

АКТИВАЦИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ СВЕРХМАЛЫМИ КОНЦЕНТРАЦИЯМИ ФЕНОЗАНА, ПЕРСПЕКТИВНОГО НЕЙРОПРОТЕКТОРА

О.М.Алексеева, Ю.А.Ким¹, А.Н.Голощапов, Е.Б.Бурлакова

Институт Биохимической физики РАН им. Н.М. Эммануэля, 119334 Москва, ул. Косыгина д.4 Россия
E-MAIL:olgavek@yandex.ru;

¹Институт Биофизики клетки РАН, 142290 г. Пущино, ул. Институтская, д.3.

Применение антиоксидантов в качестве терапевтических средств ставит задачу максимально снизить дозу препарата для минимизирования побочных эффектов. Перспективный нейропротектор фенозан [β -4-окси-(3,5-дитретбутил-4-оксифенил) калий пропионат], полученный в ИХФ РАН [1], является сильным антиоксидантом, влияющим на структуру и состав липидной фазы мембран, но для него не показано определенной мишени воздействия. Фенозан – пространственно затрудненный фенол, амфифил, мембранотропное вещество, распределяется во внешней листке липидного бислоя мембран, в больших концентрациях увеличивает толщину бислоя и снижает уровень регулярности мембран [1,2].

Для определения мишени воздействия на клеточном уровне было протестировано действие фенозана на Ca^{2+} -сигнальную систему клеток асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ). При регистрации рассеяния света разбавленной суспензией клеток АКЭ под прямым углом на длине волны 510 нм на спектрофлуориметре Perkin-Elmer-44В было обнаружено, что общий клеточный ответ при активации Ca^{2+} -сигнальной системы добавкой АТФ имеет две фазы изменения объема клетки. В первой фазе активируются метаболитные P2Y рецепторы на плазматической мембране, что приводит к освобождению Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума, а во второй – Ca^{2+} -депо-зависимые каналы также на плазматической мембране; происходит компенсаторный вход внеклеточного Ca^{2+} . Повышение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме ведет к набуханию клеток и пропорциональному изменению интенсивности светорассеяния в суспензии клеток. Фенозан действует на оба типа рецепторов: зависимость величины первого ответа от фенозана имеет доза-зависимый характер; 10^{-5} М ингибирует P2Y рецепторы. Рецепторы компенсаторного входа Ca^{2+} фенозаном активируются. Зависимость второго ответа имеет бимодальный вид, характерный для эффекта веществ [3], действующих в сверхмалых дозах: с двумя максимумами активации и средней доза-зависимой зоной.

THE ACTIONS OF PHENOZAN SUPER LOW CONCENTRATIONS TO THE SURFACE CELLULAR RECEPTORS

Alekseeva O.M., Kim Yu. A.¹, Goloshchapov A. N., Burlakova E.B.

Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina, 4, Moscow, 119334, Russia; ¹Institute of Biophysics of Cell, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia; E-mail: olgavek@yandex.ru

We tested by the light scattering of the dilute suspension of Ehrlich ascetic carcinoma cells the influences of the perspective neuroprotectors – antioxidant phenozan [β -4-oxi-(3,5- ditretbutyl-4-oxiphenil) potassium propionate] (10^{-21} – 10^{-3} M) to the P2Y and Ca^{2+} -depo- dependent receptors.

Литература

1. G.A Nkiforov et al. // Biomed Chemistry. 2005. Vol. 51. P. 413-416.
2. Архипова Г.В., Бурлакова Е.Б., Кривандин А.В., Погорельская И.Л.// Нейрохимия. 1996. Том 13. Стр.128-132.
3. Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Мальцева Е.Л.// Биофизика. 2004. Том 49. № 3. Стр.551-564.