

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ТИРОЛИБЕРИНА В ШИРОКОМ СПЕКТРЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ НА ВОДНУЮ СИСТЕМУ МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ В БЛИЖНЕЙ ОБЛАСТИ СПЕКТРА

Пальмина Н.П., Жерновков В.Е., Локшин Б.В.¹

Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля РАН, 119991 Москва, ул. Косыгина д.4;

¹Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН, 119991 Москва, ул. Вавилова д. 28. npalm@sky.chph.ras.ru

Одним из перспективных направлений современной фармакологии является применение ряда биологически активных веществ (БАВ) в сверхмалых дозах (СМД). Тиротропин-релизинг гормон (тиролиберин – ТРГ) находится в ряду таких БАВ, однако механизм его действия в СМД, как и других БАВ, во многом остается неясным. Предполагается, что природа данного явления связана с такой критической мишенью, как клеточные и внутриклеточные мембраны. Действительно, нами при использовании двух спиновых зондов, локализующихся в различных областях липидного бислоя, было показано, что ТРГ в экспериментах *in vitro* существенно модифицирует структуру плазматических мембран (ПМ) и эндоплазматического ретикулума (ЭР) клеток печени и головного мозга мышей; зависимость эффекта от концентрации носит нелинейный характер с несколькими экстремумами. Условно можно выделить три области проявления действия ТРГ на мембраны: первый экстремум в области высоких концентраций ТРГ (10^3 - 10^4 М); второй - в области 10^8 - 10^9 М и третий – в области 10^{15} - 10^{16} М. Каждому из этих экстремумов соответствует свой механизм действия ТРГ на мембрану, а именно: первый связан с неспецифическим встраиванием ТРГ в мембрану, второй, по-видимому, обусловлен его взаимодействием с рецептором. Наиболее сложной для объяснения является область СМД (ниже 10^{14} М). Поскольку в этом случае наличие определенного количества молекул действующего вещества в добавляемом объеме раствора носит вероятностный характер, чаще всего высказываются предположения о существенной роли в действии СМД структурных изменений внутри- и внеклеточной воды, происходящих под их влиянием. В данной работе методом инфракрасной спектроскопии (ИКС) в ближнем ИК диапазоне (5200 - 14000 см⁻¹) исследовано влияние ТРГ в широком интервале концентраций (от 10^{-3} до 10^{20} М) на изменение коэффициента поглощения воды. Для выявления отличий в коэффициентах поглощения воды и водных растворов ТРГ мы применили два подхода – сравнение коэффициентов поглощения на выделенных длинах волн и применение метода главных компонент для оценки суммарного эффекта ТРГ, учитывая все точки спектра. Изменения коэффициентов поглощения водных растворов ТРГ в концентрации от 10^{20} до 10^{-3} М в 9 выбранных областях: 5550, 5950, 6900, 7130, 7227, 8000, 8500, 9500, 10300 см⁻¹ (в которых были максимальные изменения при вычитании спектров воды и водного раствора ТРГ) в зависимости от дозы ТРГ носят аналогичный характер. Минимум был отмечен для высоких концентраций ТРГ (от 10^6 до 10^9 М), которые оказывают достаточно сильное воздействие на показатель поглощения, уменьшая его вплоть до 10%. В интервале концентраций 10^{10} - 10^{14} М показатели существенно не отличались от контроля, а 10^{15} М ТРГ статистически достоверно увеличивала коэффициент поглощения как по сравнению с чистой водой, так и более высокими дозами ТРГ. По амплитуде изменений выделяются 2 полосы – 9500 и 10300 см⁻¹, где показатель поглощения изменялся от минус 10% для больших доз ТРГ (от 10^6 до 10^9 М) до 5% для 10^{15} М. Специально поставленные нами эксперименты показали, что сам ТРГ не поглощает в данном интервале частот, следовательно, наблюдаемый эффект обусловлен изменениями именно в структуре воды под действием ТРГ. Для оценки суммарного эффекта ТРГ на водную систему был применен метод главных компонент, который подтвердил это заключение. На основании полученных нами результатов можно сделать вывод о том, что эффект ТРГ в концентрациях 10^{15} - 10^{16} М на мембрану опосредован через изменения структуры воды. Возможно, ТРГ индуцирует образование новых типов кластеров относительно большого размера, либо изменения в приграничном слое воды, существующем у гидрофильных поверхностей (наноассоциатов ТРГ или мембран), что достаточно сильно влияет на коэффициенты поглощения.

THE STUDY OF THYROTROPIN-RELEASING HORMONE EFFECT IN A WIDE CONCENTRATION RANGE ON THE AQUIFER SYSTEM BY IR-SPECTROSCOPY METHOD IN THE NEAR SPECTRUM REGION

Palmina N.P., Zhernovkov V.E., Lokshin B.V.*

N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, RAS 4 Kosygin Street, 119991 Moscow, Russia, e-mail: npalm@sky.chph.ras.ru