



УДК 577.2:577.323.425:577.323.427

В. И. Данилов, О. Н. Слюсарчук, В. И. Полтsev, Ю. А. В. Брикманн,
Дж. Л. Алдерфер, Р. М. Вольман

МОДЕЛИРОВАНИЕ СТЭКИНГА АЛКАЛОИДОВ ПУРИНОВОГО РЯДА МЕТОДОМ МОНТЕ-КАРЛО

Представлены результаты моделирования гидратации мономерных и возможных стопкообразных димерных форм алкалоидов пуринового ряда методом Монте-Карло в кластере из 200 молекул. Изучение различных форм стопкообразных пуриновых димеров показало, что для кофеина существует один, для теофиллина — два, а для теобромина — четыре энергетически выгодных димера. Обнаружено, что основным фактором, стабилизирующим выгодные стопки, является изменение взаимодействия между молекулами воды, связанное с изменением структуры воды вокруг мономеров при их ассоциации. Проведенный анализ энергетических и структурных характеристик гидратации показал, что процесс ассоциации молекул алкалоидов в воде тесно связан с гидрофобным характером метильных групп. Изменение гидратных свойств алкалоидов пуринового ряда при переходе от мономерных форм к димерным может быть решающим при взаимодействии с биополимерами в первичных механизмах их фармакологического действия.

Введение. Алкалоиды пуринового ряда, кофеин (1,3,7-триметил-2,6-диоксипурин), теофиллин (1,3-диметил-2,6-диоксипурин), теобромин (3,7-диметил-2,6-диоксипурин), содержатся в семенах кофейного дерева (кофеин), в бобах какао (теобромин и кофеин), в листьях чая (кофеин, теофиллин, теобромин). Они широко известны как фармакологические препараты. В терапевтических дозах теофиллин и теобромин оказывают гипотензивное и спазмолитическое действия, кофеин — гипертензивное и антиспазмолитическое действия. Кроме того, эти алкалоиды являются диуретиками.

Наиболее полно исследовано фармакологическое действие кофеина. Кофеин — один из наиболее распространенных самоназначаемых (социальных) фармакологических препаратов. Тонизирующее действие кофеина основано на его влиянии на центральную нервную систему (ЦНС). Кофеин как лекарственный препарат относится к группе психостимуляторов или аналептиков, то есть веществ, которые в терапевтических дозах восстанавливают и стимулируют функции жизненно важных центров продолговатого мозга — дыхательного и сосудодвигательного, а также стимулируют кору и подкорковые центры головного мозга. Действие кофеина на центральную и периферическую нервную систему зависит от дозы. При дозах, превышающих терапевтические, стимулирующее действие переходит в угнетающее.

Изменение артериального давления проявляется в результате двойного действия кофеина на сосудистую систему: непосредственное влияние на гладкие мышцы сосудов и через сосудодвигательный центр продолговатого мозга. Сосуды головного мозга при введении терапевтических доз кофеина сужаются, чем объясняется благоприятное действие этого препарата при мигренях. Кофеин стимулирует сокращение скелетных мышц на основе как центрального (через ЦНС), так и непосредственного воздействия [1, 2].

Современные нейрохимические данные объясняют фармакологическое действие кофеина тем, что он вызывает прямое возбуждение

© В. И. ДАНИЛОВ, О. Н. СЛЮСАРЧУК, В. И. ПОЛТСЕВ, Ю. А. В. БРИКМАНН,
Дж. Л. АЛДЕРФЕР, Р. М. ВОЛЬМАН, 1991

нейронов за счет усиления их энергетического метаболизма в результате повышения в его присутствии внутриклеточного содержания циклического АМФ (3,5-цАМФ). Как известно, цАМФ служит так называемым «вторичным передатчиком» в процессе проведения нервного импульса. Поэтому изменение концентрации цАМФ может значительно повлиять на скорость проведения возбуждения в клетках нервной ткани. Причиной повышения концентрации цАМФ в присутствии кофеина является угнетение им активности нейрональной фосфодиэстеразы, расщепляющей цАМФ [3, 4].

Проведение нервного импульса связано с концентрацией ионов Ca^{2+} . Согласно данным ряда исследований, кофеин ингибирует высвобождение ионов кальция из микросомальных везикул головного мозга. Тем самым повышается концентрация ионов Ca^{2+} в нервных окончаниях (концевых пластинках). Такое изменение концентрации ионов Ca^{2+} приводит к облегчению высвобождения нейромедиаторов и, следовательно, к улучшению проводимости нервного импульса. Кофеин облегчает выход ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулама скелетной и гладкой мускулатуры. При этом наблюдается усиление мышечного сокращения, т. е. реакции нервной и мышечной ткани на присутствие кофеина сходны [5, 6].

Согласно существующей точке зрения, действие ряда гормонов осуществляется через посредничество цАМФ. Поэтому в присутствии кофеина из-за ингибирования фосфодиэстеразы повышается внутриклеточная концентрация цАМФ и усиливается действие гормонов [7, 8].

Рассмотрев кратко основные фармакологические свойства кофеина, следует отметить, что понимания молекулярного механизма действия кофеина как лекарственного препарата нет до настоящего времени. То же самое справедливо для теофиллина и теобромона.

Как следует из вышесказанного, все физиологические и биохимические проявления свойств кофеина связаны с его влиянием на процессы, происходящие в организме под контролем цАМФ: скорость проведения нервного импульса, скорость основного обмена, действие гормонов. Определяется такое действие кофеина его влиянием на ферменты, участвующие в перечисленных процессах. В свою очередь, молекулярные механизмы взаимодействия кофеина с биополимерами зависят от физико-химических свойств кофеина, его способностей образовывать определенные комплексы с такого рода ферментами. Но, к сожалению, на сегодняшний день имеются значительные трудности при непосредственном изучении комплексов кофеина с указанными белками. Рассмотрение физико-химических свойств кофеина, теофиллина и теобромона, их поведения в растворе и образования комплексов с иными биологически важными соединениями и биомакромолекулами может привести к пониманию и описанию общих закономерностей взаимодействия алкалоидов пуринового ряда с биополимерами на молекулярном уровне.

До настоящего времени механизмы действия этих алкалоидов выяснены недостаточно. Однако, исходя из экспериментальных данных, их биологическая активность скорее всего определяется взаимодействием с биополимерами — ферментами и нуклеиновыми кислотами. Повидимому, разрушение или изменение гидратного окружения биополимеров в присутствии этих алкалоидов является основой их биологической активности. В настоящее время известно, что в водных растворах [9—11] алкалоиды образуют стопкообразные ассоциаты (димеры, тримеры и т. д.). Есть основания предполагать, что изменение гидратных свойств при переходе от мономерной формы к димерным может быть решающим в первичных механизмах их фармакологического действия.

Для выяснения молекулярных механизмов биологической активности кофеина, теофиллина и теобромона необходимо детальное изучение их физико-химических свойств. Однако до настоящего времени

природа их стопкообразования, обнаруженная во многих экспериментальных исследованиях, недостаточно ясна.

Метод. Для исследования системы кофеин — вода, теofilлин — вода и теобромин — вода мы использовали метод Монте-Карло. С этой целью для компьютерного моделирования поведения указанных алкалоидов пуринового ряда и их стопкообразных ассоциатов в воде применялся алгоритм Метрополиса [12].

Расчеты проводили в кластерном приближении [13—15] при температуре 298 К; кластер содержал 200 молекул воды. Систему помещали в сферу радиусом 2 нм с непроницаемыми стенками, при этом

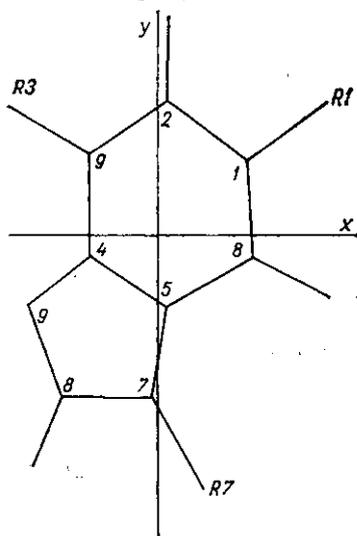


Рис. 1

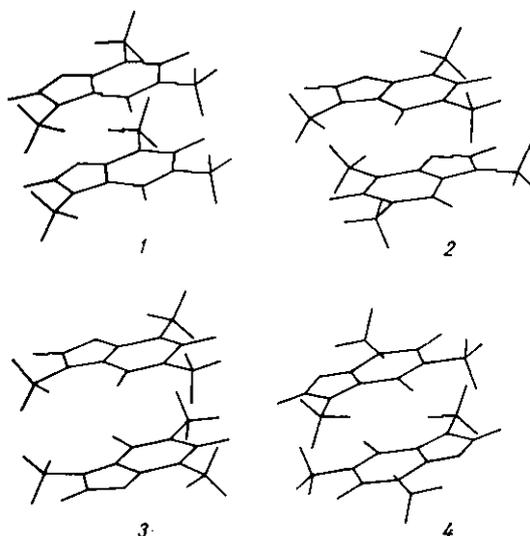


Рис. 2

геометрический центр масс системы, включающей пуриновое производное или его димер и водный кластер, совпадал с центром сферы.

Для расчетов энергии межмолекулярного взаимодействия мы использовали полуэмпирические атом-атомные потенциальные функции, предложенные Полтевым с сотр. [16—18].

Геометрия кофеина, теofilлина и теобромина взята из данных кристаллографических исследований.

Энергетические характеристики изолированного водного кластера, необходимые для вычислений термодинамических данных водных растворов пуриновых алкалоидов, были также получены из наших вычислений.

На рис. 1 приведены схематическое изображение и система координат для алкалоидов пуринового ряда. Молекулы кофеина, теofilлина и теобромина отличаются типами радикалов R1, R3 и R7. Для кофеина $R1=R3=R7\equiv\text{CH}_3$, для теofilлина $R1=R3\equiv\text{CH}_3$, $R7\equiv\text{H}$, для теобромина $R1=R7\equiv\text{CH}_3$, $R3\equiv\text{H}$. Центры масс всех молекул приведены к началу координат. При изучении мономерных форм указанные молекулы помещали в плоскость X0Y, и при расчетах они оставались неподвижными. В дальнейшем мономерные формы кофеина, теofilлина и теобромина будут обозначаться как Cfn, Trh и Tbr соответственно.

При исследовании стопкообразных димеров два основания первоначально размещали в плоскостях, параллельных плоскости X0Y. Расстояние между этими основаниями (0,328 нм) выбирали, исходя из расстояния между ними в равновесной вакуумной конфигурации (оба основания одинаково удалены от плоскости X0Y). Одно основание было неподвижно, а второе перемещалось в соответствии с заложенным в программе алгоритмом Метрополиса. В качестве стартовых использовали четыре основные конфигурации, полученные из исходной пово-

ротом основания на 180° . Стартовые конфигурации для димера кофеина (1 — голова к голове, левый; 2 — голова к хвосту, левый; 3 — голова к голове, правый; 4 — голова к хвосту, правый), изображенные на рис. 2, образованы следующим образом. Первая конфигурация (димер «голова к голове, левый») образована из двух оснований, расположенных одно над другим без поворотов и сдвигов. В дальнейшем для такой конфигурации будут использованы обозначения: 1Cfn — димер кофеина, 1Trh — димер теофиллина, 1Tbr — димер теобромина. Вторая стартовая конфигурация (димер «голова к хвосту, левый») образуется при повороте подвижного основания из положения «голова к голове, левый» на 180° вокруг оси OX. Обозначения для такой конфигурации — 2Cfn, 2Trh и 2Tbr. Третья конфигурация (димер «голова к голове, правый») получена поворотом подвижного основания на 180° вокруг оси OY (обозначения — 3Cfn, 3Trh и 3Tbr). Четвертая стартовая конфигурация (димер «голова к хвосту, правый») может быть получена из второй поворотом подвижного основания на 180° вокруг оси OY либо из третьей поворотом на 180° вокруг оси OX (обозначения — 4Cfn, 4Trh и 4Tbr). Названия «голова», «хвост», «левый» и «правый» обозначают следующее: «голова» — это пятичленное кольцо молекулы, «хвост» — шестичленное, «левый» — размещение радикала R7 слева по отношению к исходному расположению, приведенному на рис. 1, «правый» — справа.

В процессе расчетов расположение подвижного основания относительно неподвижного изменялось, однако не настолько, чтобы в конечном равновесном положении одна стартовая конфигурация могла перейти в другую. Поэтому все равновесные конфигурации будут иметь те же обозначения, что и исходные.

Для установления равновесного состояния системы длина генерируемой марковской цепи составляла 1 000 000 элементарных конфигураций. На участке усреднения, где вычисляются термодинамические данные, эта длина равнялась 2 000 000 конфигураций. При расчетах энтропию не учитывали. Для нашей цели это вполне оправданно, так как экспериментально было показано [9], что ассоциация изучаемых молекул и их производных в воде полностью определяется энтропией.

Результаты и обсуждение. Результаты расчетов энергетических характеристик четырех возможных конфигураций стопкообразных димеров кофеина, теофиллина и теобромина приведены в табл. 1. Здесь же представлены средние значения потенциальной энергии (U), энергии взаимодействия вода — вода (U_{ww}), энергии взаимодействия молекул

Таблица 1

Энергетические характеристики гидратации молекул кофеина, теофиллина и теобромина в кластере из 200 молекул воды

Система	U , ккал/моль H_2O	U_{ww} , ккал/моль H_2O	U_{wb} , ккал/моль системы	U_{bb} , ккал/моль димера
Cfn	-8,10	-7,74	-71,50	—
1Cfn	-8,22	-7,51	-133,70	-8,22
2Cfn	-8,30	-7,61	-128,83	-9,24
3Cfn	-8,17	-7,47	-135,07	-6,58
4Cfn	-8,17	-7,48	-128,48	-10,23
Trh	-8,07	-7,74	-64,85	—
1Trh	-8,06	-7,44	-119,66	-4,75
2Trh	-8,10	-7,51	-111,96	-7,19
3Trh	-8,18	-7,54	-122,54	-5,23
4Trh	-8,20	-7,57	-117,52	-7,77
Tbr	-8,05	-7,66	-76,93	—
1Tbr	-8,24	-7,50	-142,53	-5,39
2Tbr	-8,25	-7,54	-134,50	-8,04
3Tbr	-8,27	-7,53	-141,67	-6,08
4Tbr	-8,26	-7,51	-140,58	-9,16
H_2O	-8,01	-8,01	—	—

воды с мономером и димером основания (U_{wb}) и энергии взаимодействия основание — основание (U_{bb}) для кластера из 200 молекул воды. В этой же таблице даны аналогичные величины для мономеров этих веществ.

Полученные значения потенциальной энергии изолированного водного кластера и системы молекула кофеина — 200 молекул воды позволяют рассчитать энтальпию гидратации кофеина. Согласно полученным данным, она равна $-18,0$ ккал/моль. Используя результаты экспериментальных работ [19, 20] по определению энтальпии растворимости кофеина ($+3,4$ ккал/моль) и энтальпии сублимации ($+23,9$ ккал/моль), видно, что энтальпия гидратации кофеина составляет $-20,5$ ккал/моль. Таким образом, значения энтальпии гидратации кофеина, рассчитанные на основе теоретических и экспериментальных данных, оказываются в хорошем согласии.

Данные табл. 1 показывают, что наиболее выгодной конфигурацией димера кофеина является конфигурация 2Cfn. Как видно, этот факт в основном определяется высокой структурированностью воды вокруг димера, т. е. величиной U_{ww} . Конфигурации димера кофеина 3Cfn и 4Cfn наименее выгодны, что обусловлено более низкой структурированностью воды.

Что касается теофиллина, то энергетически наиболее выгодным димером является димер 4Trh, а наименее выгодным — димер 1Trh. Этот факт также связан с изменением величины U_{ww} .

Из данных для мономера и различных димеров теобромона следует, что все четыре димера очень близки по энергии. Полученные результаты для димеров теобромона существенно отличаются от таковых для димеров кофеина и теофиллина.

Используя данные табл. 1, можно рассчитать изменение энергии при ассоциации молекул исследуемых алкалоидов в процессе образования стопкообразного димера. Они определяются из следующих соотношений:

$$\Delta U = \Delta U_{bb} + \Delta U_{wb} + \Delta U_{ww};$$

$$\Delta U_{bb} = U_{bb};$$

$$\Delta U_{wb} = U_{wb}(D) - 2 \cdot U_{wb}(M);$$

$$\Delta U_{ww} = N \cdot \{U_{ww}(D) - U(\text{H}_2\text{O}) - 2 \cdot U_{ww}(M)\}.$$

Здесь ΔU — изменение потенциальной энергии; ΔU_{ww} — изменение энергии взаимодействия вода — вода; ΔU_{wb} — изменение энергии взаимодействия вода — алкалоид; ΔU_{bb} — изменение энергии взаимодействия алкалоид — алкалоид. Полученные результаты для исследуемых систем представлены в табл. 2.

Вычисленные величины показывают, что для кофеина энергетически выгодно образование в воде димеров 1Cfn и 2Cfn. Наиболее выгоден димерный ассоциат 2Cfn. Основным фактором, стабилизирующим стопку, является изменение энергии взаимодействия между молекулами воды, связанное с изменением структуры воды вокруг мономеров при их ассоциации. Взаимодействие основание — основание вносит определенный вклад в стабилизацию этой конфигурации в воде; взаимодействие вода — основание ведет к дестабилизации конфигурации димера, упомянутого выше.

Образование димеров кофеина 3Cfn и 4Cfn энергетически невыгодно, что обусловлено дестабилизирующим вкладом членов ΔU_{ww} и ΔU_{wb} . Следует отметить, что в наших прежних работах [21, 22] была также показана выгодность образования в воде димера 1Cfn. В то же время димер 2Cfn ранее нами не рассматривался.

Для теофиллина (см. табл. 2) энергетически выгодными в воде димерами являются димеры 3Trh и 4Trh, при этом наиболее предпочтительно образование конфигурации 4Trh. Фактор, стабилизирующий эти стопки, также обусловлен взаимодействием между молекулами во-

ды. Образование остальных двух димеров теofilлина энергетически невыгодно.

Из табл. 2 видно, что в случае теобромина энергетически выгодным является образование всех четырех димеров. Тем же менее, образование димера 3Tbr несколько более предпочтительно, чем остальных. Факт выгоды образования димеров теобромина также, в основном, обусловлен изменением структуры воды вокруг мономеров при их ассоциации.

Следует отметить, что легкость образования димеров алкалоидов пуринового ряда в воде определяется не только энергетическим членом, но также и энтропийным, который, как отмечалось выше, нами не рассчитывался. Несмотря на то, что энтропийный член дает дестабилизирующий вклад, он может изменить относительное содержание



Рис. 3



Рис. 4

изучаемых димеров в воде. Поэтому в настоящее время только для случая кофеина можно утверждать, какой из его димеров более устойчив. Для теofilлина и, особенно, для теобромина мы не можем в настоящее время определить наиболее выгодный димер, так как учет энтропийного члена, в принципе, может изменить наш вывод об относительном порядке легкости образования димеров.

На рис. 3 приведено изображение равновесной монте-карловской конфигурации системы димер кофеина 1Cfn — 200 молекул воды (вид с торца); на рис. 4 — то же для системы 2Cfn — 200 молекул воды.

Таблица 2

Энергетические характеристики реакции ассоциации молекул кофеина, теofilлина и теобромина в кластере из 200 молекул воды

Система	ΔU , ккал/моль H_2O	$\Delta U_{\text{гг}}$, ккал/моль H_2O	$\Delta U_{\text{об}}$, ккал/моль системы	$\Delta U_{\text{дд}}$, ккал/моль димера
1Cfn	-6,00	-7,08	+9,30	-8,22
2Cfn	-22,00	-26,93	+14,17	-9,24
3Cfn	+4,00	+2,65	+7,93	-6,58
4Cfn	+4,00	-0,29	+14,52	-10,23
1Trh	+14,00	+8,75	+10,04	-4,75
2Trh	+6,00	-4,55	+17,74	-7,19
3Trh	-10,00	-11,93	+7,16	-5,23
4Trh	-14,00	-18,41	+12,18	-7,77
1Tbr	-30,00	-35,94	+11,33	-5,39
2Tbr	-32,00	-43,32	+19,36	-8,04
3Tbr	-36,00	-42,11	+12,19	-6,08
4Tbr	-34,00	-38,12	+13,28	-9,16
H_2O	-8,01	-8,01	—	—

На рис. 5 и 6 можно видеть изображения равновесных монте-карловских конфигураций системы димер тесфиллина 3Trh — 200 молекул воды (вид с торца) и системы димер теофиллина 4Trh — 200 молекул воды (вид с торца) соответственно.

Наконец, на рис. 7 и 8 приведены равновесные монте-карловские конфигурации системы димер теобромина 3Tbr — 200 молекул воды (вид с торца) и системы димер теобромина 4Tbr — 200 молекул воды (вид с торца).

Молекулы кофеина в стопке стремятся разместиться таким образом, что метильные группы «слипаются». Это наиболее четко видно на примере конфигурации димера кофеина «голова к голове, левый».

Как следует из результатов наших расчетов для этого димера, уменьшение структурированности воды в слоях, ближайших к нему,



Рис. 5



Рис. 6

вызвано «слипанием» метильных групп двух молекул кофеина при ассоциации. Это ведет к вытеснению части молекул воды, расположенных возле каждой метильной группы, и их включению в общую сетку водородных связей. Другими словами, система стремится уменьшить число контактов метильных групп с водой, что свидетельствует об их гидрофобности.

«Слипание» метильных групп молекул кофеина при образовании стопок, обнаруженное нами, является типичным проявлением гидрофобного эффекта. Однако, в отличие от классического случая, когда стабильность «слипшихся» гидрофобных молекул или групп вызвана энтропийным эффектом, рассчитанный нами энтальпийный член вносит существенный вклад в стабилизацию стопки кофеина. Следует отметить, что ранее [23, 24] мы наблюдали подобные явления для всех изученных случаев ассоциации нуклеотидных оснований в воде. Основания, алкилированные повторно заместителями больших объемов, являются исключением. Полярное ядро оснований становится сильно экранированным, а большая гидрофобная поверхность, образуемая алкил-заместителями, приводит к классической, энтропийной, природе их ассоциации.

Таким образом, монте-карловское моделирование гидратации кофеина показало, что его мономер, так же, как и димер, вызывает большое разрушение водного кластера. Ассоциация молекул кофеина приводит к возникновению структуры воды, более выгодной энергетически вокруг стопки, чем вокруг мономеров. Это является основной причиной стабильности стопкообразных ассоциатов в воде.

Заметим, что в конфигурации стопкообразного димера кофеина 2Cfp, изученной нами, ее подвижная молекула отклонена от плоскости в среднем на угол, равный 10—12°. Такая конфигурация отличается от

конфигурации стопок димеров пиримидинов, полученных нами при моделировании их поведения в воде [23, 24]: угол отклонения для димера тимина равен 39° , для димера урацила — 17° . Существование заметной разницы между геометриями димеров пуринов и пиримидинов может быть причиной значительно более легкого обнаружения в водных растворах самоассоциации пуринов по сравнению с пиримидинами с помощью ЯМР-спектроскопии.

Необходимо отметить, что полученные данные, свидетельствующие о различном характере взаимодействия молекулы кофеина и ее стопкообразного ассоциата с водным окружением, подтверждают предположение о различном влиянии мономерной и димерной форм кофеина



Рис. 7

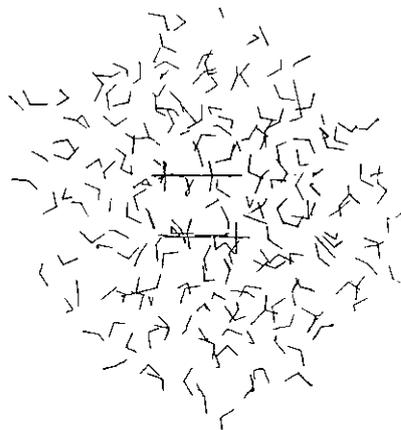


Рис. 8

не только на растворитель, но также и на гидратную оболочку ДНК.

Таким образом, подводя итог всему вышеизложенному, необходимо подчеркнуть, что изучение алкалоидов пуринового ряда (кофеин, теofilлин, теобромин) выявило гидрофобный характер поведения метильных групп в процессе ассоциации молекул алкалоидов в воде, что дало возможность выяснить природу стэкинг-стабилизации указанных молекул.

Формирование специфической гидратной оболочки вокруг стопкообразных ассоциатов алкалоидов, несомненно, в значительной степени разрушает или изменяет гидратное окружение биополимеров, что может служить первым шагом в механизме действия этих молекул.

Подробная информация о результатах расчетов будет помещена в *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* (США).

Часть расчетов, связанных с данными исследованиями, была проведена во время пребывания одного из авторов (В. И. Д.) в ФРГ (1989 г.) и США (1990 г.).

Один из авторов (В. И. Д.) выражает искреннюю благодарность проф. Р. Рейну (США, Буффало, Институт рака Роузвелл-Парк) за большую поддержку проводимых исследований и П. Лаутеншлегеру (ФРГ, Дармштадт, Институт физической химии, Высшая техническая школа Дармштадта) за консультации при решении ряда технических вопросов, связанных с проведением вычислений.

Резюме

Представлені результати моделювання гідратації мономерних та можливих купкоподібних димерних форм алкалоїдів пуринового ряду методом Монте-Карло в кластері із 200 молекул. Вивчення різних форм купкоподібних пуринових димерів показало, що для кофеїну існує один, для теofilіну — два, для теоброміну — чотири енергетично вигідних димера. Знайдено, що основним фактором, стабілізуючим вигідні купки, є змі-

на взаємодії між молекулами води, яка пов'язана із зміною структури води навколо мономерів при їх асоціації. За допомогою аналізу енергетичних та структурних характеристик гідратації виявлено, що процес асоціації молекул алкалоїдів у воді тісно пов'язаний з гідрофобним характером метильних груп. Зміна гідратних властивостей алкалоїдів пуринового ряду при переході від мономерних форм до димерних може бути вирішальним фактором при взаємодії з біополімерами в первинних механізмах їх фармакологічної дії.

Summary

Results on a Monte Carlo simulation of the hydration of monomer and possible stacked dimer forms of purine series alkaloids in the cluster of 200 molecules are presented. Investigation of different purine stacked dimers has shown that for caffeine there exists one, for theophylline two and for theobromine four dimers favourable energetically. It is found that the main factor stabilizing favourable stacks is the change in the interaction between water molecules connected with the change in water structure around monomers during their association. The analysis performed for the hydration energetic and structural characteristics has shown that the association process of the alkaloids' molecules in water is closely connected with the hydrophobic character of methyl groups. Change in the hydrated properties of purine series alkaloids upon transition from monomer forms to dimer ones may be decisive for interaction with biopolymers in the primary mechanisms of their pharmacological effect.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *The year book of drug therapy* / Ed. Hollister.— Chicago; London: Year Book Med. Publ., 1979.— 468 p.
2. *Paoletti R., Cabraluppi S.* New trends in the pharmacology of caffeine // IX Colloq. Sci. Int. Cafe.— Paris, 1981.— P. 41—53.
3. *New physiological and pharmacological studies of caffeine* / W. E. Foote, P. Holmes, A. Pritchard et al. // *Neuropharmacology*.— 1978.— 17.— P. 7—12.
4. *Sernka T. J., Tseng C. H.* Effect of caffeine on transport, metabolism and ultrastructure of isolated rat colon // *Gen. and Phys. Biophys.*— 1985.— 4, N 1.— P. 69—80.
5. *Trotta E. E., Freire G. L.* Influence by caffeine of calcium uptakes by brain microsomal vesicles // *J. Pharmacol.*— 1980.— 32, N 11.— P. 791—793.
6. *Lewis Sh. E., Andersen P., Goldsprink D. F.* The effect of calcium on protein turnover in skeletal muscles of the rat // *Biochem. J.*— 1982.— 204.— P. 257—264.
7. *Stone T. W.* Cell-membrane receptors for purines // *Biosci. Rep.*— 1982.— 2.— P. 77—90.
8. *Henry J. F., Stephnes P. M.* Caffeine as an intensifier of stress induced hormonal and pathophysiological changes // *Pharm. Biochem. and Behav.*— 1980.— 13, N 5.— P. 719—727.
9. *Ts'o P. O. P.* Bases, nucleosides and nucleotides // *Basic principles in nucleic acid chemistry* / Ed. P. O. P. Ts'o.— New. York; London: Acad. press, 1974.— Vol. 1.— P. 453—584.
10. *Thakkar A. L., Tensmeyer L. G., Wilham W. L.* NMR evidence for self-association of theophylline in aqueous solution // *J. Pharm. Sci.*— 1971.— 60.— P. 1267—1268.
11. *Kirschbaum J.* Self-association of theophylline in aqueous solution // *Ibid.*— 1973.— 62, N 1.— P. 168—169.
12. *Equation of state calculations by fast computing machines* / N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth et. al. // *J. Chem. Phys.*— 1953.— 21, N 6.— P. 1087—1092.
13. *Lee J., Barker J. A., Abraham F. F.* Theory and Monte Carlo simulation of physical clusters in the imperfect vapor // *Ibid.*— 1973.— 58, N 8.— P. 3166—3180.
14. *Abraham F. F.* Monte Carlo simulation of physical clusters of water molecules // *Ibid.*— 1974.— 61, N 3.— P. 1221—1225.
15. *A Monte Carlo study of ion-water clusters* / M. R. Mruzik, F. F. Abraham, D. E. Schreiber et al. // *Ibid.*— 1976.— 64, N 2.— P. 481—491.
16. *Дьяконова Л. П., Маленков Г. Г.* Моделирование структуры жидкой воды методом Монте Карло // *Журн. структур. химии.*— 1979.— 20, № 5.— С. 854—861.
17. *Журкин В. Б., Полтев В. И., Флорентьев В. Л.* Атом-атомные потенциальные функции для конформационных расчетов нуклеиновых кислот // *Молекуляр. биология.*— 1980.— 14, № 5.— С. 1116—1130.
18. *Simulation of the interaction of nucleic acid fragments with solvent using atom-atom potential functions* / V. I. Poltev, V. I. Danilov, M. R. Sharafutdinov et. al. // *Stud. biophys.*— 1982.— 91, N 1.— P. 37—43.
19. *Cesaro A., Russo E., Crescenzi V.* Thermodynamics of caffeine aqueous solutions // *J. Phys. Chem.*— 1976.— 80, N 3.— P. 335—339.

20. *Bolhe H., Cammenga H. K.* Phase transition and thermodynamic properties of anhydrous caffeine // *J. Therm. Anal.*—1979.—**16**, N 2.—P. 267—275.
21. *Daniilov V. I., Shestopalova A. V.* Hydrophobic effect in biological associates: a Monte Carlo simulation of caffeine molecules stacking // *Int. J. Quant. Chem.*—1989.—**35**.—P. 104—112.
22. *Шестопалова А. В., Данилов В. И., Малеев В. Я.* Природа стопкообразования молекул кофеина в воде: изучение методом Монте-Карло // *Докл. АН СССР*.—1985.—**282**, № 4.—С. 1000—1002.
23. *Daniilov V. I., Tolokh I. S., Pottev V. I.* Nature of the stacking interactions of nucleotide bases in water: a Monte Carlo study of the hydration of thymine molecules associates // *FEBS Lett.*—1984.—**171**, N 2.—P. 325—328.
24. *Данилов В. И., Толох И. С.* Природа ассоциации нуклеотидных оснований в воде: моделирование гидратации пиримидиновых оснований и их молекулярных ассоциатов методом Монте-Карло // *Биополимеры и клетка*.—1985.—**1**, № 2.—С. 59—69.

Ин-т молекуляр. биологии и генетики АН УССР, Киев
 Ин-т биол. физики АН СССР, Пушкино Моск. обл.
 Ин-т физ. химии, Высш. техн. шк. Дармштадта, ФРГ
 Ин-т рака Роузвелл-Парк, Буффало, США

Получено 01.02.91