



•Փորձարարական և տեսական հոդվածներ •Экспериментальные и теоретические статьи•
•Experimental and theoretical articles•

Հայաստանի կենսաբ. հանդես, 3(65), 2013

**ՑԱԾԲ ԻՆՏԵՆՍԻՎՈՒԹՅԱՆ ՄԻԼԻՄԵՏՐԱՅԻՆ
ԷԼԵԿՏՐԱՄԱԳՆԵՏԱԿԱՆ ԱԼԻՔՆԵՐՈՎ ՃԱՌԱԳԱՅԹՎԱԾ
ՊՈԼԻՆՈՒՎԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ԵՎ ՈՐՈՇ ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ
ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԿՈՄՊԼԵՔՍԱԳՈՅԱՑՄԱՆ
ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

Ա.Շ. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Երևանի պետական համալսարանի Բջևանի մասնաճյուղ,
sci_ib@ysu.am

Ուսումնասիրվել են ջրի ռեզոնանսային հաճախություններով միլիմետրային ալիքներով ճառագայթված $\text{poly}[d(I-C)](\text{poly}[d(I-C)])$ և $\text{poly}[d(G-C)](\text{poly}[d(G-C)])$ պոլինուկլեոտիդների հետ միտոքսանտրոն և էթիդիումի բրոմիդ կենսաբանական ակտիվ միացությունների կապումը և կոմպլեքսագոյացման հետևանքով համակարգի թերմոդինամիկական պարամետրերի փոփոխությունները: Ստացված արդյունքներից երևում է, որ 64.5 ԳՀց հաճախությամբ ճառագայթելու դեպքում այս միացություններն ավելի ամուրե են կապվում ԴՆԹ-ին, ինչով պայմանավորված է դրանց հակառնոպային ակտիվությունը:

$\text{poly}[d(I-C)](\text{poly}[d(I-C)]) - \text{poly}[d(G-C)](\text{poly}[d(G-C)])$ – միտոքսանտրոն – էթիդիումի բրոմիդ – ջրի ռեզոնանսային հաճախություններ

Исследованы связывание биологически активных соединений – митоксантрона и бромистого этидия с $\text{poly}[d(I-C)].\text{poly}[d(I-C)]$ и $\text{poly}[d(G-C)].\text{poly}[d(G-C)]$, облученных миллиметровыми волнами с резонансными частотами воды, а также изменения термодинамических параметров системы вследствие комплексообразования. Из полученных результатов видно, что при облучении частотой 64.5 ГГц эти соединения связываются с ДНК «прочнее», чем обусловлена их противоопухолевая активность.

$\text{poly}[d(I-C)].\text{poly}[d(I-C)] - \text{poly}[d(G-C)].\text{poly}[d(G-C)]$ – митоксантрон – бромистый этидий – резонансные частоты воды

In present work the binding of biologically active compounds – mitoxantrone and ethidium bromide with $\text{poly}[d(I-C)].\text{poly}[d(I-C)]$ and $\text{poly}[d(G-C)].\text{poly}[d(G-C)]$ irradiated by millimeter waves with water resonant frequencies as well as the changes of thermodynamic parameters of system after complex-formation have been investigated. It is obvious from obtained results that at irradiation by 64.5 GHz frequency these compounds bind to DNA «firmly» by which their anti-tumorous activity is conditioned.

$\text{poly}[d(I-C)].\text{poly}[d(I-C)] - \text{poly}[d(G-C)].\text{poly}[d(G-C)]$ – mitoxantrone – ethidium bromide – water resonant frequencies

Կենսահամակարգերի վրա կարճալիք էլեկտրամագնիսական ալիքների ազդեցության ուսումնասիրությունները վկայում են, որ կախված ճառագայթման հաճախությունից, ցածր (ոչ ջերմային) ինտենսիվության միլիմետրային էլեկտրամագնիսական (ՄԷՄ) ալիքները կարող են խթանել կամ արգելակել կենդանի օրգանիզմում ընթացող տարբեր կենսաքիմիական պրոցեսները [3, 5]:

Աշխատանքում ուսումնասիրվել է ջրի մոնոմոլեկուլային կառուցվածքի տատանումների ռեզոնանսային հաճախականություններով ճառագայթված $\text{poly}[\text{d}(\text{I}-\text{C})](\text{poly}[\text{d}(\text{I}-\text{C})])$ և $\text{poly}[\text{d}(\text{G}-\text{C})](\text{poly}[\text{d}(\text{G}-\text{C})])$ պոլիմոլեկուլոտիդների և միտոքսանտրոն ու էթիդիումի բրոմիդ կենսաբանական ակտիվ միացությունների կապման պրոցեսը և կոմպլեքսագոյացման հետևանքով համակարգի թերմոդինամիկական պարամետրերի փոփոխությունները:

Նյութ և մեթոդ: Աշխատանքում օգտագործվել են կրկնակի պարույրային $\text{poly}[\text{d}(\text{I}-\text{C})](\text{poly}[\text{d}(\text{I}-\text{C})])$ և $\text{poly}[\text{d}(\text{G}-\text{C})](\text{poly}[\text{d}(\text{G}-\text{C})])$ պոլիմոլեկուլոտիդներ (“P.L. Biochemicals”) և միտոքսանտրոն ու էթիդիումի բրոմիդ (“Sigma”): Չափումները կատարվել են 0.1M Տրիս բուֆերում (pH 7.5), 27°C ջերմաստիճանում: Նմուշների կոնցենտրացիան որոշվել է կլանման գործակցի միջոցով ($\text{M}^{-1} \text{ սմ}^{-1}$). $\text{poly}[\text{d}(\text{I}-\text{C})](\text{poly}[\text{d}(\text{I}-\text{C})])$ -ի համար (^{251}P)=6900, $\text{poly}[\text{d}(\text{G}-\text{C})](\text{poly}[\text{d}(\text{G}-\text{C})])$ -ի համար (^{254}P)=7100, միտոքսանտրոնի՝ (665)=20900 և էթիդիումի բրոմիդի համար (480)=5850: Նմուշների ճառագայթումը և սպեկտրոսկոպիկ չափումների ընթացքը մանրամասը նկարագրված է [4]: Ֆյուորեսցենցիայի սպեկտրերը ստացվել են “Perkin Elmer MPF-3” սպեկտրոֆյուորիմետրի միջոցով [2]: Պոլիմոլեկուլոտիդների ջուր-աղային լուծույթները ճառագայթվել են 20, 40, 60 րոպե տևողությամբ 64.5 ԳՀց հաճախությամբ, որը համապատասխանում է ջրի մոնոմոլեկուլային կառուցվածքի տատանումների ռեզոնանսային հաճախության հետ:

Արդյունքներ և քննարկում: Ստացվել են ճառագայթված և 40 ու 60 րոպե ճառագայթված պոլիմոլեկուլոտիդների հետ նշված կենսաբանական ակտիվ միացությունների կոմպլեքսների կլանման և ֆյուորեսցենցիայի սպեկտրերը՝ տեսանելի տիրույթում (որտեղ պոլիմոլեկուլոտիդը չի կլանում) միացությունների տարբեր հարաբերական կոնցենտրացիաների դեպքում: Կլանման սպեկտրերից և ֆյուորեսցենցիայի սպեկտրերից կառուցված կապման իզոթերմերից որոշվել են K և n պարամետրերի արժեքները [2], որտեղից հետևում է, որ միտոքսանտրոն ու էթիդիումի բրոմիդ կենսաբանական ակտիվ միացությունները ճառագայթված և ճառագայթված պոլիմոլեկուլոտիդների հետ փոխազդում են հիմնականում ինտերկալյացիոն մեխանիզմով: Կապման իզոթերմերից որոշված K կապման հաստատունի և կոմպլեքսի թերմոդինամիկական պարամետրերի փոփոխության արժեքները բերված են աղ. 1-ում:

Մեր հաշվարկները ցույց են տալիս, որ կոմպլեքսների թերմոդինամիկական պարամետրերի փոփոխությունը կախված է ճառագայթման տևողությունից և առավելագույնն է 60 րոպե ճառագայթման դեպքում: Այդ պատճառով աղյուսակում բերված են միայն 60 րոպե ճառագայթմանը համապատասխանող արժեքները: Աղ.1-ում բերված պոլի $\text{poly}[\text{d}(\text{G}-\text{C})](\text{poly}[\text{d}(\text{G}-\text{C})])$ պոլիմոլեկուլոտիդի հետ միտոքսանտրոնի և էթիդիում բրոմիդի կապման հետևանքով թերմոդինամիկական պարամետրերի փոփոխության արժեքները թույլ են տալիս պարզաբանել գուանինի ինդոլի ձևափոխելիս կոմպլեքսագոյացման հնարավոր առանձնահատկությունները: Համեմատենք ճառագայթված պոլիմոլեկուլոտիդների հետ միտոքսանտրոն հակառուտոցքային դեղամիջոցի կապման պարամետրերի արժեքները: Աղ. 1-ից հետևում է, որ միտոքսանտրոնը ավելի ամուր կոմպլեքս է առաջացնում $\text{poly}[\text{d}(\text{G}-\text{C})](\text{poly}[\text{d}(\text{G}-\text{C})])$ -ի հետ, չնայած $\text{poly}[\text{d}(\text{I}-\text{C})](\text{poly}[\text{d}(\text{I}-\text{C})])$ -ի դեպքում գույգ մոնոմերային միավորների հետ կապվում են ավելի շատ թվով միտոքսանտրոնի մոլեկուլներ: Ճառագայթված պոլիմոլեկուլոտիդը միտոքսանտրոնի հետ առաջացնում է ավելի կայուն կոմպլեքս (մեծանում է K -ն և թերմոդինամիկական պարամետրերի փոփոխության բացարձակ արժեքները), անփոփոխ n -ի դեպքում: Ուռուցքածին էթիդիում բրոմիդ միացությունը, որը միտոքսանտրոնի նման ԴՆԹ-ի հետ փոխազդում է ինտերկալյացիոն մեխանիզմով, ավելի ամուր կապվելու է առաջացնում $\text{poly}[\text{d}(\text{G}-\text{C})](\text{poly}[\text{d}(\text{G}-\text{C})])$ -ի հետ. Սակայն ինչպես վկայում են աղ.1-ում բերված թերմոդինամիկական պարամետրերի արժեքները ճառագայթման հետևանքով կոմպլեքսի կայունության աճի մեծությունը գտնվում է չափման սխալի սահմաններում: Հետևաբար, ընդհանրացնելով փորձնական տվյալները, կարելի է պնդել, որ գուանին ինդոլի մոդիֆիկացիայի հետևանքով, չնայած ԴՆԹ մոլեկուլի վրա գոյանում են կառուցվածքային անկայուն տեղամասեր “դեֆեկտներ”, միտոքսանտրոնի ու էթիդիում բրոմիդի ԴՆԹ-ի հետ կապման հաստատունները նվազում են. աճում են ԴՆԹ-ի գույգ մոնոմերային միավորների հետ կապված կենսաբանական ակտիվ միացությունների թիվը: ԴՆԹ-ի մոլեկուլը 64.5 ԳՀց հաճախությամբ ճառագայթելիս այդ միացությունները ավելի ամուր են կապվում ԴՆԹ-ի մոնոմերային միավորների հետ, որով և պայմանավորված են նրանց հակառուտոցքային ակտիվությունը:

Աղ.1. Կապման հետևանքով համակարգի թերմոդինամիկական պարամետրերի փոփոխության արժեքները որոշված 27°C ջերմաստիճանում: Ճառագայթման տևողությունը կազմում է 60 րոպե (աղյուսակում բերված արժեքները հանդիսանում է 5-6 չափումների միջինը)

Կոմպլեքսի տեսակը	$K \cdot 10^{-3} M^{-1}$	$-\Delta G$ կկալ/մոլ	$-\Delta H$ կկալ/մոլ	ΔS կկալ/մոլ, Կ	n
Չճառագայթված poly[d(I-C)].poly[d(I-C)]-միտոքսանտրոն	2.1 ± 0.2	7.5 ± 0.2	2.6 ± 0.1	15.0 ± 0.2	2
Ճառագայթված poly[d(I-C)].poly[d(I-C)]-միտոքսանտրոն	3.6 ± 0.2	7.8 ± 0.2	2.8 ± 0.1	15.3 ± 0.2	2
Չճառագայթված poly[d(I-C)].poly[d(I-C)]-էթիլիումի բրոմիդ	2.5 ± 0.2	7.6 ± 0.2	2.6 ± 0.1	15.1 ± 0.2	1.5
Ճառագայթված poly[d(I-C)].poly[d(I-C)]-էթիլիումի բրոմիդ	2.6 ± 0.2	7.6 ± 0.2	2.6 ± 0.1	15.2 ± 0.2	1.5
Չճառագայթված poly[d(G-C)].poly[d(G-C)]-միտոքսանտրոն	13.5 ± 0.2	8.6 ± 0.2	4.1 ± 0.2	17.2 ± 0.2	2.5
Ճառագայթված poly[d(G-C)].poly[d(G-C)]-միտոքսանտրոն	15.1 ± 0.3	8.7 ± 0.2	4.2 ± 0.2	17.6 ± 0.2	2.5
Չճառագայթված poly[d(G-C)].poly[d(G-C)]-էթիլիումի բրոմիդ	7.6 ± 0.2	8.3 ± 0.2	3.1 ± 0.2	16.2 ± 0.2	2
Ճառագայթված poly[d(G-C)].poly[d(G-C)]-էթիլիումի բրոմիդ	7.8 ± 0.2	8.3 ± 0.2	3.1 ± 0.2	16.3 ± 0.2	2

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Քանարյան Գ.Լ., Ղազարյան Ռ.Ս., Թադևոսյան Ա.Ա., Բաբայան Ս.Յու. Միտոքսանտրոն և ամետանտրոն հսկսուռուցքային դեղամիջոցների փոխազդեցությունը ճառագայթված ԴՆԹ-ի հետ: Գիտական հոդվածներ, Վանաձոր, էջ 137-144, 2012:
2. Бабаян Ю.С. Конформационное состояние молекул poly[d(I-C)].poly[d(I-C)] в водных растворах. Мол. биология, 25, 1, с. 388-395, 1991.
3. Калантарян В.П., Бабаян Ю.С., Нерсисян Л.Э., Гаробян Д.В. Влияние миллиметрового излучения на ДНК опухолевой клетки *in vivo*. Биомедицинская радиоэлектроника, 12, с. 12-16, 2010.
4. Kalantaryan V.P., Babayan Yu.S., Gevorgyan E.S. Influence of low intensity coherent electromagnetic millimeter radiation on aqua solution of DNA. Prog. Electromag. Res. Let., 13, p. 1-9, 2010.
5. Tadevosyan A.A., Ghazaryan R.S., Kanaryan G.A., Babayan Yu.S. In vivo influence of non-thermal coherent millimeter electromagnetic wave radiation on DNA of tumor tissue. Molecular and cellular biology, 3, p. 193-196, 2012.

Ստացվել է 09.04.2013