

РАЗУПОРЯДОЧИВАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ НА МОДЕЛЬНЫЕ ЛИПИДНЫЕ МЕМБРАНЫ РАЗЛИЧНОЙ ТОЛЩИНЫ

© 2020 г. С. С. Ефимова¹, *, О. С. Остроумова¹

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

*E-mail: efimova@incras.ru

Поступила в редакцию 20.01.2020 г.

После доработки 26.01.2020 г.

Принята к публикации 26.01.2020 г.

В работе исследовано влияние на модельные липидные мембраны малых молекул, относящихся к растительным метаболитам, флоретина, капсаицина, дигитонина, диосгенина и бетулина. Использованы метод оценки проницаемости липидных бислоев, основанный на измерении утечки флуоресцентного маркера (кальцеина) из липосом, и дифференциальная сканирующая микрокалориметрия суспензии везикул. Установлено, что интенсивность высвобождения кальцеина из 1-пальмитоил-2-олеил-*sn*-глицеро-3-фосфохолиновых (ПОФХ) липосом при добавке в суспензию тестируемых соединений при соотношении с липидом 1 : 50 падает в ряду капсаицин > флоретин > бетулин ≈ диосгенин ≈ дигитонин. При этом в случае холестерин- и эргостерин-содержащих ПОФХ-липосом активность убывает в ряду диосгенин ≈ дигитонин > бетулин > капсаицин > флоретин. Показана способность флоретина и капсаицина значительно уменьшать температуру плавления (T_m) как 1,2-дипальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолина (ДПФХ), так и 1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3-фосфохолина (ДСФХ) и 1,2-диарахидоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолина (ДАФХ), а также увеличивать ширину соответствующих плавлению пиков на полувысоте ($T_{1/2}$). Полученные результаты указывают на встраивание этих малых молекул между полярными “головками” фосфохолинов. Установлено, что при увеличении длины насыщенных цепей мембранообразующих липидов (от 16 до 20 углеводородных звеньев) абсолютные величины ΔT_m и $\Delta T_{1/2}$ в случае флоретина уменьшаются, а в присутствии капсаицина увеличиваются. Это может быть результатом различия в локализации флоретина и капсаицина в мембране. Стероидные сапонины слабо влияют на термотропное поведение фосфохолинов: абсолютные величины ΔT_m и $\Delta T_{1/2}$ уменьшаются в ряду ДПФХ, ДСФХ и ДАФХ и возрастают в ряду бетулин, диосгенин, дигитонин. Стероидные сапонины характеризуются более выраженным влиянием на термотропное поведение стерин-фосфолипидной смеси. Полученные результаты согласуются с предположением о высоком сродстве тестируемых сапонинов к стерин-содержащим мембранам.

Ключевые слова: растительные метаболиты, малые молекулы, полифенолы, сапонины, алкалоиды, липидные мембраны, липосомы

DOI: 10.31857/S0041377120040045

Плазматическая мембрана является первичной мишенью действия любых экзогенных соединений на клетку. Влияние многих лекарственных препаратов и цитотоксинов сопровождается изменением барьерной функции плазматической мембраны клеток животных в результате образования ион-проницаемых пор, что, в свою очередь, может приводить к нарушению ионного гомеостаза клеток и последующей их гибели. Широко обсуждается вопрос о возможности предотвращения пагубного действия порообразующих токсинов с помощью дополнительного введения к ним малых молекул, которые могут выступать в роли блокаторов. В то же время,

если речь идет о заболеваниях, индуцированных грибковыми или бактериальными возбудителями, важным направлением является поиск путей увеличения каналообразующей активности антибиотиков нетоксичными малыми молекулами.

В литературе можно обнаружить достаточное количество примеров использования низкомолекулярных регуляторов для модуляции мембранной активности различных антибактериальных пептидов, противогрибковых липопептидов и токсинов (Rokitskaya et al., 2002; Luchian, Mereuta, 2006; Ostroumova et al., 2007a, 2007b, 2010, 2011, 2012a, 2012b, 2014; Asandei et al., 2008; Mereuta et al., 2008, 2011; Efimova et al., 2014; 2016; 2018).

Ряд биологически активных малых молекул, называемых модификаторами мембран, способен при их связывании с липидным бислоем менять эласти-

Принятые сокращения: ДАФХ – 1,2-диарахидоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин; ДПФХ – 1,2-дипальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин; ДСФХ – 1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин; ПОФХ – 1-пальмитоил-2-олеил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин.