

ДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ РАДИОПРОТЕКТОРОВ

© 1999 г. К.В. Шайтан, А.К. Васильев, С.С. Сарайкин, М.Г. Михайлюк

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119899, Москва, Воробьевы горы

Поступила в редакцию 25.12.97 г.

Методами молекулярной динамики и квантовой химии изучены корреляции между функциональной активностью ряда радиопротекторов и их флуктуационными и зарядовыми свойствами. Показано, что электростатические взаимодействия определяют характер корреляции между динамикой и функциональной активностью радиопротекторов. Обсуждается также влияние конформационной динамики аминокислот на функции радиопротекторов.

Ключевые слова: радиопротекторы, функциональная активность, динамические и структурные свойства, корреляция.

В настоящее время интенсивно развиваются исследования связи физических характеристик биологически активных молекул с их функциональной способностью. Для этого применяются как экспериментальные (спектроскопия в оптическом и УФ-диапазоне, ЯМР, ЭПР, масс-спектрометрия), так и компьютерные методы (молекулярная и стохастическая динамика, конформационный анализ, квантовая химия). Имеющиеся здесь результаты показывают перспективность сравнительного изучения физико-химических характеристик молекул для понимания механизмов их функционирования [1–4]. В настоящей работе изучаются возможные корреляции между физиологической активностью и электронными, динамическими и геометрическими характеристиками одного из классов физиологически активных соединений – радиопротекторов [5–12]. Это одна из первых попыток непосредственно связать современные компьютерные исследования физико-химических свойств соединений методами молекулярной динамики и квантовой химии с изучением механизмов защиты от лучевого поражения.

Как известно, радиопротекторы – препараты, которые при введении в организм до облучения вызывают повышение радиорезистентности и снижение радиочувствительности облучаемого объекта [5,6]. Первыми описанными радиопротекторами были природные соединения – цистеин, глутатион, триптофан, тиомочевина и др. В последующие годы основное внимание исследователей было сосредоточено

на поиске и отборе новых радиопротекторов, отличающихся высокой активностью и малой токсичностью. Для количественной оценки действия радиопротекторов в литературе предлагалось использовать целый ряд параметров. В настоящей работе при оценке функциональной активности радиопротекторов мы использовали два способа оценки эффективности, применимые к широкому кругу объектов и хорошо скоррелированные между собой. Поскольку первым видимым результатом применения радиопротекторов является увеличение продолжительности жизни подопытных животных, то исходным критерием для дальнейших оценок мы брали выживаемость. Как правило, ее определяют как процент выживших на тридцатые сутки после облучения подопытных животных (в присутствии радиопротектора), когда в контрольном эксперименте все особи погибают от облучения (доза LD₁₀₀). Недостатком этого критерия является неоднозначность определения LD₁₀₀ и зависимость выживаемости от дозы. Более точным критерием, определенным, однако, лишь для некоторых радиопротекторов, является фактор уменьшения дозы (ФУД). Он определяется по отношению равноэффективных по поражающему действию доз излучения в опыте и контроле. Для расчета ФУД обычно используются кривые зависимости выживаемости от дозы. При этом ФУД определяется по формуле:

$$\text{ФУД} = \text{LD}_{50/30}(\text{оп}) / \text{LD}_{50/30}(\text{к}), \quad (1)$$

где LD_{50/30} – доза радиации, вызывающая 50% смертность животных в течение 30 сут в опыте (оп) и в контроле (к). ФУД слабо зависит от

Сокращения: ФУД – фактор уменьшения дозы.

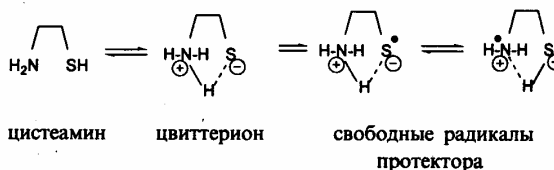
дозы радиации и является более объективным критерием. Поэтому во всех случаях, где это было возможно, использовали ФУД, в остальных случаях – выживаемость. Экспериментальные данные взяты из работ [5–11].

В данной работе исследуются радиопротекторы из трех классов серосодержащих соединений. Хотя основной интерес исследователей привлекали именно эти вещества, химическое разнообразие радиопротекторов значительно шире. Среди них много производных индолилалкиламинов, ацетилхолин, нитрит и цианид натрия (в малых дозах), порфирины и их металлокомплексы. Радиопротекторную активность проявляют также многие вещества природного происхождения: яд змей, пчелиный яд, бактериальные эндотоксины, АТФ и АДФ [5–11]. Все это можно рассматривать как указание на существование общих механизмов действия радиопротекторов, связанных не со специфическими взаимодействиями типа «лиганд – рецептор», а с неспецифическими элементарными реакциями, приводящими к изменению окислительно-восстановительного равновесия вследствие действия свободных радикалов и т.д. При этом специфика химического соединения обуславливает особенности кинетики взаимодействия и эффективность защиты, тогда как сам круг элементарных реакций относительно узок.

В связи с этим в литературе обсуждался ряд гипотез, объясняющих механизм действия радиопротекторов. Эти гипотезы в целом можно разделить на две группы, которые дополняют друг друга, так как рассматривают разные уровни организации биологической системы. Во-первых, это физиолого-биохимические гипотезы, которые объясняют радиопротекторное действие как адаптацию целостного организма, а радиопротекторы рассматриваются как сигнальные агенты [5,6]. Вторая группа гипотез касается элементарных, неспецифических реакций взаимодействия радиопротекторов с продуктами радиолитиза. Эти механизмы основаны на физико-химических свойствах молекул и могут быть изучены методами молекулярной динамики и квантовой химии. Наиболее интересны среди возможных механизмов следующие.

Согласно гипотезе об антирадикальном механизме [5,6] радиопротекторы вступают в клетке в конкурентные реакции за гидроперекисные радикалы и снижают тем самым дальнейшее развитие первичных биофизических лучевых реакций. Эта гипотеза была сформулирована для аминотиолов и в случае простейшего из них – цистеамин – может быть проиллюстрирована

реакцией образования устойчивого свободного радикала, перехватывающего продукты радиолитиза:



В этом случае активность должна быть связана с устойчивостью радикалов, определяемой, в частности, стерическими и динамическими параметрами: расстоянием S-N, углами в группе S-C-C-N и т. д.

Согласно донорно-акцепторной гипотезе [5,6] механизм радиозащиты состоит в том, что молекулы радиопротекторов являются донорами электронов для молекул, утративших электроны при взаимодействии с радиацией. Эта гипотеза подкреплена квантово-механическими расчетами, показывающими хорошую корреляцию электронно-донорных свойств ряда соединений и их функциональной активности.

По-видимому, эти (и другие) механизмы могут осуществляться одновременно и в разной степени для разных веществ. Ниже мы обсудим эти проблемы, используя методы молекулярной динамики и квантовой химии.

МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ И КВАНТОВОЙ ХИМИИ

В качестве основного инструмента вычислительного эксперимента в работе использован пакет прикладных программ PUMA (метод молекулярной динамики) [13,14] и пакет CORREL [4,15] (для обработки траекторий). Метод молекулярной динамики основан на расчете траекторий движения атомов молекулы путем решения системы дифференциальных уравнений:

$$m_i \frac{d^2 x_i}{dt^2} = - \frac{\partial U(\vec{x})}{\partial x_i}, \quad (2)$$

где $U(x)$ – потенциальная энергия системы, включающая ковалентные, водородные, вандер-ваальсовы и кулоновские взаимодействия, потенциалы валентных и торсионных углов молекулы.

Пространственную структуру изучаемых молекул строили с помощью молекулярного редактора MEDIT [13,14]. В дальнейшем молекулярная структура подвергалась энергетической минимизации, исключающей возможные напряжения в структуре объекта. Для описания про-

пространственной конфигурации молекул использовали формат PDB (Protein Data Bank).

Для определения эффективных атомных зарядов проводили квантово-химический расчет исследуемых радиопротекторов в рамках полупериодического варианта AM1 (одна из разновидностей метода НДП для неэмпирических расчетов, позволяющая определить энергии, волновые функции и связанные с этим электронные свойства молекулярной системы) [16]. Полученные данные были необходимы для оценки кулоновских взаимодействий.

В уравнениях движения использовались потенциалы взаимодействий согласно AMBER [17,18]. Траектории рассчитывали на временах порядка 150 пс при температуре 300 К в термостате Берендсена [13,17,18]. Обработку полученных результатов проводили с помощью комплекса программ CORREL для расчета динамических корреляционных функций [4,15]. При этом вычисляли следующие физические величины: средний квадрат расстояния между атомами, амплитуду среднеквадратичного отклонения этого расстояния, средний квадрат величины торсионного угла в четырехатомных группировках. Ниже под корреляционной функцией понимается функция времени, определяемая путем усреднения произведения значений динамической переменной в моменты времени, отличающиеся на величину τ

$$C(\tau) = \langle x(t)x(t+\tau) \rangle, \quad (3)$$

где усреднение проводится по всей траектории. По характеру поведения корреляционной функции можно судить о режиме движений, характерных временах релаксации и т. д. Важно, что корреляционная функция при $\tau = 0$ совпадает со средним по времени значением исследуемого параметра

$$C(0) = \overline{x^2}. \quad (4)$$

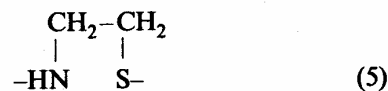
Статистическую обработку результатов и поиск эффектов корреляции структурно-динамических параметров радиопротекторов с их функциональной активностью проводили с использованием процедуры простой линейной регрессии, где коэффициенты рассчитывались по методу наименьших квадратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТОВ

На первом этапе было изучено девять радиопротекторов из трех химических групп [8]: 1) аминокислоты; 2) аминокислотидисульфиды; 3) аминокислотизотиурониевые производ-

ные. Фактор уменьшения дозы определяли из опытов на лабораторных мышах (табл.1 [5,6]).

В качестве исходной гипотезы для изучения корреляций использовали представления об антирадикальном механизме действия радиопротекторов. В соответствии с этим механизмом должны наблюдаться корреляции активности со свойствами группировки



в молекулах радиопротекторов. Для количественной характеристики этих свойств были просчитаны траектории длиной 150 пс для каждой молекулы, а затем вычислены корреляционные функции и определены следующие параметры: 1) средний квадрат расстояния между атомами S и N в аминокислотной группировке $\langle x^2 \rangle$ (в Å²); 2) среднеквадратичная амплитуда отклонений этого расстояния от среднего значения $\langle \Delta x^2 \rangle$ (в Å²); 3) средний квадрат величины торсионного угла N-C-C-S в аминокислотной группировке $\langle \text{tors}^2 \rangle$. В качестве дополнительного параметра при изучении корреляции использовался эффективный заряд на атоме азота Q(N) в группировке (5).

Анализ данных табл. 2 показал, что в группе 1 свойства радиопротекторов изменяются скоррелированно, тогда как в других группах корреляция либо отсутствует (группа 2), либо проявляется лишь в отдельных случаях. Исходя из этого, дальнейшие исследования были сосредоточены на радиопротекторах группы 1, для которых была проведена статистическая обработка методом линейной регрессии и определена корреляция между активностью и указанными параметрами. Результаты приведены в табл. 3 и 4, где введены следующие обозначения: *cf* – коэффициент линейной регрессии, *error* – его средняя погрешность. Остальные обозначения соответствуют табл. 2.

Обратимся далее к вопросу о взаимосвязи зарядовых и геометрических характеристик молекулы. Для этого была изучена динамика молекул радиопротекторов группы 1 с нулевыми атомными зарядами. Результаты были обработаны по той же методике. Полученные данные приведены в табл. 5.

Следует обратить внимание на то, что без учета кулоновских взаимодействий корреляция между геометрическими параметрами и функциональной активностью не наблюдалась.

Таблица 1. Описание радиопротекторов групп 1-3

Группа	Вещество	Химическая формула	ФУД при LD _{50/30}
1	Цистеамин		1,5
1	N-Диэтил,β-меркаптоэтаноламин		1,1
1	N-(β-Меркаптоэтил)пиперидин		1,0
2	Цистамин		1,5
2	N,N'-Тетраметилцистамин		1,3
2	Бис-(ε-аминопентил)дисульфид		1,0
3	S, β-Аминоэтилизотиуроний		1,5
3	N-Метил-β-аминоэтилизотиуроний		1,15
3	N-Диметил-β-аминоэтилизотиуроний		1,05

Для дальнейшего исследования были выбраны еще шесть молекул радиопротекторов, относящихся к тому же химическому классу, что и протекторы группы 1, но отличающиеся большей однородностью химического строения

(группа 1а). Описание радио-протекторов группы 1а приводится в табл. 6. Результаты расчетов для этих соединений, полученные по ранее описанной методике, представлены в табл.7.

Таблица 2. Электронные, динамические и геометрические характеристики радиопротекторов

Группа	Радиопротекторы	ФУД	Q(N)	$\langle x^2 \rangle$	$\langle \Delta x^2 \rangle$	$\langle tors^2 \rangle$
1	Цистеамин	1,5	-0,903	12,1	0,36	13400
1	N-Диэтил, β-меркаптоэтаноламин	1,1	-0,628	8,98	0,1007	2630
1	N-(β-Меркаптоэтил)пиперидин	1,0	-0,623	8,965	0,1157	2760
2	Цистамин	1,5	-0,898	15,5	0,0916	21700
2	N,N'-Тетраметилцистамин	1,3	-0,646	15,85	0,0691	21000
2	Бис-(ε-аминопентил)дисульфид	1,0	-0,890	60,57	0,0865	6057
3	S,β-Аминоэтилизотиуроний	1,5	-0,891	15,95	0,0577	21800
3	N-Метил-β-аминоэтилизотиуроний	1,15	-0,713	15,316	0,0807	19500
3	N-Диметил-β-аминоэтилизотиуроний	1,05	-0,656	14,166	0,0952	15300

Таблица 3. Значения физических параметров радиопротекторов группы 1, нормированные на их значения для N-меркаптоэтанол-амина-пиперидина (pip)

Радиопротекторы	$Q(N)$	$\langle x^2 \rangle$	$\langle \Delta x^2 \rangle$	$\langle tors^2 \rangle$	ФУД
Цистеамин	1,45	1,35	3,11	4,855	1,5
N-Диэтил, β -меркаптоэтанол-амин	1,008	1,0016	0,87	0,95	1,1
N-(β -Меркаптоэтил)пиперидин	1	1	1	1	1

Таблица 4. Коэффициенты линейной регрессии для зависимости ФУД от физических параметров

Параметры	$Q(N)$	$\langle x^2 \rangle$	$\langle \Delta x^2 \rangle$	$\langle tors^2 \rangle$
<i>cf</i>	1,04	1,08	0,579	0,366
<i>error</i>	0,02	0,03	0,165	0,143

Таблица 5. Сравнение динамических и геометрических свойств радиопротекторов группы 1 с учетом (с/у) и без учета (б/у) кулоновских взаимодействий

Радиопротекторы	ФУД	$\langle x^2 \rangle$		$\langle \Delta x^2 \rangle$		$\langle tors^2 \rangle$	
		с/у	б/у	с/у	б/у	с/у	б/у
Цистеамин	1,5	12,1	12,5	0,36	0,33	13400	14020
N-Диэтил, β -меркаптоэтанол-амин	1,1	8,98	16,054	0,1007	0,2	2630	23680
N-(β -меркаптоэтил)пиперидин	1,0	8,96	10,13	0,1157	0,26	2760	4680

Таблица 6. Описание радиопротекторов группы 1а

Вещество	Химическая формула	Выживаемость, %
N-Ацетилмеркаптоэтанол-амин		0
N-Метилацетилмеркаптоэтанол-амин		0-10
N-Тетраметиленаминоацилмеркаптоэтанол-амин		0
N-Триметиленаминоацилмеркаптоэтанол-амин		50-100
N-Пропиониламидмеркаптоэтанол-амин		100
N-Пропионилмеркаптоэтанол-амин		100

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты первой серии вычислительных экспериментов (табл. 2-4) показали различный характер связи физических свойств и активно-

сти у радиопротекторов, взятых из разных химических классов. В первой группе обнаруживается прямая корреляция всех электронных, динамических и геометрических характеристик с физиологической активностью. Поскольку эти

Таблица 7. Электронные, динамические и геометрические параметры радиопротекторов группы 1a

Радиопротекторы	Выживаемость, %	$Q(N)$	$\langle x^2 \rangle$	$\langle \Delta x^2 \rangle$	$\langle \tau_{\text{tors}}^2 \rangle$
N-Ацетилмеркаптоэтанолламин	0	-0,455	10,52	0,221	7472
N-Метилацетилмеркаптоэтанолламин (МЭА)	0-10	-0,457	11,34	0,242	9442
N-Тетраметиленаминоацил МЭА	0	-0,419	8,503	0,106	2748
N-Триметиленаминоацил МЭА	50-100	-0,419	8,193	0,071	2002
N-Пропиониламид МЭА	100	-0,429	9,073	0,123	3586
N-Пропионил МЭА	100	-0,433	10,17	0,225	6641

характеристики относились только к аминотиольной группе, то это является аргументом в пользу гипотезы об антирадикальном действии радиопротекторов. В этом случае, по-видимому, активной группой молекулы радиопротектора является аминотиольная группировка, причем активность радиопротектора зависит и от динамики молекулы. Связь активности с динамическими свойствами аминотиольной группы может быть истолкована как свидетельство существования разных по функциональной активности конформаций молекулы радиопротектора. Чем больше времени молекула радиопротектора проводит в активной конформации, тем больше радиозащитный эффект. При переходе от понятия активных и неактивных радиопротекторов к понятию разных по активности конформаций молекулы радиопротектора (или ее активной группы) появляется возможность создания, в том числе, и молекулярно-динамических критериев отбора радиопротекторов, а также теоретического предсказания соединений с высокой радиопротекторной активностью. Если нам известен набор активных конформаций молекулы радиопротектора и влияние различных остатков на ее конформацию, то можно рассчитать состав боковых групп, которые будут наиболее способствовать динамической организации активных конформаций. Все это может при прочих равных условиях дать новые критерии для отбора и поиска новых физиологически активных соединений.

В группе 2 корреляция между активностью и физическими свойствами радиопротекторов не наблюдается. Это, по-видимому, связано с тем, что существует каскад биохимических превращений этих соединений в организме для образования продуктов, обладающих радиопротекторной активностью [5,6]. Т.е. радиопро-

текторы активные вещества возникают только после гидролитического расщепления исходной молекулы по связи S-S с образованием молекул группы 1. Таким образом, необходимо учитывать, что действие радиопротекторов может быть как прямым, так и опосредованным. Естественно, что молекулярно-динамические и квантово-химические расчеты применимы только к конечным продуктам, непосредственно участвующим во взаимодействии с продуктами радиолитиза.

Группа 3 показывает наличие обратной корреляции. Это может быть истолковано как существование другого механизма или других активных групп у радиопротекторов этого типа [5,6].

Следует отметить, что полученные нами результаты пробного моделирования радиопротекторов с нулевыми атомными зарядами показывают, что учет одних лишь ковалентных, водородных и ван-дер-ваальсовых взаимодействий недостаточен для описания свойств активной структуры радиопротекторов. Кулоновские взаимодействия оказываются очень существенными, и при их учете наблюдается четкая корреляция структурно-динамических параметров радиопротекторов с их физиологической активностью.

Приведенные в табл. 7 данные по выживаемости для радиопротекторов группы 1a, которые выделяются из радиопротекторов группы 1 большей однородностью химической структуры, позволяют разбить соединения группы 1a на вещества с высокой и низкой радиозащитной активностью. При этом видно, что большая активность коррелирует с меньшим отрицательным зарядом на атоме азота и сравнительно небольшими величинами $\langle x^2 \rangle$, $\langle \Delta x^2 \rangle$ и среднего квадрата торсионного угла в ами-

нотиольной группировке. Вещества с низкой радиозащитной активностью отличаются противоположными характеристиками. Это также свидетельствует о связи конформационной динамики молекулы с радиозащитной активностью. Корреляция в группе 1а отличается от аналогичной зависимости в группе 1. Это, по-видимому, связано с существованием целого набора активных конформаций радиопротектора. Интересно, что в паре N-триметиленаминоацилмеркаптоэтаноламин и N-тетраметиленаминоацилмеркаптоэтаноламин, молекулы которых различаются всего лишь одной метиленовой группой (табл. 6 и 7), одно из соединений активно, а другое – неактивно. При этом заряды на атоме азота по данным квантово-химических расчетов у них одинаковы. Однако структурно-динамические характеристики этих молекул различаются. По-видимому, с этим обстоятельством и может быть связан данный эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ряде случаев имеется непосредственная корреляция между биологической активностью молекул радиопротекторов из класса аминотиольных производных и их геометрическими, динамическими и электронными свойствами. Активность группы радиопротекторов аминотиольных производных увеличивается с увеличением эффективного заряда на атоме азота в аминотиольной группировке, с увеличением среднего квадрата расстояния между S и N, среднеквадратичного отклонения от среднего расстояния между этими атомами и среднего квадрата торсионного угла в аминотиольной группировке. Радиозащитные свойства аминотиольных соединений с алкильными боковыми группами коррелируют с конформационно-динамическими свойствами аминотиольной группировки. Молекулы из группы аминотиолов с карбоксильными, амидными и сложно эфирными боковыми заместителями являются более конформационно лабильными и для них наблюдается противоположная корреляция по сравнению с предыдущим случаем, которая может быть связана с наличием целого набора активных конформаций молекулы радиопротектора. Учет кулоновских взаимодействий в молекулах крайне важен для понимания их радиопротекторных свойств. При обнулении атомных зарядов в молекулах радиопротектора исчезает корреляция между динамическими параметрами и радиопротекторной активностью. Корреляция этой активности с геометрическими, динамическими и электронными парамет-

рами наблюдается только для молекул радиопротекторов, непосредственно вступающих во взаимодействие с продуктами радиолиза.

Факт установления в данной работе корреляции функциональной активности с динамическими и структурными свойствами молекул радиопротекторов свидетельствует о том, что и другие важные группы физиологически активных соединений, механизм действия которых, по-видимому, сходен с вышеизложенным: антиоксиданты типа α -токоферола, геропротекторы и др., могут быть исследованы аналогичным образом, и предложенные критерии поиска и отбора активных соединений, по-видимому, могут быть применимы и к ним.

Авторы признательны Н.К. Балабаеву, Е.Н. Гончаренко, Ю.Б. Кудряшеву, А.В. Немухину, А.Б. Рубину и А.С. Соболеву за полезные обсуждения.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 95-04-12197а, программы «Физмат» Госкомвуза РФ, грант с-576-5-96 и программы «Университеты России».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шайтан К.В. // Биофизика. 1994. Т. 39. С. 949-967.
2. Балабаев Н.К., Лемак А.С., Шайтан К.В. // Молекуляр. биология. 1996. Т. 30. С. 1348-1356.
3. Шайтан К.В., Немухин А.В., Фирсов Д.А., Богдан Т.В., Тополь И.А. // Молекуляр. биология. 1997. Т. 31. С. 109-117.
4. Шайтан К.В., Ермолаева М.Д., Балабаев Н.К., Лемак А.С., Орлов М.В. // Биофизика. 1997. Т. 42. С. 558-566.
5. Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б. Химическая защита от лучевого поражения. М.: Изд-во МГУ, 1985. 249 с.
6. Бак З. Химическая защита от ионизирующей радиации. М.: Атомиздат, 1968. 263 с.
7. Яшунский В.Г., Тужилкова Т.Н. Первичный отбор радиопротекторов в СССР (1972 – 1981 гг.) М.: Атомиздат, 1985. 253 с.
8. Владимиров В.Г., Красильников И.И., Аранов О.В. Радиопротекторы: структура и функция. Киев: Наук. думка, 1984. 247 с.
9. Суворов Н.Н., Шашков В.С. Химия и фармакология средств профилактики радиационных поражений. М.: Атомиздат, 1975. 174 с.
10. Химическая защита организма от ионизирующих излучений / Под ред. проф. В.С. Балабуха. М.: Атомиздат, 1960. 265 с.
11. Романцев Е.Ф. // Радиация и химическая защита. М.: Атомиздат, 1963. 341 с.

12. Рачинский Ф.Ю., Славачевская Н.М. Химия аминокислот. М.-Л.: Химия, 1965. 274 с.
13. Балабаев Н.К., Рабинович А.Л., Рунатти П.О. // Биофизика. 1994. Т. 39. С. 312–322.
14. Lemak A.S., Balabaev N.K. // Molecular Simulation. 1995. V. 15. P. 223–231.
15. Шайтан К.В., Ермолаева М.Д., Сарайкин С.С. // Изв. РАН. Сер. физика. 1997. Т. 61, №9. С. 1680–1687.
16. Степанов Н.Ф., Пуньшев Н.В. Квантовая механика молекул и квантовая химия. М.: Изд-во МГУ, 1992. 379 с.
17. McCammon J.A., Harvey S.C. Dynamics of Proteins and Nucleic Acids. C.: Cambr. Univ. Press, 1987.
18. Brooks III Ch.L., Karplus M., Pettitt B.M. Proteins: A Theoretical Perspective of Dynamics, Structure, and Thermodynamics. N.-Y.: John Wiley and Sons, 1987.

Dynamic Properties, Electronic Structures and Functional Activity of Radioprotectors

K.V. Shaitan, A.K. Vasil'ev, S.S. Saraikin, and M.G. Mikhailyuk

Lomonosov Moscow State University, Vorob'evy Gory, Moscow, 119899 Russia

The methods of molecular dynamics and quantum chemistry were used to study the correlation between the functional activity of radioprotectors and their dynamic properties and atomic charges. It is shown that electrostatic interactions determine the correlation between the dynamics and functional activity of radioprotectors. The effects of conformation dynamics of aminothiols on the functions of radioprotectors is discussed.

Key words: radioprotectors, functional activity, dynamic and structural properties, correlation