

# ЛИПИДНАЯ ИНТЕРДИГИТАЦИЯ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5

Малыхина А. И., Ефимова С.С., Остроумова О.С.

ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

Институт цитологии Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** Фосфодиэстераза 5 (ФДЭ5) расщепляет циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) до 5'-ГМФ и активно экспрессируется в гладкомышечных клетках сосудов и внутренних органов, регулируя сосудистый тонус. Ингибиторы ФДЭ5, силденафил, тадалафил и варденафил, применяются для лечения эректильной дисфункции, легочной гипертензии и заболеваниях мочевыводящих путей, а также рассматривается возможность их применения в качестве терапии при инфаркте, раке, диабете, болезни Альцгеймера и других патологиях. Диффундирующий из эндотелия или нейронов оксид азота активирует гуанилатциклазу, которая превращает ГТФ в цГМФ (рис. 1). При ингибировании ФДЭ5 происходит накопление цГМФ, активация протеинкиназы G, снижение кальция и расслабление мышц. Есть литературные данные, описывающие влияние ингибиторов ФДЭ5 на проницаемость мембран [Li et al., 2014, Pharm. Res.]. Цель работы — исследование механизмов действия ингибиторов ФДЭ5 на мембраны. В работе использованы методы дифференциальной сканирующей микрокалориметрии и молекулярного моделирования.

**Методы.** Гигантские униламеллярные липосомы получали методом электроформации из липидной суспензии, содержащей 5 ммоль димиристоилфосфохолина (ДМФХ), дипальмитоилфосфохолина (ДПФХ), дистеароилфосфохолина (ДСФХ) или диарахидоилфосфохолина (ДАФХ). Ингибиторы ФДЭ5 (силденафил, варденафил, тадалафил) добавляли до молярных соотношениях липид:препарат 100:1–5:1. Липосомы нагревали/охлаждали со скоростью 0,2/0,3 °С·мин<sup>-1</sup>.

Для молекулярного моделирования использовали GROMACS 2023.2 с силовым полем CHARMM36m. Мембраны (120 молекул ДМФХ, ДПФХ или ДСФХ) собирали в CHARMM-GUI с добавлением ингибиторов, параметризованных в CGenFF в соотношении 10:1. После минимизации энергии и уравнивания выполнялась симуляция в течение 100 нс при 25 °С.

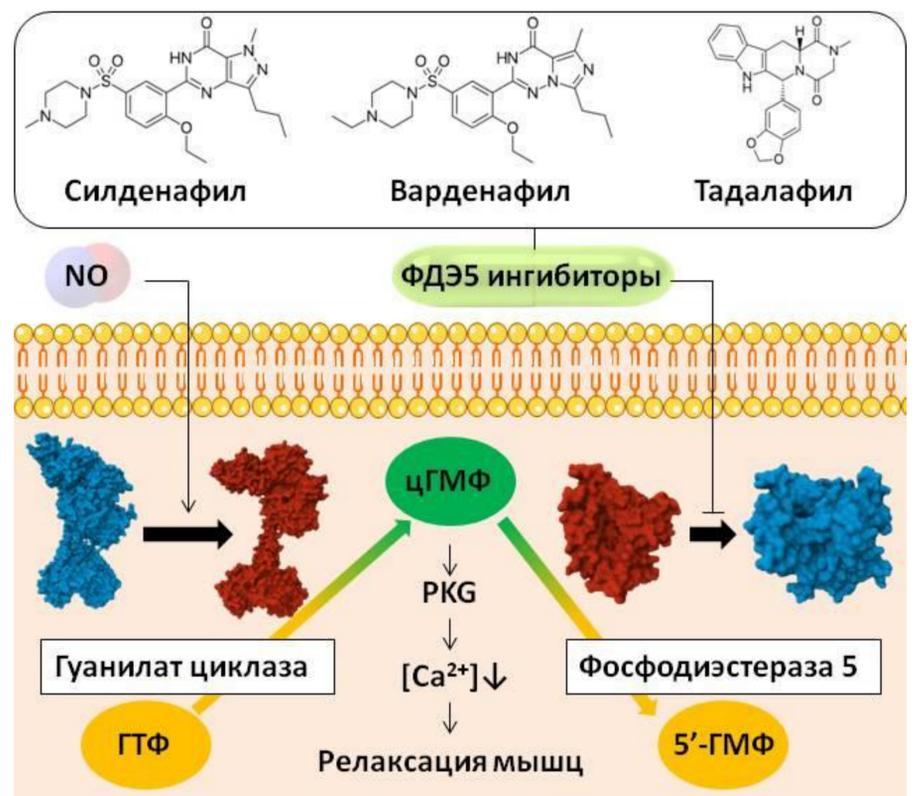
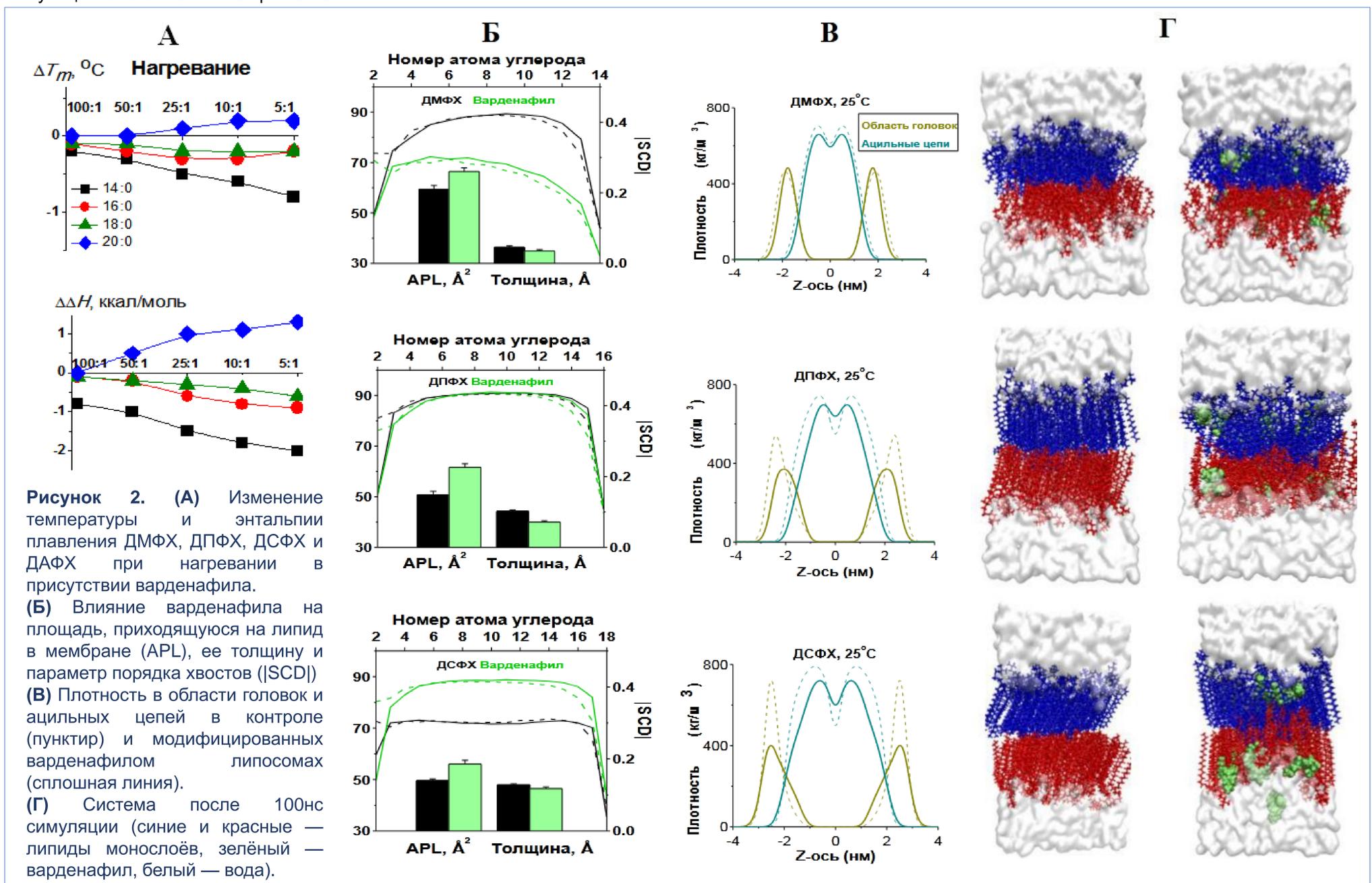


Рисунок 1. Схема, иллюстрирующая механизм действия ингибиторов ФДЭ5



**Рисунок 2.** (А) Изменение температуры и энтальпии плавления ДМФХ, ДПФХ, ДСФХ и ДАФХ при нагревании в присутствии варденафила. (Б) Влияние варденафила на площадь, приходящуюся на липид в мембране (APL), ее толщину и параметр порядка хвостов (|SCD|). (В) Плотность в области головок и ацильных цепей в контроле (пунктир) и модифицированных варденафилем липосомах (сплошная линия). (Г) Система после 100нс симуляции (синие и красные — липиды монослоёв, зелёный — варденафил, белый — вода).

**Результаты.** Силденафил и тадалафил практически не изменяли термотропные характеристики ДПФХ. Для варденафила наблюдалось снижение температуры фазового перехода ( $T_m$ ) при соотношении 25:1, а затем её увеличение при концентрации 5:1, что говорит о возможной интердигитации липидных хвостов. Для подтверждения проведены измерения с липидами, имеющими ацильные цепи разной длины. В мембранах с самыми длинными хвостами (ДАФХ, 20:0) отмечалось увеличение  $\Delta T_m$  и энтальпии фазового перехода, что также указывает на липидную интердигитацию (рис.2А).

Молекулярное моделирование в присутствии варденафила (10:1) показало увеличение площади, приходящейся на липид и уменьшение толщины мембраны во всех системах (рис.2Б-Г). Параметр, характеризующий порядок хвостов, зависел от типа липида: для тонких мембран варденафил снижал порядок, для более толстых — повышал, при этом увеличение плотности в центре мембраны свидетельствовало о формировании интердигитированных структур.

Таким образом, было продемонстрировано, что ингибиторы ФДЭ5 могут влиять на эластические характеристики мембраны, и эффект зависит от липидного состава. Впервые было показано, что данные соединения могут вызывать интердигитацию ацильных цепей мембранных липидов. Представленные результаты могут быть полезны для поиска новых показаний к применению ингибиторов ФДЭ5.