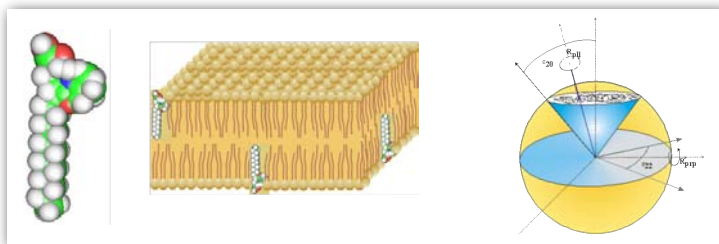


Gróf Pál

## Biológiai és modellmembránok vizsgálata spektroszkópiai módszerekkel

A molekuláris mozgások, kölcsönhatások biofizikai vizsgálata elsősorban olyan spektroszkópiai módszerek alkalmazásával lehetséges, amelyek széles időtartományban teszik lehetővé azok tanulmányozását, spektrális paramétereikben érzékenyek a környezet változására. Az intézetünkben rendelkezésre álló on-line ESR spektrométer lehetővé teszi olyan kérdések megválaszolását, hogy a biológiai és modellmembránok vagy akár fehérjék molekuláris szintű mozgásformái milyen időskálán zajlanak, milyen változások mennek végbe különböző behatásokra. Kapcsolódva az intézet több évtizedes, a modellmembránok tanulmányozásában felhalmozott tapasztalataihoz, felhasználva az UV-sugárzásra vonatkozó, szintén az intézet kollektívája által kidolgozott tudományos eredményeket, humán sejtvonalak membránjainak UV-sugárzás által kiváltott molekuláris hatásait vizsgáltuk [1]. Eredményeink arra utalnak, hogy a sejtmembrán fluiditása az UV-sugárzás hatására csökken: a membrán rigiditása a besugárzási dózis növelésével korrelációban emelkedik. A sejtmembránba inkorporált spinjelölt zsírsavak redukciója a sejtek túlélési rátájával összhangban változik: a gyökredukció sebességi állandója függ a monitorcsoportnak a membránban elfoglalt helyétől a lipidláncok vége felé közeledve a kinetikai állandó csökken.

Különböző összetételű és méretű liposzómák alkalmazásával bakteriális toxinoknak a membránokra gyakorolt hatását vizsgáltuk [2, 3] melynek során kimutattuk, hogy a ciklikus lipodepsziptid-toxinoknak és a membránt felépítő lipideknek a molekuláris kölcsönhatásai igen jelentősen függenek a membrán lipidösszetételétől, az inkorporált telítetlen lipidek, koleszterin arányától. Sikertült megfigyelni azt a jelenséget, hogy ezen toxinok hatására, a lipidösszetételtől függően, egy karakterisztikus hőmérsékleten a membránfluiditás hirtelen megváltozik, ami – eltérően több más csatornaképző toxintól, amiben maga a toxin képez csatornát – a lipidek által képzett csatornák képződésére utal.



*A membránokba inkorporált nitroxid-csoportot tartalmazó spin-jelölt zsírsav (baloldalt) és az EPR technika által meghatározható molekuláris jellemzők (jobb oldalt) sematikus képe*

A fluiditásváltozás két forrásból fakad. Részletes spektrumszimulációkkal kimutattuk, hogy az adott kritikus hőmérsékleten a lipidek rotációs korrelációs ideje, valamint az irányítási pszeudopotenciál is drasztikusan változik. A rotációs korrelációs idő csökken, azaz a lipidek mozgása lassul. A rendparaméter értéke a pszeudopotenciál növekedésének következtében is nő, ami a lipidek molekuláris mozgását kisebb tértartományra korlátozza. A homogén lipidösszetétel megváltoztatásával, pl. koleszterin hozzáadásával, a tapasztalt hirtelen változás csökken. Ez arra utal, hogy a ciklikus lipopepszeptidek, az inhomogén környezetben, már csak kisebb mértékben képesek a lipidmolekulákat csatornába rendezni.

A liposzómák alkalmazása gyógyszerformulálásokra a modellmembrán kutatások élvonalába tartozik. Már korai közlemények alapján is kiderült, hogy a liposzomális formulációk előnyöket kínálhatnak a hagyományos formulációkkal szemben. Az eltérő viselkedés a lipid-hatóanyag kölcsönhatás, illetve a lipidmembránnak a hatóanyagra vonatkozó permeabilitásának/impermeabilitásának a következménye. Különböző hatóanyagokat vizsgáltunk, tanulmányozva a hatóanyagok a membránbeli lokalizációját, a bezárási határfokot, valamint a hatóanyag felszabadulását [5-14].

1. M. Budai, A. Reynaud-Angelin, Z. Szabó, S. Tóth, G. Rontó, E. Sage, P. Gróf (2004) Effect of UVA radiation on membrane fluidity. *JPPB:B* 77, 27-38.
2. Szabo Z, Grof P, Schagina LV, Gurnev PA, Takemoto JY, Matyus E, Blasko K. (2002) Syringotoxin pore formation and inactivation in human red blood cell. *Biochim Biophys Acta.* 1567(1):143-9.
3. Szabo Z, Budai M, Blasko K, Grof P (2004) Molecular dynamics of the cyclic lipopepszeptides' action on model membranes. *BBA-Biomembranes* 1660, 118.
4. Budai M, Szabo Z, Szogyi M, Grof P. (2003) Molecular interactions between DPPC and morphine derivatives: a DSC and EPR study. *Int J Pharm.* 250(1):239-50.
5. Budai, M., Szabó, Zs., Zimmer, A., Szógyi, M. and Gróf, P. (2004) Studies on molecular interactions between nalidixic acid and liposomes. *Int J Pharm* 279 67-79.
6. Voszka I, Szabo Z, Csik G, Maillard P, Grof P. (2005) Interaction of tetraphenylporphyrin derivatives with DPPC-liposomes: an EPR study. *J PPB:B.* May 13;79(2):83.
7. Gróf, P., (2005) Molecular interactions and dynamics in liposome/drug systems... *Cell. Mol. Biol. Lett.* 10, 27,.
8. Béni Szaboles, Marianna Budai, Béla Noszá, Pál Gróf. (2005) Liposomal imatinib: an EPR and DSC study *Cell. Mol. Biol. Lett.* 10, 67.
9. Budai M., R. Pallaghy, Z. Szabó, A. Zimmer, P. Gróf. (2005) Molecular interactions in lomefloxacin-liposome systems *Cell. Mol. Biol. Lett.* 10, 70.
10. Beni S, Budai M, Noszá B, Grof P. (2006) Molecular interactions in imatinib-DPPC liposomes. *Eur J Pharm Sci.* 27, 205-211.
11. Voszka I, Budai M, Szabó Z, Maillard P, Csik G, Gróf P. (2007) Interaction of photosensitizers with liposomes ... *Chem Phys Lipids.* Feb;145(2):63-71.
12. I. Petrikovics, et al (2008) Physico-chemical characterization of stealth liposomes... *Toxicological Sciences Suppl.* 102 473.
13. I. Petrikovics, et al (2008) Sterically stabilized liposomes encapsulating rhodanese for cyanide antagonism P-162. *Toxicological Sciences Suppl.* 102 34.
14. Kaszás N., Budai M., Budai L., Gróf P., Andreas Z., Klebovich I. (2008) Methods to increase the encapsulation efficiency for liposomal drugs. *Acta Pharm. Hung.*, 78 69.