

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНТИОКСИДАНТА ФЕНОЗАНА КАЛИЯ В СВЕРХНИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ НА ПОВЕРХНОСТНЫЕ ОБЛАСТИ ЛИПИДОВ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ МЕМБРАН.

Пальмина Н.П., Часовская Т.Е., Бинюков В.И., Плащина И.Г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН, 119334, Россия, Москва, ул. Косыгина 4, **E-mail:** npalm@sky.chph.ras.ru

Несмотря на то, что феномен «сверхмалых доз» (СМД) для многих биологически активных веществ (БАВ), в том числе и антиоксидантов, обнаружен на системах различной степени сложности, его механизм до сих пор остаётся до конца невыясненным. Предполагается, что одной из мишеней действия БАВ в сверхмалых дозах (СМД) являются биологические мембраны, в частности, плазматические мембраны (ПМ), в которых локализованы важнейшие регуляторные системы клетки: системы вторичных посредников, пероксидного окисления липидов (ПОЛ).

Фенозан калия (ФК) - калиевая соль β -(4-гидрокси—3,5-дитретбутил-фенил)-пропионовой кислоты, проявляет эффект в СМД при использовании на различных биологических системах *in vitro* и *in vivo*. В данной работе методом ЭПР с использованием спинного зонда (5 -доксилстеариновой кислоты – C_5), локализуемого в поверхностных ($\sim 8\text{Е}$) слоях липидов, изучены структурные изменения в данном липидном регионе (ПМ) клеток печени под действием ФК в концентрациях 10^{-20} - 10^{-4}М . Показано, что ФК вызывает увеличение параметра упорядоченности липидов S в области локализации зонда C_5 в интервалах концентраций (10^{-6} - 10^{-7}М) и (10^{-13} - 10^{-15}М). Дозовые зависимости имеют нелинейный полимодальный характер, свойственный веществам, проявляющим эффект в СМД. Характер этих зависимостей и положения максимумов сохраняются и при проведении аналогичных экспериментов на липосомах, приготовленных из липидов, экстрагированных из ПМ, что позволяет сделать заключение о прямом влиянии ФК на липидную компоненту ПМ. Изучены температурные зависимости параметра S и обнаружено, что те СМД ФК, которым соответствовал максимум на дозовой зависимости при температуре 293 К, (10^{-14} - 10^{-15}М), по сравнению с контролем вызывают появление дополнительного термоиндуцированного структурного перехода (ТСП) как в липидном бислое ПМ, так и в липосомах, а также сдвиги и уширения уже имеющихся переходов, что является важным условием для работы мембранно-связанных ферментов.

Для выяснения вопроса о том, отражаются ли изменения, вызываемые ФК в поверхностных слоях липидов мембран на их размерах и форме, были проведены эксперименты по исследованию влияния ФК в концентрациях 10^{-6} и 10^{-14}М , соответствующих максимальным изменениям параметра S , и 10^{-10}М , где эффект не отличался от контроля (мёртвая зона), на липосомы, приготовленные из липидов, экстрагированных из ПМ и имеющие наноразмеры (**175,5 $\pm$ 10,8 нм**). Методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) установлено, что увеличение жёсткости приповерхностных липидов липосом сопровождается изменением их формы, «вытягиванием» изображений и статистически достоверным увеличением отношения длина/ширина на **15-17%**, в то время как концентрация 10^{-8}М не влияет на эти показатели. Аналогичные результаты были получены и методом динамического светорассеяния: кривые изменения размеров липосом и параметра S под действием ФК (10^{-20} - 10^{-3}М) практически полностью идентичны; между ними обнаружена достоверная прямолинейная корреляция (**$r=0,98$; $p=0,0001$**). Таким образом, можно сделать вывод о том, что модуляции в физико-химических свойствах приповерхностных слоёв липидов индуцируют изменения в размерах и форме липосомальных наночастиц.

Согласно литературным источникам [1,2] многие БАВ, в том числе ФК, в разбавленных растворах могут образовывать наноассоциатные комплексы из молекул самого растворённого вещества и воды. Известно, что вблизи гидрофильных поверхностей, в качестве которых могут рассматриваться и наноассоциатные комплексы, и мембраны, образуются слои ориентированной воды, отличающиеся по своим свойствам от основной её массы по электропроводности, плотности и ряду других физико-химических свойств[3]. Сопоставление полученных нами результатов по изменению параметра S и удельной электропроводности растворов ФК, полученных академиком Коноваловым А.И. с сотрудниками [2], показало, что в области СМД существует прямолинейная корреляция между этими характеристиками (**$r=0,738$, $p=0,05$**) что позволяет высказать предположение о том, что именно наноассоциатные комплексы ФК ответственны за его эффект в СМД.

MECHANISM OF SYNTHETIC ANTIOXIDANT (PHENOSAN POTASSIUM SALT) EFFECT IN ULTRA LOW CONCENTRATIONS ON SURFACE LIPID AREAS OF PLASMATIC MEMBRANE.

Palmina N.P., Chasovskaya T.E., Binyukov V.I., Plaschina I.G.

Emanuel Institute Biochemical Physics RAS npalm@sky.chph.ras.ru

1. Рыжкина И. С., Муртазина Л. И., Киселева Ю. В., Коновалов А. И. // ДОКЛАДЫ АКАДЕМИИ НАУК, 2009, том 428, № 4, с. 487–491
2. Н.П. Пальмина, Т.Е. Часовская, И.С. Рыжкина, Л.И. Муртазина, А.И. Коновалов // Доклады Академии Наук, 2009, т. 429, №1, С. 128-131
3. Pollack G.H., Figueroa X, Zhao Q.// Int. J. Mol. Sci. 10 (2009) 1419 -1421.