

МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СУЛЬФОРАФАНА СЛИПИДНЫМИ МЕМБРАНАМИ DMPC

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

¹Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна, Россия, mnaumenko@jinr.ru;

²Институт физики, Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия;

³Государственный университет «Дубна», г. Дубна, Россия

Сульфорафан (SFN) — фитохимическое соединение, содержащееся в крестоцветных растениях семейства капустных, которое активно изучается из-за его высокоэффективных противораковых и антибактериальных свойств. Ключевым фактором, определяющим эффективность многих противораковых агентов, является их характер взаимодействия с клеточными мембранами. Однако гетерогенный состав и структурная сложность нативных биомембран создают существенные препятствия для анализа взаимодействия на молекулярном уровне. В связи с этим широко используются модельные липидные мембраны. Поскольку влияние SFN на структуру клеточных мембран до сих пор остается неизученным, было проведено исследование его взаимодействия с модельными липидными мембранами с помощью вычислительных (MD) и экспериментальных (SAXS, FTIR, DSC, DLS) методов.

Изучена система сульфорафана (1-изотиоцианато-4-(метилсульфинил)бутан) с однослойными везикулами DMPC (1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин) при соотношении липид/сульфорафан = 50/1 и 100/1. Для построения молекулярной системы DMPC/SFN/вода в рамках метода MD был использован пакет Charmm-GUI v1.9. Результаты MD-моделирования показали, что при $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ толщина липидного бислоя при добавлении SFN не изменяется и составляет $36,4\text{ \AA}$, при этом площадь, приходящая на липид, уменьшается с $61,99\text{ \AA}^2$ до $59,01\text{ \AA}^2$ для системы 50/1. Это согласуется с данными SAXS, полученных для однослойных липосом DMPC. Моделирование кривых малоуглового рассеяния показало, что толщина бислоя также не изменяется и составляет $\sim 38\text{ \AA}$. Расчёт плотности распределения молекул показал, что молекулы SFN локализуются в подобласти гидрофильной группы мембраны на уровне 10 \AA от центра липидного бислоя и взаимодействуют с оксидной группой C=O ацильных цепей sn-1 и sn-2. Анализ расчетов параметра порядка ацильных цепей в системе DMPC/SFN показал, что молекулы SFN упорядочивают ацильные цепи DMPC в области с 1 по 4 атом углерода, тогда как в области от 5 до 10 атомов наоборот, значения параметра порядка уменьшается по сравнению с чистым DMPC. Данные результаты хорошо согласуются с данными FTIR. Конформационные изменения, индуцированные SFN в бислое DMPC, заметны в областях, чувствительных к состоянию ацильных цепей и полярных головок липидов, а также в области валентных колебаний изотиоцианатной группы ($-\text{N}=\text{C}=\text{S}$) самого сульфорафана.

Совокупность представленных методов свидетельствует о встраивании SFN в липидный бислой DMPC мембраны, изменяя конформацию липидных молекул. Действуя как локальный модулятор упаковки, SFN изменяет жесткость бислоя, что крайне важно для понимания влияния SFN на структуру биологических мембран.