

ГИДРОЛИЗ ФОСФАТИДИЛБРИВУДИНА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ФЛА₂

Герловский Д.О.¹, Ремеева Е.А.¹, Артемьева Ю.Н.¹, Василевская Е.Д.², Биричевская Л.Л.³, Винтер М.А.³, Зинченко А.И.³, Михайлопуло И.А.¹, Литвинко Н.М.¹

¹Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

³Институт микробиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Исходя из складывающейся ситуации в мире, COVID-19, исследования аналогов природных компонентов нуклеиновых кислот, в частности нуклеозидов, как противовирусных лекарственных препаратов, в настоящее время имеет первостепенное значение [1,2]. Для преодоления наиболее проблемных стадий прохождения барьеров между лекарственным препаратом и его мишенью в организме, были предложены различные стратегии, показавшие высокую терапевтическую эффективность, в том числе стратегия про-лекарств (в частности *pro-tides*), обеспечивающая проникновение молекул через клеточную мембрану [2,3]. Синтез конъюгатов нуклеозидов с другими биомолекулами, среди которых значительный интерес представляют фосфолипиды, может рассматриваться как альтернатива стратегии *pro-tides* при проникновении биологически активного нуклеозида через клеточную мембрану [3]. Первая стадия превращений данных соединений в организме человека заключается в гидролизе молекулы под действием панкреатической фосфолипазы А₂ (ФЛА₂, КФ 3.1.1.4) при пищеварении, либо при активации вблизи опухолевой клетки, где также функционирует упомянутый фермент. Цель настоящей работы – энзиматический синтез и изучение устойчивости фосфатидильного производного противовирусного нуклеозида бривудина (фосфатидилбривудина) к действию пищеварительной ФЛА₂, субстратные свойства которого по отношению к данному ферменту не были ранее описаны. Фосфатидилбривудин был синтезирован энзиматическим методом в лаборатории молекулярной биотехнологии Института микробиологии НАН Беларуси. Установлено, что фосфатидилбривудин в составе мицеллярной фазы, образованной дезоксихолатом, под действием панкреатической ФЛА₂ гидролизует по второму положению глицеринового скелета на 100% за 30 мин. Максимальная скорость гидролиза фосфатидилбривудина (90,8 мкмоль·мин⁻¹·мг⁻¹) выше, чем у исходного природного ФХ сои (90,0 мкмоль·мин⁻¹·мг⁻¹), т.е. липоконъюгат оказался для панкреатической ФЛА₂ более предпочтительным субстратом в составе мицеллярной фазы, сформированной дезоксихолатом натрия. Неферментативный гидролиз фосфатидилбривудина не наблюдался. Полученные результаты обсуждаются в свете существования различных путей преобразования данного конъюгата *in vivo* и требуют дальнейшего изучения других надмолекулярных форм организации синтетических конъюгатов фосфатидной кислоты, в том числе в составе мицеллярной фазы с различным зарядом поверхности раздела фаз липид-вода и в составе ламеллярной фазы, а также в форме препаратов для перорального введения. Работа выполнена при финансовой поддержке Национальной Академии Наук Беларуси (проект #116-12-03-2019).

Библиографические ссылки

1. Mikhailopulo, I.A. New trends in nucleoside biotechnology / I.A. Mikhailopulo, A.I. Miroshnikov // Acta Naturae. 2010. № 2. P. 39–56.
2. Opitz, P. Modified Nucleosides – Molecular markers suitable for small-volume cancer / P. Opitz, O. Herbarth, A. Seidel // Anticancer Res. 2018. № 38. P. 613–619.
3. Synthesis of phospholipid_ribavirin conjugates / I.A. Oleynikova [et al.] // Helv. Chim. Acta. 2013. T. 96, № 3. P. 463–472.