

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЛИПИД-ТРАНСПОРТИРУЮЩИЕ БЕЛКИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПЕРЕНОСЧИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Д.Н. Мельникова, Т.В. Овчинникова

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
Москва, Россия

Многие активные вещества, используемые в фармацевтике и косметологии, нуждаются в защитном экранировании от внешней среды. Это может быть достигнуто с помощью систем-носителей, которые включают лиганд-связывающие белки, липосомную или эмульсионную технологию, наночастицы и полимеры. Растущий интерес к области лиганд-связывающих белков обусловлен их доступностью к конструированию с помощью современных генетических методов. Таким образом, эти носители могут быть легко модифицированы, чтобы стать системами, специфически связывающими лиганды с различным терапевтическим действием.

В работе в качестве модельного белка был использован липид-транспортирующий белок чечевицы *Lens culinaris* (Lc-LTP2). В структуре Lc-LTP2 имеется гидрофобная полость, сформированная четырьмя α -спиралями. Lc-LTP2 содержит 8 цистеинов, которые участвуют в образовании дисульфидных мостиков, обеспечивающих стабилизацию структуры.

В качестве природных и имеющих косметическое и /или фармацевтическое применение лигандов для исследования были выбраны α -липовая кислота, которая широко используется в качестве рацемического лекарственного средства от боли и парестезии, связанных с диабетической полинейропатией, N-пальмитоилсфингомиелин и N-(гексадеканоил)- β -D-галактозилсфингозин, а также сфингозин-1-фосфат, являющийся активным фармацевтическим ингредиентом для гиперпролиферативных заболеваний кожи, L-трео-сфингозин, имеющий потенциальные варианты лечения агрессивных лимфом, кроме это дексаметазон, который широко используется в качестве противовоспалительного лекарственного средства.

На основе метода флуоресцентной спектроскопии было показано влияние присутствия в растворе лигандов на связывание Lc-LTP2 с флуоресцентным зондом – 2-п-толуидинилнафталин-6-сульфоновой кислотой. Способность Lc-LTP2 связывать данные лиганды исследовали в условиях, приближенных к физиологическим (pH 7,4), а также в условиях, имитирующих желудочный сок (pH 2,5). Зависимость связывания от температуры осуществлялась при следующих значениях: 20 °C, 40 °C, 60 °C, 90 °C и 20 °C после охлаждения. Было показано, что константы связывания Lc-LTP2 с α -липовой кислотой, сфингозин-1-фосфатом и треосфингозином равны 3,6 μ M, 2,9 μ M и 2,8 μ M, соответственно. Однако дексаметазон, N-(гексадеканоил)- β -D-галактозилсфингозин и N-пальмитоилсфингомиелин не образуют комплексов с Lc-LTP2. Значительной разницы в значениях констант связывания при различных pH не было обнаружено. В случаях α -липовой кислоты, L-трео-сфингозина и сфингозин-1-фосфата при температурах от 40 °C до 90 °C данные показывают «синий сдвиг» спектров флуоресценции и резкое падение интенсивности сигнала. Интересно отметить, что способность Lc-LTP2 связывать эти лиганды была почти полностью восстановлена после охлаждения образца до 20 °C.

Данное исследование является предпосылкой для дальнейшей работы, направленной на разработку систем для LTP-опосредованного транспорта и контролируемого высвобождения низкомолекулярных лекарств.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 197400150).