

УДК 577.32

ИЗУЧЕНИЕ САМОСБОРКИ КОНЬЮГАТОВ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ С ФОСФОЛИПИДОМ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

© 2025 г. В. А. Димитрева^{a, b, *}, И. С. Васкан^a, В. А. Олейников^{a, b}, А. В. Залыгин^{a, b}^aИнститут биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997 Россия^bНациональный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва, 115409 Россия

*E-mail: veronikadimitreva@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.06.2023 г.

После доработки 07.06.2023 г.

Принята к публикации 12.06.2023 г.

Адресная доставка гидрофобных лекарств является актуальной проблемой в фармацевтике. Эти лекарства плохо растворяются в воде, что затрудняет их транспортировку в организме и требует увеличения дозировки, что может привести к побочным эффектам. Циклодекстрины могут помочь решить эту проблему благодаря своей уникальной гидрофобной полости, в которую может быть встроено лекарство, и гидрофильной внешней поверхности, которая обеспечивает растворимость такого комплекса в воде. Липидные производные циклодекстринов в водной среде, за счет гидрофобных взаимодействий липидных фрагментов, образуют мицеллоподобные наночастицы, которые также растворимы в воде и способны встраивать гидрофобные молекулы. Таким образом, использование липидных производных циклодекстринов при создании наночастиц может улучшить биодоступность и фармакокинетические свойства лекарственных средств. В данной статье проведено моделирование самосборки конъюгатов фосфолипида с α -, β - и γ -циклодекстринами в наночастицы используя метод молекулярной динамики, произведенной с помощью пакета GROMACS. В результате расчетов получены модели мицелл-наночастиц в крупнозернистом представлении, установлена конформация молекул в их составе и определен размер мицелл.

Ключевые слова: молекулярная динамика, амфифильность, циклодекстрины, мицеллоподобные наночастицы

DOI: 10.56304/S2079562924050087

ВВЕДЕНИЕ

Доставка гидрофобных лекарств к определенным органам и тканям является одной из основных проблем в создании современных препаратов. Они плохо растворяются в воде и не могут эффективно циркулировать в кровотоке, что снижает их биодоступность и терапевтическую эффективность. Для увеличения эффективности зачастую используется повышенная дозировка, что может привести к большому количеству побочных эффектов. Данная ситуация носит критический характер в случае противораковых антибиотиков, например, таких как паклитаксел или доксорубин [1]. Эти препараты могут оказывать негативное влияние на здоровые ткани, в том числе на сердечно-сосудистую систему организма, поэтому увеличение дозировки может привести к непоправимым последствиям. Несмотря на то, что в современных системах доставки используется метод повышенной проницаемости и удержания (EPR), его не всегда достаточно для снижения цитотоксических свойств препарата [2]. Так-

же стоит отметить, что эффективность данного метода зависит от типа опухоли и индивидуальна для каждого пациента. Использование наночастиц, таких как липосомы и мицеллы, позволяет решить описанные выше проблемы путем создания систем доставки с активным нацеливающим лигандом [3]. Такие системы могут накапливать и высвобождать препарат в определенных тканях, что приводит к значительному увеличению их эффективности.

В данной работе рассмотрен процесс самосборки фосфолипидных производных циклодекстрина. Циклодекстрин (CD) — это кольцевой олигосахарид, который состоит из молекул глюкозы, соединенных между собой α -1,4-гликозидными связями [4]. Молекулы циклодекстринов имеют форму усеченного конуса, гидрофильного снаружи (НО-группы глюкозы), и с гидрофобной полостью внутри, размер которой зависит от количества молекул глюкозы, поэтому циклодекстрины способны включать в качестве “гостя” молекулы различных веществ. Циклодекстрины широко

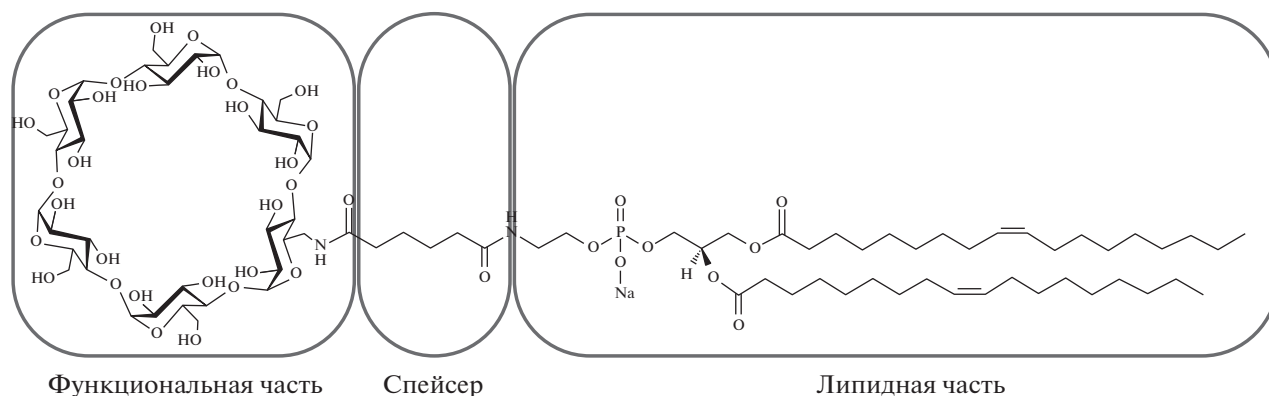


Рис. 1. Структурная формула молекулы α -CD-Ad-DOPE.

используются в фармацевтике и косметической промышленности благодаря своей способности улучшать растворимость и стабильность различных веществ. Липидные производные циклодекстринов являются амфифильными молекулами, благодаря чему они могут в водной среде самоорганизовываться в наноструктуры. Это делает их перспективными в области нанотехнологий и наномедицины, в частности, для создания наночастиц и нанокapsул для доставки лекарств. Благодаря наличию гидрофобной полости возможно увеличить емкость наночастиц, используя ее для связывания с гидрофобными препаратами, что положительно отразится на эффективности их применения [4]. Таким образом, использование циклодекстринов может способствовать повышению эффективности доставки гидрофобных лекарств.

Чтобы получить атомарное представление об исследуемой структуре, использовался метод молекулярной динамики [5]. Главным преимуществом молекулярной динамики является то, что возможно получить информацию о биомолекулярной системе, которая недоступна при использовании экспериментальных методов, в частности, конформацию молекул в наночастице и их динамику. В данной статье рассмотрено моделирование методом молекулярной динамики процесса самосборки конъюгатов циклодекстринов с фосфолипидом в пакете GROMACS [6].

МЕТОДЫ

Объектом изучения в данной статье стали конъюгаты циклодекстринов с фосфолипидом. Соединение с фосфолипидом может способствовать получению наночастиц со структурой, в которой циклодекстрины могут служить инструментом для повышения емкости наночастиц [4]. В работе рассмотрены три вида соединений, на основе α -, β - и γ -циклодекстринов. Отличаются они между собой количеством соединенных зве-

ньев глюкозы: 6, 7 и 8 звеньев соответственно [7]. Структуру изучаемых соединений можно разделить на три части, первой является функциональная часть, в данном случае один из циклодекстринов, далее следует спейсер — часть, которая соединяет “голову” и “хвост”, и липидная часть (рис. 1.) [8, 9].

Моделирование в работе было произведено с помощью метода молекулярной динамики. В работе использован следующий программный комплекс: Avogadro, VMD, PyCGTOOL и GROMACS.

Используя программу Avogadro, были построены полноатомные модели для трех изучаемых молекул (рис. 2а). Молекулы состоят из разного числа атомов: α -CD-Ad-DOPE (Ad это — $(\text{CO})-(\text{CH}_2)_4-(\text{CO})-$, DOPE — это 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine) из 269 атомов, β -CD-Ad-DOPE содержит 290 и γ -CD-Ad-DOPE — 311 атомов. Далее они были преобразованы в крупнозернистые модели с помощью пакета PyCGTOOL (рис. 2б) [10]. Крупнозернистые модели — это модели с некоторым упрощением, заключающемся в том, что 4–5 атомов объединяются в одну группу. Такие модели сохраняют свойства молекул, но при этом значительно сокращают количество частиц, необходимых для моделирования, что в свою очередь уменьшает время вычисления. Объединение атомов производилось на основе силового поля MARTINI [11]. Все получаемые структуры визуализировались с использованием программы VMD.

В данной работе изучалась самосборка конъюгатов циклодекстринов с фосфолипидом. Процесс самосборки и его длительность могут зависеть не только от строения самих соединений, но и от начальных условий. Так, для каждой молекулы созданы различные стартовые структуры. Первой стартовой структурой стала кубическая ячейка с размером сторон в 20 нм, заполненная молекулами в количестве 100 штук, водой, ионами NaCl в концентрации 0.15 моль/л. В качестве второй стартовой

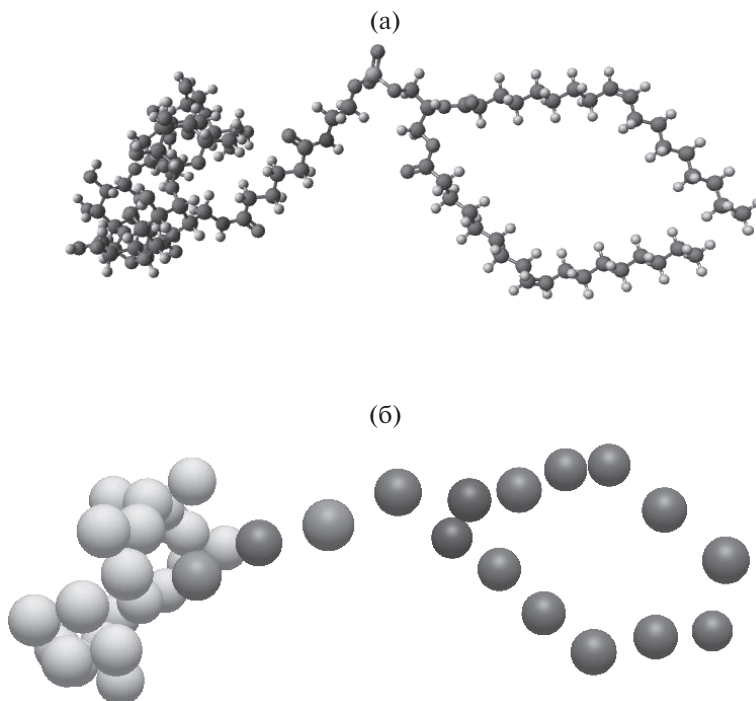


Рис. 2. Модели молекулы α -CD-Ad-DOPE в (а) полноатомном и (б) крупнозернистом представлении.

структуры служило несколько видов бислоев, отличающихся между собой расстоянием между молекулами. Так, для каждого вида молекул было создано по три вида бислоя с межмолекулярным расстоянием в 1.5, 2.0 и 3.0 нм, которые содержали в себе 98 молекул.

Для обеих стартовых структур были произведены следующие шаги: минимизации энергии, уравнивания системы и молекулярная динамика. Систему уравнивали в течение 10 нс при постоянных объеме и давлении, сама молекулярная динамика произведена длительностью 1 мкс.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В стартовой структуре, представляющей собой ячейку с растворителем, хаотично заполненную молекулами, после проведения динамики образовались мицеллоподобные наночастицы для всех трех изучаемых молекул. В случаях, когда стартовой структурой служил бислой, результаты различались. Так, конъюгаты фосфолипидов с α -циклодекстрином сформировали наночастицы из бислоев с расстоянием между молекулами в 2.0 и 3.0 нм. Молекулы β -CD-Ad-DOPE собрались в мицеллы во всех трех видах бислоев. Соединения на основе γ -циклодекстринов успели сформировать наночастицы только из бислоя с межмолекулярным расстоянием в 3.0 нм. Крупнозернистые модели сформировавшихся наночастиц были выделены из получившихся структур (рис. 3).

Наночастицы, полученные из конъюгатов фосфолипида с α -циклодекстрином состоят из 5–18 молекул, для структур из β -CD-Ad-DOPE это число равняется от 8 до 18 молекул и мицеллы из γ -CD-Ad-DOPE – 8–12 молекул. Размер полученных структур составляет от 35 до 65 ангстрем. Можно сделать вывод, что на размер наночастиц влияет то, из каких молекул они состоят. Циклодекстриновые кольца в составе мицелл находятся на поверхности и открыты для связывания с лигандом. Выяснено, что внутри мицеллы образовалось гидрофобное ядро, в которую и может быть помещено лекарственное средство. Анализ полученных структур показал, что молекулы гликолипида в составе мицеллы сгибаются так, что циклодекстриновое кольцо становится ближе к липидной части, но при этом, в большинстве случаев, липидные “хвосты” молекулы не заходят внутрь кольца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе была смоделирована самосборка мицеллоподобных наночастиц из конъюгатов циклодекстринов с фосфолипидом, рассмотрены три вида циклодекстринов: α -, β - и γ -CD. Выяснено, что изучаемые молекулы в водной среде самособираются в мицеллоподобные наночастицы, у которых циклодекстриновые кольца располагаются на поверхности. Выяснено, что мицеллоподобные наночастицы в среднем включают от 5 до 18 молекул. Сделан вывод, что на размер наночастиц

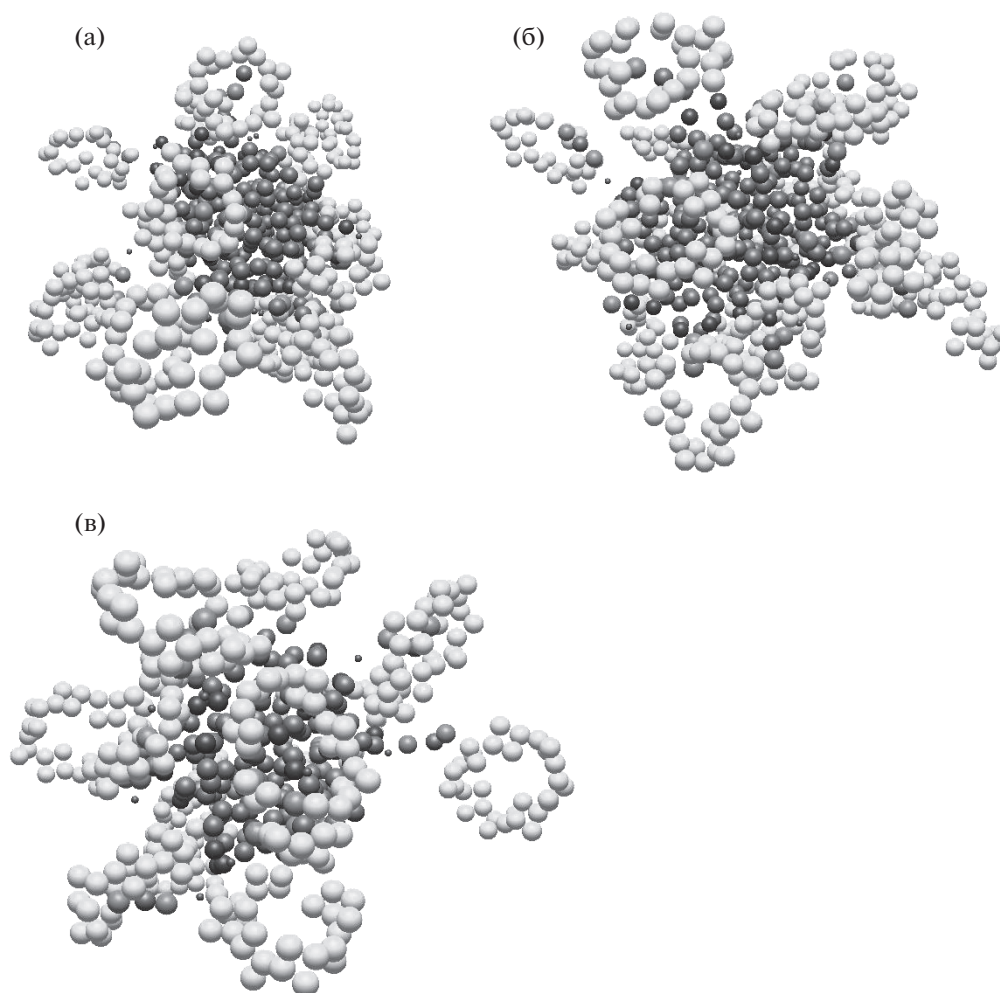


Рис. 3. Модели сформировавшихся мицеллоподобных наночастиц в крупнозернистом представлении. (а) Мицелла, состоящая из α -CD-Ad-DOPE, (б) мицелла, состоящая из β -CD-Ad-DOPE, (в) мицелла, состоящая из γ -CD-Ad-DOPE.

влияет то, из каких молекул она состоит. Размер наночастиц варьируется от 35 до 65 ангстрем. На основе полученных данных подтверждено предположение, что молекулы в мицелле сгибаются так, что циклодекстриновое кольцо становится ближе к липидной части.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда, грант № 23-24-10046.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Tarasova A.R., Vaskan I.S., Zalygin A.V., Troitskaya P.S., Bovin N.V., Oleinikov V.A. // J. Phys.: Conf. Ser. 2021. V. 2058. P. 012003.
2. Adepu S., Ramakrishna S. // Molecules. 2021. V. 26 (19). P. 5905.
3. Zalygin A.V. et al. // ChemistryOpen. 2020. V. 9. P. 641–648.
4. Varan G., Varan C., Erdoğan N., Hincal A.A., Bilensoy E. // Int. J. Pharm. 2017. V. 531 (2). P. 457–469.
5. Zheng L., Alhossary A.A., Kwok C.K., Mu Y. // Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology: ABC of Bioinformatics. 2018. Amsterdam: Elsevier. P. 550–566.
6. Abraham M.J. et al. // SoftwareX. 2015. V. 1–2. P. 19–25.
7. Sandilya A.A., Natarajan U., Priya M.H. // ACS Omega. 2020. V. 5 (40). P. 25655–25667.
8. Blake D.A., Bovin N.V., Bess D., and Henry S.M. // J. Visualized Exp. 2011. V. 54. P. 3289.

9. Ryzhov I.M. et al. // Carbohydr. Res. 2016. V. 435. P. 83–96.
10. Merchant B.A., Madura J.D. // Ann. Rep. Comput. Chem. 2011. V. 7. P. 67–87.
11. Marrink S.J., Risselada H.J., Yefimov S., Tieleman D.P., De Vries A.H. // J. Phys. Chem. B. 2007. V. 111 (27). P. 7812–7824.

Study of Self-Assembly of Cyclodextrin Conjugates with Phospholipid by Molecular Dynamics Method

V. A. Dimitreva^{1, 2, *}, I. S. Vaskan¹, V. A. Oleinikov^{1, 2}, and A. V. Zalygin^{1, 2}

¹Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 117997 Russia

²National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, 115409 Russia

*e-mail: veronikadimitreva@yandex.ru

Received June 2, 2023; revised June 7, 2023; accepted June 12, 2023

Abstract—Targeted delivery of hydrophobic drugs is an urgent problem in pharmaceuticals. These drugs are poorly soluble in water, which makes it difficult to transport them in the body and requires an increase in dosage, which can lead to side effects. Cyclodextrins can help solve this problem due to their unique hydrophobic cavity, into which the drug can be embedded, and the hydrophilic outer surface, which ensures the solubility of such a complex in water. Lipid derivatives of cyclodextrins in an aqueous medium, due to the hydrophobic interactions of lipid fragments, form micelle-like nanoparticles that are also soluble in water and capable of embedding hydrophobic molecules. Thus, the use of lipid derivatives of cyclodextrins in the creation of nanoparticles can improve the bioavailability and pharmacokinetic properties of drugs. This article simulates the self-assembly of phospholipid conjugates with α -, β - and γ -cyclodextrins into nanoparticles using the method of molecular dynamics produced using the GROMACS package. As a result of calculations, models of micelles-nanoparticles in coarse-grained representation were obtained, the conformation of molecules in their composition was established and the size of micelles was determined.

Keywords: molecular dynamics, amphiphilicity, cyclodextrins, micelle-like nanoparticles