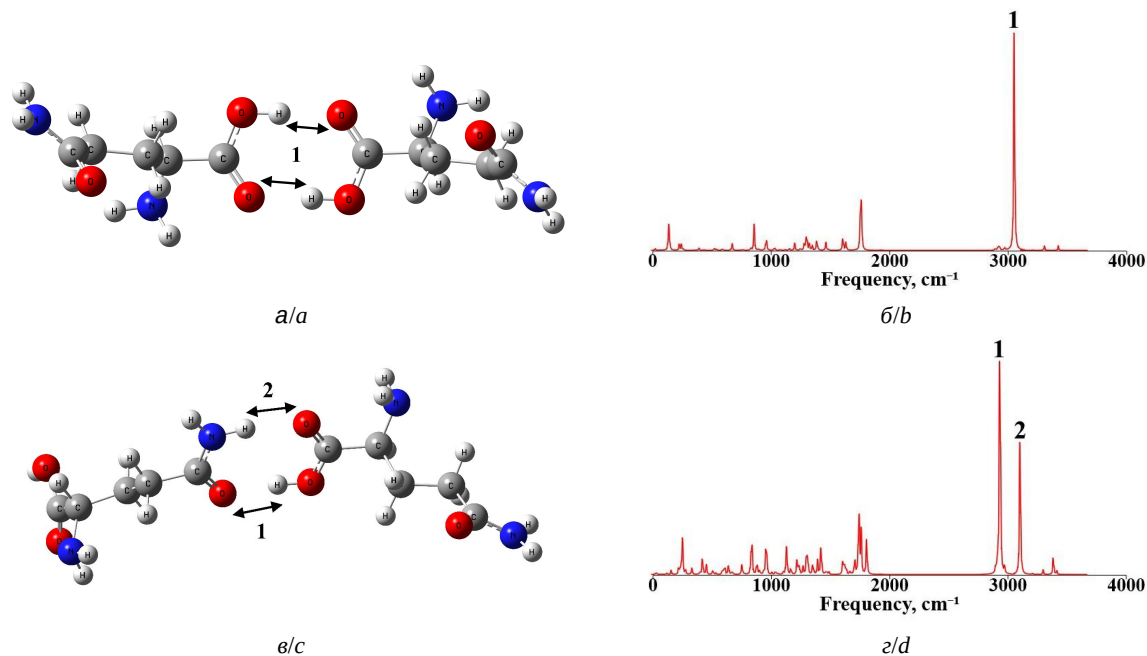


Рис. 8. Рассчитанные структуры (а, в) и ИК спектры (б, г) для двух различных вариантов (вариант 1 – а, б, вариант 2 – в, г) комплексообразования глутамин-глутамин. Цифрами 1, 2 отмечены образующиеся водородные связи и соответствующие им пики в рассчитанных ИК спектрах

Fig. 8. Calculated structures (a, c) and IR spectra (b, d) for two cases (case 1 – a, b, case 2 – c, d) of the molecular complex glutamine-glutamine. Numbers 1, 2 indicate the formed hydrogen bonds and their corresponding peaks in the calculated IR spectra

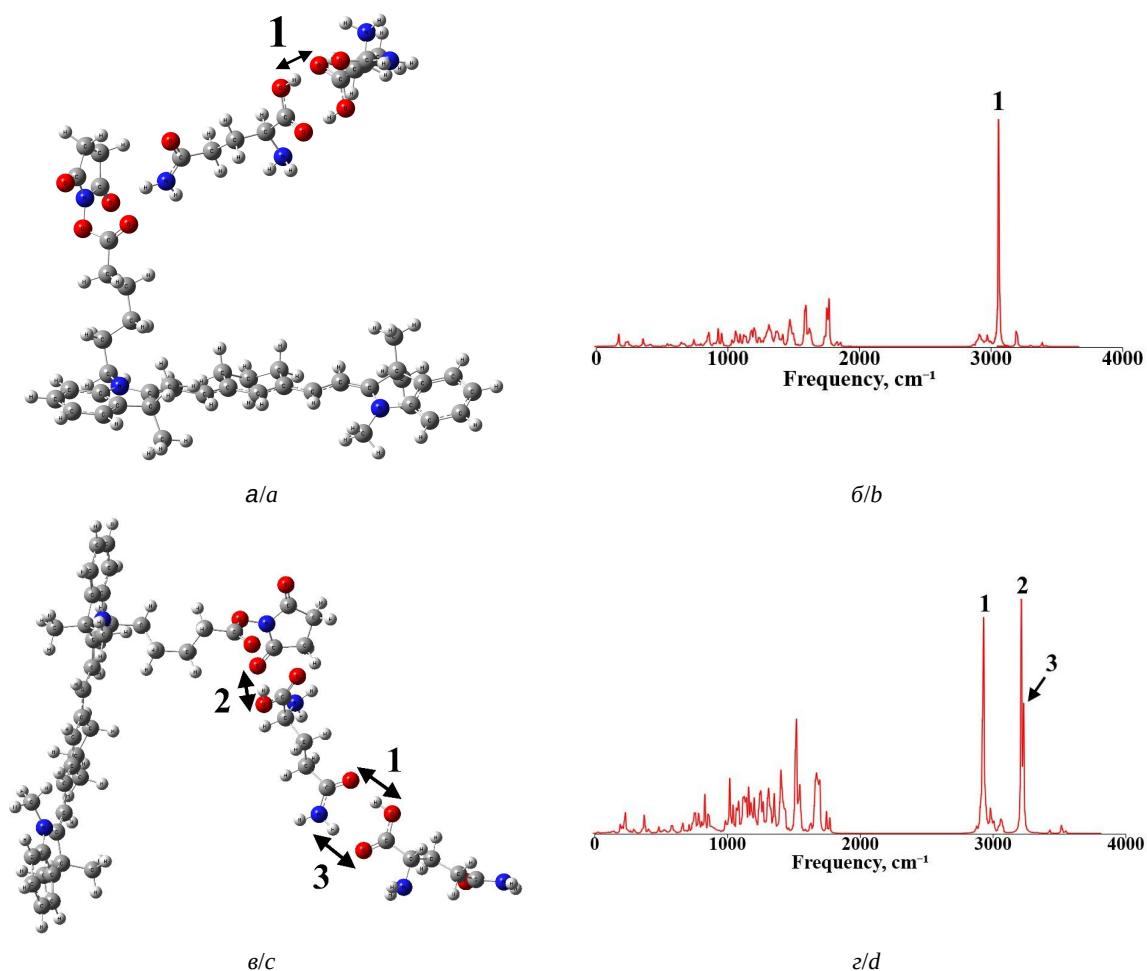


Рис. 9. Рассчитанные структуры (а, в) и ИК спектры (б, г) для двух различных вариантов (вариант 1 – а, б, вариант 2 – в, г) комплексообразования цианин 7-глутамин-глутамин. Цифрами 1–3 отмечены образующиеся водородные связи и соответствующие им пики в рассчитанных ИК спектрах

Fig. 9. Calculated structures (a, c) and IR spectra (b, d) for two cases (case 1 – a, b, case 2 – c, d) of the molecular complex cyanine 7-glutamine-glutamine. Numbers 1–3 indicate the formed hydrogen bonds and their corresponding peaks in the calculated IR spectra

На рис. 8 представлены структуры и ИК спектры молекулярного комплекса глутамин-глутамин в двух вариантах. Параметры водородных связей указаны в табл. 3. В первом варианте обра-

зуется одна водородная связь O–H··O с частотой валентных колебаний связи O–H $\nu = 3055 \text{ cm}^{-1}$.

Частотный сдвиг составляет $\Delta\nu = 255 \text{ cm}^{-1}$, что соответствует связи средней силы. Во вто-

Таблица 3 / Table 3

Рассчитанные параметры водородных связей для двух вариантов молекулярного комплекса глутамин-глутамин
Calculated parameters of hydrogen bonds for two variants of the molecular complex glutamine-glutamine

| Номер варианта/ Case number/ Номер связи/Bond number | Тип связи/ Bond type | Длина Н-связи R , Å/ H-bond length R , Å | Длина водородного мостика R_b , Å/ Hydrogen bridge length R_b , Å | Частота ν , cm^{-1} / Frequency ν , cm^{-1} | Частотный сдвиг $\Delta\nu$, cm^{-1} / Frequency shift $\Delta\nu$, cm^{-1} | Энергия связи $-\Delta H$, ккал/моль/ Bond energy $-\Delta H$, kkal/mol | Интенсивность I_{IR} , км/моль/ Intensity I_{IR} , km/mol |
|--|-------------------------|--|---|--|--|--|--|
| 1/1 | O–H··O | 1.68 | 2.68 | 3049 | 255 | 4.39 | 3822 |
| 2/1 | O–H··O | 1.67 | 2.67 | 2929 | 375 | 5.49 | 1489 |
| 2/2 | N–H··O | 1.86 | 2.87 | 3100 | 285 | 4.69 | 1148 |

Рассчитанные параметры водородных связей для двух вариантов молекулярного комплекса
цианина 7-глутамин-глутамин

Calculated parameters of hydrogen bonds for two variants of the molecular complex cyanine 7-glutamine-glutamine

| Номер варианта/ Case number/ Номер связи/Bond number | Тип связи/ Bond type | Длина Н-связи R , Å/ H-bond length R , Å | Длина водородного мостика R_b , Å/ Hydrogen bridge length R_b , Å | Частота ν , cm^{-1} / Frequency ν , cm^{-1} | Частотный сдвиг $\Delta\nu$, cm^{-1} / Frequency shift $\Delta\nu$, cm^{-1} | Энергия связи $-\Delta H$, ккал/моль/ Bond energy $-\Delta H$, kcal/mol | Интенсивность I_{IR} , км/моль/ Intensity I_{IR} , km/mol |
|--|-------------------------|--|---|--|--|---|--|
| 1/1 | O–H...O | 1.68 | 2.69 | 3057 | 247 | 4.31 | 3708 |
| 2/1 | O–H...O | 1.66 | 2.67 | 2920 | 384 | 5.56 | 1238 |
| 2/2 | N–H...O | 1.77 | 2.76 | 3091 | 213 | 3.94 | 1586 |
| 2/3 | N–H...O | 1.87 | 2.88 | 3108 | 277 | 4.61 | 972 |

ром варианте образуются две водородные связи. Первая связь образуется при соединении через O–H группу, а вторая – при соединении через N–H. Частотный сдвиг составляет для первой связи $\Delta\nu = 375 \text{ cm}^{-1}$, а для второй связи $-\Delta\nu = 285 \text{ cm}^{-1}$, соответствия связям средней силы.

При анализе водородных связей в случае присоединения цианина 7 были рассмотрены те же варианты (рис. 9, табл. 4). Как и в случае

с лизином, видно, что наличие цианина 7 не меняет силу взаимодействия двух аминокислот. В первом варианте (см. рис. 9, б) образуется одна водородная связь O–H–O практически на той же частоте, что и в комплексе без цианина: $\nu = 3057 \text{ cm}^{-1}$. Частотный сдвиг при этом составляет $\Delta\nu = 247 \text{ cm}^{-1}$, соответствия связи средней силы. Во втором варианте (см. рис. 9, з) образуются три водородные связи. Первая связь

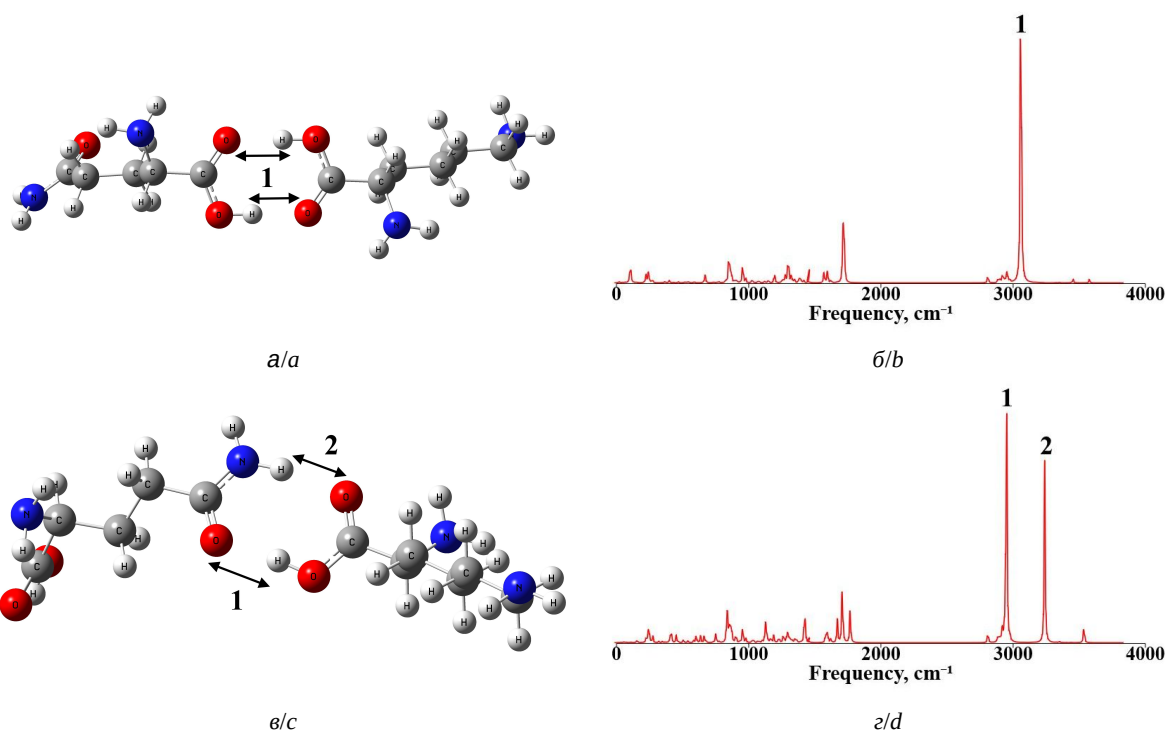


Рис. 10. Рассчитанные структуры (а, в) и ИК спектры (б, г) для двух различных вариантов (вариант 1 – а, б, вариант 2 – в, г) комплексообразования лизин-глутамин. Цифрами 1,2 отмечены образующиеся водородные связи и соответствующие им пики в рассчитанных ИК спектрах

Fig. 10. Calculated structures (a, c) and IR spectra (b, d) for two cases (case 1 – a, b, case 2 – c, d) of the molecular complex lysine -glutamine. Numbers 1,2 indicate the formed hydrogen bonds and their corresponding peaks in the calculated IR spectra



Таблица 5 / Table 5

Рассчитанные параметры водородных связей для двух вариантов молекулярного комплекса лизин-глутамин
Calculated parameters of hydrogen bonds for two variants of the molecular complex lysine-glutamine

| Номер варианта/ Case number/ Номер связи/Bond number | Тип связи/ Bond type | Длина Н-связи R , Å/ H-bond length R , Å | Длина водородного мостика R_b , Å/ Hydrogen bridge length R_b , Å | Частота ν , cm^{-1} / Frequency ν , cm^{-1} | Частотный сдвиг $\Delta\nu$, cm^{-1} / Frequency shift $\Delta\nu$, cm^{-1} | Энергия связи $-\Delta H$, ккал/моль/ Bond energy $-\Delta H$, kcal/mol | Интенсивность I_{IR} , км/моль/ Intensity I_{IR} , km/mol |
|--|-------------------------|--|---|--|--|---|--|
| 1/1 | O–H...O | 1.68 | 2.68 | 3055 | 479 | 6.28 | 4766 |
| 2/1 | O–H...O | 1.67 | 2.68 | 2952 | 528 | 5.56 | 1535 |
| 2/2 | N–H...O | 1.86 | 2.87 | 3239 | 146 | 3.94 | 1419 |

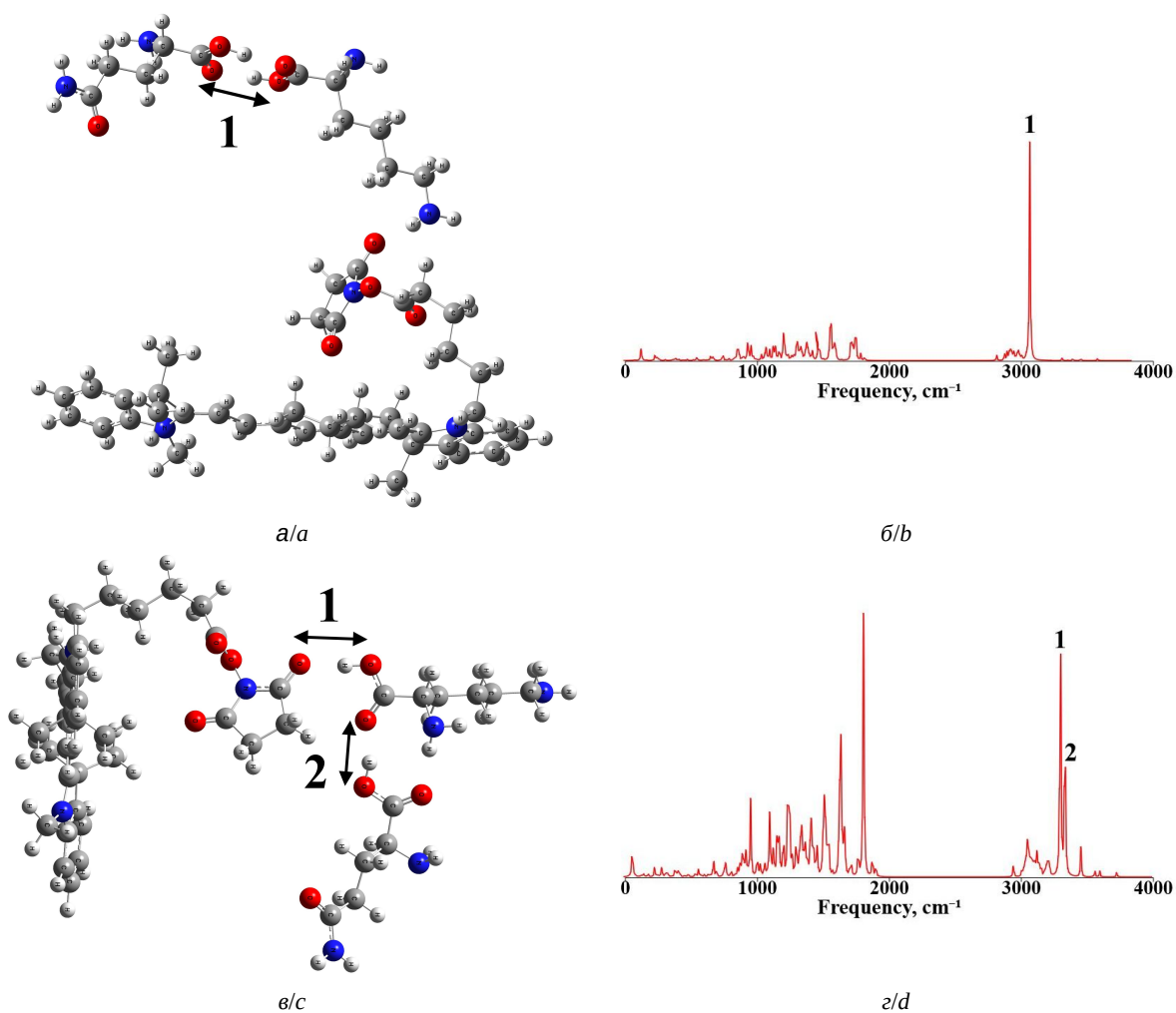


Рис. 11. Рассчитанные структуры (а, в) и ИК спектры (б, г) для двух различных вариантов (вариант 1 – а, б, вариант 2 – в, г) комплексообразования цианин 7-лизин-глутамин. Цифрами 1,2 отмечены образующиеся водородные связи и соответствующие им пики в рассчитанных ИК спектрах

Fig. 11. Calculated structures (a, c) and IR spectra (b, d) for two cases (case 1 – a, b, case 2 – c, d) of the molecular complex cyanine 7-lysine-glutamine. Numbers 1,2 indicate the formed hydrogen bonds and their corresponding peaks in the calculated IR spectra

образуется при соединении через O–H группу на частоте $\nu = 2920 \text{ cm}^{-1}$, что практически идентично взаимодействию молекул глутамин без

красителя, а вторая и третья связи представляют собой расщепление спектрального пика на частоте $\nu = 3100 \text{ cm}^{-1}$, соответствовавшего



образованию связей через N–H группу, на два пика, проявляющихся на частотах $\nu = 3091 \text{ см}^{-1}$ и $\nu = 3108 \text{ см}^{-1}$. Эта ситуация аналогична соединению лизин-лизин и также свидетельствует о привлечении энергии в создаваемый молекулярный комплекс.

Все связи относятся к связям средней силы: частотные сдвиги составляют $\Delta\nu = 384$, $\Delta\nu = 213$ и $\Delta\nu = 277 \text{ см}^{-1}$ соответственно.

На рис. 10 представлены структуры и ИК спектры молекулярного комплекса лизин-глутамин в двух вариантах. Параметры водородных связей указаны в табл. 5.

Как показали расчеты, в первом варианте на частоте $\nu = 3055 \text{ см}^{-1}$ образовалась одна связь, близкая к сильным (рис. 10, а, б). Во втором варианте образовались две средние связи (рис. 10, в, г) на частотах $\nu = 3150 \text{ см}^{-1}$ и $\nu = 3091 \text{ см}^{-1}$.

На рис. 11 представлены структуры и ИК спектры молекулярного комплекса лизин-глутамин с присоединённым цианином 7 в тех же вариантах, что и комплекс без красителя.

Параметры водородных связей указаны в табл. 6.

Как видно из таблицы, в этом случае связи образуются практически на тех же частотах и той же силы, что и без красителя. Частоты образования связей: $\nu = 3064$, $\nu = 3150$ и $\nu = 3204 \text{ см}^{-1}$. Все связи относятся к связям средней силы, о чём говорят величины частотных сдвигов, интенсивностей и энергий связи (см. табл. 6).

В результате расчетов было обнаружено, что во всех молекулярных комплексах лизин-лизин, глутамин-глутамин и лизин-глутамин образуются связи средней силы и близкие к сильным. Частоты образования связей и их сила не меняются, а в некоторых случаях сила связей даже увеличивается после присоединения красителя цианин 7 к молекулярному комплексу. Это

говорит о том, что присоединение красителя цианин 7 не нарушает взаимодействия аминокислот из состава *TNF* и иммуноглобулина. Аналогичные результаты были получены и для других пар взаимодействующих аминокислот.

Выводы

В результате исследования были проанализированы процессы водородного связывания между *TNF* и иммуноглобулином, составляющие основу лекарственного действия препарата этанерцепт. Рассмотрены спектральные проявления комплексообразования, динамика молекулы *TNF* и определена сила водородных связей между аминокислотами. Учитывая большое количество аминокислот в двух связываемых молекулярных структурах и одинаковую схему их взаимодействия, можно сделать вывод о возникновении множества водородных связей средней силы, который подтверждается количественными характеристиками, рассчитанными при помощи молекулярной динамики.

Таким образом, можно говорить о возможности супрамолекулярного взаимодействия белковых структур фактора некроза опухоли (*TNF*) и иммуноглобулина. Присоединение красителя цианин 7 не влияет на силу взаимодействия аминокислот, а в некоторых случаях даже добавляет энергию в систему, о чём говорит расщепление спектрального пика. Этот результат позволяет сделать вывод о том, что мечение препарата этанерцепт красителем цианин 7 для исследования прохождения препарата по сосудам и тканям и взаимодействия с организмом *in vivo* является вполне допустимым, поскольку не приводит к снижению терапевтического действия.

Таблица 6 / Table 6

Рассчитанные параметры водородных связей для двух вариантов молекулярного комплекса цианин 7-лизин-глутамин

Calculated parameters of hydrogen bonds for two variants of the molecular complex cyanine 7-lysine-glutamine

| Номер варианта/ Case number/ Номер связи/Bond number | Тип связи/ Bond type | Длина Н-связи R , Å/ H-bond length R , Å | Длина водородного мостика R_b , Å/ Hydrogen bridge length R_b , Å | Частота ν , см^{-1} / Frequency ν , см^{-1} | Частотный сдвиг $\Delta\nu$, см^{-1} / Frequency shift $\Delta\nu$, см^{-1} | Энергия связи $-\Delta H$, ккал/моль/ Bond energy $-\Delta H$, kcal/mol | Интенсивность I_{IR} , км/моль/ Intensity I_{IR} , km/mol |
|--|-------------------------|--|---|--|--|--|--|
| 1/1 | O–H...O | 1.68 | 2.68 | 3064 | 470 | 6.22 | 4357 |
| 2/1 | O–H...O | 1.72 | 2.69 | 3150 | 384 | 5.56 | 2046 |
| 2/2 | O–H...O | 1.75 | 2.74 | 3204 | 100 | 2.32 | 1408 |



Список литературы

1. Aggarwal B. Signalling pathways of the TNF superfamily : A double-edged sword // *Nature Reviews Immunology*. 2003. Vol. 3. P. 745–756. <https://www.doi.org/10.1038/nri1184>
2. Wingfield P., Pain R. H., Craig S. Tumour necrosis factor is a compact trimer // *FEBS Letters*. 1987. Vol. 211, iss. 2. P. 179–184. [https://www.doi.org/10.1016/0014-5793\(87\)81432-1](https://www.doi.org/10.1016/0014-5793(87)81432-1)
3. Stangel M., Schumacher H. C., Ruprecht K., Boegner F., Marx P. Immunoglobulins for Intravenous Use Inhibit TNF α Cytotoxicity *In Vitro* // *Immunological Investigations*. 1997. Vol. 26, iss. 5–7. P. 569–578. <https://www.doi.org/10.3109/08820139709088541>
4. Haraoui B., Bykerk V. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007. Vol. 3, iss. 1. P. 99–105. <https://www.doi.org/10.2147/tcrm.2007.3.1.99/>
5. Schmid A. S., Neri D. Advances in antibody engineering for rheumatic diseases // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2019. Vol. 15. P. 197–207. <https://www.doi.org/10.1038/s41584-019-0188-8>
6. Banner D. W., D’Arcy A., Janes W., Gentz R., Schoenfeld H.-J., Broger C., Loetscher H., Lesslauer W. Crystal structure of the soluble human 55 kd TNF receptor-human TNF β complex : Implications for TNF receptor activation // *Cell*. 1993. Vol. 73, iss. 3. P. 431–445. [https://www.doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90132-A](https://www.doi.org/10.1016/0092-8674(93)90132-A)
7. Drugbank. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00005> (дата обращения: 25.01.2022).
8. Студ Дж. В., Этвуд Дж. Л. Супрамолекулярная химия : в 2 т. М. : Академкнига, 2007. Т. 1. 479 с.
9. Лен Ж.-М. Супрамолекулярная химия : концепции и перспективы. Новосибирск : Наука. Сиб. предприятие РАН, 1998. 334 с.
10. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. М. : Лаборатория знаний, 2020. Т. 1. 693 с.
11. Кон В. Электронная структура вещества – волновые функции и функционалы плотности // *Успехи физических наук*. 2002. Т. 172, № 3. С. 336–348.
12. Becke A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // *Journal of Chemical Physics*. 1993. Vol. 98, № 7. P. 5648–5652. <https://www.doi.org/10.1063/1.464913>
13. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery J. A., Vreven Jr. T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J. E., Hratchian H. P., Cross J. B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Ayala P. Y., Morokuma K., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D., Strain M. C., Farkas O., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong W., Gonzalez C., Pople J. A. Gaussian 03, Revision B.03. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003. 302 p.
14. Avogadro – Free cross-platform molecular editor – Avogadro. Funding for the Avogadro manual was provided by the University of Pittsburgh Department of Chemistry. Pittsburgh, Pennsylvania, 2015. URL: <https://avogadro.cc/> (дата обращения: 10.12.2021).
15. Программа графической визуализации результатов численного моделирования на основе методов квантовой механики : св-во о гос. регистрации программы для ЭВМ 2015616290 Рос. Федерация / А. Н. Бокарев, И. Л. Пластун ; правообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю. А.». № 2015612953 ; заявл. 13.04.15 ; зарегистр. 05.06.15, Бюл. № 1. 1 с.
16. Berendsen H. J. C., Spoel D. van der, Drunen R. van. GROMACS : A message-passing parallel molecular dynamics implementation // *Computer Physics Communications*. 1995. Vol. 91, iss. 1–3. P. 43–56. URL: <https://www.gromacs.org/> (дата обращения: 25.12.2021). [https://www.doi.org/10.1016/0010-4655\(95\)00042-E](https://www.doi.org/10.1016/0010-4655(95)00042-E)
17. Jorgensen W. L., Tirado-Rives J. The OPLS [optimized potentials for liquid simulations] force field for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin // *J. Am. Chem. Soc.* 1988. Vol. 110, № 6. P. 1657–1666. <https://www.doi.org/10.1021/ja00214a001>
18. RCSB Protein Data Bank. URL: <https://www.rcsb.org> (дата обращения: 25.12.2021).
19. Swiss-PdbViewer. URL: <https://spdbv.unil.ch/> (дата обращения: 25.12.2021).
20. SpectraBase. URL: <https://spectrabase.com/spectrum/7kr7mSoNW0L> (дата обращения: 25.12.2021).
21. SpectraBase. URL: <https://spectrabase.com/spectrum/KI2ZbIxbL2R> (дата обращения: 25.12.2021).
22. SpectraBase. URL: <https://spectrabase.com/spectrum/8L47PqQWVnH> (дата обращения: 25.12.2021).
23. Иогансен А. В. Инфракрасная спектроскопия и спектральное определение энергии водородной связи // *Водородная связь* / отв. ред. Н. Д. Соколов. М. : Наука, 1981. С. 112–155.
24. Бабков Л. М., Пучковская Г. А., Макаренко С. П., Гаврилко Т. А. ИК спектроскопия молекулярных кристаллов с водородными связями. Киев : Наукова думка, 1989. 160 с.

References

1. Aggarwal B. Signalling pathways of the TNF superfamily : A double-edged sword. *Nature Reviews Immunology*, 2003, vol. 3, pp. 745–756. <https://www.doi.org/10.1038/nri1184>
2. Wingfield P., Pain R. H., Craig S. Tumour necrosis factor is a compact trimer. *FEBS Letters*, 1987, vol. 211,



- iss. 2, pp. 179–184. [https://www.doi.org/10.1016/0014-5793\(87\)81432-1](https://www.doi.org/10.1016/0014-5793(87)81432-1)
3. Stangel M., Schumacher H. C., Ruprecht K., Boegner F., Marx P. Immunoglobulins for Intravenous Use Inhibit TNF α Cytotoxicity *In Vitro*. *Immunological Investigations*, 1997, vol. 26, iss. 5–7, pp. 569–578. <https://www.doi.org/10.3109/08820139709088541>
 4. Haraoui B., Bykerk V. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2007, vol. 3, iss. 1, pp. 99–105. <https://www.doi.org/10.2147/tcrm.2007.3.1.99>
 5. Schmid A. S., Neri D. Advances in antibody engineering for rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2019, vol. 15, pp. 197–207. <https://www.doi.org/10.1038/s41584-019-0188-8>
 6. Banner D. W., D’Arcy A., Janes W., Gentz R., Schoenfeld H.-J., Broger C., Loetscher H., Lesslauer W. Crystal structure of the soluble human 55 kd TNF receptor-human TNF β complex : Implications for TNF receptor activation. *Cell*, 1993, vol. 73, iss. 3, pp. 431–445. [https://www.doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90132-A](https://www.doi.org/10.1016/0092-8674(93)90132-A)
 7. *Drugbank*. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00005> (accessed 25 January 2022).
 8. Steed J. W., Atwood J. L. *Supramolecular Chemistry*. 2nd ed. New York, John Wiley & Sons, 2009. 1002 p.
 9. Lehn J.-M. *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*. Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1995. 334 p.
 10. Nelson D. L., Cox M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5th ed. New York, W. H. Freeman and Company, 2008. 1303 p.
 11. Kohn W. Nobel Lecture : Electronic structure of matter-wave functions and density functionals. *Rev. Mod. Phys.*, 1999, vol. 71, no. 5, pp. 1253–1265. <https://www.doi.org/10.1103/RevModPhys.71.1253>
 12. Becke A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *Journal of Chemical Physics*, 1993, vol. 98, no. 7, pp. 5648–5652. <https://www.doi.org/10.1063/1.464913>
 13. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery J. A., Vreven Jr. T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J. E., Hratchian H. P., Cross J. B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Ayala P. Y., Morokuma K., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D., Strain M. C., Farkas O., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong W., Gonzalez C., Pople J. A. *Gaussian 03, Revision B.03*. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003. 302 p.
 14. *Avogadro – Free cross-platform molecular editor – Avogadro*. Funding for the Avogadro manual was provided by the University of Pittsburgh Department of Chemistry. Pittsburgh, Pennsylvania, 2015. Available at: <https://avogadro.cc/> (accessed 10 December 2021).
 15. Bokarev A. N., Plastun I. L. Program for graphical visualization of numerical simulation results based on quantum mechanics methods. Certificate of state registration of a computer program 2015616290 Russian Federation; copyright holder Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Yuri Gagarin State Technical University of Saratov”. No. 2015612953 ; declared. 13 April 2015 ; registered 05 June 2015, Bull. no. 1. 1 p.
 16. Berendsen H. J. C., van der Spoel D., van Drunen R. GROMACS : A message-passing parallel molecular dynamics implementation. *Computer Physics Communications*, 1995, vol. 91, iss. 1–3, pp. 43–56. Available at: <https://www.gromacs.org/> (accessed 25 December 2021). [https://www.doi.org/10.1016/0010-4655\(95\)00042-E](https://www.doi.org/10.1016/0010-4655(95)00042-E)
 17. Jorgensen W. L., Tirado-Rives J. The OPLS [optimized potentials for liquid simulations] force field for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, vol. 110, no. 6, pp. 1657–1666. <https://www.doi.org/10.1021/ja00214a001>
 18. *RCSB Protein Data Bank*. Available at: <https://www.rcsb.org> (accessed 25 December 2021).
 19. *Swiss-PdbViewer*. Available at: <https://spdbv.unil.ch/> (accessed 25 December 2021).
 20. *SpectraBase*. Available at: <https://spectrabase.com/spectrum/7kr7mSoNW0L> (accessed 25 December 2021).
 21. *SpectraBase*. Available at: <https://spectrabase.com/spectrum/KI2ZbIxbL2R> (accessed 25 December 2021).
 22. *SpectraBase*. Available at: <https://spectrabase.com/spectrum/8L47PqQWVnH> (accessed 25 December 2021).
 23. Iogansen A. V. Infrared Spectroscopy and Spectral Determination of Hydrogen Bond Energy. In: N. D. Sokolov, ed. *Vodorodnaia sviaz’* [Hydrogen Bond]. Moscow, Nauka Publ., 1981, pp. 112–155 (in Russian).
 24. Babkov L. M., Puchkovskaya G. A., Makarenko S. P., Gavrilko T. A. *IK spektroskopii molekuliarnukh kristallov s vodorodnymi svyaziyami* [IR Spectroscopy of Molecular Crystals with Hydrogen Bonds]. Kiev, Naukova dumka Publ., 1989. 169 p. (in Russian).

Поступила в редакцию 30.12.2021; одобрена после рецензирования 31.01.2022; принята к публикации 04.02.2022
The article was submitted 30.12.2021; approved after reviewing 31.01.2022; accepted for publication 04.02.2022