

L-цистеин-серебряный раствор – новый супрамолекулярный ансамбль, построенный из наноразмерных фрактальных кластеров. Перспективы применения в медицине.

Брянцева В. М., Овчинников М. М., Федотова Т. А.

НИЦ ГОУ ВПО Тверская ГМА

Создание новых, эффективных веществ и материалов для медицины является очень сложной задачей. Большие надежды, в этой связи, возлагается на новую науку – супрамолекулярную химию, которая изучает закономерности получения сложных, многоатомных объектов, обладающих специфическими свойствами. Такие объекты подразделяются на два класса: это – супермолекулы, состоящие из небольшого числа взаимодействующих компонентов, и супрамолекулярные ансамбли, или полимолекулярные системы, возникающие, в результате ассоциации неопределенного числа компонентов.[1]. Важнейшая особенность этих молекулярных конструкций состоит в том, что их пространственная структура в значительной степени определяется межмолекулярными взаимодействиями. Супрамолекулярные образования – это не какие-то необычные, редко встречающиеся объекты. В любом живом организме супрамолекулярные структуры играют важнейшую роль в обеспечении его жизнедеятельности. К супермолекулам относятся двойная спираль нуклеиновых кислот, комплексы тело-антитело, структуры типа рецептор-лиганд, фермент-субстратные комплексы, а межклеточные структуры, мембраны, гелевидные образования, липопротеидные частицы и многие другие являются супрамолекулярными ансамблями. Их уникальная особенность состоит в том, что они возникают самопроизвольно, без образования химической связи. Большую роль в образовании перечисленных структур играют гидрофобные эффекты и электростатические взаимодействия, так как многие биологические макромолекулы имеют электрические заряды, возникающие вследствие процессов взаимодействия функциональных групп биомолекул с водным окружением. Супермолекулы, которые образуются за счет кооперативного электростатического связывания противоположно заряженных макромолекул, получили название полиэлектролитных комплексов.

Присутствие в организме разнообразных супрамолекулярных образований связано с необходимостью обеспечить живой системе способность к распознаванию, адаптации и регуляции. Так, например, в липопротеидных частицах нет жесткого ограничения на количество липидов в частице, а при образовании структуры рецептор-лиганд происходит поиск конфигурации для реализации биологической функции (передача сигнала, ферментативный акт).

Природные или искусственные объекты с супрамолекулярной структурой приобретают всё большее значение и при разработке новых биологически активных препаратов для молекулярной генетики, биохимии и медицины. Отметим некоторые из них. Так, обнаружено, что полиэлектролитные комплексы отрицательно заряженных антисмысловых олигонуклеотидов с поликатионами способны проникать через биологические мембраны. На основе этих комплексов разрабатываются невирусные средства доставки генетического материала в ядра клеток.[2].

Природный полиэлектролит хитозан, обладающий антимикробным действием, способностью активировать макрофаги и усиливать пролиферацию фибробластов, образует супрамолекулярные структуры с другими полиэлектролитами, перспективные для медицины. Установлено что хитозан-кератиновые пленки проявляют антибактериальную активность, стимулируют прикрепление и пролиферацию фибробластов и являются хорошим субстратом для клеток млекопитающих. На основе полиэлектролитных комплексов хитозана с гепарином созданы гемосовместимые и тромборезистентные материалы, а в комплексе с глюкозаминогликанами разрабатываются биоинженерные материалы для замены кожных покровов, кровеносных сосудов.[3]. Получен комплекс иона серебра с полиэлектролитной молекулой хитозана, рекомендованный для заживления ран и как бактерицидное средство.

Широко применяется в медицине поливинилпирролидон, как плазмозаменитель дезинтоксикационного действия, ввиду его способности образовывать супрамолекулярные комплексы с токсинами. Так как поливинилпирролидон не является электролитом, движущей силой образования многих его комплексов являются гидрофобные эффекты, которые отражают стремление системы минимизировать число контактов гидрофобных фрагментов взаимодействующих молекул с водным окружением.[4].

Достаточно интенсивно в мире ведутся исследования по разработке раневых покрытий для лечения ожогов и радиационно-термических поражений на основе гелевых композиций поливинилового спирта, структура которых также является супрамолекулярной.[5].

Сравнительно недавно в биохимической лаборатории НИЦ Тверской ГМА была синтезирована новая супрамолекулярная система на основе природной аминокислоты L-цистеина и нитрата серебра. Для её

получения смешивают водные растворы L-цистеина и нитрата серебра, обеспечивая при этом определенный молярный избыток ионов серебра.[6,7]. С помощью современных физико-химических методов были установлен механизм процесса и структура полученного соединения. Оказалось, что полученный продукт имеет структуру супрамолекулярного ансамбля. Рассмотрим модель микроскопической организации этого ансамбля. Согласно модели атомы серебра и серы образуют линейные цепочки типа -серебро-сера-серебро-сера-, причем, обозначенная штрихами связь между серой и серебром является слабой; эти цепочки связываются через ионы серебра в трехмерный физический объект, который называется фрактальным кластером. Словом кластер обозначают совокупность частиц, которая ведет себя целостный физический объект. Фрактальные свойства кластера означают, образно говоря, что его структура имеет очень рыхлый и разветвленный характер, причем эта структура образована очень малым количеством вещества. Кластеры взаимодействуют через ионы серебра и образуют протяженные цепочки кластеров, из которых формируется пространственная сетка. По размеру кластеры относятся к наночастицам и несут положительный электрический заряд, который возникает вследствие участия карбоксильной и аминогрупп L-цистеина в реакциях присоединения и отщепления протона. Связи между кластерами являются слабыми, как и, отмеченные выше, некоторые связи в кластерах. Поэтому образованная структура является супрамолекулярной. Подчеркнем, что в классических полимерах связи между атомами цепи являются ковалентными, а потому достаточно прочными. Существование кластеров было экспериментально подтверждено методом динамического светорассеяния. А цепочки и сетка очень выразительно идентифицируются на электронномикроскопических снимках. Совокупность подсистем в той или иной степени агрегированных кластеров, распределенных в водной среде, был назван L-цистеин-серебряным раствором. Раствор имеет слабоокислую реакцию. Электронный спектр раствора характеризуется полосой поглощения в ближней ультрафиолетовой области, что позволяет контролировать получение продукта.

Чем отличается L-цистеин-серебряный раствор от других супрамолекулярных систем? Во-первых, связанная в цепочки и сетку система фрактальных кластеров имеет чрезвычайно разветвленную структуру, которая может существовать только в растворе, причем сетка обнаруживается при очень малых концентрациях L-цистеин-серебряного раствора, равной 0,005%. Во-вторых, L-цистеин-серебряный раствор не имеет в своем составе полимеров в классическом их значении, и образуется не в результате полимеризации, а вследствие специфической ассоциации низкомолекулярного продукта взаимодействия L-цистеина и иона серебра. В-третьих, ион серебра входит в саму структуру пространственной сетки, и не может без разрушения сетки перейти в раствор, поэтому содержание свободных ионов серебра в растворе чрезвычайно мало. В-четвертых, L-цистеин-серебряный раствор способен к дальнейшему структурированию, например, его можно превратить в гель путем добавления в него электролитов, в состав которых входят определенные анионы. Эффективными гелеобразователями оказались двухзарядные анионы, такие как, сульфат-, вольфрамат-, сульфит-, молибдат-ионы. Отрицательно заряженные анионы играют роль скрепок, соединяющих разные кластеры, что способствует образованию более прочной пространственной сетки. Поэтому, L-цистеин-серебряный раствор является интересной системой для конструирования новых супрамолекулярных соединений, важных для биотехнологии и медицины.

Существует ряд способов изменить заряд кластеров L-цистеин-серебряного раствора. Это можно сделать, добавляя кислоту или щелочь в водную среду, вводя неэлектролиты в раствор, например, этиловый спирт. Так появляется возможность управлять взаимодействием кластеров с заряженными биомолекулами и клетками.

Перспективно применение L-цистеин-серебряного раствора для разработки препаратов с антимикробными свойствами. При этом действие L-цистеин-серебряного раствора может быть обусловлено двумя факторами, один из которых связан с блокированием рецепторов микроорганизма при адсорбции положительно заряженных кластеров на отрицательно заряженных мембранах микроорганизмов, а другой — с антимикробной активностью ионов серебра, которые будут появляться в среде в результате протекания реакций разрушения пространственной сетки.

L-цистеин-серебряный раствор совместим с рассмотренными выше полимерами медицинского назначения, как, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон. Можно ожидать, что в этих композициях полезные свойства составляющих компонентов будут усиливаться и, не исключено, что у композиции появятся новые качества. Многие важные для организма низкомолекулярные вещества, как аминокислоты, углеводы, биоактивные микроэлементы, как, например, цинк, кобальт, марганец, ванадий, медь, никель, селен, фтор, могут быть добавлены в L-цистеин-серебряный раствор, и это открывает возможности для конструирования новых биологически активных композиций.

Было также показано, что можно получить устойчивые композиции геля с липосомами, которые, в свою очередь, могут служить микроконтейнерами для молекул биоактивных веществ, что значительно расширяет возможности применения L-цистеин-серебряного раствора в медицине.

Отметим ещё один важный аспект возможного применения L-цистеин-серебряного раствора. Известно, что опухолевые клетки имеют большой отрицательный заряд по сравнению с нормальными клетками.

Поэтому, агрегаты кластеров с положительным зарядом будут селективно взаимодействовать с опухолевыми клетками, что можно использовать для диагностики и лечения онкологических заболеваний.

Литература

- Ж.-М. Лен. Супрамолекулярная химия. Новосибирск: Наука, 1998.
- В. А. Кабанов. Успехи химии, 74, 5 (2005).
- М. А. Краюхина, Н. А. Самойлова, И. А. Ямсков. Успехи химии, 77, 849 (2009).
- Ю. Э. Кирш. Поли-N-винилпирролидон и другие поли-N-виниламиды. Москва: Наука, 1998.
- Н. Б. Тавакалян, А. Н. Оганесян, Proc. of the Intern. Conf. "New Polimers and Radioprotectors for Biology and Medicine", Yerevan, Republic of Armenia, 8-10 Oktober, 2007, p. 186-188.
- Овчинников М. М., Хижняк С. Д., Пахомов П. М. Сб. "Физико-химия полимеров", Тверь, 2007, т. 13, с. 140-147.
- Овчинников М. М., Хижняк С. Д., Пахомов П. М. Сб. "Физико-химия полимеров", Тверь, 2008, т. 14, с. 186-194.