

Сборник материалов
научного семинара стипендиатов программ
«Михаил Ломоносов» и «Иммануил Кант»
2017–2018 года

Materialien
zum wissenschaftlichen Seminar
der Stipendiaten der Programme
«Michail Lomonosov» und «Immanuel Kant»
2017/2018

14

Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD)
Германская служба академических обменов

Ministerium für Wissenschaft und Bildung der Russischen Föderation
Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

УДК 050
ББК 94.3
С23

DAAD Германская служба
академических обменов



Министерство науки и высшего
образования Российской Федерации

С23 Сборник материалов научного семинара стипендиатов программ «Михаил Ломоносов» и «Иммануил Кант» 2017–2018 года = Materialien zum wissenschaftlichen Seminar der Stipendiaten der Programme «Michail Lomonosov» und «Immanuel Kant» 2017/2018. №14 (2018) : сборник статей / Германская служба академических обменов (DAAD). – М. : ФЛИНТА, 2018. – 296 с.

ISBN 978-5-9765-3963-1

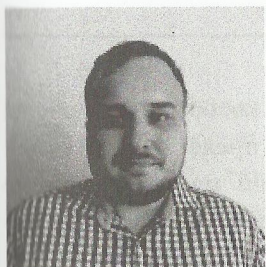
УДК 050
ББК 94.3

ISBN 978-5-9765-3963-1

© Германская служба академических
обменов (DAAD), 2018
© Авторы статей, 2018

Содержание

<i>А. Хёшен</i>	Вступительное слово	8
<i>И.Г. Ганьшин</i>	Вступительное слово	10
<i>А.А. Лебедев, А.В. Ридигер</i>	О новых тенденциях в сфере образования и науки	14
Статьи стипендиатов программы «Михаил Ломоносов»		
<i>И. Шарафутдинов</i>	Борьба с биопленками на имплантах: антибактериальные свойства новых производных 2(5Н)-фуранона	28
<i>Д. Шабанов</i>	Анализ трендов вегетации и их связи с изменением климата на территории Северного Прикаспия в 2001–2016 годы	35
<i>А. Корсаков</i>	Основные результаты сравнительного анализа частоты мертворождений на радиационно-загрязненных территориях Брянской области после Чернобыльской катастрофы (1986 – 2016)	42
<i>А. Торопов</i>	Методы фракционирования форм нахождения радиоактивных элементов в природных водах (на примере радиационно-загрязненных территорий)	52
<i>И. Ходов</i>	Особенности взаимодействия малых молекул лекарственных нестероидных противовоспалительных препаратов с липидными мембранами	61



Илья Ходов,
Х.А. Шайдт, Д.Г. Хустер

*Казанский федеральный университет,
Казань*

*Институт химии растворов им.
Г.А. Крестова РАН, Иваново*

Universität Leipzig

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МАЛЫХ МОЛЕКУЛ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ С ЛИПИДНЫМИ МЕМБРАНАМИ

Проведена регистрация спектров ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ^2H и ^{31}P . Методом двумерной спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера NOESY с вращением под магическим углом получены эффективные скорости кросс-релаксации между отдельными протонами малых молекул и липидных мембран. В результате дальнейшего анализа была впервые получена информация о структурных и динамических характеристиках малых молекул в мембране.

NOESY
малые молекулы

Введение

Биологически активные соединения, которые включены в состав лекарственных средств, как правило, представляют собой молекулы со сравнительно малой молекулярной массой (не более 900 дальтон), которые нацелены на конкретный белок, например фермент, рецептор или кальциевый канал. Часто эти молекулы направляют на протеины с мембраной, которые составляют около трети всех белков в геноме человека. В липидных мембранах присутствуют очень сложные модели взаимодействия с малыми молекулами различной структуры, вызванные основными электростатическими, гидрофобными и ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями, возникающими из-за физических и химических особенностей взаимодействующих молекул. Кроме того, важную роль для взаимодействия между составляющими в двухслойном слое играет образование водородной связи, индуцированные липидами взаимодействия и множество энтропийных вкладов. За последние десятилетия активно развивается ^1H ЯМР спектроскопия, которая позволяет определять особенности строения и межмолекулярных взаимодействий в липидных мембранах и, тем самым, определить профили распределения малых молекул.

На данный момент исследование механизмов и особенностей взаимодействия молекул лекарственных средств является приоритетной задачей. В качестве объектов исследования были выбраны молекулы нестероидных противовоспалительных препаратов, имеющих жаропонижающее и болеутоляющее действие: мефенамовая кислота, флуфенамовая кислота и толфенамовая кислота. Литературный поиск показал, что данные соединения на настоящий момент являются малоизученными и механизм взаимодействия данных молекул с клеточной липидной мембраной до конца не понятен.

Методы

Твердотельная ЯМР спектроскопия является незаменимой для решения задач по определению структуры как мембранных белков [1–4], так и для задач связанных с изучением характеристик самой липидной мембраны [5–8]. В частности, такая важная задача, как взаимодействие малых молекул, природных и синтетических лекарств с мембранами, может быть очень успешно решена методами твердотельного ЯМР [9–11]. Обычно твердотельный ЯМР спектр характеризуются широкими анизотропными линиями. Тем не менее, метод вращения под магическим углом (MAS) может преобразовывать широкие анизотропные сигналы в хорошо разрешенные узкие линии [9]. Для реализации данной методики образец ЯМР помещается в специальном цилиндрическом роторе из немагнитного материала, который ориентирован под углом $54,73^\circ$ по отношению к внешнему магнитному полю и вращается вокруг своей длинной оси с угловой частотой до десятков кГц. [12]. Этот эффект объясняется быстрой аксиально-симметричной переориентацией липидов в мембране с временем корреляции порядка менее 1 нс. Хорошее разрешение ^1H MAS-ЯМР-спектров липидных мембран и их достаточно длительное время спин-решеточной релаксации позволяет получать двумерные спектры NOESY для изучения мембранного связывания, мембранной организации, локализации мембран и мембранную ориентацию внедренных молекул. Двумерные спектры ^1H MAS NOESY были измерены при различных временах смешивания (100 – 600 мс), а также с различным количеством сканирований (8 – 16 сканов) и релаксационной задержкой 3,5 с. Кривые кросс-релаксации NOE были аппроксимированы с целью определения скорости поперечной релаксации (σ_{ij}) согласно

$$A_{ij}(t_m) = (A_{ij}(0)/2)(1 - \exp(-2\sigma_{ij}t_m))\exp(-t_m/T_{ij}). \quad (1)$$

Переменная $A_{ij}(t_m)$ представляет собой величину интегральной интенсивности при времени смешивания t_m , а $A_{ij}(0)$ – величину интегральной интенсивности диагонального сигнала при нулевом времени смешивания. Значение $1/T_{ij}$ определяет

скорость утечки намагниченности за счет механизма спин-решёточной релаксации.

Результаты

Определены особенности взаимодействия малых молекул с различной структурой нестероидных противовоспалительных препаратов с липидными мембранами (РОРС). Молекулярная подвижность мефенамовой, флуфенамовой и толфенамовой кислот, по-видимому, почти полностью ограничена областью углеводородной цепи мембраны. В пределах экспериментальной ошибки не наблюдается перекрестных связей с глицерином и областью головной группы мембраны, за исключением небольшого кросспика с γ -протонами головной группы, указывающими на случайные флуктуации подвижности молекулы. Различные величины скоростей кросс-релаксации указывают на небольшие различия в временах корреляции характеризующих подвижность. С помощью твердотельной ЯМР спектроскопии NOESY MAS определены скорости кросс-релаксации для исследуемых соединений. При анализе полученных величин было выявлено, что среднее положение ограничено областью углеводородной цепи мембраны, независимо от структурных характеристик. Кроме того, на основании широкого распределения значений кросс-релаксации был сделан вывод о том, что малые молекулы исследуемых соединений имеют высокую молекулярную подвижность внутри мембраны. Данные методологические приемы могут использоваться также для исследования других физико-химических реакций, а также для мониторинга и получения новых потенциальных лекарственных средств.

Список литературы

1. Hendrich A.B. Differential interaction of Sophora isoflavonoids with lipid bilayers / Hendrich A.B., Malon R., Pola A., Shirataki Y., Motohashi N., Michalak K. // *European Journal of Pharmaceutical Sciences* – 2002. – Т. 16 – № 3 – С. 201–208.

2. Huster D. Dynamics of lipid chain attached fluorophore 7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl (NBD) in negatively charged membranes determined by NMR spectroscopy / Huster D., Müller P., Arnold K., Herrmann A. // *European Biophysics Journal* – 2003. – Т. 32 – № 1 – С. 47–54.
3. Huster D. Dynamics of membrane penetration of the fluorescent 7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl (NBD) group attached to an acyl chain of phosphatidylcholine / Huster D., Müller P., Arnold K., Herrmann A. // *Biophysical Journal* – 2001. – Т. 80 – № 2 – С. 822–831.
4. Feller S.E. Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy cross-relaxation rates and ethanol distribution across membranes / Feller S.E., Brown C.A., Nizza D.T., Gawrisch K. // *Biophysical Journal* – 2002. – Т. 82 – № 3 – С. 1396–1404.
5. Chen Z.-J. Evaluating spin diffusion in MAS-NOESY spectra of phospholipid multibilayers / Chen Z.-J., Stark R.E. // *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* – 1996. – Т. 7 – № 3 – С. 239–246.
6. Forbes J. Some new developments in solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopic studies of lipids and biological membranes, including the effects of cholesterol in model and natural systems / Forbes J., Bowers J., Shan X., Moran L., Oldfield E., Moscarello M.A. // *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases* – 1988. – Т. 84 – № 11 – С. 3821–3849.
7. Forbes J. High-Field, High-Resolution Proton “Magic-Angle” Sample-Spinning Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic Studies of Gel and Liquid Crystalline Lipid Bilayers and the Effects of Cholesterol / Forbes J., Husted C., Oldfield E. // *Journal of the American Chemical Society* – 1988. – Т. 110 – № 4 – С. 1059–1065.
8. Arora A. Modulation of liposomal membrane fluidity by flavonoids and isoflavonoids / Arora A., Byrem T.M., Nair M.G., Strasburg G.M. // *Archives of Biochemistry and Biophysics* – 2000. – Т. 373 – № 1 – С. 102–109.
9. Wiener M.C. Structure of a fluid dioleoylphosphatidylcholine bilayer

- determined by joint refinement of x-ray and neutron diffraction data.
III. Complete structure / Wiener M.C., White S.H. // *Biophysical Journal* - 1992. - T. 61 - № 2 - C. 434-447.
10. Huster D. NOESY NMR crosspeaks between lipid headgroups and hydrocarbon chains: Spin diffusion or molecular disorder? [20] / Huster D., Gawrisch K. // *Journal of the American Chemical Society* - 1999. - T. 121 - № 9 - C. 1992-1993.
 11. Huster D. Investigation of lipid organization in biological membranes by two-dimensional nuclear Overhauser enhancement spectroscopy / Huster D., Arnold K., Gawrisch K. // *Journal of Physical Chemistry B* - 1999. - T. 103 - № 1 - C. 243-251.
 12. Yau W.-M. The preference of tryptophan for membrane interfaces / Yau W.-M., Wimley W.C., Gawrisch K., White S.H. // *Biochemistry* - 1998. - T. 37 - № 42 - C. 14713-14718.