

УДК 616.843:541.57.138

Соловейова Н.В.

ФІЗИКО-ХІМІЧНА ОЦІНКА МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ОКСИДУ АЗОТУ У ЯКОСТІ ЕФЕКТИВНОГО РЕГУЛЯТОРА БАГАТЬОХ ПАТОЛОГІЙ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

ВДНЗУ«Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Проведено порівняльний аналіз існуючих уявлень щодо негативної ролі ендogenous оксиду азоту як джерела багатьох патологій, так і, навпаки, - як ефективного регулятора систем кровообігу в організмі людини на всіх його стадіях. Запропоновано новий (фізико-хімічний) підхід до вивчення цієї проблеми з позиції зміни електронної будови молекули NO при її взаємодії з іншими молекулами. Проведене моделювання red-oxi реакцій NO + e та NO-e із застосуванням квантової теорії молекул, яка вказує на перехід молекули NO із парамагнетного стану в діамагнетний (квазідіамагнетний), надає перспективу у вивченні процесів взаємодії різних сполук із вмістом NO методами квантової теорії молекул з білками, ферментами, гормонами та інш. в поєднанні з отриманими експериментальними результатами медичних досліджень.

Ключові слова: оксид азота (NO), парамагнетний, діамагнетний, енергія активації, ентропія.

Вступ

Висока реакційна здатність вільних радикалів (наприклад, *OH, O₂⁻, ¹O₂, NO, та інших) призводить у фізіологічних умовах до прискорення процесів окиснення, викликаючи багаточисельні патологічні стани, у тому числі і викликанні екологічними забрудненнями. На теперішній час доведено, що вільні радикали відповідальні більш ніж за 60 різних захворювань. Особливо слід відмітити такі хвороби як Альцгеймера, Паркінсона, онкологічні захворювання, діабет та інші.

Разом з тим одним з найбільших досягнень біохімічної науки кінця XX століття стало відкриття нової ролі ендogenous оксиду азоту - NO як ефективного регулятора систем кровообігу в організмі людини на всіх його рівнях. Відкриття фізіологічної дії ендogenous монооксиду азоту (NO) стало одним з найвизначніших наукових досягнень останніх років в області біохімії і медицини. Стало відомо, що NO – найпростіший за будовою молекули газ, є важливою ланкою в системах регуляції багатьох функцій організму: він управляє розширенням судин і стимулює кровонаповнення органів і тканин, бере участь в передачі нервових імпульсів і в імунних реакціях. Нехватка продукції NO в організмі може призвести до порушення життєдіяльності багатьох органів і систем людини. Істинна роль монооксиду азоту в фізіології людини стала зрозумілою тільки в останні десятиліття [1-6].

В 1998 році за відкриття ролі механізму дії монооксиду азоту в регуляції серцево-судинної системи група американських вчених отримала Нобелівську премію в галузі медицини. Неочікуваним було відкриття того факту, що утворений у клітині газ є головним міжклітинним месенджером в серцево-судинній системі і, легко проникаючи через всі тканинні бар'єри і кліткові мембрани, здатний контролювати і регулювати найважливіші функції інших клітин.

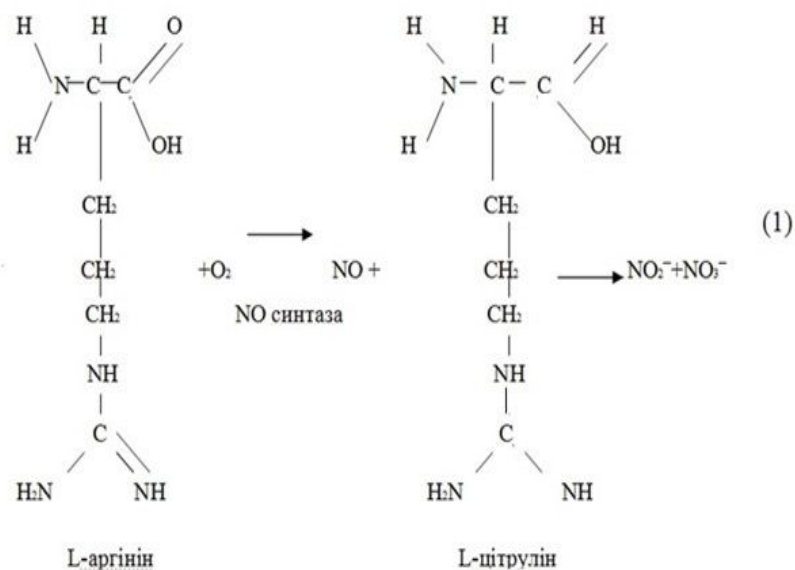
Було встановлено, що NO виробляється безперервно ендотеліальними клітинами судин в процесі окиснення амінокислоти L-аргініну молекулярним киснем під дією ферменту, названого NO-синтазою (NOS) [4]. Пізніше було виявлено три різних ізоформи NO-синтаз, присутніх в багатьох клітинах організму: ендотелії, нейронах, міоцитах судин, скелетних м'язів, міокарді, тромбоцитах, фібробластах, імунних клітинах. Дифундуючи з ендотеліальних клітин в клітини гладкої мускулатури судин, NO активує в них фермент – гуанілатциклазу, який в свою чергу каталізує перетворення ГТФ(гуанозинтрифосфата) в цГМФ(циклічний гуанозинмонофосфат), який є важливим внутрішньоклітинним регулятором. Підвищення концентрації цГМФ в гладко-м'язових клітинах викликає розслаблення гладких м'язів, розширення судин і покращення кровопостачання органів [5].

Відкриття механізму дії моно оксиду азоту має більш прикладне значення, перш за все, для створення нових серцевих ліків, які базуються на нових уявленнях про функціонування серцево-судинної системи. Це відкриття дозволило дозволяє пояснити дію нітрогліцерину, який є донором оксиду азоту. Від NO впливає описаний вище ланцюг реакцій, який розширює судини і знімає спазми. Як тільки концентрація цГМФ падає (під дією ферменту-фосфодіестерази), судини знову скорочуються.

Цікаво відмітити, що пошуки препаратів, підтримуючих підвищену концентрацію цГМФ в клітинах гладкої мускулатури для стимуляції системи кровообігу, привели до створення добре відомого препарату – віагри, так як дякуючи розширенню судин статевого члена, якраз і відбувається ерекція.

Відкриття механізму дії NO на серцево-судинну систему стимулювало багаточисленні дослідження, зв'язані з вивченням ролі NO в організмі людини [7-10]. В клітинах ендотелію кровоносних судин оксид азоту NO виробляється безперервно в ході ферментативної реакції амінокислоти L-аргініну з молекулярним киснем. Реакція проходить під дією спеціального, названого NO-синтазою, наявності ко-фактора реакції NADPH-нікотинамідаденін

динуклеотидфосфату – і деяких інших. Якщо L-аргінін, кисень і ко-фактори доступні в достатній кількості, активація NO-синтази приводить до збільшення концентрації оксиду азоту за схемою (1).



Амінокислота L-аргінін через систему кровообігу доставляється в кожен клітину тіла. Частина L-аргініну бере участь в синтезі NO і є важливим фактором, визначаючим активність NO-синтази. Далі NO дифундує в клітини гладкої мускулатури кровонесних судин, оточуючих ендотелій, і активує ланцюг біологічних реакцій, викликаючи розслаблення мускулатури судин і збільшення кровотоку. Регуляція активності NO-синтази відбувається у тому числі і з допомогою зворотного зв'язку по кінцевому продукту. Оксид азоту здатен взаємодіяти з NO-синтазою, зменшуючи її активність. Це один із шляхів, якими досягається жорстка регуляція синтезу NO, що попереджає його згубну дію на тканини.

Вищесказане однозначно вказує, що уявлення щодо негативної ролі NO у якості вільного радикала протирічить відомим встановленим фактам позитивної дії NO сполук на його основі і стимулює проведення досліджень на іншому (мікроскопічному) рівні із застосуванням нових підходів (зокрема фізико-хімічних) з позицій електронної будови безпосередньо молекули NO при взаємодії із іншими молекулами (білками, ферментами та інш.) і, найголовніше, встановлення механізму такої взаємодії із застосуванням квантової теорії молекул. Позитивним прикладом такого підходу можуть слугувати моделювання антиоксидантних властивостей мелатоніну і глутатіону при взаємодії із вільними радикалами [11]. Виходячи з вищенаведеного, причину цього протиріччя слід шукати в особливостях електронної будови молекули NO, яка за рахунок неспареного електрона володіє парамагнітними властивостями і може їх змінювати внаслідок red-oxi реакцій такого типу: які можуть відбуватися із різними молекулами (білками, ферментами, гормонами та інш.) організму людини на мікроскопічному рівні.

Об'єкти та методи дослідження

Розрахунки виконувалися за допомогою програмного модуля GAMESS (версія від 27 березня 2007 року) та програмного модуля Firefly 8 неемпіричним квантовохімічним методом в базисі 6-31G** [12, 13].

Для розрахунку впливу розчинника на властивості досліджуваних систем була застосована модель поляризаційного континууму PCM і задіяна програма CAUSSIAN 09 (D.01), доступ до якої люб'язно наданий д.х.н., проф. Гуньком В.М. (Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України).

Результати і їх обговорення

Проведені нами квантово-механічні розрахунки (табл. 1) показали:

1. Реакція приєднання електрона до NO відбувається із подоланням відповідної енергії активації за час τ приблизно 0,1 нс. Слід відмітити, що цей процес супроводжується збільшенням ентальпії системи та збільшенням величини ентропії ΔS .

2. Процес втрати електрона більш вірогідний, так як для цього навіть непотрібне подолання активаційного бар'єру. Характерною особливістю є майже миттєве його здійснення і дуже різке зменшення ентропії.

3. Урахування сольватаційних властивостей навколишнього середовища (фізіологічний розчин з температурою $t=25^{\circ}\text{C}$, діелектричною проникністю 80) не призводить до суттєвих змін процесу втрати електрона молекулою NO; разом з тим суттєво змінює ентропію кінцевого стану. Характер поведінки ентропії кінцевого стану призводить до її зменшення для реакції $\text{NO}+\text{e}$.

Таблиця 1.
Розрахункові характеристики red-oxi реакцій

NO+e	NO-e
------	------

Без урахування сольватації		Урахування сольватації ($t=25^\circ, E=80$)		Без урахування сольватації		Урахування сольватації	
$\Delta E_{\text{акт}}$ (а.о)	0,068		0,63	Безбар'єрний перехід -0,589		Безбар'єрний перехід -0,576	
τ (нс)	Поч. стан	0,356	0,383	→0		→0	
	Кінц. стан	→0	1,209	→0		→0	
ΔH (а.о)	+0,068		-0,063	-610		-442	
ΔS (а.о/к)	>0		<0	<<0		<<0	

Таким чином отриманий результат моделювання переводу молекули NO з парамагнетичного стану в діамагнітний (квазідіамагнітний) надає позитивну перспективу вивчення процесів взаємодії різних сполук із вмістом N-O методами квантової механіки молекул в поєднанні з отриманими експериментальними результатами медичних досліджень. Встановлення причин зміни магнітного стану молекул NO, на нашу думку, може сприяти як обґрунтуванню так і встановленню механізму регуляції системи кровообігу в організмі людини та подальшому лікуванню різних патологічних станів.

Література

1. Кайдашев И.П. NF- κ B- сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза / И.П. Кайдашев // Міжнар. ендокринолог. журн. – 2011. – № 3. – С. 35-45.
2. Проблема оксида азота в биологии и медицине и принцип цикличности: Ретроспективный анализ идей, принципов и концепций / [Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косыцин Н.С., Охотин В.Е.]. – М.: Едиториал УРСС, 2003. – 96 с.
3. Костенко В.О. Механізми авторегуляції утворення оксиду азоту в організмі ссавців та їх порушення при розвитку патологічних процесів / В.О. Костенко, Н.В. Соловйова, О.В. Коваленко [та ін.] // Вісник ВДНЗУ «Українська стоматологічна академія». – 2011. – Т. 11, Вип. 3. – С. 150-154.
4. Nathan C. Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls / C. Nathan, Q. Xie. // Cell. – 1994. – Vol. 79. – P. 915-918.
5. Ванін А.Ф. Оксид азота: регуляція клітинного метаболізму без участя системи клітинних рецепторів / А.Ф. Ванін // Биофизика. – 2001. – Т. 46, № 4. – С. 631-641.
6. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала / В.П. Реутов // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 35-41.
7. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга / И. В. Викторов // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 5-11.
8. Горен А.К.Ф. Универсальная и комплексная энзимология синтазы оксида азота / А.К.Ф. Горен, Б. Майер; пер. с англ. // Биохимия. – 1998. – Т. 63, Вып. 7. – С. 870-880.
9. Зенков Н.К. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньщикова, В.П. Реутов. // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 30-40.
10. Недоспаев А.А., Биогенный NO в конкурентных отношениях / А.А. Недоспаев // Биохимия. – 1998. – Т. 63, Вып. 7. – С. 881-904.
11. Соловьева Н.В. Моделирование антиоксидантных свойств мелатонина и глутатиона при взаимодействии с гидроксил-радикалом / Н.В. Соловьева, Т.Ю. Кузнецова // Вісник ВДНЗУ «Українська стоматологічна академія». – 2012. – Т. 12, Вип. 1-2. – С. 189-193.
12. Press WH Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing, Cambridge // University Press. – 1986. – Vol. 13. – P. 449-456.
13. Schlegel H.B. Combining Synchronous Transitand Quasi-Newton Methods to Find Transition States / H.B Schlegel // Israel Journal of Chemistry. – 1993. – Vol. 33. – P. 449-454

Реферат

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОКСИДА АЗОТА В КАЧЕСТВЕ ЭФФЕКТИВНОГО РЕГУЛЯТОРА МНОГИХ ПАТОЛОГИЙ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Соловьева Н.В.

Ключевые слова: оксид азота (NO), парамагнитное и диамагнитное состояния, энергия активации, энтропия.

Проведен сравнительный анализ существующих представлений относительно отрицательной роли эндогенного оксида азота как источника различных патологий, так и, напротив, – как эффективного регулятора систем кровоснабжения в организме человека на всех её стадиях. Предложено новый (физико-химический) подход к изучению этой проблемы на основе анализа изменения электронного строения молекулы NO в результате её взаимодействия с молекулами белков, ферментов, гормонов и др. Проведенное моделирование red-oxi реакций $\text{NO} + e$ и $\text{NO} - e$ с применением квантовой теории молекул показало на переход молекулы NO из парамагнитного состояния в диамагнитное (квазидіамагнітне), что однозначно указывает на перспективу изучения процессов взаимодействия соединений, содержащих NO, с различными молекулами в сочетании с экспериментальными результатами клинических исследований.

Summary

PHYSICAL AND CHEMICAL EVALUATION OF APPLYING NITRIC OXIDE AS AN EFFECTIVE REGULATOR OF SOME PATHOLOGIES IN HUMAN BODY

Solovyova N.V.

Keywords: nitric oxide (NO), paramagnetic and diamagnetic state, energy activation, entropy.

This research paper presents the comparative analysis of existing conceptions on the negative role of endogenous nitric oxide as a source of various pathologies, and, on the other hand as an effective regulator of blood supply systems in the human body in all its stages. There has been proposed new (physical and chemical) approach to the study of this problem by analyzing the changes in the electronic structure of NO molecule as a result of its interaction with protein molecules, enzymes, hormones, etc. The simulation red-oxi reaction $\text{NO} + e$ and $\text{NO} - e$ by applying quantum theory of molecules has pointed the NO molecule transition from the paramagnetic to the diamagnetic (quasidiomagnetic) state, which clearly suggests the prospect in studying the interaction of NO-containing compounds and various molecules in combination with the experimental results of clinical trials.