

ВЛИЯНИЕ СУЛЬФОРАФАНА НА СТРУКТУРУ И СВОЙСТВА БИОМИМЕТИЧЕСКИХ МЕМБРАН

М. В. Науменко^{1,2}, Э. Б. Душанов^{1,3}, Н. А. Дрожжин^{1,3}, Ю. Е. Горшкова^{1,2*}

¹Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

²Институт физики, Казанский федеральный университет, Казань, Россия

³Государственный университет «Дубна», Дубна, Россия

*E-mail: Yulia.Gorshkova@jinr.ru

Липосомальные системы доставки лекарственных веществ активно исследуются в современной фармацевтике благодаря своей способности обеспечивать контролируемую доставку биологически активных соединений. Одним из перспективных природных соединений, обладающих противоопухолевой и антибактериальной активностью, является сульфорафан (СФН) — изотиоцианат, выделяемый из растений семейства крестоцветных, таких как брокколи, цветная капуста и кольраби. СФН проявляет многофакторное действие: он подавляет активность ферментов, способствующих развитию рака, активирует защитные механизмы клеток и усиливает эффективность других противораковых препаратов.

Однако до сих пор остаются малоизученными механизмы взаимодействия СФН с клеточными мембранами, что имеет ключевое значение для понимания его транспорта, накопления и биологической активности. В данной работе исследовано влияние двух форм сульфорафана — природного (водный экстракт брокколи, СФН1) и синтетического (1-изотиоцианато-4-(метилсульфинил)бутан, СФН2) — на структурные характеристики однослойных фосфолипидных везикул на основе 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (ДМФХ) как с добавлением холестерина (Хол), так и без него, используемых в качестве модельных систем клеточных мембран.

Структурные изменения однослойных везикул (ОСВ) ДМФХ и ДМФХ/Хол при добавлении природного и синтетического сульфорафана были изучены методами малоуглового нейтронного рассеяния (МУРН) на спектрометре ЮМО и малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР) на установке XEUSS 3.0 при температуре 37°C. Определено, что добавление сульфорафана к ОСВ ДМФХ и ДМФХ/Хол (до 19 вес.% холестерина) не влияет на толщину липидного бислоя ($T = 38.6 \pm 2.8 \text{ \AA}$ для ДМФХ), однако приводит к увеличению внутреннего диаметра везикул. Так, например, средние радиусы везикул составляют 211.8 ± 1.2 , 209.9 ± 1.2 , 216.8 ± 0.4 , $220.5 \pm 1.0 \text{ \AA}$ для чистого липида, липида с СФН1 и липида с СФН2 (ДМФХ/СФН2 = 50/1 и 10/1), соответственно. Установлено, что увеличение концентрации СФН приводит к слиянию везикул, о чем свидетельствует появление дифракционного пика при $q = 0, 12 \text{ nm}^{-1}$, соответствующего среднему расстоянию между соседними бислоями порядка $53.8 \text{ \AA}$.

Следует предположить, что малый размер молекулы СФН позволяет ей легко диффундировать через бислой и проникать внутрь липосомы. В пользу этой гипотезы свидетельствуют и данные, полученные методом молекулярной динамики (МД). Расчёт плотности распределения молекул показал, что СФН в системе липид/СФН = 100/1 по массе (392 молекул ДМФХ, 16 молекул СФН и 19600 молекул воды) преимущественно располагается вне липидного бислоя и оказывает минимальное влияние на толщину липидного бислоя, которая составляет $36.9 \text{ \AA}$ между группами PCN гидрофильной головы липидных молекул, в то время как для ДМФХ эта величина равна $36.6 \text{ \AA}$, что хорошо согласуется с данными, полученными методом малоуглового рассеяния.

В то же время, добавление сульфорафана индуцирует конформационные изменения как в гидрофильной, так и в гидрофобной областях липидных молекул, о чем свидетельствуют данные ИК-спектроскопии. Для ДМФХ при добавлении сульфорафана (ДМФХ/СФН = 10/1 и 50/1) наблюдаются изменения в двух основных областях ИК-спектров: в области цепей жирных кислот ($2800\text{--}3000\text{ см}^{-1}$) и в области фосфатных групп ($900\text{--}1300\text{ см}^{-1}$). В области фосфатных групп наблюдалось сужение асимметричной полосы PO_2 и расширение симметричной полосы PO_2 . В области углеводородных цепей наблюдалось расширение полосы симметричных растягивающихся полос CH_2 , симметричных CH_3 и сужение полос асимметричных растягивающихся CH_3 . При этом широкоугольная мода рентгеновского рассеяния указывает на незначительное уменьшение расстояния между углеводородными хвостами: $4.42\text{ \AA}$ для чистого ДМФХ и $4.21\text{ \AA}$ для ДМФХ с добавлением СФН.

Полученные результаты позволяют предположить, что сульфорафан может модулировать физико-химические свойства липидных мембран, что открывает возможности для его применения в составе липосомальных систем доставки лекарств. Эти данные важны для разработки новых комбинированных препаратов, повышающих, на пример, эффективность противоопухолевой терапии за счёт улучшенной адресной доставки и усиления действия химиотерапевтических агентов.