

Максимюк Л.М.¹,
 Антонченко В.Я.¹,
 Сирова Г.О.³,
 Чекман І.С.²

БІОФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ВОДНИХ СИСТЕМ І МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

¹ Інститут теоретичної фізики ім. О.В. Богомолубова НАН України

² Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

³ Харківський національний медичний університет

Резюме: Проаналізовано дані літератури та дослідження авторів, щодо особливостей наногетерогенної структури води і пов'язаних з нею механізмів дії ліків у малих концентраціях. Показано, що коливальні частоти водних кластерів можуть бути використаними як "відбитки пальців" ("fingerprints") при ідентифікації Н-зв'язаних структур у воді. Запропоновано якісну модель рідкої води, у якій головну роль у створенні структури води відіграє синглетний молекулярний кисень, який має властивість до створення великих гідратних оболонок. Розглянуто також особливості функціонування іонних каналів біологічних мембран, що являють собою нанопори, заповнені водою.

Ключові слова: вода, біофізичні властивості, лікарські засоби, синглетний кисень, наногетерогенні структури.

Присвячується 100-річчю
 від дня народження видатного вченого,
 фізика, академіка Національної Академії наук України
 Олександра Сергійовича Давидова

Вступ

У воді існують багато різних структур. У кристалохімії термін структура однозначно визначається тривимірними координатами кожного атома чи іона з точністю до 0,01 нм. Типовий зразок структури води складається з комплексу мономерів і олігомерів (кластерів) різних розмірів – це сотні молекул H₂O [9].

Експериментальні дані [5] засвідчують, що водні системи, в яких знаходяться розчинені речовини в низьких (пікомолярних) і наднизьких (фентомолярних) концентраціях, мають ряд особливих невияснених властивостей. Однією з особливостей, яка спостерігається в області низьких або наднизьких концентраціях розчинених речовин – це нелінійна залежність фізико-хімічних властивостей розчину від концентрації, що має важливе значення для науки і життєдіяльності людини. При цьому фізико-хімічна сутність вказаних

фактів та природа самоорганізації наногетерогенних структур у водних розчинах мало вивчені.

Вода може змінювати свої властивості та структуру без зміни її складу. Наявність високої ймовірності наногетерогенності структури води визнана на сьогодні сучасна модель води. Що таке наногетерогенність структури води і як вона пов'язана з молекулярними механізмами дії ліків, висвітлюється у даній роботі.

Мета досліджень – встановити конкретні характеристики наногетерогенної структури води і пов'язати ці уявлення з молекулярними механізмами дії ліків.

Методи досліджень

Робота має теоретичний характер з елементами чисельного моделювання. В роботі використовуються результати досліджень, отриманих методами теоретичної фізики, а саме обчислювального експерименту і квантової хімії. Результати

отримано з використанням пакета програм GAUSSIAN 03 для квантово-механічних розрахунків. Застосовано метод самоузгодженого поля Кона–Шема з гібридним потенціалом B3LYP, що залежить від функціонала густини, та базисний набір з розщепленою валентністю 6-31G(d). Оптимізацію геометрії виконано з ключовими словами "Tight" та "Int=UltraFine".

Результати досліджень та їх обговорення

У дослідженнях механізмів фармакологічної реакції лікарських засобів можна виділити декілька напрямів [10]. Феноменологічна (фізіологічна) фармакологія вивчає вплив препаратів на функціональну діяльність органів організму. Рееструються здебільшого функціональні зміни під впливом лікарських засобів. Однак при цьому залишається без відповіді питання: чому медикамент викликає певний, характерний саме для нього лікувальний або токсичний ефект? Це зумовило виникнення біохімічної фармакології. Біохімічна фармакологія досліджує вплив лікарських засобів на обмін речовин в організмі з метою визначення механізмів первинної фармакологічної реакції та нормалізації порушеного метаболізму, які виникають за патологічних станів. Дослідження з біохімічної фармакології також не розкривають первинні механізми дії того чи того препарату. Молекулярна фармакологія досліджує вплив лікарських засобів на функцію рецепторів, синапсів, іонних каналів, клітинних і субклітинних мембран, структурно-функціональні зміни в молекулах білків, ліпідів, вуглеводів. Фізико-хімічна фармакологія вивчає особливості взаємодії медикаментів з біомолекулами та компонентами біомембран. Цей етап розвитку фармакології не зміг повністю розкрити суть "фармакологічного обличчя" того чи іншого медикаменту. Отож створилися передумови для зародження нанофармакології.

Нанофармакологія [11, 12]. Більшість органел клітин, біологічних речовин, лікарських засобів, фізіологічно активних речовин організму людини і рослин мають нанорозміри, що зумовлює їх високу біохімічну та фармакологічну активність, властивість регулювати обмін речовин в організмі людини. Вивчення фізіологічних механізмів дії нових нанопрепаратів і їх можливого побічного впливу, розробки фармацевтичних технологій отримання адекватних лікарських форм з метою успішного застосування у медичній практиці для лікування різних захворювань неможливі без встановлення всіх аспектів взаємодії наноструктур з організмом та зовнішнім середовищем, у тому числі з наноген-

терогенними структурами води. На сьогодні недостатньо фундаментальних досліджень із з'ясування ролі води в механізмі дії ліків.

На сучасному етапі розвитку фармакології досліджуються просторові будови та електронні структури молекул лікарських засобів, встановлюються зв'язки між хімічною структурою та фармакологічною активністю медикаментів, прогнозується фармакологічна активність лікарських засобів, визначаються первинні механізми дії лікарських засобів, вивчається роль розчинника в механізмі дії препаратів. Таким чином, дія лікарських речовин на організм за своїм характером дуже різноманітна. На взаємодію лікарського засобу з рецептором впливають як фактори з боку ліків (фізико-хімічні властивості, доза, концентрація), так і організму (фізіологічні стани, генетичні особливості).

Відомо, що слабкі зовнішні впливи можуть викликати відгук біологічних систем [5]. У цій роботі розглянуті результати впливу ультра низьких концентрацій різних біологічно активних речовин на біологічні системи різного рівня організації – від молекулярного до популяційного. Воду в цих явищах оцінюють як універсальний посередник. Встановлена закономірність, що притаманна високорозбавленим водним розчинам, які характеризуються нелінійною зміною фізико-хімічних властивостей і являють собою самоорганізовані дисперсні системи, що містять нанорозмірні асоціати.

Згідно з результатами проведених досліджень, лікарські засоби можна розділити на три типи

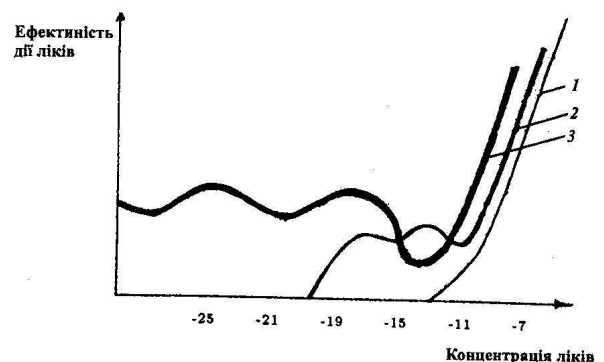


Рис. 1. Залежність ефективності дії різних типів ліків від їх концентрації: 1 – ліки, ефективність яких спадає у процесі розбавлення; 2 – ліки, які в надмалих концентраціях ще виявляють ефекти дії; 3 – ліки, дія яких спостерігається і при дуже великих розбавленнях тільки за умови строгого витримування певної процедури активації лікарського розчину

(рис. 1). На рис. 1 крива 1 показує ефективність дії для звичайного типу ліків, активність яких поширюється до концентрації порядку 10^{-11} М. Крива 2 відповідає другому типу ліків, помітна дія яких спостерігається і при надмалих концентраціях біологічно активних речовин в інтервалі до 10^{-19} М. Для другого типу ліків може бути властива нестійкість величини і знаку ефекту. Така нестійкість є природною в області надмалих концентрацій, при яких відбувається "поштучно" взаємодія біологічно активних речовин з клітиною, коли опис системи перестає бути неперервним і набуває по суті дискретного, комбінаторного характеру. Крива 3 відповідає третьому типу ліків (гомеопатичних), дія яких продовжується і при великих розбавленнях. При виготовленні ліків витримується певна процедура активації лікарського розчину – струшування або розтирання. Гомеопатичні ліки ґрунтуються на принципі схожості симптомів. Концепція про їх "пам'ять" – це лише одна з багатьох гіпотез, висунутих для пояснення дії гомеопатичних ліків.

Процес "струшування" призводить до того, що у воді створюються бульбашки широкого діапазону розмірів. Розміри деяких цих бульбашок попадають в діапазон колоїдів, і таким чином буде формуватися система колоїдна вода + газ. Ця система може бути стабільною протягом великого періоду часу. Колоїди [8] – це хімічні системи, які складаються з дрібних частинок діаметром від 100 нм і менше. Вони мають багато властивостей, схожих з живими організмами, які по суті є колоїдальними складноорганізованими системами.

Дію ліків на молекулярному рівні часто пов'язують з функціонуванням іонних каналів

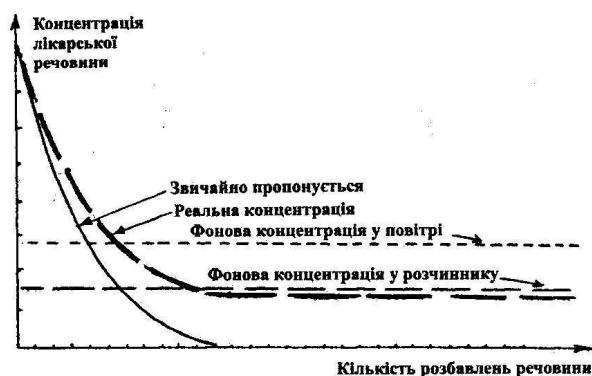


Рис. 2. Залежність концентрації лікарської речовини від кількості розбавлення. Ця залежність властива як звичайним лікарським засобам, так і гомеопатичним

[12, 15, 16]. Біологічні іонні канали доцільно розглядати як наповнені водою нанорозмірні пори. Просторове обмеження води у нанопорі приводить до появи нових властивостей. Феномен зміни властивостей води у нанорозмірних каналах є об'єктом наукового інтересу, адже лежить в основі розуміння дії розчинів ліків. У такому стані вода виявляє нетипові для об'ємного стану властивості, наприклад, різке збільшення або зменшення в'язкості поблизу стінок капілярів, які є наноструктурами, а також нетипову хімічну активність на границі розділу твердих та рідких фаз. Під впливом поверхні, яка змочується водою, вода у приповерхневих шарах стає неоднорідною. При цьому слід враховувати процеси епітаксії. Це передача структурної інформації з поверхні однієї речовини іншій (воді). Структура прошарків води змінюється поблизу гідрофобної поверхні речовини. Структурна інформація передається із зародка чи субстрату в прилеглі лежачі прошарки води, що може визначити структуру того прошарка, що з неї формується, а хімічного переносу може і не бути.

Ефект просторового упорядкування молекул води виявляються найвиразніше при взаємному впливі границь гідрофільної системи. Разом з тим мікроструктурні ефекти проявляються і в фізичних властивостях води поблизу однієї поверхні. Це, наприклад, ефект нерозчинного об'єму Думанського [8], коли тонка плівка води на поверхні основи перестає бути розчинником. На цьому ефекті, наприклад, базується робота зворотньо-осмотичних мембран. Дуже важливо, що вода, яка формується у гідрофільних поверхнях різної природи, не містить у собі (завдяки ефекту розчинного об'єму) не тільки мікрочастинки, але і білки та низькомолекулярні компоненти.

Методами обчислювального експерименту встановлено, що водні пори атомних розмірів характеризуються значною селективністю щодо іонів і молекул води. Селективність водних пор залежить від їх структури та діаметра. Встановлено, що проникність водних пор визначається не тільки їх геометричними характеристиками, потенціальними бар'єрами, проходження частинок крізь пори та властивостями самих транспортних частинок, але значною мірою взаємодією частинок з внутрішніми ступенями свободи молекулярних груп, що утворюють нанопору. Відбувається дисоціація молекул води і водних комплексів при проходженні їх крізь канали. Це пов'язано із взаємодією внутрішніх ступеней свободи каналу і частинок, що транспортуються. Вузькі пори мо-

жуть бути каталізаторами процесу дисоціації. Граничні шари води (розміри яких можуть становити десятки і сотні нанометрів) – це квазідвовимірні структури, подібні структурам у рідких кристалах. Шарувата структура води в приповерхневій області і поверхнева протонна провідність відіграють істотну роль в розумінні дії лікарських препаратів [1].

Поведінка деяких ліків в організмі визначається властивостями води. В капілярах організму властивості води відрізняються від її властивостей у великому об'ємі. Змінюється, наприклад, розчинна здатність, діелектрична проникність, температура замерзання, вміст газів, збільшується кислотність і т.п. Тому характер дії лікарських препаратів, які попадають в капіляри організму людини, може бути іншим, ніж при випробуваннях у лабораторних умовах. Це положення потребує додаткових досліджень.

У капілярах вода має властивості рідкокристалічності, що визначає порядок, при якому поведінка молекул води стане активнішою [1]. Товщина такої води у гідрофільній поверхні може становити сотні шарів молекул води. У живих системах та частина води, що являє собою пограничну воду, досить значна. Наприклад, в 6 л крові людини близько 3 літрів припадає на плазму крові. Площа поверхні тільки еритроцитів ~ 5000 м². А з урахуванням площі поверхні всіх інших компонентів крові, які також адсорбують воду, товщина прошарків води на поверхні еритроцитів становить сотні нанометрів. Таким чином, розрахунок показує, що більшість води в крові є пограничною.

Біологічні тканини містять у своєму складі приблизно 70–90% води, і їх характеристики відображають молекулярні особливості не лише розчиненої речовини, але і молекул розчинника. Наприклад, факт незамерзання в надтонких субкапілярних тканинах води при температурі –50 °С вказує на специфіку структурних властивостей органічних розчинів у субкапілярних тканинах [3].

Клітина – це автономне середовище зі своїми фізіологічними і фізичними законами, які не повністю співпадають з фізичними законами неживої природи. Дослідження клітини пов'язано зі зміною стану внутрішньоклітинної води, яка переходить із стану "живої води" у стан "неживої води". Має місце незворотне фазове перетворення: жива вода → нежива вода. Внутрішньоклітинна вода одночасно зберігає порядок як кристал і деякі властивості рідини. Внутрішньоклітинна вода завжди є продуктом життєдіяльності живої клітини. Внутрішньоклітинна вода у момент загибелі клітини зазнає незворотної структурної зміни [6, 17].

При захворюваннях відбуваються зміни властивостей води в нормальних клітинах. Також вони відбуваються і за токсичних умов, що викликані ксенобіотиками, вірусами та бактеріями, і при ослабленні імунної системи. Клітинам для нормального функціонування необхідне відповідне водне середовище. Впливати на нього можна також за допомогою лікарських засобів для того, щоб нормалізувати стан води у клітині. Крім цього, коли у воді розчиняються молекули лікарських засобів, самі хімічні компоненти розчину змінюються (випадання в осад та ін.). У результаті діють як молекули препаратів, так і сам розчин, який за хімічним складом вже інший. При розчиненні лікарських засобів змінюється рН водного розчину. Наприклад, водний обмін еритроцитів керується зміною рН. Лужне середовище сприяє проникненню води, що спричиняє набухання клітини, а кисле середовище – виходу води, що викликає скорочення клітини. Лужність кров'яної плазми (рН ~ 7,5–7,7) є умовою клітинного постачання життєвоважливими речовинами, перехід яких в клітину обумовлює слаболужна вода.

На рис. 2 показано залежність концентрації розчиненої речовини від кількості розведень. Видно, що при великих розведеннях концентрація розчиненої речовини залишається вже постійною і визначається тією кількістю розчиненої речовини, яка завжди є в повітрі, а значить, і у воді [13].

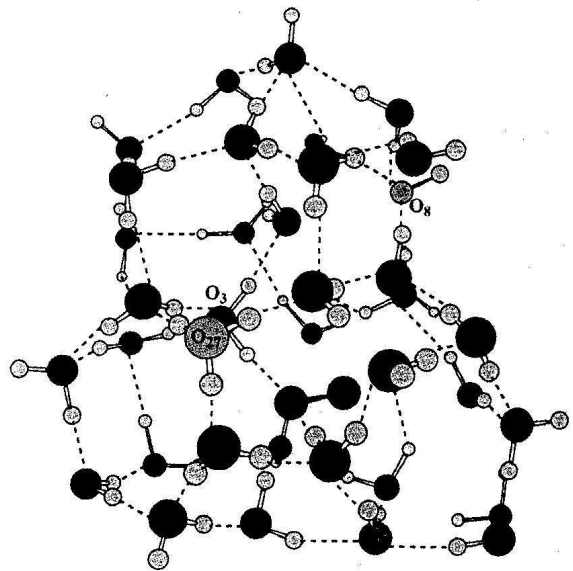


Рис. 3. Нанокластер $O_2^-(H_2O)_{38}$ з 62 Н-зв'язками (штрихові лінії) між молекулами і з 11 ("вільними") водневими атомами без Н-з'язку. Н і О атоми молекул води показано як сфери більшого і меншого розміру відповідно

Вода – це багатокомпонентна система. Розчинитися в такій системі – це означає сформувати навколо себе оболонку гідрату, тобто шубу з молекул H_2O . Велику чи малу – це залежить від інших компонентів, які теж формують свої гідратні оболонки. Розчинення молекул (перенесення молекул з газового середовища у воду) призводить до виникнення навколо розчиненої молекули особливої області наногідрату, структура води в якій відрізняється від структури чистої води.

Якщо рідина розчинна у воді, це означає, що вже в чистій воді виникають і руйнуються (наче спалахують) елементи водних структур (асоціати), які надалі утворюються на поверхні речовини. Образно кажучи, речовина, "заглядаючи" в воду, як у дзеркалі "бачить" відображення тих водних структур, фіксація яких у приповерхневій області речовини приводить до їх розчинення у воді. І навпаки, якщо у воді не виникає таких комбінацій із молекул води, які передають конфігурацію поверхні речовини, то ця речовина розчиняється у воді не буде.

Сонячна радіація, взаємодіючи з озоном, впливаючи на діяльність водних організмів, стимулюють утворення у воді високореакційних проміжних речовин, зокрема вільних радикалів кисню, таких як синглетний молекулярний кисень [2]. В біологічних системах ізольований аніон супероксиду існує, координуючись з оточуючими молекулами води. В атмосфері він також створює кластери з такими поширеними там речовинами, як водна пара та діоксин вуглецю. Взаємодіючи з водою, O_2^- створює кластери гідратованого супероксиду $\text{O}_2^-(\text{H}_2\text{O})_n$. На рис. 3 показано нанокраплю $\text{O}_2^-(\text{H}_2\text{O})_{38}$. Максимальний розмір кластеру 120 нанометрів.

Нині активно вивчаються властивості синглетного (електронно збудженого) молекулярного кисню. Створені установки по виробництву синглетного кисню, досліджуються лікувальні дії оброблених синглетним киснем різних препаратів. Нами також вивчаються активні форми молекулярного кисню. Синглетний кисень – це електронний збуджений молекулярний кисень – одна з найбільш активних форм кисню. Активні форми молекули кисню досліджувались авторами раніше [2, 3] методами квантової механіки. Вивчено мікро- та наногідратації аніонного радикала супероксиду шляхом його "розрахункового розчинення" в краплі води, яка моделюється 38 молекулами (нанокластер $\text{O}_2^-(\text{H}_2\text{O})_{38}$) (рис. 3). Наша якісна модель води базується на тому, що у воді основним структуратором є молекулярний кисень.

Комп'ютерний аналіз дав можливість встановити, що синглетний молекулярний кисень є найбільш сильним структуратором води і якраз навкруги синглетного молекулярного кисню формується найбільш сильна гідратна оболонка [2, 3].

Іонізуюче космічне випромінювання перетворює молекулярний кисень у воді в синглетний. Синглетний кисень формує потужну гідратну шубу з молекул води порівняно з іншими компонентами розчину. Розчинені активні форми молекулярного кисню здійснюють найбільш структурні модифікації у розчині [2].

Активні форми молекул кисню відіграють значну роль в багатьох природних процесах. Наприклад, антитіла (імуноглобуліни), а також деякі інші білки (?-галактозидаза, ?-лактольбумін, овальбумін) каталізують окиснення води синглетним (збудженим) киснем до пероксиду водню, що рівноцінно горінню води [6].

Інфрачервоні спектри кластерів води часто використовують для їх ідентифікації, вважаючи, що вони можуть служити як "відбитки пальців" ("fingerprints"). Такий підхід, наприклад, використано в при ідентифікації Н-зв'язаних структур фази води. Кожен комплекс має свій тільки йому притаманний особистий інфрачервоний спектр, розрахований методами квантової хімії [14].

Запропоновано і детально розроблено методи квантової хімії ряд сценаріїв процесу взаємодії, які здійснюються між аніоном супероксиду та дво- та тривимірними найбільш стабільними кластерами гексагомеру. Досліджено структури гідрогенних зв'язків утворених комплексів разом з їхніми інфрачервоними спектрами. Показано, що характеристики водневих зв'язків у комплексах можуть бути проаналізовані на основі розшифровки інфрачервоних спектрів води [14].

В останні роки встановлено [7], що рух протонів у воді відбувається в результаті руху хвиль стиснення і розрядження середньої щільності протонів. Такі відокремлені хвилі називаються солітонами. Рухаючись у ланцюжку молекул води, вони не передають свою енергію тепловим коливанням інших атомів у ланцюжку, що надає їх руху надзвичайно високої стійкості [7]. На відміну від звичайних хвиль, які являють собою періодичне повторення в просторі підвищень і западин на поверхні води, або ущільнень і розрядження щільності, солітони мають вигляд одиночних підвищень (ущільнень), що поширюється як єдине ціле з деякою швидкістю. Утворення і рух солітонів описуються нелінійними рівняннями математичної фізики. Класичний приклад – це

відоме всім цунамі, коли на величезні відстані передається без загасання хвиля [7]. У роботі [4] показано, що деякі фізичні параметри води синхронно змінюються зі зміною ритмів космосу. Таким чином, вода може бути індикатором глобальних процесів, які проходять у космосі.

Висновки. Інфрачервоні спектри гідратних оболонкок можна використовувати як "відбитки пальців" ("fingerprints"). Синглетний молекулярний кисень є найбільш сильним структуратором води. На основі цього запропоновано якісну модель води, в якій наногетерогенні структури води (за певних умов) можуть визначатися синглетним молекулярним киснем, який розчинений у воді. Запропоновано робочу гіпотезу про можливу

зміну наногетерогенної структури води в режимі ультрарозведення. При цьому виникають властивості води, які відрізняються від властивостей необробленої води. Дії ліків на молекулярному рівні пов'язана з функціонуванням іонних каналів, які часто являють собою нанопори, заповнені водою. Просторове обмеження води у нанопорі приводить до появи нових властивостей наногетерогенних структур, які є у водній порі. Викладені в даній роботі деякі положення дискусійні і потребують подальших усесторонніх досліджень спеціалістами різних напрямів для з'ясування положень, що торкаються біофізичних властивостей водних систем і молекулярних механізмів дії лікарських засобів на живі системи.

БИОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ СИСТЕМ И НЕКОТОРЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Максимюк Л.Н., Антонченко В.Я., Сырочая А.О., Чекман И.С.

Резюме: Представлен анализ данных литературы и исследований авторов относительно особенностей наногетерогенной структуры воды и связанных с ней некоторых механизмов действия лекарств в малых концентрациях. Показано, что колебательные частоты водных кластеров могут быть полезными в качестве "отпечатков пальцев" ("fingerprints") при идентификации H-связанных структур в воде. Предложена новая качественная модель жидкой воды, где главную роль в создании структуры воды играет синглетный молекулярный кислород, который имеет свойство к созданию больших гидратных оболочек. Рассмотрены также особенности функционирования ионных каналов биологических мембран, представляющих собой нанопоры, заполненные водой.

Ключевые слова: вода, биофизические свойства, лекарственные средства, синглетный кислород, наногетерогенные структуры.

BIOPHYSICAL PROPERTIES OF AQUEOUS SYSTEMS AND SOME MOLECULAR MECHANISMS OF ACTION OF DRUGS

Maksymyuk L.M., Antonchenko V.Ya., Sirovay A.O., Chekman I.S.

Abstract. We consider peculiarities of the nanoheterogenous structure of water and some mechanisms of action of drugs in low concentrations related to this structure. It is shown that the vibration frequencies of water clusters can be useful as "fingerprints" for the identification of H-bound structures in water. A qualitative new model of liquid water, where singlet molecular oxygen, which has property to create large hydrate shells, plays the principal role in the formation of a water structure is proposed. Specific features of the functioning of ion channels, which are nanopores filled by water in biological membranes, are considered.

Key words: water, biophysics property, drugs, singlet oxygen, nanoheterogenous structures.

Список літератури (17 джерел) в редакції