

## Подібність мембранотропних ефектів граміцидину S та кріопротектора поліетиленгліколю

### Similarity of Gramicidin S and Cryoprotectant Polyethylene Glycol Membranotropic Effects

В.С. Калінович, В.П. Берест

*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків*

V.S. Kalinovich, V.P. Berest

*V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine*

Дані мікрохвильової спектроскопії та диференційної сканувальної калориметрії свідчать про схожі мембранотропні ефекти структурно різних лігандів – циклічного антимікробного пептиду граміцидину S (GS) та кріопротектору поліетиленгліколю (ПЕГ) в модельних системах. Клінічний арсенал GS обмежено місцевим застосуванням через його високу гемолітичну дію. Поряд із іншими факторами неспецифічного імунітету GS має високий потенціал у боротьбі з мікробною резистентністю та можливість непрямого терапевтичного використання. Водорозчинний ПЕГ й амфипатичний GS змінюють термодинамічні параметри фазового переходу гель-рідкий кристал у плоских багаточарових ліпідних мембранах у воді; впливають на кооперативність переходу. Як GS, так і ПЕГ знижують гідратацію ліпосом із дипальмітоїлфосфатидилхоліну, проте по-різному змінюють температуру фазових переходів гель-рідкий кристал у модельних ліпідних мембранах.

Метою роботи було встановити молекулярні механізми подібностей та відмінностей ефектів лінійного та циклічного полімерів у біоміметичних ліпідних мембранних системах. Дослідження проведено методом молекулярної динаміки з використанням програмного забезпечення GROMACS за допомогою силового поля CHARMM36. Кристалічну структуру GS (ID PDB: 1TK2\_B) використовували як початкову структуру для моделювання. Системи були повністю гідратовані й містили 97 молекул ліпідів і 3231 молекулу води. Пептид сольватували в прямокутному боксі з мінімальною відстанню 10 Å від пептиду до межі. Було використано модель води TIP3P. Мінімізацію і врівноваження системи виконували протягом 50 000 і 25 000 кроків відповідно. Часовий крок для моделювання становив 2 фс. Траєкторії та координати зберігалися кожні 2 пс для подальшого аналізу.

За сталих тиску й температури проведено моделювання полімер-ліпідних систем. Встановлено, що GS протягом моделювання практично не змінює глибини занурення у ліпідний бішар та орієнтації площини кільця відносно нормалі до поверхні поділу. Низькомолекулярний ПЕГ поводить себе як лінійний полімер, при збільшенні молекулярної маси схильний до утворення внутрішньомолекулярних контактів у водній фазі, при цьому зв'язування з мембраною подібно до циклічних сполук.

Спільні риси мембранотропної дії ПЕГ та GS зумовлені подібним способом вбудовування полімерів у ліпідний бішар та розташування в мембрані, зменшенням гідратації ліпідів та щільності їх пакування. Відмінності в дії двох полімерів обумовлені більшою внутрішньомолекулярною рухливістю ПЕГ.

Recent microwave spectroscopy and differential scanning calorimetry data suggest very similar membranotropic effects of structurally different ligands – cyclic antimicrobial peptide gramicidin S (GS) and cryoprotector polyethyleneglycol (PEG) in model lipid membranes. Even though gramicidin S is among the oldest commercially available antibiotics with proven antibacterial activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria, its clinical potential was limited to topical applications because of its high hemolytic activity. Along with other innate immunity factors, GS has a high potential in fighting threatening microbial resistance and is a good candidate for drug redeployment. The water-soluble PEG and amphipathic GS change thermodynamic parameters of a gel to liquid crystalline phase transitions in planar lipid multilayers in water and affect the cooperativity of the transition. Both GS and PEG decrease the dipalmitoylphosphatidylcholine liposomes hydration, but they differently shift the temperature of the gel to liquid crystalline phase transitions in model lipid membranes.

The aim of the study was to get insight into the mechanisms of these similarities and differences in the effects of linear and cyclic polymers in biomimetic lipid membranes. The molecular dynamics simulation was performed in GROMACS software using the CHARMM36 force field. The crystal structure of GS (PDB ID: 1TK2\_B) was used as a starting structure for simulation. The systems were fully hydrated and contained 97 lipid molecules and 3231 water molecules. The peptide was solvated in a rectangular box with a minimum distance of 10 Å from the peptide to the edge of the box. The TIP3P water model was used. The minimization and equilibration of the system were performed during 50 000 and 25 000 steps, respectively. The time step for molecular dynamics simulations was 2 fs. The trajectories and coordinates were saved every 2 ps for further analysis.

Simulation at constant temperature and pressure of polymer-lipid systems showed that GS does not change significantly the buried depth and orientation of ring plane with respect to the normal to the membrane surface. Low molecular weight PEG relaxes like linear polymer while higher molecular weight PEG, is prone to form intramolecular bonds in the water phase; its binding to membrane resembles that of cyclic polymers.

Common features of membrane effects of PEG and GS are stipulated by the similar partitioning mechanism and orientation in a membrane as well as by hydration decrease. The differences in the membranotropic action of two considered polymers are due to the higher intrinsic mobility of PEG molecule.