

## Глицерризиновая кислота из корня солодки и её влияние на проницаемость мембран для лекарственных молекул

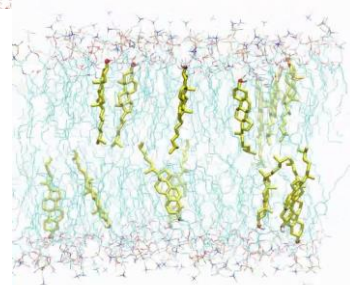
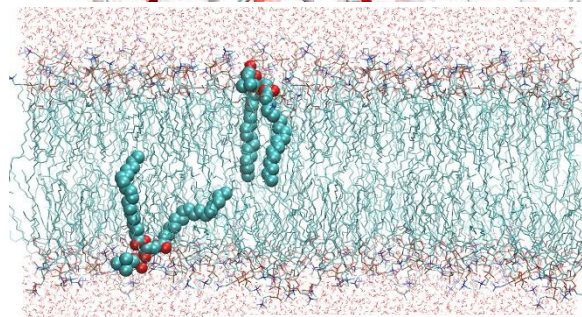
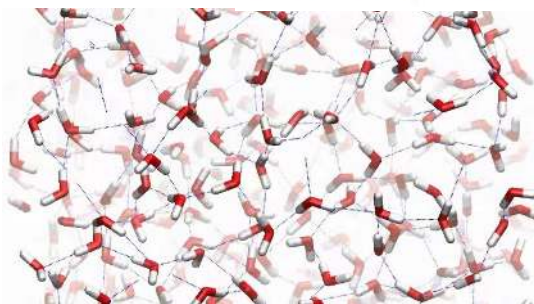
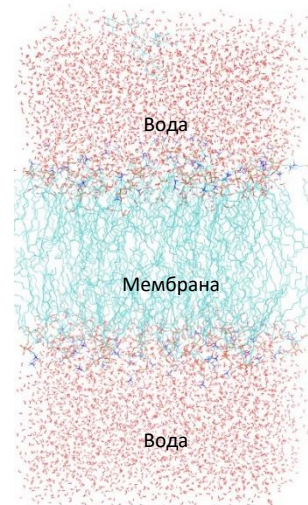
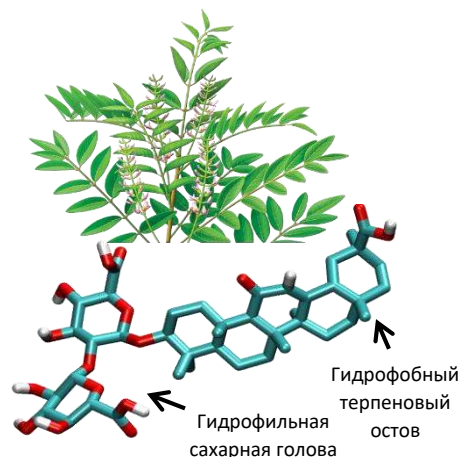
Корень солодки широко известен своим противовоспалительным действием в составе сиропа или леденцов от кашля. Также из него делают лакричные конфеты. Основным действующим веществом в солодке является глицерризиновая кислота (ГК), она же – источник сладкого вкуса лакричных конфет. Часто врачи прописывают пациентам ГК вместе с другими лекарствами как средство, уменьшающее их терапевтическую дозу, а значит и токсичность. Эта способность ГК усиливать действие других лекарственных веществ требует объяснения – каков механизм этого усиления?

Устройство молекулы ГК подсказывает путь к первому объяснению. Молекула ГК амфифильна, у неё есть терпеновый остов - гидрофобный, а также два гидрофильных сахарных кольца, они-то и придают сладкий вкус лакричным конфетам. Таким образом, ГК помогает растворяться в воде гидрофобным лекарственным молекулам. Но после растворения в воде лекарству необходимо попасть внутрь клетки, и клеточная мембрана является барьером к этому проникновению. Согласно экспериментальным данным, ГК обладает способностью влиять на мембраны. Чтобы выяснить, как именно это происходит, было проведено компьютерное моделирование мембраны в окружении воды, глицерризиновой кислоты и лекарственной молекулы нифедипина.

Наша компьютерная модель представляет собой мембрану, окружённую сверху и с низу водой. Рассмотрим сначала подробнее воду.

В молекулярно-динамическом моделировании молекулы воды взаимодействуют друг с другом посредством ван дер Ваальсовских сил, а также электростатического взаимодействия: на кислороде сидит частичный отрицательный заряд, а на водородах – частичный положительный. Благодаря этим зарядам, в модели возникают водородные связи: атом водорода располагается между одноимённо заряженными кислородами разных молекул и экранирует их друг от друга, в результате чего молекулы могут расположиться ближе. Поэтому характерной чертой водородной связи является её линейность. Кроме того, водородные связи очень легко переключаются от одной молекулы к другой. Наличие сетки водородных связей объясняет высокую плотность воды, большую текучесть, а также большую теплоёмкость.

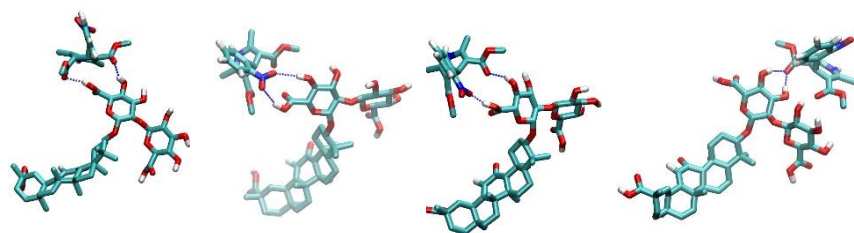
Теперь обратимся к мембране. Модельная мембрана состоит из липидов типа DOPC, содержащих 2 ненасыщенные связи в гидрофобных хвостах – в этих местах хвосты чаще всего изогнуты. Полярная голова липида является гидрофильной (благодаря кислородам, которые на картинке показаны красным цветом), поэтому она обращена к воде. На картинке изображён наш липидный бислой, в верхнем и нижнем его рядах выделено по одной молекуле. Видим, что все гидрофобные хвосты спрятаны от воды – она находится сверху и снизу. Молекулы липидов очень подвижны, легко меняют свою форму и постепенно диффундируют по своему слою.



Также мы сделали модель, в которой в мембране содержится холестерин. Без холестерина не обходится ни одна животная клетка – стандартно, концентрация холестерина составляет около 20%. Холестерин – гидрофобная молекула. Он ориентируется перпендикулярно плоскости мембраны, при этом распрямляются также и липидные хвосты, и в целом, мембрана становится чуть толще.

Далее в модель была добавлена сначала глицирризиновая кислота – в воду вблизи мембраны. Оказалось, что ГК самопроизвольно садится на поверхность мембраны, а затем заходит внутрь. Там ГК располагается «плашмя», параллельно мембране, подгибая под себя хвосты липидов.

Затем в модель была добавлена лекарственная молекула нифедипина, чтобы рассчитать, насколько охотно она проникает сквозь мембрану, и влияет ли на этот процесс наличие глицирризиновой кислоты. Для этого использовался довольно сложный метод umbrella sampling. В результате моделирования оказалось, что в середине мембраны находится высокий потенциальный барьер для прохождения лекарственной молекулы. Но в присутствии ГК барьер значительно понижается и проницаемость мембраны увеличивается. Более того, удалось выяснить, что в середине мембраны нифедипин испытывает недостаток в водородных связях, которые он, хоть и в небольших количествах, но всё же предпочитает образовывать. неполярные липидные хвосты не способны предоставить ему эту возможность. Однако здесь нифедипину на помощь приходит молекула глицирризиновой кислоты, которая образует с ним одну-две водородные связи, чего оказывается достаточно для понижения потенциального барьера. То же самое характерно и для мембраны, содержащей холестерин. Примеры водородных связей между нифедипином и глицирризином показаны на картинках ниже.



Величина проницаемости мембраны для нифедипина удаётся также посчитать, если разбить мембрану на слои, и в каждом вычислить сопротивление к прохождению через него лекарственной молекулы, а затем все сопротивления просуммировать. Оказывается, что основной вклад в сопротивление даёт, действительно, середина мембраны, а при наличии глицирризина сопротивление заметно уменьшается.

Таким образом с помощью компьютерного моделирования мы заглянули внутрь клеточной мембраны и наблюдали за жизнью молекул, их предпочтениями и даже взаимовыручкой - в плане образования водородных связей. Это позволило нам объяснить, как именно глицирризиновая кислота из корня солодки способствует проникновению лекарственной молекулы через клеточную мембрану.

