

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ШИРОКОМ ИНТЕРВАЛЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ С МОДЕЛЬНЫМИ И ПРИРОДНЫМИ МЕМБРАНАМИ

**Алексеева О.М., Миль Е.М., Бинюков В.И., Шибряева Л.С., Кременцова А.В., Албантова А.А Голощанов
А.Н., Бурлакова Е.Б.**

ИБХФ им. Н.М.Эмануэля РАН, Россия. 119334 Москва ул. Косыгина, 4. olgavek@yandex.ru

Две группы биологически активных веществ (БАВ) в широком диапазоне концентраций (10^{-21} – 10^{-3} М) были протестированы на модельных и природных мембранах разных уровней организации: от липосомальных мембран из коммерческого индивидуального фосфолипида, до клеточных мембран животного происхождения и целых клеток. Первая группа - синтетический антиоксидант и адаптоген фенозан, и его синтетические производные ИХФАНЫ, а также его метаболит – производное коричной кислоты. Вторая группа: регуляторы роста растений мелафен - меламинавая соль бис(оксиметил)-фосфиновой кислоты и его пиримидиновый аналог пирафен - соль бис(оксиметил)-фосфиновой кислоты 2,4,-триаминопиримидина. Тестируемые вещества в наших исследованиях проявили свойства веществ, которые, как в больших концентрациях (10^{-4} - 10^{-6} М), так и в малых (10^{-13} - 10^{-14} М) и сверхмалых (10^{-17} - 10^{-18} М), способны вызывать у объекта регистрируемые изменения. Для того, чтобы уловить тонкие изменения структуры были применены два подхода. Эксперименты проводились с лабильными, легко меняющими конформацию молекулами - альбумином сыворотки крови (БСА). Для альбуминов известно быстрое изменение конформации за счет специфического строения молекул: перемежающиеся мотивы жестких альфа спиралей и бета-складчатых структур с подвижными петлями. В результате спектральных исследований при измерении тушения триптофановой флуоресценции было установлено, что большие концентрации всех исследуемых значительно тушат флуоресценцию, разрушая структуру молекулы БСА. А малые концентрации ИХФАНов защищают флуоресценцию триптофанилов от тушения водой в прямой зависимости от длины жирнокислотного остатка в молекуле ИХФАНа. Т.е вектор воздействия на объект зависит, как от природы, так и от концентрации БАВ. Во-вторых, применялись определенные приемы, выводящие структуру из состояния равновесия как простейший - старение биомембраны теней эритроцитов, так и специальный термодинамический подход - разная скорость подачи избыточного тепла к объекту – мультисамплярным липосомам, сформированным из димириситоилфосфатидилхолина (ДМФХ). При этом скорость изменения взаимодействий между молекулами будет различаться, что отразилось на термодинамических параметрах плавления ДМФХ в присутствии мелафена. Оказалось, что малые концентрации мелафена способствуют наибольшим изменениям в организации микродоменов ДМФХ. Однако устойчивые структуры теней эритроцитов даже при очень больших концентрациях мелафена не менялись, а ИХФАН-10 разрушил белковые микродомены. Микродомены ДМФХ не только подвергались разрушению в присутствии ИХФАНов, но даже образовывалась собственная фаза микродоменов ИХФАН-С16.

При исследовании воздействия указанных БАВ в широком диапазоне концентраций на функции клеток были выявлены бимодальные зависимости. Причем наиболее уязвимыми оказались как первичные, так и вторичные ответы рецепторов, регулирующих сигнализацию, ионный обмен и, соответственно, объем клеток, морфологию, и сложный процесс вхождения клеток в апоптоз, что было показано методами АСМ и иммунофоретическими исследованиями. Был сделан вывод о необходимости предварительных исследований на модельных объектах, что будет предсказывать (т.к. обнаружена корреляция) и воздействие соответствующих концентраций на клеточном уровне.

В результате работы были подтверждены, представленные ранее в литературе данные о воздействии малых и сверхмалых концентраций БАВ на биологические объекты животного происхождения.

THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES INTERACTION WITH THE MODEL AND NATURAL BIOMEMBRANES

**Alekseeva O.M., Mil E.M., Binyukov V.I., Shibryaeva L.S., Krementsova A.V., Albantova A.A., Goloshapov
A.N., Burlakova E.B.**

N.M.Emmanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Russia, 119334, Moscow, St.
Kosygin, 4. olgavek@yandex.ru