

**УСТОЙЧИВОСТЬ К ЛИПОЛИТИЧЕСКОЙ ДЕГРАДАЦИИ
СИНТЕЗИРОВАННЫХ DE NOVO КОНЬЮГАТОВ
ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛАМИНА С МОДИФИЦИРОВАННЫМИ
КОМПОНЕНТАМИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НОВЫХ ПОКОЛЕНИЙ**

Е.В. Жерносек, Е.Н. Калиниченко, Н.М. Литвинко, С.В. Кучуро, Г.Н. Рахуба

*Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь,
nata@presidium.bas-net.by*

Широко исследуется применение липосом в качестве переносчиков лекарственных веществ для лечения ряда заболеваний [1]. Эффективность транспортировки лекарственных средств в таких липидных контейнерах зависит от устойчивости липосом к воздействию различных факторов внутренней среды организма, таких, как липолитическая активность плазмы крови или клеточной поверхности, обмен или перенос липидов мембраны липосом на компоненты плазмы или клеточных мембран, воздействие липолитических ферментов лизосом в процессе эндоцитоза и др. Ни один из этих возможных процессов детально не изучен.

В данной работе впервые ставится проблема исследования функциональных взаимосвязей и биохимической сопряженности в системе «фосфолипиды ← фосфолипаза A_2 (ФЛА₂) ↔ производные компонентов нуклеиновых кислот» на примере их синтезированных *de novo* (выход 20-25%) химерных конъюгатов (2',3'-дидезоксицитидина (3a) и 2',3'-дидезоксиуридина (3b) с фосфатидилэтанололамином, ФЭА), имеющих фосфолипидный «якорь», необходимый для образования липосомальных «контейнеров» при доставке нуклеотидов с противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами к пораженным болезнью органам и последующего внедрения в клеточную мембрану.

Изучены стабильность и растворимость синтезированных соединений 3a и 3b. Установлено, что соединения стабильны в нейтральной и слабощелочной среде. Не замечено продуктов разложения в растворе хлороформа соединения 3a в течение 3 недель. Однако данные соединения оказываются неустойчивыми в кислой среде. Синтезированные конъюгаты хорошо растворимы в хлороформе, плохо растворимы в воде и метаноле.

Обнаружено, что скорость гидролиза под действием ФЛА₂ яда змеи (20,6 мкг на 1 мл реакционной среды) 2',3'-дидезоксицитидин-5'-монофосфатфосфатидилэтанололамин-фосфорамидата (0,51 мкмоль) составила 0,04 мкмоль·мин⁻¹·мг⁻¹, в то время как ФЭА - в три раза выше (0,11). При этом за один и тот же промежуток времени (3 часа) фермент гидролизует 80% ФЭА и 30% указанного выше конъюгата в составе мицеллярной фазы, сформированной тритоном X-100. При инкубации фермента с 2',3'-дидезоксицитидин-5'-монофосфат-фосфатидилэтанололамин-фосфорамидатом в течение 24 час не приводило к увеличению степени его гидролиза и составило также 30%.

После инкубации в идентичных условиях ФЛА₂ с 2',3'-дидезоксиуридин-5'-монофосфат-фосфатидилэтанололамин-фосфорамидатом с последующей ТСХ продуктов реакции лизоформы этого конъюгата (пятна с $R_f=0,2$) обнаружено не было.

Таким образом, проведение реакции в простой системе, содержащей только фермент – субстрат – кофактор, является удобной биотехнологической моделью для выявления устойчивости к липолитической деградации конъюгатов фосфолипидов с компонентами нуклеиновых кислот при прохождении такой новой лекарственной формы к органу-мишени через биологическое пространство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грегориадис Г. Липосомы в биологических системах. Медицина: М.-1983. - С.36-93.