УДК 547.27:576.314

КВАНТОВО-ХІМІЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ВЗАЄМОДІЇ МЕТИЛТРЕТБУТИЛОВОГО ЕФІРУ З ЛІПІДНИМ ШАРОМ ПЛАЗМАТИЧНОЇ МЕМБРАНИ

Яворовський О. П.[1], Лобанов В. В.[2], Мінченко О. Г.[3], Паустовський Ю. О.[1], Філоненко О. В.[2]

[1]Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
[2]Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України, м. Київ
[3]Інститут біохімії імені О. В. Палладіна НАН України, м. Київ

Мета дослідження. За допомогою методів комп'ютерного моделювання дослідити структурні та енергетичні характеристики моделі плазматичної мембрани та розглянути її взаємодію з молекулою метилтретбутилового ефіру (МТБЕ), що може скласти підвалини подальших наукових досліджень молекулярних механізмів можливої токсичної та канцерогенної дії цієї хімічної сполуки.

Матеріали та методи дослідження. Розрахунки структурних та енергетичних параметрів досліджуваних систем виконано в рамках квантово-хімічного програмного пакета USGAMESS з використанням напівемпіричного методу PM3 та кластерного наближення. Слід відмітити, що хоча застосування методу PM3 має деякі обмеження (переоцінка енергії CH···HC-взаємодій між гідрофобними ланцюгами поверхнево активних речовин), тим не менше, він адекватно описує експериментальні дані відносно енергії утворення моношарів різних класів дифільних сполук.

Результати. Встановлено, що молекула МТБЕ здатна проникати крізь область заряджених «голівок» складових плазматичної мембрани еукаріотичної клітини та певним чином впливати на її внутрішньоклітинне середовище, причому саме ця взаємодія можливо є первинним актом токсичної дії МТБЕ на клітину, що індукує стрес ендоплазматичного ретикулуму й змінює експресію стрес-залежних генів, обумовлює інтенсифікацію перекисного окиснення ліпідів та вільно-радикальних процесів.

Ключові слова: метилтретбутиловий ефір, плазматична мембрана, комп'ютерне моделювання

Вступ

Метилтретбутиловий ефір (МТБЕ) — синтетична хімічна речовина, яка набула широкого використання в багатьох галузях промисловості й застосовується як мономер для синтезу поліетилену, поліпропілену, полівінілхлориду, а також як антидетонаційна добавка до бензинів.

Застосування МТБЕ як добавки до бензинів почалося в Сполучених Штатах Америки наприкінці 1970-х років, у Великобританії з середини 1980-х років та значно зросло в середині 1990-х років, коли цю речовину стали додавати до бензинів як засіб для досягнення відповідного октанового числа на заміну речовин, що містять свинець (тетраетилсвинець, тетраметилсвинець), а також для зменшення викидів оксиду вуглецю (II) та покращання стану озону в атмосферному повітрі великих міст. Перехід на використання МТБЕ в етильованих бензинах дозволило значно знизити вміст свинцю в різних об'єктах довкілля: атмосферному повітрі, ґрунті, воді тощо [1—3].

Для зменшення викидів чадного газу, МТВЕ був вибраний виробниками бензину як «кисеньвмісне пальне» (oxyfuel) (масова доля кисню — 18,2 %), яке дозволяло більш повно окиснювати вуглеводні бензину. МТБЕ підвищує в сумішевих паливах економічні показники їхньої потужності та значно знижує вміст токсичних речовин у відпрацьованих газах: на 15—30 % оксиду вуглецю, на 7—8 % — вуглеводнів [1]. Додавання МТБЕ до палива може поліпшити згорання й призводить до зниження токсичності та вмісту BTEX (benzene, toluene, ethylbenzene, and xylenes — бензолу, толуолу, етилбензолу та ксилолів) у вихлопних газах двигунів. Крім того, знижується мутагенність вихлопів, швидше за все за рахунок більш низького вмісту поліциклічних ароматичних вуглеводнів [3].

Крім США, МТБЕ широко розповсюджений у переважній більшості європейських країн, зокрема, в Україні. Нині в Україні виробляють бензини відповідно до ДСТУ 4063-2001 та ДСТУ 4839:2007 з кількістю МТБЕ у марках високооктанового бензину 10—15 %.

Внаслідок широкого використання МТБЕ останніми роками гостро стоїть проблема забруднення довкілля в США, країнах Європейського Союзу, а

також і в Україні, що може негативно впливати на здоров'я значних верст населення.

Дослідженням токсичності МТБЕ займалися провідні токсикологічні лабораторії багатьох країн світу. Встановлено, що МТБЕ притаманний широкий спектр несприятливої дії на організм людини. Зокрема, під впливом МТБЕ уражується центральна нервова система, печінка, нирки та інші органи та системи [4]. Висловлюється думка, що МТБЕ має також канцерогенний ефект [5].

У попередніх дослідженнях нами було показано, що під час синтезу і застосування МТБЕ створюються умови, за яких на робітників може діяти комплекс несприятливих чинників виробничого середовища, серед яких провідна роль належить хімічним (МТБЕ, метиловий спирт, вуглеводні), а також у деяких випадках фізичним (виробничий шум), концентрації та рівні яких знаходяться в межах допустимих гігієнічних регламентів, чи в певних випадках перевищують їх до 6,3 разу [6, 7].

В експериментах на лабораторних тваринах встановлено, що цій речовині притаманна ембріотоксична, тератогенна та гонадотропна дії [8, 9].

Молекулярно-генетичні механізми дії МТБЕ проявляються в зміні експресії генів ключових регуляторних факторів та ензимів (SNARK, CK-1ε, PER1, BMAL1, CLOCK, PFKFB-2, PFKFB-3, PFKFB-4 та VEGF) у життєво важливих органах щурів [10, 11]. Більше того, при цьому порушується альтернативний сплайсинг PFKFB-4 і утворюється новий сплайс-варіант мРНК PFKFB-4, який має делецію в каталітичній частині фруктозо-2,6-бісфосфатази й кодує ізоензим з видозміненим і вкороченим С-кінцем та зміненою фруктозо-2,6-бісфосфатазною активністю.

Не зважаючи на відносно повну токсикологічну оцінку МТБЕ, сьогодні залишається не вирішним питання можливого впливу цієї речовини на плазматичну мембрану клітини, як первинного акту токсичної та, можливо, і канцерогенної дії.

Одними з найперспективніших методів у дослідженні структури мембран та їхньої взаємодії з різними органічними та неорганічними речовинами є методи комп'ютерного моделювання. Вони дозволяють отримувати детальну та повну інформацію на мікрорівні щодо досліджуваних об'єктів у рамках адекватних моделей при мінімальних затратах, аналіз якої дає змогу оцінити макроскопічні параметри, які отримують у відповідних дослідах.

Значний вклад у вивчення мембран вносять дослідження модельних систем, зокрема, ліпідних моношарів, які передають найпростіші статичні властивості біологічних мембран. Такі моделі дозволяють оцінювати поверхневу активність (реакційну здатність) окремих компонентів мембрани. Цінність моделей полягає в найповнішому дослідженні їхніх характерних властивостей, особливостей взаємодії й функціонування окремих складових частин.

Мета дослідження — за допомогою методів комп'ютерного моделювання дослідити структурні та енергетичні характеристики моделі плазматичної мембрани та розглянути її взаємодію з молекулою МТБЕ, що може скласти підвалини подальших наукових досліджень молекулярних механізмів можливої токсичної та канцерогенної дії цієї хімічної сполуки.

Матеріли та методи дослідження

Розрахунки структурних та енергетичних параметрів досліджуваних систем виконано в рамках квантовохімічного програмного пакета USGAMESS [12] з використанням напівемпіричного методу PM3 [13] та кластерного наближення [14]. Слід відмітити, що хоча застосування методу PM3 має деякі обмеження (переоцінка енергії CH · · · HC-взаємодій між гідрофобними ланцюгами поверхнево активних речовин), тим не менше, за його допомогою адекватно описано експериментальні дані відносно енергії утворення моношарів різних класів дифільних сполук [15].

Результати дослідження та їх обговорення

Для представлення плазматичної мембрани побудовано кластер, до складу якого входять молекули двох типів фосфоліпідів: молекула фосфатидилхоліну (ФХ) та фосфатидинової кислоти (ФК). Залишки жирних кислот, які виступають гідрофобними хвостами фосфоліпідів, майже завжди містять парну кількість атомів карбону в межах від 14 до 24 [16]. Для спрощення розрахунків кількість атомів карбону в жирнокислотних радикалах фосфоліпідів була скорочена до 6.

Фосфатидилхолін — це фосфоліпід, до молекули якого входять залишки гліцерину, вищих жирних кислот, фосфорної кислоти та азотистої основи — холіну. Молекула ФХ має цвіттер-іонну структуру з

локалізацією позитивного заряду на четвертинному атомі нітрогену, а негативного — на гідроксильній групі. Його найширше застосовують при молекулярному моделюванні — як компонент мембран, оскільки він найширше представлений у клітинах різних тканин (35—50 % від всіх фосфоліпідів), а також у ліпопротеїнах крові (70—75 %) [17].

Фосфатидинова кислота є найпростішим гліцерофосфоліпідом та зустрічається практично в усіх живих організмах, хоча й складає лише невеликий відсоток загальної кількості фосфоліпідів клітини. Вона є важливою проміжною сполукою в біосинтезі тригліцеридів та більшості основних фосфоліпідів. Залишок молекули фосфатидинової кислоти внаслідок електролітичної дисоціації негативно заряджений, що передбачає присутність на деякій відстані від нього протиіонів, зокрема, гідратованих протонів [17].

Оскільки двоосновні фосфатидинові кислоти належать до сильних кислот ($pK_1 = 3{,}9$ і $pK_2 = 8{,}3$) [18], то на поверхні плазматичної мембрани завжди є певний негативний заряд, незважаючи на мозаїчну структуру зовнішньої поверхні плазматичної мембрани (чергування позитивно і негативно заряджених центрів). Негативний заряд мембрани, обумовлений дисоціацією фосфатидинових кислот, частково компенсується позитивно зарядженими групами $[-N(CH_3)_3]^+$ фосфатидилхоліну.

Рівноважну структуру кластера [ФК · ФХ], що моделює ділянку ліпідного моношару, отриманого комп'ютерним експериментом мінімізацією вільної енергії системи, надано на рисунку 1. Кластер [ФК · ФХ] розглядали в зарядовому стані -1, який утворюється при дисоціації молекули фосфатидинової кислоти. Як видно з рисунка 1, ацильні ланцюги молекул ФК та ФХ характеризуються трансконфігурацією, яка, як відомо з літератури [16], є найстабільнішою для насичених ланцюгів фосфоліпідів. У структурі молекули фосфатидилхоліну виникає внутрішньомолекулярний водневий зв'язок, утворений між атомами оксигену фосфорильної групи та гідрогену холіну, що входять до її складу. Стабілізуючий вплив на зв'язування молекул ФК та ФХ, окрім CH · · · HC взаємодій між вуглеводневими ланцюгами ($d_{H\cdots H}$ ~ 1,7 Å), чинять водневі зв'язки, утворені між атомами гідрогену групи $[-N(CH_3)_3]^+$ ФХ та атомами оксигену фосфоркисневого тетраедра, що входить до складу ФК ($d_{O\cdots H} = 1{,}74$ Å, $d_{O\cdots H} = 1{,}80$ Å).

При дослідженні взаємодії молекули МТБЕ із кластером [ФК · ФХ], що моделює фрагмент моношару плазматичної мембрани, розглянуто низку передреакційних структур. На поверхні потенціальної енергії взаємодіючої системи локалізовано декілька мінімумів, що відповідають різним типам зв'язування молекули МТБЕ поверхнею плазматичної мембрани (рис. 2).

Енергії утворення комплексів [ФК · ФХ] · МТБЕ розраховували за формулою:

$$E_{утв} = E_{[ФК\cdot ФХ\cdot МТБЕ]} - (E_{[ФК\cdot ФХ]} + E_{МТБЕ}),$$

де $E_{[ФК\cdot ФХ\cdot МТБЕ]}$, $E_{[ФК\cdot ФХ]}$, $E_{МТБЕ}$ — повні енергії комплексу молекули МТБЕ з моделлю плазматичної мембрани, кластера моделі плазматичної мембрани та молекули МТБЕ відповідно.

Як видно з рисунка 2, найстійкішим є комплекс *а* (енергія утворення 20,99 кДж/моль), що відповідає мінімуму на поверхні потенціальної енергії. Молекула МТБЕ розміщується таким чином, що протони її метильної та третбутильної груп утворюють водневі зв'язки ($d_{O\cdots H} = 1{,}83$ Å в обох випадках) з атомом оксигену фосфор-кисневого тетраедра, який входить до складу ФХ. Окрім водневих зв'язків важливий внесок у стабілізацію комплексу молекули МТБЕ та плазматичної мембрани вносять H · · · H взаємодії. Підтвердженням цьому є відносно висока енергія утворення комплексу *в* (рис. 2), де зв'язування реалізується лише завдяки H · · · H взаємодіям

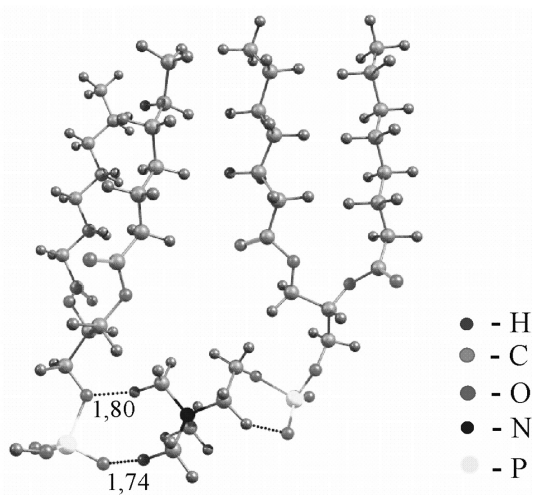


Рис. 1. *Рівноважна просторова структура комплексу [ФК·ФХ], що відтворює ділянку моношару плазматичної мембрани*

($d_{H\cdots H}$ = 1,73 Å між двома найближче розташованими протонами молекули ефіру та плазматичної мембрани). У комплексі *а* довжина H · · · H між найближче розташованими атомами гідрогену МТБЕ та комплексом [ФК · ФХ] становить 1,71 Å. При міжмолекулярному зв'язуванні (фізичній адсорбції) молекули МТБЕ плазматичною мембраною за рахунок водневих зв'язків та H · · · H взаємодій, структура останньої залишається незмінною. Як видно з рисунка 2, у всіх трьох випадках у структурі мембрани залишаються наявними внутрішньо-молекулярний водневий зв'язок у молекулі ФХ та два міжмолекулярні водневі зв'язки між молекулами ФК та ФХ. Ацильні ланцюги молекул фосфоліпідів не віддаляються один від одного.

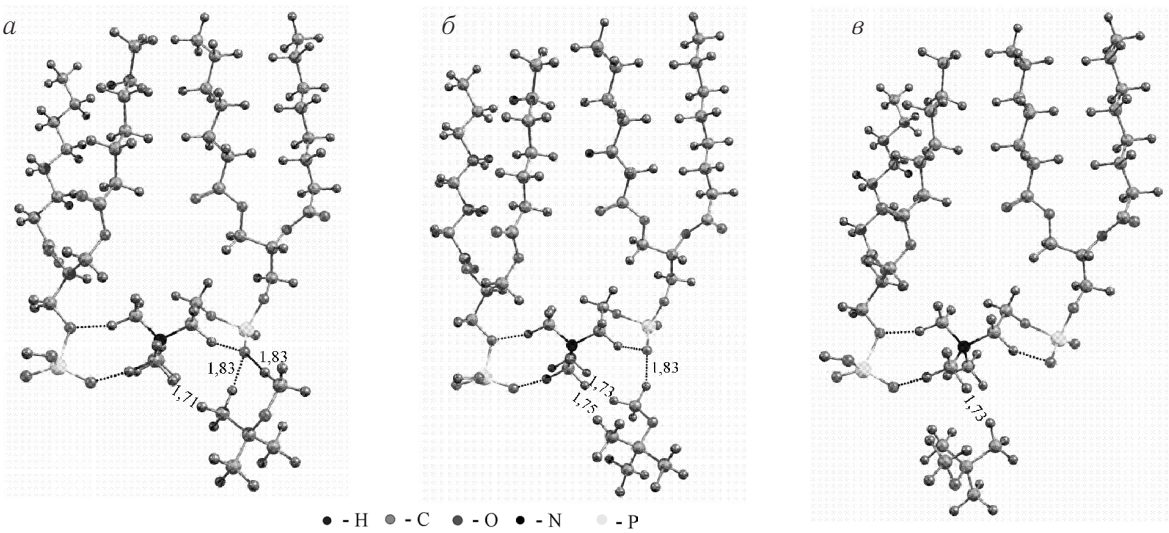
На наступному етапі розглядали проходження молекули МТБЕ крізь ліпідну мембрану. Механізм можливого проникнення молекули МТБЕ крізь бішар викликає інтерес та має велике біологічне значення, оскільки мембрана клітини служить бар'єром між внутріклітинним умістом та зовніклітинним середовищем.

Подальше переміщення молекули МТБЕ у простір між молекулами ФК і ФХ обумовлено зменшенням енергії зв'язування в потрійному комплексі і подоланням потенціального бар'єру в разі проходження крізь ділянку локалізації полярних «голівок». У разі потрапляння молекули МТБЕ у середину плазматичної мембрани [ФК · ФХ] енергія зв'язування зростає (рис. 3).

На поверхні потенціальної енергії взаємодіючих молекули МТБЕ та плазматичної мембрани локалізовано мінімум, рівноважну просторову структуру якого наведено на рисунку 4, з якого видно, що молекула ефіру розміщується в ацилгліцериновій області між молекулами ФК та ФХ і утримується там завдяки H · · · H взаємодіям між атомами гідрогену молекули МТБЕ та атомами гідрогену ацилгліцеринової області комплексу [ФК · ФХ].

При цьому відбуваються незначні зміни в структурі складових плазматичної мембрани, а саме, дещо змінюється кут нахилу вуглеводневих ланцюгів відносно полярної «голівки» молекул фосфоліпідів; відбувається перебудова внутрішньо-молекулярного водневого зв'язку в молекулі ФХ (попередній руйнується, натомість утворюється зв'язок між іншими атомами оксигену та гідрогену молекули, що зумовлено поворотом фосфор-кисневого тетраедра); руйнуються два водневі зв'язки між молекулами ФК та ФХ з утворенням одного, у реалізації якого задіяний інший атом гідрогену холінової частини молекули фосфоліпіду, що також спричинено поворотом групи $[-N(CH_3)_3]^+$ ФХ. Довжини H · · · H зв'язків між ацильними ланцюгами молекул фосфоліпідів залишаються практично незмінними.

Відомо, що міжклітинний простір являє собою водні розчини різного типу речовин. Тому важливо дослідити енергетику взаємодії не тільки ізольованої молекули МТБЕ, але й її гідратованих форм.



$E_{утв}$ = - 20,99 кДж/моль $E_{утв}$ = - 17,05 кДж/моль $E_{утв}$ = - 18,89 кДж/моль

Рис. 2. *Рівноважна просторова структура можливих комплексів між молекулою метилтретбутилового ефіру та ліпідною ділянкою [ФК·ФХ]*

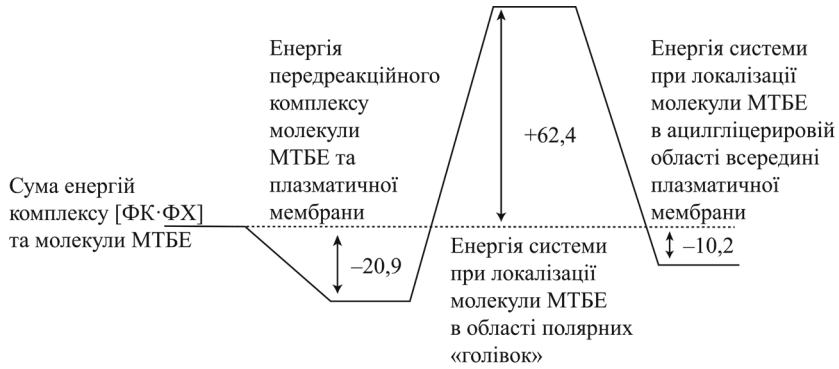


Рис. 3. *Зміна енергії зв'язування потрійного комплексу МТВЕ·[ФК·ФХ] залежно від розміщення молекули метилтретбутилового ефіру, кДж/моль*

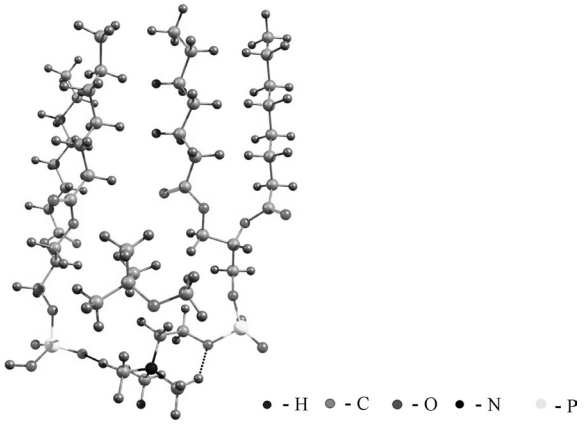


Рис. 4. *Рівноважна просторова структура комплексу МТБЕ·[ФК·ФХ] у разі розміщення молекули метилтретбутилового ефіру в середині плазматичної мембрани. Енергія зв'язку – 10,2 кДж/моль*

Заміна в потрійному комплексі МТВЕ · [ФК · ФХ] молекули ефіру на гідратований її кластер $2H_2O$ · МТВЕ призводить до помітного збільшення енергії зв'язування до 37,8 кДж/моль, хоча структура моделі плазматичної мембрани майже не змінюється (рис. 5, 6).

Структура комплексу $2H_2O$ · МТВЕ · [ФК · ФХ] з приєднаними до молекули метилтретбутилового ефіру молекулами води наведена на рисунку 6. У роботі [19], де розглянуто гідрофобні взаємодії між молекулами H_2O та МТБЕ показано, що гідратація останньої відбувається через водневі зв'язки, утворені між атомом оксигену молекули ефіру та атомами гідрогену двох молекул води. Окрім цього молекули води зв'язані водневим зв'язком між собою. Уведення третьої молекули води не впливає на сітку водневих зв'язків між МТБЕ та водою й енергію гідратації. Базуючись на цьому, можна обмежитись урахуванням лише двох молекул води.

Висота потенціального бар'єру при проходженні кластера ефіру з молекулами води крізь ділянку локалізації полярних «голівок» суттєво зменшується порівняно з ізольованою молекулою МТБЕ до + 36,1 кДж/моль.

При потраплянні в ацилгліцеринову область плазматичної мембрани гідратованого комплексу $2H_2O$ · МТБЕ енергія зв'язування значно зростає (-50,1 кДж/моль) порівняно з випадком проникнення чистої молекули МТБЕ (-10,2 кДж/моль). Рівноважну просторову структуру отриманого

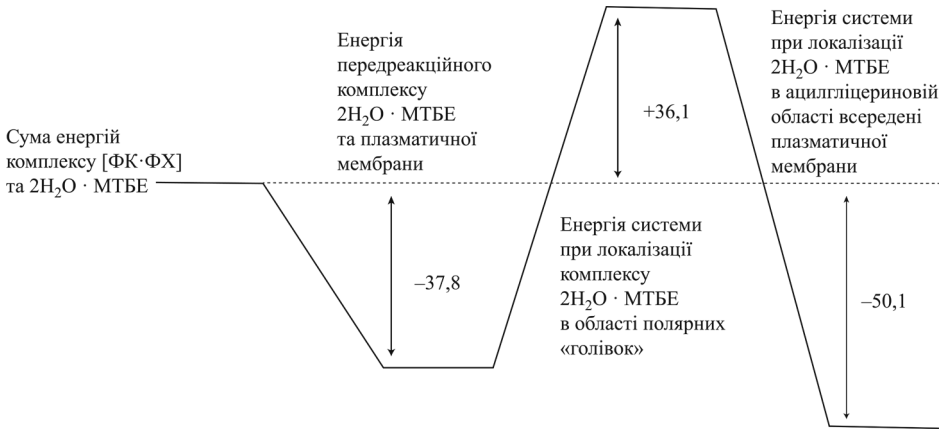


Рис. 5. *Зміна енергії зв'язування комплексу $2H_2O$·МТВЕ·[ФК·ФХ] залежно від розміщення молекул $2H_2O$·МТБЕ відносно комплексу [ФК·ФХ], кДж/моль*

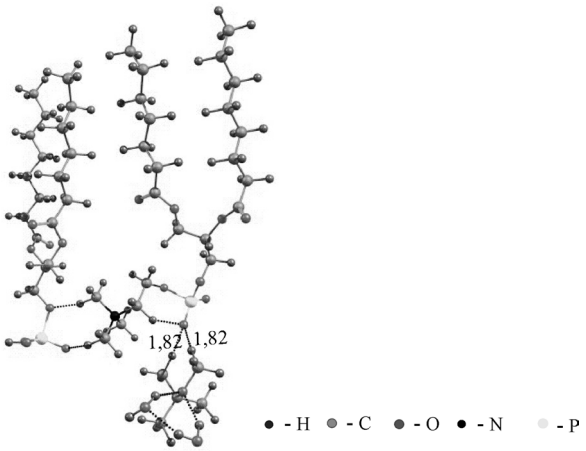


Рис. 6. *Рівноважна просторова структура передреакційного комплексу між кластером $2H_2O$·МТБЕ та ліпідною ділянкою [ФК·ФХ]*

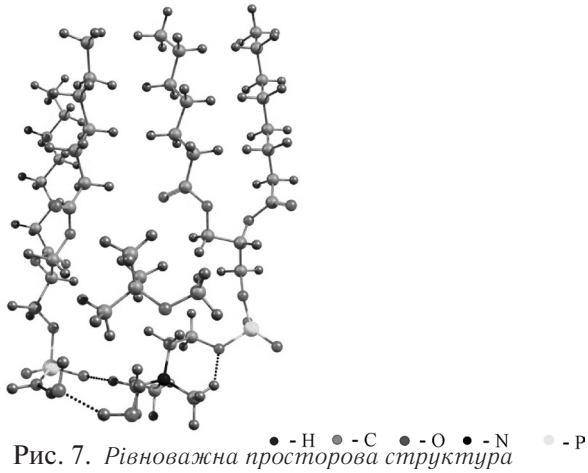


Рис. 7. *Рівноважна просторова структура комплексу $2H_2O$·МТВЕ·[ФК·ФХ] у разі розміщення молекули МТВЕ у середині плазматичної мембрани. Енергія зв'язку 50,1 кДж/моль*

комплексу, що відповідає мінімуму на поверхні потенціальної енергії, надано на рисунку 7.

Як видно з рисунка 7, молекула МТБЕ утримується всередині плазматичної мембрани завдяки Н · · · Н взаємодіям між атомами гідрогену молекули МТБЕ та атомами гідрогену ацилгліцеринової області комплексу [ФК · ФХ]. Водневі зв'язки між молекулою ефіру та молекулами води руйнуються, натомість утворюється водневий зв'язок між атомом гідрогену однієї з молекул води та атомом оксигену фосфор-кисневого тетраедра ФК. Водневий зв'язок між молекулами води зберігається. Молекули води розташовуються в області полярних «голівок» молекул фосфоліпідів.

Відомо, що дія різних токсичних речовин, як і багатьох інших чинників, що змінюють гомеостаз клітин, починається з плазматичної мембрани й передається на мембрани ендоплазматичного ретикулуму, де відбуваються процеси пост-трансляційної модифікації протеїнів та їхнього згортання (фолдингу) до нативної конформації, причому саме цей процес є надзвичайно чутливим сенсором порушення гомеостазу, у тому числі й за дії токсичних речовин. У результаті дії токсичних речовин в ендоплазматичному ретикулумі накопичуються не згорнуті або неправильно згорнуті протеїни, і цей стан називають стресом ендоплазматичного ретикулуму, який є відповідальним за функціональну перебудову геному через сенсорно-сигнальні системи, що з'єднують ендоплазматичний ретикулум з ядром та іншими структурами клітини й відповідним чином змінюють метаболізм, а то й долю клітини, включаючи апоптоз [20—24].

Висновки

Встановлено, що молекула МТБЕ здатна проникати крізь область заряджених «голівок» складових плазматичної мембрани еукаріотичної клітини та певним чином впливати на її внутрішньоклітинне середовище, причому саме ця взаємодія можливо є первинним актом токсичної дії МТБЕ на клітину, що індукує стрес ендоплазматичного ретикулуму й змінює експресію стрес-залежних генів, обумовлює інтенсифікацію перекисного окиснення ліпідів та вільнорадикальних процесів.

Література

1. Стабилизаторы и модификаторы нефтяных дистиметных топлив / Т. П. Вишнякова, И. А. Голубева, И. Т. Крылов, О. П. Лыков. – Москва : Химия, 1990. – 192 с.

2. Лисовский С. Разговор с мыслителем! Интервью академика РАЕН Виктора Ивановича Петрика (о Воде – питьевой и омагниченной, об МТБЭ и экологической катастрофе в США) / С. Лисовский // Общество и экология. – 2004. – № 6 (51). – С. 1–3.

3. Ether oxygenate additives in gasoline reduce toxicity of exhausts / G. A. Westphal, J. Krahl, T. Brüning [et al.] // Toxicology. – 2010. – V. 268, № 3. – P. 198–203.

4. Davis J. M. The Paradoxes of MTBE / J. M. Davis, W. H. Farland // Toxicological Sciences. – 2001. – V. 61. – P. 211–217.

5. Kissling G. E. MtBE and cancer in animals: Statistical issues with Poly-3 survival adjustments for lifetime studies / G. E. Kissling, C. J. Portier, J. Huff // Regul Toxicol Pharmacol. – 2008. – V. 50, № 3. – P. 428–429.

6. Гігієнічна характеристика умов праці та стану здоров'я у виробництві метил-третбутилового ефіру / О. П. Яворовський, Ю. О. Паустовський, М. І. Веремей [та ін.] // Український журн. з пробл. медицини праці. – 2005. – № 3–4. – С. 29–34.

7. Яворовський О. П. Особливості умов праці та стану здоров'я робітників, зайнятих виготовленням та застосуванням метилтретбутилового ефіру на НПЗ України / О. П. Яворовський, Ю. О. Паустовський // Довкілля та здоров'я. – 2008. – № 3 (46). – С. 60–63.

8. Стан естрального циклу у самиць білих щурів в умовах дії метилтретбутилового ефіру – антидетонаційної добавки до бензину / О. П. Яворовський, Ю. О. Паустовський, І. Г. Анісімова, Л. П. Запривода // Современные проблемы токсикологии. – 2009. – № 2. – С. 50–52.

9. Експериментальні дослідження метилтретбутилового ефіру на ембріональний розвиток білих щурів / О. П. Яворовський, Ю. О. Паустовський, І. Г. Анісімова, Л. П. Запривода // Довкілля та здоров'я. – 2012. – № 4. – С. 6–11.

10. Expression of 6-phosphofructo-2-kinase/ fructose-2,6-bisphosphatase-3 and VEGF mRNA in rat liver, lung and heart: effect of methyl tertbutyl ether / D. O. Minchenko, A. V. Kundieva, K. Tsuchihara [et al.] // Укр. біохім. журн. – 2009. – № 4 (81). – С. 59–68.

11. Expression of key circadian genes as well as protein kinase NUAK2 as sensitive markers of in vivo toxic action of methyl tertial butyl ether / O. H. Minchenko, O. P. Yavorovsky, Yu. O. Paustovsky [et al.] // Applied Cell Biology. – 2014. – V. 3, № 4. – P. 129–138.

12. General atomic and molecular electronic structure system / M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz [et al.] // J. Comput. Chem. – 1993. – V. 14, № 11. – P. 1347–1363.

13. Stewart J. J. P. MOPAC: A semiempirical molecular orbital program / J. J. P. Stewart // J. Computer-Aided Mol. Design. – 1990. – V. 4. – P. 1–105.

14. Zhidomirov G. M. Quantum-chemical cluster models of asid-base sites of oxide catalysts / G. M. Zhidomirov // Advan. in Catal. – 1986. – V. 34. – P. 131–201.

15. Квантово-химический анализ термодинамики димеризации алифатических амидов на поверхности раздела фаз вода/воздух / Е. С. Фомина, Е. А. Беляева, Я. Ю. Смирнов, Ю. Б. Высоцкий. // Наукові праці ДонНТУ. Серія: Хімія і хімічна технологія. – 2012. – В. 19. – С. 18–31.

16. Геннис Р. Биомембраны. Молекулярная структура и функции: Пер. с англ. / Р. Геннис. – Москва : Мир, 1997. – 624 с.

17. Ипатова О. М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике./ О. М. Ипатова. – Москва, 2005. – 318 с.

18. Кольман Я. Наглядная биохимия / Под ред. Я. Кольмана. – Москва : Мир, 2000. – 469 с.

19. Effect of Hydrophobic Interaction on Structure, Dynamics, and Reactivity of Water / Surajit Rakshit, Ranajay Saha, Amrita Chakraborty, and Samir Kumar Pal. // Langmuir. – 2013. – V. 29. – P. 1808–1817.

20. Manié S. N. Cellular mechanisms of endoplasmic reticulum stress signaling in health and disease. 3. Orchestrating the unfolded protein response in oncogenesis: an update. / S. N. Manié, J. Lebeau, E. Chevet // Am J Physiol Cell Physiol. – 2014. – V. 307, № 10. – P. C901–907.

21. Endoplasmic reticulum stress and angiogenesis in cancer / D. O. Minchenko, K. I. Kubaichuk, O. V. Hubenia [et al.] // Int. J. Physiol. Pathophysiol. – 2014. – V. 5 (3). – P. 261–281.

22. Стрес ендоплазматичного ретикулуму, його сенсорно-сигнальні системи та роль у регуляції експресії генів за злоякісного росту і гіпоксії / О. Г. Мінченко, А. П. Харькова, Т. В. Бакалець, І. В. Кривдюк // Укр. біохім. ж. – 2013. – Т. 85, № 5. – С. 5–16.

23. Minchenko D. O. Expression of circadian genes in subcutaneous adipose tissue of obese men with and without glucose intolerance / D. O. Minchenko // J. Exp. Integr. Med. – 2015 – V. 5 (1). – P. 23–29.

24. Malhotra J. D. ER stress and its functional link to mitochondria: role in cell survival and death / J. D. Malhotra, R. J. Kaufman // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2011. – V. 3 (9). – P. a004424.

Яворовский А. П.[1], Лобанов В. В.[2], Минченко А. Г.[3], Паустовский Ю. А.[1], Филоненко О. В.[2]

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕТИЛТРЕТБУТИЛОВОГО ЭФИРА С ЛИПИДНЫМ СЛОЕМ ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

[1]Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев
[2]Институт химии поверхности имени А. А. Чуйко НАН Украины, г. Киев
[3]Институт биохимии имени А. В. Палладина НАН Украины, г. Киев

Цель исследования. С помощью компьютерного моделирования исследовать структурные и энергетические характеристики модели плазматической мембраны и рассмотреть ее взаимодействие с молекулой метилтретбутилового эфира (МТБЭ), что может составить фундамент дальнейших научных исследований молекулярных механизмов возможного токсического и канцерогенного действия этого химического соединения.

Материалы и методы исследования. Расчеты структурных и энергетических параметров исследуемых систем выполнено в рамках квантово-химического программного пакета USGAMESS с использованием полуэмпирического метода PM3 и кластерного приближения. Следует отметить, что, хотя применение метода PM3 имеет некоторые ограничения (переоценка энергии CH···HC-взаимодействий между гидрофобными цепями поверхностно активных веществ), тем не менее, он адекватно описывает экспериментальные данные относительно энергии образования монослоев различных классов дифильных соединений.
Результаты. Установлено, что молекула МТБЭ способна проникать сквозь область заряженных «головок» составляющих плазматической мембраны эукариотической клетки и определенным образом влиять на ее внутриклеточную среду, причем именно это взаимодействие может быть первичным актом токсического действия МТБЭ на клетку, которое индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума и меняет экспрессию стресс-зависимых генов, обусловливает интенсификацию перекисного окисления липидов и свободно-радикальных процессов.

Ключевые слова: метилтретбутиловый эфир, плазматическая мембрана, компьютерное моделирование

Yavorovsky O. P.[1], Lobanov V. V.[2], Minchenko O. H.[3], Paustovsky Yu. O.[1], Filonenko O. V.[2]

QUANTUM CHEMICAL MODELING STUDIES ON INTERACTION BETWEEN METHYL TERTIARY-BUTYL ETHER AND LIPID BILAYER OF THE PLASMA MEMBRANE

[1]National O. O. Bogomoletz Medical University, Kyiv
[2]O. O. Chuiko Institute of Surface Chemistry, NASU, Kyiv
[3]O. V. Palladin Institute of Biochemistry, NASU, Kyiv

Study purpose. To study structural and energy parameters of plasma membrane model, using the computerized modeling, and to examine its interaction with methyl tertiary-butyl ether molecule, which may become the basis for further scientific research on molecular mechanisms of potential toxic and carcinogenic effects of this chemical.
Materials and methods. The calculation of structure and energy parameters of the examined systems was made by the quantum chemistry software program US GAMESS, using a semiempirical PM3 method and a coupled-cluster approach. It should be noted that despite some limitations (overestimation of the CH···HC interaction energy between hydrophobic chains of surfactants), the PM3 method permits to adequately present experimental data, concerning the energy of formation of monolayers of diphilic substances, belonging to various classes.
Results. It is found that MTBE molecule is able to pass through the area of the charged "heads" of the components of the plasma membrane of eukaryotic cell and to influence, in a certain way, its intracellular content, and, namely this interaction can act as the primary toxic effect of MTBE on the cell, which induces endoplasmic reticulum stress and alters stress-depending genes expression, causing the increase in lipid peroxidation and free radical processes.

Key words: methyl tertiary-butyl ether, plasma membrane, computer modeling

References

1. Vishnyakova, T. P., Golubeva, I. A., Krylov, I. T., Lykov O. H. 1990, Stabilizers and modificators of petroleum dystymic fuel. Moscow : Khimia, 192 c. (in Russian).

2. Lisovsky, S. 2004, «A talk with a philosopher. Interview with Academician of RANS V. I. Petrik (about water–drinking and magnetic, MTBE and ecological catastrophe in the USA», Obschestvo i ekologia, v. 6 (51), pp. 1–3 (in Russian).

3. Westphal, G. A., Krahl, J., Brüning, T. 2010, «Ether oxygenate additives in gasoline reduce toxicity of exhausts», Toxicology, v. 268, no. 3, pp. 198–203.

4. Davis, J. M., Farland, W. H. 2001, «The Paradoxes of MTBE, Toxicological Sciences», v. 61, pp. 211–217.

5. Kissling, G. E., Porttier, C.J., Huff, J. 2008, «MtBE and cancer in animals: Statistical issues with Poly-3 survival adjustments for lifetime studies», Regul Toxicol Pharmacol, v. 50, no. 3, pp. 428–429.

6. Yavorovsky, O. P., Paustovsky, Y. I., Veremei, V. et al. 2005, «Hygienic characteristics of work conditions and state of human health in production of methyl-tretbutyl ether», Ukr. J. Occup Health, no. 3–4, pp. 29–34 (in Ukrainian).

7. Yavorovsky, O. P., Paustovsky, Y. O. 2008, «Peculiarities of work conditions and state of health of workers, engaged in production and use of methyltretbutyl ether at enterprises of Ukraine», Dovkillya ta zdorovya, no. 3 (46), pp. 60–63 (in Ukrainian).

8. Yavovovsky, O. P., Paustovsky, Y. O., Anisimova, I. G., Zaprivoda, L. P. 2009, «State of estrous cycle in female white rats in conditions of exposure to methyltretbutyl ether – antidetonation additives to benzene», Modern problem of toxicology, no. 2, pp. 50–52 (in Ukrainian).

9. Yavovovsky, O. P., Paustovsky, Y .O., Anisimova, I. G., Zaprivoda, L. P. 2012, «Experimental studies of methyltretbutyl ether on embryonic development of white rats», Dovkillya ta zdorovya, no. 4, pp. 6–11 (in Ukrainian).

10. Minchenko, D. O., Kundieva, A. V., Tsuchihara, K. et al. 2009, «Expression of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3 and VEGF mRNA in rat liver, lung and heart: effect of methyl tertbutyl ether», Ukr Biochem J., no. 4 (81), pp. 59–68.

11. Minchenko, O. H., Yavorovsky, O. P., Paustovsky, Yu. O. et al. 2014, «Expression of key circadian genes as well as protein kinase NUAK2 as sensitive markers of in vivo toxic action of methyl tertial butyl ether», Applied Cell Biology, v. 3, no. 4, pp. 129–138.

12. Schmidt, M. W., Baldridge, K. K., Boatz, J. A. et al. 1993, «General atomic and molecular electronic structure system», J. Comput. Chem., v. 14, pp. 1347–1363.

13. Stewart, J. J. P.1990, «MOPAC: A semiempirical molecular orbital program», J. Computer-Aided Mol. Design, v. 4, pp. 1–105.

14. Zhidomirov, G. M. 1986, «Quantum-chemical cluster models of asid-base sites of oxide catalysts», Advan. in Catal. v. 34, pp .131–201.

15. Fomina, E. S., Belyayeva, Y. A., Smirnov, Y. Y., Vysotsky, Y. B. 2012, «Quantum-chemical analysis of thermodynamics in dimerization of aliphatic amides on the surface of phase division water/air», Sci. works, Donetsk University, Series: Chemistry and chemical technology, Issue 19, pp. 18–31 (in Russian).

16. Gennis, R. 1997, Biomembranes. Molercular structure and functions: Translation from English. Moscow, 624 p. (in Russian).

17. Ipatova, O. M. 2005, Phosphogliv: mechanism of action and use in clinics. Moscow, 318 p. (in Russian).

18. Kolman, Ya. 2000, Visual biochemistry. Moscow: Mir, 469 p. (in Russian).

19. Surajit Rakshit, Ranajay Saha, Amrita Chakraborty, Samir Kumar Pal. 2013, «Effect of hydrophobic interaction on structure, dynamics, and reactivity of water», Langmuir, v. 29, pp. 1808–1817.

20. Manié, S. N., Lebeau, J., Chevet, E. 2014, «Cellular mechanisms of endoplasmic reticulum stress signaling in health and disease. 3. Orchestrating the unfolded protein response in oncogenesis: an update», Am J. Physiol Cell Physiol, 14 Nov 15, v. 307, no. 10, pp. 901–907.

21. Minchenko, D. O., Kubaichuk, O. V. Hubenia et al. 2014, «Endoplasmic reticulum stress and angiogenesis in cancer», Int. J. Physiol. Pathophysiol, v. 5 (3), pp. 261–281.

22. Minchenko, O. G., Kharkova, A. R., Bakalets, T. V., Kryvdyuk, I. V. 2013, «Stress of endoplasmic reticulum, its senso-signal system and the role in regulation of gene expression due to tumor growth and hypoxia», Ukr Biochem J., v. 85, no. 5, pp. 5–16 (in Ukrainian).

23. Minchenko, D. O. 2015, «Expression of circadian genes in subcutaneous adipose tissue of obese men with and without glucose intolerance», J. Exp. Integr. Med., v. 5 (1), pp. 23–29.

24. Malhotra, J. D., Kaufman, R. J. 2011, «ER stress and its functional link to mitochondria: role in cell survival and death», Cold Spring Harb. Perspect. Biol., v. 3 (9), a004424 p.

Надійшла: 07.05.2015 р.

Контактна особа: Паустовський Ю. О., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, буд. 34, просп. Перемоги, м. Київ, 03680.

УДК 612.17+612.821

ОЦЕНКА ПСИХИЧЕСКОГО НАПРЯЖЕНИЯ ОПЕРАТОРА НА ЭМОЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ СИТУАЦИИ

Чайковский И. А.[1], Кальниш В. В.[2], Кривова О. А.[3], Козак Л. М.[3], Выровой Ю. С.[1], Фролов Ю. А.[1]

[1]Институт кибернетики имени В. М. Глушкова НАН Украины, г. Киев
[2]ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», г. Киев
[3]Международный научно-учебный центр информационных технологий и систем НАН и МОН Украины, г. Киев

Введение. Исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) имеет важное значение не только для оценки функционального состояния организма, но и для диагностики эмоциональных реакций. Проблемным вопросом остается отсутствие однозначного соответствия между изменениями показателей ВРС и эмоциональных реакций. К тому же в научной практике анализа ВРС нет единой точки зрения относительно перечня показателей-индикаторов ВРС, рекомендованных для классификации и распознавания эмоциональных реакций.

Цель исследования. Определение набора информативных показателей ВРС, которые можно использовать в качестве объективного критерия оценки эмоциональной реакции операторов. (На эмоционально окрашенные видеоклипы).

Материалы и методы исследования. Для анализа субъективной составляющей эмоциональных реакций операторов (29) на три тестовых видеоклипа (положительный, отрицательный, нейтральный из базы данных FilmStim) были применены психофизиологические методики. Объективную составляющую исследовали с помощью ЭКГ мониторинга на основании расчета 48 показателей ВРС, полученных временным, спектральным, а также геометрическим и нелинейным методами анализа. Статистический анализ проводили с использованием пакета STATISTICA 10. Для анализа влияния видеоклипов на исследуемые показатели применили многомерный дисперсионный анализ (MANOVA).

Результаты. По результатам MANOVA и апостериорным сравнениям обнаружено, что два показателя психофизиологических тестов и показатели ВРС (средний RR интервал, SI, LF, MF) были статистически значимыми (Уилкса Lambda = 0,525, F = 4306, $p < 0,001$), оценка влияния фактора eta2 = 0,22. Для переменных с негауссовым распределением (Si, LF) результаты проверяли по критериям Тест Манна-Уитни. Поэтапный дискриминантный анализ проводили для выявления информативного набора признаков, которые приводят к повышению эффективности классификации эмоциональных реакций. В целом средняя точность классификации 4 состояний операторов достигала 95,68 %.

Выводы. Разработана методика статистического анализа субъективных и объективных компонентов реакции операторов на стимулы различной эмоциональной окраски. Методика включает применение многомерных методов: дисперсионного и линейного дискриминантного анализа. Было показано, что показатели ВСР (среднее значение RR интервалов, индекс напряжения регуляторных систем, мощность спектра в среднем и длинном диапазоне) и некоторые другие показатели геометрического и нелинейных методов анализа ритма сердца (pNN50, ND, SampEn, LSY) можно обоснованно считать физиологическими маркерами эмоциональных реакций. Анализ вариабельности ритма сердца дает возможность с высокой вероятностью определять эмоциональное состояние обследуемого.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, эмоционально значимимые ситуации, дисперсионный анализ, линейный дискриминантный анализ

Введение

Объективная диагностика отклика организма человека-оператора на разнообразные изменения окружающей среды на основании анализа различных физиологических сигналов является интенсивно развивающейся областью научных исследований. Особенно много внимания в последние годы исследователи уделяют эмоциональной сфере. Надо сказать, что до сего времени не существует общепринятого определения понятия «эмоция». Нам наиболее удачным кажется определение эмоции как процесса, интегрально отражающего субъективное оценочное отношение к существующим или возможным ситуациям с точки зрения благоприятного