

УДК 61:577.112.34
©Коллектив авторов

ЗАВИСИМОСТЬ УСТОЙЧИВОСТИ АМИНОКИСЛОТНЫХ ХЛОРАМИНОВ ОТ ИХ СТРУКТУРЫ

Д.И. Рощупкин¹, М.А. Мурина^{2}, А.О. Петрова², В.И. Сергиенко²*

¹Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Российский государственный медицинский университет Росздрава”, ул. Островитянова 1, 117997, Москва; факс: 499-246-44-09;

эл. почта: marina_murina@mail.ru

²Федеральное государственное учреждение “НИИ физико-химической медицины Росздрава”, ул. Малая Пироговская, 1а, 119992, Москва

Спектрофотометрическим методом определены константы скоростей распада хлораминовых производных ряда моноаминовых α -аминокислот. Выявлено несколько аминокислотных хлораминов с повышенной устойчивостью. К ним относятся N-хлорглицин, N-хлорвалин, N-хлортреонин и N-хлоризолейцин. Молекулам этих хлораминов свойственна структурная особенность в β -положении. В случае хлорамина глицина отсутствует атом углерода в указанном положении, а производные остальных трех аминокислот имеют разветвление структуры. Проведен компьютерный расчет парциальных атомных зарядов (Уанга-Форда) в рамках электростатического потенциала хлораминов α -аминокислот параметрическим квантово-механическим методом AM1. Хлорамины с повышенной устойчивостью отличаются высокими положительными суммами зарядов трех атомов: углерода в α - и β -положениях и атома углерода карбоксильной группы. Высокий парциальный заряд получен и для одного атома углерода в β -положении. Эти расчетные величины можно использовать для предсказания устойчивости проектируемых хлораминов. Одно из предсказаний свидетельствует, что наиболее высокие атомные заряды и устойчивость характерны для хлораминовых соединений аминокислотного ряда, у которых все атомы водорода в β -положении замещены углеводородными цепями или гидроксильными группами.

Ключевые слова: хлорамин, аминокислота, парциальный заряд, квантово-механический расчёт, тромбоцит

ВВЕДЕНИЕ. При стимуляции фагоцитов в реакции, катализируемой миелопероксидазой, синтезируется гипохлорит (хлорноватистая кислота) и в качестве вторичного продукта образуются хлораминовые производные аминокислот, таурина, пептидов и других соединений, имеющих аминогруппу [1-3]. В очаге воспаления эти хлораминовые соединения и гипохлорит могут оказывать повреждающее действие на ткани. С другой стороны, хлораминовые производные аминокислот и таурина в последнее время вызывают интерес как потенциальные терапевтические средства.

Хлораминовые производные аминокислот способны модифицировать функции биомембран в результате химических реакций с белками [4]. Предлагается использовать аминокислотные хлорамины в качестве локального антисептического средства [5]. Хлораминовые производные аминокислот обладают выраженной способностью угнетать функции тромбоцитов, в первую очередь их агрегацию

* - адресат для переписки

[6-10]. Поэтому возможно создание на их основе в дополнение к ацетилсалициловой кислоте (аспирину) и тиенопиридинам, которые относятся к категории антиагрегантов необратимого (химического) типа действия [11-14], нового ингибитора тромбоцитов для предупреждения артериального тромбообразования [15]. Аминокислотные хлорамины ингибируют тромбоциты, вероятно, за счёт химической реакции с серосодержащими группами в белках, главным образом, с тиюэфирной группой метионина и сульфгидрильной группой [16].

Известно, что аминокислотные хлорамины спонтанно распадаются; при этом происходят отщепление Cl^- , дезаминирование и декарбоксилирование [17]. Согласно полуколичественным измерениям, разные аминокислотные хлорамины могут сильно отличаться по устойчивости [17, 18]. Однако до сих пор не имеется достаточно полного количественного описания связи устойчивости аминокислотных хлораминов с их структурой.

Возможность практического использования аминокислотных хлораминов сейчас ограничена их быстрым распадом. Поэтому встаёт задача целенаправленного конструирования устойчивых хлораминовых соединений на основе аминокислот. Поскольку возможно получение большого количества разных хлораминов, встаёт проблема предсказания устойчивости создаваемых соединений. В последнее время для решения проблемы предсказания свойств проектируемых соединений широко применяют компьютерные расчеты [19-20]. В определенных случаях устойчивость органических соединений можно оценивать по величине парциальных зарядов атомов [21], что наиболее эффективно при сравнении родственных соединений. Расчет парциальных зарядов некоторых атомов аминокислот уже проводился, но это было направлено на решение проблем структуры белков [22-23].

Задачей настоящей работы было экспериментальное изучение связи констант скоростей распада хлораминовых производных ряда аминокислот с их структурой, расчет методом квантовой механики их парциальных атомных зарядов и выявление зарядового показателя устойчивости аминокислотных хлораминов.

МЕТОДИКА. В работе использовали аминокислоты фирм “Reanal” (Венгрия) и “Sigma” (США), ADP фирмы “Sigma”, гипохлорит фирмы “Aldrich” (США).

Хлораминовые производные аминокислот получали при взаимодействии гипохлорита натрия с растворами аминокислот, молярная концентрация которых превышала концентрацию гипохлорита натрия примерно на 10% [8]. Образование хлораминовых производных аминокислот контролировали спектрофотометрическим способом по наличию в спектре поглощения максимума 253–256 нм [15,17]. Эти спектры снимали на спектрофотометре DU-720 (“Beckman-Coulter”, США). Концентрации гипохлорита и хлораминовых производных аминокислот определяли методом косвенного йодометрического определения [24]. К исследуемому раствору добавляли раствор серной кислоты до конечной концентрации около 0,5 М. Затем при постоянном перемешивании магнитной мешалкой добавляли навеску йодида калия и сразу после его растворения выделившийся йод оттитровывали стандартным раствором тиосульфата натрия; вблизи точки эквивалентности добавляли крахмал.

Результаты представлены в виде средней \pm ошибки средней. Достоверность различий сравниваемых средних величин устанавливали по t-критерию Стьюдента для случая непарных выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Определение констант скоростей распада хлораминовых производных аминокислот. Распад хлораминов аминокислот изучали спектрофотометрическим методом [18]. Водные растворы хлораминов в концентрации 2 мМ (рН 7,4) сразу после получения помещали в кюветную камеру спектрофотометра DU-720 и записывали зависимость абсорбции (А) в максимуме спектра поглощения от времени. В качестве количественного показателя распада использовали его основную кинетическую характеристику – константу скорости. Величина,

обратная этой константе, может быть количественной мерой устойчивости. Чтобы исключить возможное влияние вторичных процессов, определяли константу (k) начальной скорости распада. Для этого в расчеты включали величины абсорбции в начальный период (Δt), когда ее снижение (ΔA) составляло не более 15-20 % от исходного значения. Указанную константу определяли по формуле $k = -\Delta A / (A_0 \Delta t)$, где A_0 – исходная величина абсорбции.

В случае фенилаланина, у которого абсорбция обусловлена хлораминовой группой и бензольным кольцом, вместо изменения абсорбции и исходной величины абсорбции в формулу подставляли соответственно ΔC и C . Здесь C – исходная концентрация хлорамина, $\Delta C = \Delta A / \epsilon l$ – изменение концентрации хлорамина, l – толщина образца раствора, ϵ – молярный коэффициент поглощения хлораминовой группы.

Компьютерный расчет парциальных зарядов атомов. Известно, что устойчивость и реакционную способность соединений в родственном ряду лучше характеризуют парциальные заряды, рассчитанные на основании данных электростатического потенциала. Электростатический потенциал в данной точке молекулы – это энергия взаимодействия (притяжения или отталкивания) положительного единичного заряда (протона) с атомами. Исходя из таких данных, затем рассчитывают парциальные заряды на каждом атоме [21].

Компьютерные расчеты проводили с использованием пакета программ ChemBio3D Ultra 11 (ChambridgeSoft) в интерфейсе МОРАС. Процедура расчета включала следующие этапы. (1) Создание пространственной структуры молекулы хлорамина. Хлораминовую группу брали в незаряженной форме, поскольку её рК приблизительно равна 1 [25]. (2) Минимизация энергии и оптимизация геометрии соединения. Это необходимо для создания стандартной пространственной конфигурации атомов в молекуле, поскольку электростатический потенциал и соответственно парциальные заряды зависят от пространственного расположения атомов в молекуле. (3) Расчет в состоянии минимума энергии парциальных зарядов. Единицей измерения парциального заряда атомов служил модуль заряда электрона (m_e).

В настоящей работе изучали парциальные заряды аминокислотных хлораминов в рамках электростатического потенциала в варианте Уанга-Форда (Wang-Ford). Основным методом минимизации энергии (теплоты образования) и расчета зарядов был параметрический метод квантовой механики AM1 (от начальных букв английского названия Austin Model 1). В этом методе при расчетном решении волнового уравнения квантовой механики используются экспериментальные параметры. Расчеты проводили в условиях отсутствия растворителя. При минимизации энергии и оптимизации геометрии программа прекращала расчет, когда модуль градиента энергии принимал значения меньше 0,100. Отличие величин атомных зарядов при повторных расчетах составляло менее 2%. Расчеты повторяли 3 раза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

Количественные закономерности распада хлораминов аминокислот. Экспериментально изучали в основном хлораминовые производные нециклических моноаминовых α -аминокислот, а также хлорамины фенилаланина. Это было продиктовано тем, что невозможно осуществить синтез хлораминовых производных серосодержащих аминокислот, триптофана и тирозина вследствие протекания быстрых реакций гипохлорита не только с аминогруппой, но и с другими группами. Далее важно, что для обеспечения определенности интерпретации результатов целесообразно было исследовать именно хлорамины одинакового типа строения. Измеренные величины констант скоростей распада хлораминов представлены в таблице. Хлорамины расположены в порядке уменьшения средних значений констант скоростей, т.е. в порядке повышения устойчивости. Для сравнения в конце приведены данные для хлориминовых производных пролина и оксипролина. Хлориминовые соединения ведут себя как очень неустойчивые соединения (табл.)

УСТОЙЧИВОСТЬ ХЛОРАМИНОВ АМИНОКИСЛОТ

Таблица. Константы скорости распада хлораминовых производных аминокислот и иминокислот.

Хлорамин	Константа скорости распада, 0,001с⁻¹	Хлорамин	Константа скорости распада, 0,001с⁻¹
N-Хлорнорлейцин	0,20 ± 0,0197 (8)	N-Хлорвалин	0,11 ± 0,005 (10)
N-Хлорсерин	0,19 ± 0,011 (10)	N-Хлортреонин	0,11 ± 0,005 (8)
N-Хлорлейцин	0,18 ± 0,011 (8)	N-Хлорглицин	0,017 ± 0,0028 (6)
N-Хлорфенилаланин	0,18 ± 0,003 (6)	N-Хлорпролин	4,67 ± 0,289 (7)
N-Хлораланин	0,16 ± 0,008 (11)	N-Хлороксипролин	4,83 ± 0,253 (7)
N-Хлоризолейцин	0,13 ± 0,008 (5)		

Как уже отмечалось в других работах [18], имеется зависимость устойчивости аминокислотных хлораминов от структуры. Константы скоростей первых четырёх хлораминов (группа слабо устойчивых хлораминов) статистически не различаются между собой и статистически достоверно выше константы (уровень значимости $p < 0,01$) N-хлораланина. Константа N-хлораланина достоверно ($p < 0,015$) отличается от константы скорости распада N-хлоризолейцина и следующих за ним хлораминов. N-Хлоризолейцин, N-хлорвалин, N-хлортреонин, а также N-хлорглицин – группа повышенно устойчивых аминокислотных хлораминов. Среди них особо высокой устойчивостью выделяется хлорамин глицина, что можно отнести на счет отсутствия у него атома углерода в β -положении. Следует обратить внимание на то, что отличие в структуре слабо устойчивых и повышенно устойчивых аминокислотных хлораминов имеет место уже на уровне атома углерода в β -положении.

Сравнительно давно известно, что хлорамины серина и лейцина распадаются примерно одинаково, но быстрее хлорамина валина [17]. По данным других авторов [18], которые измеряли время, в течение которого абсорбция уменьшается в 2 раза, можно составить следующий ряд интенсивности распада аминокислотных хлораминов: N-хлорпролин \gg N-хлорсерин \approx N-хлорлейцин $>$ N-хлортреонин \approx N-хлорвалин. Все эти соединения распадаются быстрее хлораминов изолейцина и глицина. Наши результаты измерений констант скоростей распада (табл.) удовлетворительно согласуются с указанными данными.

Представляет интерес один из частных случаев зависимости устойчивости аминокислотных хлораминов от их структуры. Имеется разница в устойчивости в группе хлораминовых производных трех структурных изомеров лейцина: повышенной устойчивостью обладает N-хлоризолейцин (табл.). Его структура отличается от строения N-хлорлейцина и N-хлорнорлейцина, в частности, тем, что в β -положении имеет место разветвление, один из двух атомов водорода замещён на другую группу атомов.

На основании всех данных можно сформулировать эмпирический структурный признак повышенной устойчивости некоторых аминокислотных хлораминов. У них либо отсутствует атом углерода в β -положении (N-хлорглицин), либо в указанном положении обязательно замещены два атома водорода на другие группы атомов: гидроксильную и метильную группы (N-хлортреонин) или две

углеводородные группы (N-хлорвалин, N-хлоризолейцин). У слабо устойчивых хлораминов замещен лишь один атом водорода. Выходит, устойчивость хлораминов аминокислот в значительной степени можно отнести на счет свойств атома углерода в β -положении. Это заключение подкрепляется результатами расчёта парциальных зарядов атомов.

Парциальные заряды атомов. Компьютерный расчет дает парциальные заряды всех атомов изучаемого соединения. Исходя из общих соображений, можно было бы предполагать, что для оценки устойчивости аминокислотных хлораминов важны заряды атомов азота и хлора хлораминовой группы. Однако результаты расчета зарядов этих атомов оказались неожиданными. Хлораминовые производные различных аминокислот, представленные в таблице, мало отличаются друг от друга по величине зарядов атома хлора хлораминовой группы; эти заряды составляют 0,09–0,11 модуля заряда электрона. В ряду изученных хлораминов не наблюдается существенной разницы парциальных зарядов атома азота хлораминовой группы (рис. 1, кривая 5). Поэтому не представляется возможным прямо соотнести разницу в устойчивости хлораминов различных аминокислот со свойствами хлораминовой группы, хотя при их распаде [17, 18] происходит отщепление атома хлора в виде Cl^- и дезаминирование.

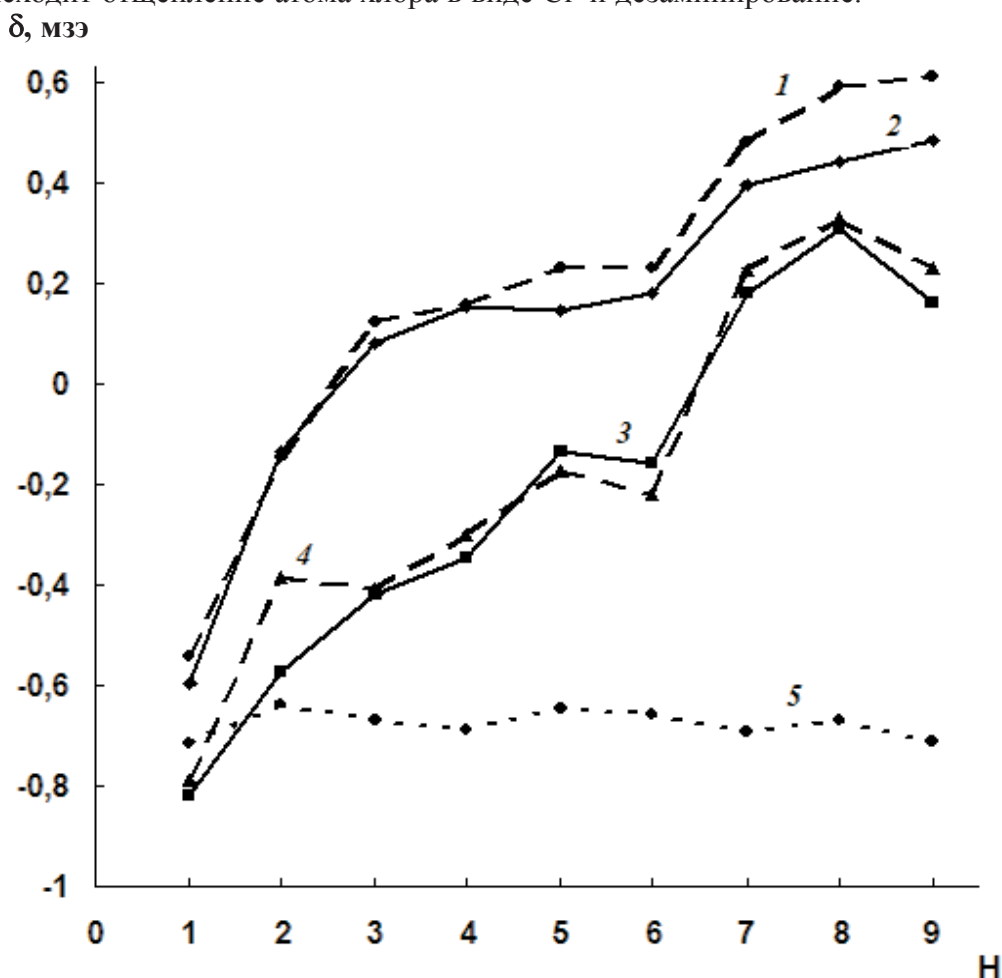


Рисунок 1.

Парциальные атомные заряды аминокислотных хлораминов.

1,2 - сумма зарядов трех атомов углерода в α -, β -положении и карбоксильной группы и двух атомов в α - и β -положении хлораминов в незаряженной форме; 3,4 - заряд атома углерода в β -положении хлораминов в незаряженной (3) и ионной (4) формах; 5 - заряд атома азота.

δ , мзэ - атомный заряд, модуль заряда электрона;

Н - номер соединения: 1 - 9 - хлораминовое производное цистеиновой кислоты, фенилаланина, аланина, лейцина, норлейцина, серина, изолейцина, валина, треонина.

Были сопоставлены заряды атомов углерода в α -положении (C_α), β -положения (C_β) и карбоксильной группы (C_O). Предварительный анализ показал, что кроме зарядов отдельных атомов полезно использование суммы зарядов трех и двух атомов углерода: C_O, C_α, C_β или C_α, C_β . Полученные данные представлены на рисунке 1 по следующей схеме. Основной величиной была выбрана сумма зарядов атомов C_O, C_α, C_β соединения ранжировали по величине этой суммы. Хлорамину с наименьшей суммой присваивали номер 1, следующему хлорамину с большим значением суммы устанавливали номер 2 и т. д. Если было необходимо сравнить другой зарядовый показатель (зависимый) с основным или родственные соединения (зависимые) с основной группой, то зависимые соединения располагали в ряд по порядку основной группы. Расчеты проведены и в состоянии недиссоциированной карбоксильной группой и в ионной форме. Заряды атомов C_O, C_α, C_β этих двух форм хлораминов в некоторой степени различаются. Вместе с тем последовательности величин сумм зарядов (данные не приводим) и заряда C_β (рис. 1) очень близки.

Для изученных хлораминов характерно резкое отличие и по знаку, и по абсолютной величине обеих сумм зарядов атомов углерода (рис. 1, кривые 1 и 2). В значительной степени варьирование этих сумм обусловлено атомом углерода β -положения (рис.1, кривая 3). Важно, что выделяется группа хлораминов, состоящая из N-хлоризолейцина, N-хлорвалина и N-хлортреонина. Эта группа явно отличается от остальных изученных хлораминов: атом C_β имеет положительный заряд (0,16–0,30 мзэ), суммы парциальных зарядов атомов углерода C_O, C_α, C_β достигают высоких положительных значений (0,5–0,6 мзэ). Такие суммы в случае остальных хлораминов в 2-3 раза меньше, либо вообще отрицательные. Сопоставление этих результатов с экспериментальными данными, касающимися констант скоростей распада (табл.), показывает, что заряд атома C_β и сумма зарядов атомов углерода C_O, C_α, C_β отражают устойчивость аминокислотных хлораминов. К категории повышенно устойчивых относятся те соединения, у которых пара этих показателей достигает значительных положительных значений. Интересно отметить свойства N-хлорцистеиновой кислоты. Ее расчетные заряды атомов углерода значительные по абсолютной величине, но отрицательные по знаку (рис. 1). В полном соответствии с этим, N-хлорцистеиновая кислота склонна к быстрому распаду [17].

Сейчас трудно строго связать величины расчетных зарядов атомов углерода с механизмом распада хлораминов. Формально, в случае повышенно устойчивых хлораминов складывается такая ситуация, что получается система из значительных по абсолютной величине разноименных зарядов: отрицательный заряд атома азота хлораминной группы и положительный заряд рассматриваемых атомов углерода. Именно такого рода части молекул обладают повышенной устойчивостью.

Таким образом, полученные данные позволяют предложить расчетный зарядовый показатель устойчивости аминокислотных хлораминов. Признаком повышенной устойчивости хлорамина можно считать значительные положительные значения заряда атома C_β и суммы зарядов атомов углерода C_O, C_α, C_β . Одно из направлений проектирования новых более устойчивых аминокислотных хлораминов может заключаться в изменении состояния атома C_β путём разветвления структуры.

Изменение парциальных зарядов атомов аминокислотных хлораминов при введении заместителей в β -положении. В целях предсказания устойчивости неизвестных хлораминов изучали виртуальные хлорамины, получающиеся введением заместителей атомов водорода, связанных с атомом углерода в β -положении. Общая формула этих хлораминов следующая: $C(R_1)(R_2)(R_3)CH(NHCl)COOH$, где R_1, R_2, R_3 – заместители. В целях удобства будем именовать новые соединения как производные N-хлораланина.

Были рассчитаны атомные парциальные заряды хлораминов, в которых в сравнении с N-хлораланином в β -положении находятся 1 – 3 заместителя.

В качестве заместителей R были рассмотрены предельные углеводородные цепи разной длины, гидроксильная группа, циклогексан (в сравнения с бензольным кольцом), атом хлора. На рисунке 2 видно, что включение двух-трёх углеводородных заместителей влечет за собой повышение парциальных зарядов в сравнении с N-хлораланином. Замена одного из двух указанных заместителей на атом хлора приводит к уменьшению зарядовых показателей. В случае соединений, родственных фенилаланину, получена следующая закономерность: при замене бензольного кольца на циклогексан величины зарядов падают. Включение в N-хлорфенилаланине вместо атома водорода гидроксильной или метильной группы сопровождается сильным увеличением зарядов.

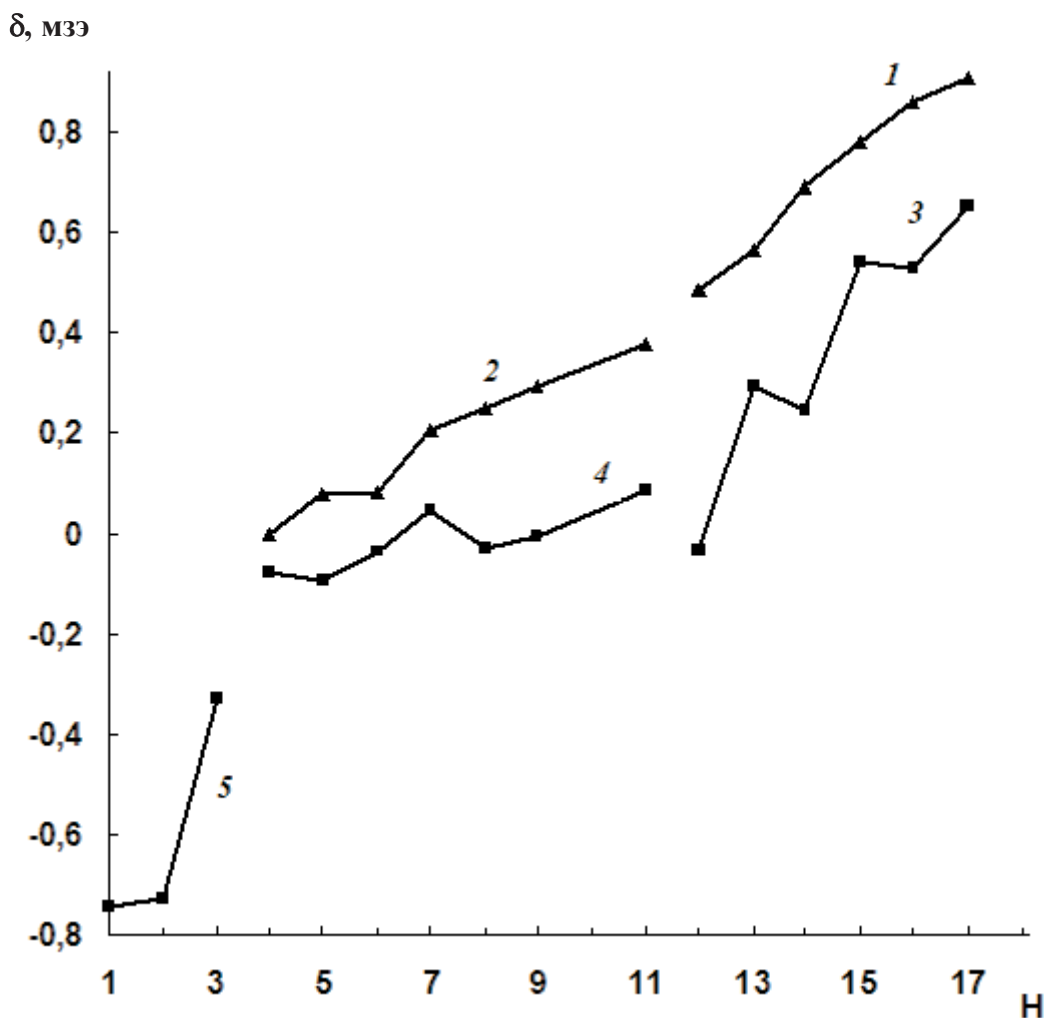


Рисунок 2.

Парциальные заряды атомов углерода виртуальных хлораминов.

1,2 - сумма зарядов трех атомов углерода в α- и β-положении и карбоксильной группы;

3,4,5 - заряд атома углерода в β-положении.

δ, мзэ - атомный заряд, модуль заряда электрона;

N - номер соединения: 1 -18 - хлораминовое производное 3-циклогексилаланина,

3-хлор-3-этилаланина, 3-хлор-3-метилаланина, 3-метил-3-фенилаланина,

3-метил-3-циклогексилаланина, 3-гидрокси-3-фенилаланина, 3,3-дипропилаланина,

3,3-диэтилаланина, 3,3-дигидроксиаланина, 3-метил-3-этилаланина, 3,3,3-тригидроксиаланина,

3,3,3-трипропилаланина, 3-гидрокси-3,3-диметилаланина, 3,3,3-триэтилаланина,

3,3,3-триметилаланина.

Самый выраженный эффект повышения суммы зарядов атомов C_{α} , C_{β} проявляется при наличии трёх или двух заместителей в виде углеводородных цепей или гидроксильных групп. Заряд атома C_{β} хлораминов с тремя заместителями тоже достигает больших положительных величин. Согласно описанному выше показателю, следует ожидать, что такие аминокислотные хлорамины будут повышенно устойчивыми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ. Спектрофотометрическое изучение констант скоростей распада хлораминовых производных моноаминовых аминокислот позволило выявить группу хлораминов повышенной устойчивости: N-хлорвалин, N-хлортреонин, N-хлоризолейцин и N-хлорглицин. Для первых трех соединений характерна молекулярная структура с разветвлением в β -положении, а N-хлорглицин не имеет в этом положении атома углерода. N-Хлорвалин, N-хлортреонин и N-хлоризолейцин имеют особые характеристики электронной структуры, получаемые при компьютерном расчете. Заряд электростатического потенциала (Уанга-Форда) их атома углерода β -положения и одновременно сумма зарядов атомов углерода карбоксильной группы, α -положения и β -положения оказались высокими положительными величинами. Пару этих величин можно считать расчетным зарядовым показателем повышенной устойчивости аминокислотных хлораминов.

Компьютерное исследование свойств экспериментально еще не изученных соединений позволило предсказать возможность создания семейства новых хлораминов высокой устойчивости. Это семейство составляют аминокислотные хлорамины, в молекулах которых в β -положении все атомы водорода замещены на углеводородные радикалы или гидроксильные группы. Все эти хлорамины характеризуются высоким значением зарядового показателя устойчивости.

Работа частично выполнена в рамках Государственного контракта № 02.512.11.2191 на выполнение научно-исследовательской работы с Федеральным агентством по науке и инновациям.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Slivka A., LoBuglio A.F., Weiss S.J.* (1980) *Blood*, **55**, 347–350.
2. *Thomas E.L.* (1979) *Infect. Immun.*, **25**, 110–116.
3. *Thomas E.L., Bozeman P.M., Jefferson M.M., King C.C.* (1995) *J. Biol. Chem.*, **270**, 2906–2913.
4. *Peskin A.V., Winterbourn C.C.* (2001) *Free Radic. Biol. Med.*, **30**, 572–579.
5. *Nagl M., Nguyen V.A., Gottardi W., Ulmer H., Höpfl R.* (2003) *British J. Dermatology*, **149**, 590–597.
6. *Рощупкин Д.И., Мурина М.А., Трунилина Н.Н., Сергиенко В.И.* (1995) *Биофизика*, **40**, 569–575.
7. *Мурина М.А., Рощупкин Д.И., Кравченко Н.Н., Садовников В.Б., Сергиенко В.И.* (1997) *Биофизика*, **42**, 1279–1285.
8. *Рощупкин Д.И., Мурина М.А., Аднорал Н.В., Кравченко Н.Н., Сергиенко В.И.* (1998) *Физиология человека*, **3**, 113–120.
9. *Мурина М.А., Фесенко О.Д., Сергиенко В.И., Чудина Н.А., Рощупкин Д.И.* (2002) *Бюл. exper. биол. мед.*, **134**, 444–447.
10. *Мурина М.А., Чудина Н.А., Рощупкин Д.И., Белакина Н.С., Сергиенко В.И.* (2004) *Бюл. Exper. Биол. Мед.*, **138**, 632–634.
11. *Patrono C., Collier B., Dalen J.E., Fuster V., Gent M., Harker L.A., Hirsh J., Roth G.* (1998) *Chest*, **114**, 470S–488S.
12. *Wu K.K.* (2003) *Semin. Vasc. Med.*, **3**, 107–112.
13. *Clutton P., Folts J.D., Freedman J.E.* (2001) *Pharmacol. Res.*, **44**, 255–264.
14. *Undas A., Brummel-Ziedin K.E., Mann K.G.* (2007) *Blood*, **109**, 2285–2292.

15. Мурина М.А., Рощупкин Д.И., Кравченко Н.Н., Петрова А.О., Сергиенко В.И. (2007) Бюл. exper. биол. мед., Приложение 2, 94–100.
16. Рощупкин Д.И., Мурина М.А., Кравченко Н.Н., Сергиенко В.И. (2007) Биофизика, 52, 527–533.
17. Zgliczynski J.M., Stelmaszynska T., Domanski T., Ostrovski W. (1971) Biochim. Biophys. Acta., 235, 419–424.
18. Hawkins C.L., Davies M.J. (1998) J. Chem. Soc., Perkin Trans., 2, 1937–1945.
19. Ford G.P., Wang B. (1993) Carcinogenesis, 14, 1465–1467.
20. Karelson M., Lobanov V. S., Katritzky A.R. (1996) Chem. Rev., 96 1027–1044.
21. Bakowies D., Thiel W. (1998) J. Comput. Chem., 17, 87–108.
22. Zarychta B., Pichon-Pesme V., Guillot B., Lecomte C., Jelsh C. (2007) Acta Crystallogr., 63, 108–125.
23. Thomas A., Milon A., Brasseur R. (2004) Proteins, 56, 102–109.
24. Уильямс У.Дж. (1982) Определение анионов, М., Химия, 624 с.
25. Gray E.T., Margerum D.W., Huffman R.P. (1978) Am. Chem. Soc. Symp. Ser., 82, 264–277.

Поступила: 06. 11. 2008.

THE RELATIOSHIP BETWEEN DECOMPOSITION OF AMINO ACID CHLORAMINES AND THEIR STRUCTURES

D.I. Roshchupkin¹, M.A. Murina², A.O. Petrova², V.I. Sergiyenko²

¹Russian State Medical University, ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997 Russia; fax: 499-246-44-09; e-mail: marina_murina@mail.ru

²Research Institute of Physical-Chemical Medicine, ul. Malaya Pirogovskaya 1a, Moscow, 119992 Russia

Rate constants of the decomposition of monoamine α -amino acid chloramine derivatives were determined by a spectrophotometric method. Several amino acid chloramines with elevated stability have been found. These included *n*-chloroglycine, *n*-chlorovaline, *n*-chlorothreonine, and *n*-chloroisoleucine. Their molecular structures are characterized by some characteristic feature at the β -position. In the case of glycine chloramine, carbon atom at this position is absent, and the chloramine derivatives of three other amino acids possess branched chains. Partial atomic charges of the electrostatic potential (Wang-Ford) for chloramines of α -amino acids were computed using the semiempirical quantum-mechanical method AM1. The chloramines with elevated stability have high positive sums of charges of three carbon atoms that are atoms at α - and β -positions and a carboxyl group atom. High partial charge also was obtained for one carbon atom at the β -position. These computational values may be employed for prediction of the stability of designed amino acid chloramines. One of the important predictions is that the highest atomic charges and stabilities are characteristics of the amino acid chloramines, in which all hydrogen atoms at the β -position are replaced by carbon-hydrogen chains or hydroxyl groups.

Key words: chloramines, amino acid, partial charge, quantum-mechanical calculation, blood platelets.