

ДЕЙСТВИЕ СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ НОВЫХ АНТИОКСИДАНТОВ НА СТРУКТУРНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

Фаткуллина Л.Д., Векшина О.М., Голощапов А.Н., Бурлакова Е.Б.

Институт биохимической физики им.Н.М.Эмануэля РАН, Москва, Россия

E-mail: bcp-lfar@mail.ru

Известно, что антиоксиданты (АО), в частности фенозан, являются ингибиторами свободнорадикальных процессов, которые модифицируют структуру и функции мембран и влияют на активность мембраносвязанных белков, ферментов, рецепторов, следовательно, определяют функциональные свойства клеток. Фенозан явился основой для синтеза новых гибридных АО - ихфанов, включающих в себя кроме АО-части остаток холина, обеспечивающий антихолинэстеразную активность, а также жирнокислотный фрагмент, с помощью которого можно влиять на вязкостные свойства мембран. Нам представлялось важным определить вклад структурно-функциональных изменений мембран в механизмах действия изучаемых препаратов. В связи с этим в опытах *in vitro* изучали действие фенозана и ихфана в широком диапазоне концентраций, включая сверхмалые, на структурные характеристики мембран эритроцитов, микросом клеток мозга и печени мышей и клеток асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) и на белковые домены и ионные потоки в плазмолемме эритроцитов и клеток АКЭ. Микровязкость разных областей липидного бислоя оценивали методом ЭПР-спектроскопии с использованием спиновых зондов, которые различаются по своим гидрофобным свойствам.

Обнаружено, что влияние АО на микровязкость мембран имеет довольно сложный нелинейный характер. Найдены достоверные изменения структурного состояния липидного бислоя мембран, которые зависят от локализации зонда, типа мембран и концентрации АО. Выявлено, что в некоторых случаях эффект на мембрану сверхмалых доз препаратов больше, чем действие обычных доз.

Также было исследовано действие АО нового поколения на белковые домены и ионные потоки в плазмолемме клеток. Модулирующее воздействие липидной компоненты в присутствии АО было протестировано потенциометрически на Ca^{2+} -зависимой K^{+} -канальной функции внешней мембраны эритроцитов и на трансдукции сигнала внутрь клетки АКЭ при регистрации светорассеяния разбавленной суспензии клеток, коррелирующего с изменением объема клетки. Показано, что АО меняют температуру термоденатурации основного цитоскелетного белка – анкирина. Мы использовали ингибиторный анализ для того, чтобы выявить воздействие на то или иное звено цепи трансдукции.

Таким образом, нами обнаружено, что исследуемые АО фенозан и ихфан в модельных экспериментах модифицируют структурное состояние и функциональную активность биологических мембран. Сделаны предварительные рекомендации по дозам препаратов, при которых отсутствуют неблагоприятные побочные эффекты. Показана соизмеримость эффектов обычных и сверхмалых доз АО на свойства клеточных мембран, что необходимо учитывать при разработке путей терапии.

EFFECT OF ULTRA-LOW DOSES OF NOVEL ANTIOXIDANTS ON STRUCTURAL RESTRUCTURIZATION AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF CELLULAR MEMBRANES

L.D.Fatkullina, O.M. Vekshina, A.N. Golovoshapov, E.B. Burlakova

Emanuel Institute of Biochemical Physics, RAS, Moscow, Russia; bcp-lfar@mail.ru

We studied in modeling experiments the effect of novel antioxidants in a wide range of concentrations (including ultra-low) on the structural parameters (microviscosity) of cellular membranes and on protein domains and ionic flows in the cell plasmolemma.

It was determined that the compounds- phenozan and ikhfan- modify the properties of biological membranes. We suggested preliminary recommendations as to the agents doses that exclude adverse side-effects. We showed the commensuration of the effects of conventional and ultra-low doses of AOs on the properties of cell membranes, which should be taken into account while developing the methods of therapy.