ЦИТОЛОГИЯ, 2019, том 61, № 3, с. 247–256

УДК 577.352.26

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АМИЛОИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ МОДЕЛЬНЫХ ЛИПИДНЫХ МЕМБРАН ПОЛИФЕНОЛАМИ

© 2019 г. С. С. Ефимова[1, *], О. С. Остроумова[1]

[1]*Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064, Россия*

**E-mail: efimova@incras.ru*

Поступила в редакцию 05.11.2018 г.
После доработки 06.12.2018 г.
Принята к публикации 10.12.2018 г.

Работа посвящена изучению процессов формирования и функционирования амилоидогенными пептидами ионных каналов, патологическая агрегация и накопление которых является причиной различных нейродегенеративных расстройств. Исследовано влияние растительных полифенолов флоретина, бутеина, ресвератрола, изоликуритигенина, 4'-гидроксихалкона и кардамонина на порообразующую активность фрагмента 25-35 β-амилоидного пептида в бислойных липидных мембранах из пальмитоилфосфохолина. Показано, что введение в мембраноомывающие растворы флоретина, бутеина или изоликуритигенина до концентрации 20 мкМ приводит к росту макроскопического трансмембранного тока, индуцированного пептидом. При этом кардамонин, 4'-гидроксихалкон и ресвератрол не оказывают влияния на активность фрагмента 25-35 β-амилоидного пептида. Сопоставление результатов изучения влияния тестируемых полифенолов на электрические и эластические свойства модельных мембран и порообразующую способность фрагмента 25-35 β-амилоидного пептида позволило сделать вывод об отсутствии связи потенцирующего действия флоретина, бутеина и изоликуритигенина с изменениями физико-химических свойств липидных бислоев. Результаты, полученные с помощью конфокальной флуоресцентной микроскопии, указывают на возможную роль доменной организации липидного бислоя в порообразующей активности амилоидогенного пептида. Результаты электрофизиологических измерений, полученные для α-синуклеина (другого белка, формирующего β-склачатые ион-проницаемые поры), не противоречат предположению о связывании гидроксилированных в 7 положении А-цикла и в 4'-положении В-цикла полифенолов с открытым пропановым фрагментом с β-слоями, образованными амилоидными пептидами.

Ключевые слова: фрагмент 25-35 β-амилоидного пептида, ионные каналы, бутеин, флоретин, липидные бислои, липосомы

DOI: 10.1134/S0041377119030040

Распространенной гипотезой, связывающей нейротоксичность β-амилоидов и их мембранное действие, является предположение о формировании пептидами олигомерных ионных каналов (Arispe et al., 1993a, 1993b; Mirzabekov et al., 1994, 1996; Hirakura et al., 2000; Prangkio et al., 2012). Кольцевые структуры β-амилоидных агрегатов, обнаруженные с помощью атомно-силовой микроскопии, также свидетельствуют в пользу возможности формирования трансмембранных пор (Lin et al., 2001; Lal et al., 2007; Jang et al., 2009). Электрофизиологическими методами показано, что различные фрагменты β-амилоидного пептида способны формировать в модельных липидных мембранах потенциал-независимые ионные каналы преимущественно катионной селективности (Arispe et al., 1993a, 1993b; Mirzabekov et al., 1994, 1996; Hirakura et al., 2000; Quist et al., 2005; Zakharov et al., 2007; Nelson et al., 2007; Demuro et al., 2011). Считается, что наибольшей порообразующей и токсической активностью обладают олигомеры среднего размера, около 3–5 нм (Kayed et al., 2004; Prangkio et al., 2012). Компьютерное моделирование предполагает большое разнообразие каналов, которые могут быть образованы β-структурами (Tofoleanu, Buchete, 2012). Данные молекулярной динамики указывают на формирование подсостояний проводимости каналов за счет изменения степени олигомеризации амилоидных пептидов (Durell et al., 1994). Многообразие размеров таких структур (Lashuel et al., 2003; Kayed et al., 2004; Diociaiuti et al., 2006) может определять много-

Принятые сокращения: $A\beta_{25-35}$ – фрагмент 25-35 β-амилоидного пептида, ПОФХ – 1-пальмитоил-2-олеил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин, ДОФХ – 1,2-диолеил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин, ДПФХ – 1,2-дипальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин, СМ – сфингомиелин из мозга свиней, I_∞ – стационарный трансмембранный ток, индуцированный $A\beta_{25-35}$ или α-синуклеином, $\Delta\varphi_d$ – изменение дипольного потенциала мембран.